

# Avances Biomedicina



abril 2016 volumen 5 número 1

<http://erevistas.saber.ula.ve/biomedicina>

**Tabla-3.** Diagnóstico-clínico y microbiológico de los seis pacientes con shock séptico que tuvieron hemocultivos positivos.

Nº	Diagnóstico-clínico-Inicial	Edad	Sexo	Área de hospitalización	Microorganismo aislado	Evolución
1ª	Enfermedad renal aguda	72ª	Mª	Estabilización	<i>Enterococcus faecalis</i>	Fallecida
2ª	Neumonía nosocomial	93ª	Mª	Estabilización	<i>Enterococcus faecium</i>	Fallecida
3ª	Neumonía asociada a ventilación mecánica	21ª	Mª	Observación-Mixta	<i>Staphylococcus aureus</i>	Curada
4ª	Infección del tracto urinario	70ª	Mª	Estabilización	<i>Escherichia coli</i>	Fallecida
5ª	Infección del Tracto Urinario asociado a catéter de hemodiálisis	64ª	Fª	Observación-Mixta	<i>Enterobacter cloacae</i> complejo	Curada
6ª	Infección del tracto urinario	37ª	Fª	Trauma-Shock	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Curada

M: masculino; F: femenino; ITU: infección del tracto Urinario

**Tabla-6.** Características fenotípicas y genéticas de las bacterias Gram-negativas multirresistentes aisladas de pacientes con shock séptico.

Bacilo Gram Negativo (No-cepae)	Detección fenotípica de β-lactamasas				Co-resistencia	Perfil de genes-bla
	SDD	Hodges	Ácido-Borónico	EDTA/SMA		
<i>E. coli</i> (15494.2)	+	NA	NA	NA	AN, CIP	blO <sub>TEM-1</sub> blO <sub>S<sub>HYV-29</sub></sub>
<i>E. cloacae</i> (15625)	+	NA	NA	NA	GTM	blO <sub>TEM-1</sub> blO <sub>S<sub>HYV-29</sub> blO<sub>CTX-M-15</sub></sub>
<i>P. aeruginosa</i> (15830)	-	+	-	+	AMK, GTM, AN, CIP	blO <sub>VIM-2</sub>

EDTA/SMA: ácido etilendiaminotetracético-mercaptopoacético de sodio; NA: no aplicable; AN: ácido nalidixico; CIP: ciprofloxacina; GTM: gentamicina; AMK: amikacina



Depósito Legal: ppi201102ME3935

ISSN: 2477-9369



***Sobre la Portada***

La portada muestra dos tablas del trabajo de Serrano-Urbe y colaboradores publicado en este número y que refleja la situación alarmante que presenta la emergencia del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, en Mérida Venezuela, y donde se evidencia la presencia de bacilos Gram negativos multirresistentes productores de sepsis intrahospitalaria en pacientes adultos.

## Autoridades ULA

**Dr. Mario Bonucci**

*Rector de la Universidad de los Andes*

**Dr. Patricia Rosenzweig Levy**

*Vicerrector Académico*

**Dr. Manuel Aranguren**

*Vicerrector Administrativo*

**Dr. José María Andérez**

*Secretaría*

**Dr. Gerardo Tovitto**

*Decano de la Facultad de Medicina*

**Dra. Siham Salmen Halabi**

*Directora del Instituto de Inmunología Clínica*

## Consejo Editorial

### Director Editorial

**Siham Salmen Halabi**, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

### Editores Adjuntos

**Lisbeth Berrueta Carrillo**, Brigham and Women's Hospital,  
Harvard Medical School, Boston MA, USA

**Guillermo Terán-Ángel**, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

### Comité Editorial

**Daniela Montes-Berrueta**, Salem State University, Massachusetts, USA

**Joselyn Rojas Quintero**, Brigham and Women's Hospital,  
Harvard Medical School, Boston MA, USA

**Luisa Barboza**, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

**Morella Bouchard**, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

**Nubia H Silva**, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

**Rima Bahsas**, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

### Comisión de Arbitraje

**Carmen Mazei de Dávila**, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

**Darrell L Peterson**, Virginia Commonwealth University,  
Richmond, VA, USA

**Diego F Dávila Spinetti †**, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

**Jesús Alfonso Osuna**, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

**José H Donis**, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

**Librado Ortiz-Ortiz**, Hospital General del Centro Médico Nacional,  
México DF, México

### Comité de Redacción y Estilo

**Astrid Cantor**, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

**Javier Salinas**, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

**Juan Carlos Gabaldón**, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

**Victoria Bellorín**, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

**Yelibeth Méndez**, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 3.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista es completamente gratuito

Avances en Biomedicina es el órgano divulgativo oficial del Instituto de Inmunología Clínica – ULA. Esta publicación periódica busca la promoción, difusión y discusión del impacto de los trabajos realizados por los miembros de la comunidad científica regional, nacional e internacional. Pretende además fomentar la actividad científica de difusión de resultados en los investigadores noveles, tanto en el área de pregrado como de postgrado.

Es una revista científica online, con una periodicidad cuatrimestral y cuenta con las siguientes secciones: Revisiones, artículos originales, casos clínicos, cartas al editor, comunicaciones rápidas; y dos secciones destinadas a los investigadores noveles y a los pioneros en los diferentes campos de las ciencias de la medicina, biología y biotecnología. Esta revista cuenta con sistema de arbitraje, llevado a cabo por al menos dos revisores expertos en el área, seleccionados por el Consejo Editorial.

Avances en Biomedicina no se hace responsable del contenido, opiniones, aplicaciones o material que sea suministrado por los autores. Además, se asume que todas las publicaciones recibidas se rigen por las normas de honestidad científica y ética profesional, por lo que la revista no se hace responsable en el caso de que algún autor incurra en la infracción de las mismas.

### Indizada en:

1. Repositorio Institucional de la Universidad de los Andes – SABER-ULA.
2. REVENCYT código: RV A040.
3. National Library of Medicine (NLM) Catalog.
4. ISI-WEB of Science de Thomson Reuters.
5. Emerging Sources Citation Index.
6. Directory of Open Access Journals (DOAJ).
7. Index Copernicus International.
8. Redalyc.
9. Latindex.
10. Inbiomed.
11. REDIB (Red Iberoamericana de Innovación y Conocimiento Científico).
12. DIALNET.
13. Directory of Research Journal Indexing (DRJI).
14. Periódica (base de datos bibliográfica de revistas de ciencias y tecnología).
15. SHERPA/RoMEO.

**VOLUMEN 5, N°1, ABRIL 2016**

**DEPÓSITO LEGAL: PPI201102ME3935**

**ISSN: 2477-9369**

### Red:

Correos electrónicos:

[avanbiomed.idic@ula.ve](mailto:avanbiomed.idic@ula.ve), [avanbiomed.idic@gmail.com](mailto:avanbiomed.idic@gmail.com)

### Acceso online:

<http://erevistas.saber.ula.ve/biomedicina>

<http://www.revencyt.ula.ve>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog>

<http://science.thomsonreuters.com>

<https://doaj.org>

<http://journals.indexcopernicus.com>

<http://www.redalyc.org>

<http://www.latindex.org>

<http://www.imbiomed.com.mx>

<https://www.redib.org>

<https://dialnet.unirioja.es>

<http://www.worldcat.org>

<http://sjournals.net>

<http://www.sherpa.ac.uk/romeo>

### Agradecimiento:

Financiada parcialmente por **FUNDACITE MÉRIDA, CDCHT-ULA.**

### Instituto de Inmunología Clínica:

Dirección: Edificio Luis Pasteur, al lado del Hospital Universitario de los Andes.  
Av. 16 de Septiembre, Sector Campo de Oro. Mérida 5101. Venezuela.

### Copyright:

Derechos reservados. Queda prohibida la reproducción total o parcial de todo el material contenido en la revista sin el consentimiento por escrito de los editores.

## Tabla de contenido

### EDITORIAL

- 1 **Semana mundial de las Inmunodeficiencias Primarias: Del 22 al 26 Abril**  
*Siham Salmen*

### ARTÍCULOS ORIGINALES

- 2-9 **Concentraciones de aminoácidos maternos secundarias al uso de betametasona para la maduración pulmonar fetal**  
*Maternal amino acids concentrations secondary to betamethasone use for fetal lung maturity*  
*Keibis Jiménez-Castillejo, Eduardo Reyna-Villasmil, Duly Torres- Cepeda, Joel Santos-Bolívar, Jorly Mejía-Montilla, Nadia Reyna-Villasmil*
- 10-18 **Punto de corte de la cotinina urinaria y cotinina/creatinina en niños**  
*Cutoff urinary cotinine and cotinine/creatinine in children*  
*Aura Palencia, Gabriela Romero, Mary Vespa, Ana Solórzano, Maritza Vargas.*
- 19-25 **Complicaciones usuales post-drenaje pleural con tubos endotorácico en el trauma torácico no quirúrgico. Revisión del tema**  
*Usual complications after drainage pleural endothoracic tube in chest trauma surgical no. Topic review*  
*Juan C Araujo-Cuauro, Fernando Fernández-Parra, Edwinis Garcia-Fontalvo, Milagros Sánchez*
- 26-37 **Epidemiología y caracterización molecular de bacilos Gram negativos multirresistentes productores de sepsis intrahospitalaria en pacientes adultos**  
*Epidemiology and molecular characterization of multidrug-resistant Gram-negative bacilli producing inhospital sepsis in adult patients*  
*Ronald Serrano-Uribe, Ana Flores-Carrero, Indira Labrador 4, María Araque*

### CASOS CLÍNICOS

- 38-42 **Astroblastoma, reporte de un caso**  
*Astroblastoma, a case report*  
*Luis Andrés Tabares Contreras; Maryem Isabel Seco Meza; Alejandro Gregorio Sabino Fernández; Henry Federico Parra Quintero; Asmiria Arenas de Sotolongo; Frances Stock*
- 43-45 **Divertículo de Meckel perforado por cuerpo extraño**  
*Perforated Meckel's diverticulum by a foreign body*  
*José Prieto-Montaño, Eduardo Reyna-Villasmil, Ismael Suarez-Torres, Anny Cuevas-González*



- 
- 46-49 **Penfigoide ampoloso inducido por vildagliptina**  
*Bullous pemphigoid induced by vildagliptin*  
*Geraldine López-Sánchez, Eduardo Reyna-Villasmi*
- 50-51 **INSTRUCCIONES A LOS AUTORES**
- 52-53 **INSTRUCTIONS FOR AUTHORS**
- 54-55 **ÉTICA DE LAS PUBLICACIONES & DECLARACIÓN DE MALA PRAXIS/ PUBLICATION ETHICS & MALPRACTICE STATEMENT**

## Editorial

### Semana mundial de las Inmunodeficiencias Primarias: Del 22 al 26 Abril

Con el objetivo de aumentar el conocimiento y demandar mayor investigación sobre las Inmunodeficiencias Primarias (IDPs) y en consecuencia mejorar la calidad de vida de los pacientes portadores de IDPs, organizaciones a nivel mundial decidieron decretar la semana de las IDPs del 22 al 26 de Abril. Promoviendo actividades con el fin de concientizar sobre su existencia, estimular su estudio y el desarrollo de investigación en el campo, de esta manera avanzar en el conocimiento de estas patologías tan complejas.

**Qué son las IDPs?** son un grupo de defectos genéticos que causan alteraciones en los mecanismos de defensa tanto innatos como adaptativos, relacionados con: **1)** ausencia de uno o varios de los componentes celulares, tanto linfoides como mieloides, **2)** incapacidad para la comunicación de los componentes de la respuesta inmune, así como también en el reconocimiento de antígenos extraños, propios o modificados e **3)** incapacidad para la activación de los mecanismos efectores, bien sea por dificultad para alcanzar los tejidos afectados; para polarizar la respuesta inmune tanto proinflamatoria como reguladora; o para liberar mediadores encargados de la destrucción de los agentes infecciosos. Este complejo grupo de enfermedades condicionan no solo a una susceptibilidad elevada para sufrir infecciones por diferentes agentes infecciosos, sino también a la alteración de los mecanismos homeostáticos y de vigilancia que evita el desarrollo de enfermedades autoinflamatorias y neoplásicas.

A pesar de que se estima que su frecuencia a nivel mundial es de 1 por cada 1200 nacimientos, actualmente en Venezuela no existe una verdadera casuística nacional ni regional ni estrategias clara para su detección ni para la implementación de terapias adecuadas para su control. Esto es debido en parte a que su estudio requiere de múltiples ensayos, muchos de ellos costosos y de difícil acceso, y como consecuencia pasan desapercibidas, repercutiendo en un subregistro y en el fallecimiento de pacientes por su desconocimiento o a la aparición de complicación irreversibles que pudieron ser prevenidas si el diagnóstico se realizara de manera oportuna.

**Qué hacemos en el Idic-ULA?** con la finalidad de mejorar la calidad de vida de los niños con Inmunodeficiencias Primarias, desde hace varios años desarrollamos una línea de investigación destinada a la detección oportuna de las IDPs, en pacientes pediátricos con infecciones severas y recurrentes. Sin embargo, la fuerte crisis económica por la que atraviesa el país, ha mermado nuestra capacidad de atención y el avance en el conocimiento sobre las IDPs en nuestra región.

Esperamos en un futuro próximo contar con apoyo nacional e internacional con el fin de: 1) Conocer su frecuencia y características, lo que permitirá además proponer políticas de estado para la implementación de programas preventivos, de soporte y terapéuticos a los pacientes y familiares; y 2) La incorporación de profesionales y estudiantes del área biomédica (Red multidisciplinaria) que aseguren la educación, prevención, manejo y pesquisa de estos pacientes

**Agradecimiento.** al equipo multidisciplinario conformado por: Nathaly Araujo, Médico Residente de Pediatría, Guillermo Terán-Angel, Nubia Silva Gutiérrez y Morella Bouchard, miembros del Idic-ULA, al Servicio de Pediatría del IAHULA, en especial a Belkys Rujano, Frances Stock y Magdalena Correa y a los estudiantes de pregrado Victoria Bellorin, Juan Carlos Gabaldon Figueira y Astrid Cantor

**Dra. Siham Salmen**  
Instituto de Inmunología Clínica  
Facultad de Medicina  
Universidad de Los Andes  
Email: [sihamsa@ula.ve](mailto:sihamsa@ula.ve)

**Como citar este artículo:** Salmen S. Semana mundial de las Inmunodeficiencias Primarias: Del 22 al 16 Abril. *Avan Biomed* 2016; 5: 1.



## Concentraciones de aminoácidos maternos secundarias al uso de betametasona para la maduración pulmonar fetal (Maternal amino acids concentrations secondary to betamethasone use for fetal lung maturity)

Keibis Jiménez-Castillejo<sup>1</sup>, Eduardo Reyna-Villasmil<sup>1</sup>✉, Duly Torres- Cepeda<sup>1</sup>, Joel Santos-Bolívar<sup>1</sup>, Jorly Mejía-Montilla<sup>1</sup>, Nadia Reyna-Villasmil<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Ginecología y Obstetricia Hospital Central Dr. "Urquinaona". Maracaibo. Estado Zulia. Venezuela.

Recibido: 24 de Julio de 2015  
Aceptado: 20 de Diciembre de 2015  
Publicación online: 18 de Enero de 2016

[TRABAJO ORIGINAL]

### Resumen (español)

El objetivo de la investigación fue determinar las concentraciones plasmáticas de aminoácidos maternos secundarias al uso de betametasona para la maduración pulmonar fetal. Se realizó una investigación con un diseño tipo cuasi-experimental y una muestra no probabilística intencional de 106 pacientes que acudieron a la Consulta Pe-Natal de Alto Riesgo del Hospital Central "Dr. Urquinaona". A las pacientes seleccionadas se les administró betametasona intramuscular (12 mg) por dos días consecutivos. Se analizaron 9 aminoácidos esenciales (arginina, fenilalanina, histidina, Isoleucina, leucina, lisina, metionina, treonina y valina) y 6 aminoácidos no esenciales (alanina, aspartato, glutamato, glicina, serina, tirosina). Las mediciones se realizaron en tres ocasiones: (A) antes de la administración de la primera dosis; (B) 24 horas después de la segunda inyección; y (C) siete días luego de la administración de la última dosis de betametasona. Se observaron aumentos significativos de los aminoácidos esenciales al momento de la segunda medición ( $p < 0,05$ ) excepto para arginina ( $p = ns$ ). En la tercera medición se observó aumento de todos los aminoácidos esenciales ( $p < 0,05$ ) excepto de histidina ( $p = ns$ ). Con respecto a las concentraciones de aminoácidos no esenciales en la segunda medición, solo se observaron aumentos significativos de alanina, glicina y tirosina ( $p < 0,05$ ). En la tercera medición, se observaron aumentos significativos de alanina, glicina y serina ( $p < 0,05$ ). Se concluye que el uso de betametasona para inducir la maduración pulmonar fetal produce modificaciones significativas en las concentraciones plasmáticas maternas de aminoácidos esenciales y no esenciales.

### Palabras clave (español)

*Betametasona, maduración pulmonar fetal, aminoácidos.*

### Abstract (english)

The objective of research was to determine plasma concentrations of maternal amino acids secondary to betamethasone use for fetal lung maturity. A quasi-experimental type design was done with an intentional non-probabilistic sample of 106 patients who assisted to High Risk Antenatal Consult at Hospital Central "Dr. Urquinaona". Once patients were selected, two intramuscular injections of betamethasone (12 mg) were administered for two consecutive days. Nine essential amino acids (arginine, phenylalanine, histidine, isoleucine, leucine, lysine, methionine, threonine and valine) and 6 non-essentials amino acids (alanine, aspartate, glutamate, glycine, serine and tyrosine) were analyzed. Measurements were done in three occasions: (A) before administration of first dose; (B) 24 hours after second and last injection and (C) seven days later of last dose of betamethasone. There was observer significant higher values of essential amino acids after second dose ( $p < 0.05$ ) except for arginine ( $p = ns$ ). In third measurement there was observed an increase of essential amino acids ( $p < 0.05$ ) except for histidine ( $p = ns$ ). In relation to non-essential amino acid in second measurement, there was found significant increase of

alanine, glycine and tyrosine ( $p < 0.05$ ). In third measurement, there was found a significant rise of alanine, glycine and serine ( $p < 0.05$ ). It is concluded that betamethasone use for induction of fetal lung maturity produced significant modifications in maternal plasma concentrations of essential and non-essential amino acids.

## Keywords (english)

*Betametasone, Lung maturation, amino acids*

## Introducción

La madre debe suministrar glucosa, aminoácidos y ácidos grasos, los cuales son transportados al feto a través de la placenta para apoyar el desarrollo fetal apropiado. La transferencia placentaria de aminoácidos es esencial para el crecimiento fetal y existe una creciente evidencia que los factores maternos, incluyendo el índice de masa corporal, ganancia de peso gestacional, características del estilo de vida (por ejemplo, actividad física y hábito tabáquico) al igual que enfermedades que afectan la placenta, pueden afectar el crecimiento fetal y la resultante del embarazo (1). El perfil de aminoácidos maternos es el principal factor que determina el paso de proteínas al feto. Mientras que la dieta materna juega un papel clave en las concentraciones de aminoácidos maternos, la composición corporal materna y el recambio – metabolismo proteico materno también afectan las concentraciones maternas (2).

El uso de corticosteroides, como la betametasona y la dexametasona (que no son inactivados por la  $11\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa), reduce en forma sustancial la incidencia y severidad del síndrome de dificultad respiratoria, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante y mortalidad en neonatos pretérminos pero tienen un ligero efecto negativo sobre el crecimiento fetal cuando se utilizan esquemas repetidos (3,4). Además, la administración de corticosteroides prenatales puede incrementar el riesgo de desarrollo del síndrome metabólico en la vida adulta, pero el mecanismo subyacente aún no es bien comprendido (5,6).

La administración de dosis farmacológicas de corticosteroides causa alteraciones en el metabolismo proteico. Su uso se ha implicado en la estimulación de la proteólisis y la inhibición de la síntesis de proteínas corporales. Los efectos proteolíticos sobre el músculo esquelético en sujetos no embarazados se demuestran por aumento en la liberación de aminoácidos del tejido muscular (7), de las concentraciones plasmáticas de aminoácidos (8), de la actividad de la dipeptidasa (9) y

de la excreción de 3-metilhistidina muscular (10). La inhibición de la síntesis proteica también ha servido para explicar el estado catabólico inducido por la disminución de la captación de los diferentes aminoácidos posterior al tratamiento con el uso de dosis farmacológicas y por tiempo prolongado (11-14).

Se ha descrito el aumento en las concentraciones plasmáticas de alanina y glutamina solo 24–48 horas después la administración de corticosteroides (15). También se ha demostrado que la infusión de dosis supra-fisiológicas de corticosteroides produce aumento en las concentraciones de fenilalanina, leucina, isoleucina y valina (16). Este aumento de las concentraciones de aminoácidos esenciales puede llevar a incremento de la proteólisis o disminución de la utilización de las proteínas (oxidación y/o síntesis). Este estímulo de la proteólisis puede aumentar la disponibilidad de la alanina tanto de novo como directamente de las proteínas.

Se ha demostrado que los fetos de mujeres tratadas con betametasona muestran un incremento significativo en las concentraciones de glucosa, insulina y ácidos grasos libres acompañado por una disminución significativa de los factores de crecimiento similares a la insulina (17). Sin embargo, existe escasa información sobre las posibles modificaciones en las concentraciones maternas de aminoácidos en pacientes que reciben corticosteroides.

El objetivo de la investigación fue determinar las concentraciones plasmáticas de aminoácidos maternos secundarias al uso de betametasona para la maduración pulmonar fetal.

## Materiales y métodos

La investigación de este estudio fue explicativa, prospectiva y longitudinal con un diseño cuasi-experimental y una muestra no probabilística intencional de 106 pacientes que acudieron a la Consulta Prenatal de Alto Riesgo del Hospital Central "Dr. Urquinaona". El Comité de Ética del hospital aprobó la investigación y se obtuvo el consentimiento informado de todas las pacientes.

**Selección de pacientes:** Se incluyeron embarazadas entre 18 y 40 años de edad, con embarazos de 24 a 34 semanas de gestación, y embarazos de alto riesgo (por ejemplo, cirugías uterinas previas, tumoraciones uterinas) que ameritaron la administración de betametasona para la inducción de la maduración pulmonar fetal.

Se excluyeron las pacientes con embarazadas con polihidramnios, hemorragia del tercer trimestre, sospecha de restricción del crecimiento intrauterino del feto (circunferencia cefálica, circunferencia abdominal y longitud del fémur menor del percentil 10 de referencia), síndrome de HELLP, alteraciones de la frecuencia cardíaca fetal, gestaciones múltiples, presencia de infección intrauterina o materna activa, enfermedad hipertensiva crónica o gestacional, enfermedad cardíaca, hepática, renal o sistémica crónica, diabetes mellitus pre o gestacional y hábito tabáquico.

A todas las gestantes seleccionadas por los investigadores se les explicó el estudio y luego de su consentimiento, se les realizó la historia clínica integral, tomando en cuenta la anamnesis (fecha de la última regla, paridad, edad gestacional), examen físico (peso, talla, índice de masa corporal). Posteriormente a las pacientes se les administraron inyecciones intramusculares de betametasona (12 mg) por dos días consecutivos. Las mediciones de aminoácidos se realizaron en tres ocasiones: La primera medición, antes de la administración de la primera dosis de betametasona; la segunda medición, 24 horas después de la segunda y última inyección; y la tercera medición, siete días luego de la administración de la última dosis de betametasona para la maduración pulmonar fetal.

**Recolección de la muestra y determinación de las concentraciones de aminoácidos:** Todas las muestras de sangre (15 ml) fueron recolectadas de la vena antecubital en jeringas heparinizadas que fueron inmediatamente selladas y almacenadas en hielo. El plasma para el análisis de los aminoácidos fue separada por centrifugación a  $-4^{\circ}\text{C}$  y congelada a  $-70^{\circ}\text{C}$  hasta el momento del análisis. Después de la desproteínización de las muestras con una solución de ácido sulfosalicílico al 5%, y siguiendo las instrucciones del fabricante para el análisis acelerado de líquidos fisiológicos, las muestras se centrifugaron a 14.000 rpm por 10 minutos y posteriormente la fracción sobrenadante fue filtrada por una membrana con micro-poros. Se utilizó ninhidrina como reactante de color con espectrómetro de longitud de onda dual de 440 nm y 570 nm para la determinación de las concentraciones. Las concentraciones de los

aminoácidos se midieron utilizando un analizador Biochrom 20 plus AA (Amersham Pharmacia Biotech, Holanda) por cromatografía por intercambio de cationes en buffers de citrato de litio a un pH de 2,2. Todos los resultados se cuantificaron utilizando un estándar interno (2,4-ácido diaminobutírico). Se cuantificaron 9 aminoácidos esenciales (arginina, fenilalanina, histidina, Isoleucina, leucina, lisina, metionina, treonina y valina) y 6 aminoácidos no esenciales (alanina, aspartato, glutamato, glicina, serina, tirosina). Las muestras de cada estudio fueron analizadas en una única columna y en un mismo procedimiento con una variación del 2%.

**Análisis estadístico:** Se utilizaron medidas absolutas y relativas. Una vez que se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para evaluar el tipo de distribución de los datos, se confirmó que la distribución de estos era igual a la normal ( $p > 0,05$ ). La comparación de las variables cuantitativas se realizó utilizando la prueba de ANOVA utilizando la post-prueba de Dunnett utilizando como control los valores de la primera medición (antes del uso de la betametasona y en la administración antes de las 32 semanas). El porcentaje de cambio (en comparación al inicio) en las concentraciones para la segunda y tercera medición se calculó como:  $[(\text{concentraciones segunda medición} - \text{concentraciones primera medición}) / \text{concentraciones iniciales}] \times 100\%$  y  $[(\text{concentraciones tercera medición} - \text{concentraciones primera medición}) / \text{concentraciones iniciales}] \times 100\%$ . Se consideró  $p < 0,05$  como estadísticamente significativa.

## Resultados

Se seleccionaron 106 pacientes que fueron sometidas a inyecciones de betametasona para inducir la maduración pulmonar fetal. La edad promedio de las pacientes fue de 22,6  $\pm$  5,1 años y la edad gestacional al momento del tratamiento fue de 31,8  $\pm$  3,0 semanas. El peso promedio previo al embarazo fue de 68,7  $\pm$  11,0 Kilogramos y la talla de las pacientes era de 161,7  $\pm$  7,11 centímetros.

En la tabla 1 se muestran las concentraciones de aminoácidos esenciales en cada uno de las mediciones. Se observó aumentos significativos en todos los valores de aminoácidos esenciales (fenilalanina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, treonina y valina) después de la segunda inyección de betametasona excepto para las concentraciones de arginina (59,9  $\pm$  15,6 picomol/L comparado con 55,4  $\pm$  15,2 picomol/L;  $p = \text{ns}$ ) e histidina (93,3  $\pm$  17,0 picomol/L comparado con 90,9  $\pm$  17,0 picomol/L;  $p =$

**Tabla 1.** Modificaciones de los aminoácidos esenciales antes y después del uso de betametasona.

picomol/L	Primera medición (antes de la primera dosis)	Segunda medición (24 horas después de la segunda dosis)	Porcentaje de cambio (P1 - P2)	p <sup>x</sup>	Tercera medición (7 días después de la segunda dosis)	Porcentaje de cambio (P1 - P3)	p <sup>y</sup>
Arginina	55,4 +/- 15,2	59,9 +/- 15,6	+ 8,1	0,0646	65,0 +/- 16,9	+ 17,3	< 0,0001
Fenilalanina	48,1 +/- 14,7	55,1 +/- 14,5	+ 14,5	0,0006	53,0 +/- 14,8	+ 10,1	0,0164
Histidina	90,9 +/- 17,0	93,3 +/- 17,0	+ 2,6	0,3052	95,1 +/- 13,4	+ 4,6	0,0570
Isoleucina	43,6 +/- 8,3	50,3 +/- 7,9	+ 15,3	< 0,0001	49,0 +/- 8,4	+ 12,3	< 0,0001
Leucina	76,3 +/- 10,5	81,7 +/- 8,3	+ 7,0	< 0,0001	84,7 +/- 10,7	+ 11,0	< 0,0001
Lisina	135,1 +/- 20,3	148,9 +/- 17,8	+ 10,2	< 0,0001	156,9 +/- 18,1	+ 16,1	< 0,0001
Metionina	23,8 +/- 3,4	28,4 +/- 3,6	+ 19,3	< 0,0001	28,2 +/- 3,6	+ 18,4	< 0,0001
Treonina	201,1 +/- 26,6	248,6 +/- 28,9	+ 23,6	< 0,0001	274,4 +/- 25,6	+ 36,4	< 0,0001
Valina	143,4 +/- 17,5	157,0 +/- 16,5	+ 9,4	< 0,0001	162,8 +/- 17,4	+ 13,5	< 0,0001

¥ Comparado con la primera medición

ns). Los mayores porcentajes de cambio se observaron para treonina (23,6%), metionina (19,3%) e isoleucina (5,3%). En la tercera medición se observó un aumento de todos los aminoácidos esenciales (arginina, fenilalanina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, treonina y valina) excepto de la histidina (95,1 +/- 13,4 picomol/L comparado con 90,9 +/- 17,0 picomol/L; p = ns). Los aminoácidos que presentaron mayores porcentajes de cambio en sus concentraciones fueron: treonina (36,4%), metionina (18,4%) y arginina (17,3%).

Con respecto a las concentraciones de aminoácidos no esenciales en la segunda medición (tabla 2). Solo se observaron aumentos significativos en las concentraciones de alanina (401,4 +/- 39,5 picomol/L comparado con 306,5 +/- 46,5 picomol/L; p < 0,01), glicina (166,7 +/- 26,1 picomol/L comparado con 151,4 +/- 22,3 picomol/L; p < 0,01) y tirosina (54,3 picomol/L comparado con 48,7 +/- 10,4 picomol/L; p < 0,01). Las concentraciones de aspartato, glutamato y serina no mostraron cambios significativos (p = ns). Los mayores porcentajes de cambio se encontraron para las concentraciones de alanina (30,9%); tirosina (11,4%) y glicina (10,1%). Los valores promedio de aspartato mostraron una disminución del 0,7%.

Al analizar las concentraciones luego de la tercera medición (tabla 2) se observaron diferencias significativas en las concentraciones de alanina (427,2 +/- 44,0 picomol/L comparado con 306,5 +/- 46,5 picomol/L; p < 0,01), glicina (181,4 +/- 21,4 picomol/L comparado con 151,4 +/- 22,3 picomol/L; p < 0,01) y serina (113,8 +/- 25,2 picomol/L comparado con 103,6 +/- 14,4 picomol/L; p < 0,05). Las concentraciones de aspartato y tirosina presentaron disminuciones de 1,7% y 1,4%, respectivamente comparado con los

valores iniciales. Sin embargo, estas diferencias no fueron significativa (p = ns). Las concentraciones de glutamato tampoco mostraron diferencias significativas con los valores iniciales (p = ns). Las concentraciones de aminoácidos que mostraron mayores porcentajes de cambio en la tercera medición fueron alanina (39,3%), glicina (19,8%) y serina (9,8%).

En la tabla 3 y 4 se muestran las concentraciones de aminoácidos esenciales y no esenciales antes y después del uso de betametasona. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores promedios de aminoácidos de ambos grupos cuando se compararon las concentraciones cuando se administró a las 30-32 semanas y a las 33 semanas o más con aquellas pacientes que recibieron la betametasona antes de las 30 semanas (p = ns).

## Discusión

Los resultados de la investigación demuestran que la mayoría de los aminoácidos libres maternos presentan aumentos significativos en los valores promedio hasta 7 días después de la administración de betametasona para la maduración pulmonar fetal. Es ampliamente conocido los efectos catabólicos de los corticosteroides, ya que reducen la síntesis y estimulan el catabolismo proteico en el tejido muscular esquelético a través de varios mecanismos (18,19).

Previamente Marconi y col. (20) reportaron aumento en las concentraciones de los aminoácidos luego de la administración de la primera dosis de betametasona. Sin embargo, existen varias diferencias entre los resultados de esta investigación y lo que ha sido previamente reportado. En esta investigación no

**Tabla 2.** Modificaciones de los aminoácidos no esenciales antes y después del uso de betametasona.

picomol/L	Primera medición (antes de la primera dosis)	Segunda medición (24 horas después de la segunda dosis)	Porcentaje de cambio (P1 - P2)	P <sup>x</sup>	Tercera medición (7 días después de la segunda dosis)	Porcentaje de cambio (P1 - P3)	P <sup>x</sup>
Alanina	306,5 +/- 46,5	401,4 +/- 39,5	+ 30,9	< 0,0001	427,2 +/- 44,0	+ 39,3	< 0,0001
Aspartato	5,7 +/- 1,8	5,7 +/- 1,7	- 0,7	0,9999	5,6 +/- 1,8	- 1,7	0,6863
Glutamato	37,5 +/- 7,7	39,3 +/- 7,4	+ 4,8	0,1042	39,8 +/- 7,5	+ 6,1	0,0687
Glicina	151,4 +/- 22,3	166,7 +/- 26,1	+ 10,1	< 0,0001	181,4 +/- 21,4	+ 19,8	< 0,0001
Serina	103,6 +/- 14,4	108,5 +/- 14,4	+ 4,7	0,0640	113,8 +/- 25,2	+ 9,8	0,0004
Tirosina	48,7 +/- 10,4	54,3 +/- 7,7	+ 11,4	< 0,0001	48,0 +/- 8,7	- 1,4	0,5956

¥ Comparado con la primera medición

se observaron aumentos en las concentraciones de histidina, aspartato y glutamato en ninguna de las dos mediciones. Por otra parte, en esa investigación se observó que el aspartato fue el único aminoácido que no presentó aumentos en las dos mediciones. En ambos estudios se observó que la alanina fue el aminoácido que mayor aumento presentó en ambas mediciones.

La administración de corticosteroides altera la composición plasmática de los aminoácidos. La presente investigación demostró que las concentraciones maternas de alanina, treonina, glicina y metionina mostraron los mayores incrementos posterior a la administración de betametasona hasta 7 días después de la segunda dosis. Los resultados de esta investigación son similares a los obtenidos por Ronzoni y col. (21) en el cual las concentraciones maternas de aminoácidos aumentaron en las embarazadas luego de la infusión con aminoácidos sin ser tratadas con corticosteroides. Estos hallazgos son compatibles con la síntesis de novo de algunos aminoácidos y proteínas, como se ha demostrado en adultos no embarazados a los cuales se les ha sometido a infusión con hidrocortisona (22). Esta abundante concentración de aminoácidos desempeña un papel importante en la regulación energética y su degradación produce una transferencia de un grupo de aminoácidos para la formación de glutamato (17).

Ente los aminoácidos no esenciales, el glutamato es transformado en glutamina y su grupo amino es transferido al piruvato para formar alanina y alfa-cetoglutarato por una acción catalítica de la alanino-aminotransferasa. Tanto esta enzima como la

deshidrogenasa láctica producen un equilibrio bioquímico entre la alanina, piruvato y lactato en el plasma. Además, algunas condiciones que están asociadas con la disfunción mitocondrial y la preferencia hacia la producción de energía anaeróbica están acompañadas de altas concentraciones de alanina. Por ejemplo, las elevadas concentraciones plasmáticas de alanina se observa en sujetos con concentraciones plasmáticas elevadas de ácido láctico secundario a alteración congénita de la fosforilización oxidativa mitocondrial (23). Puede ser de interés investigar si la administración de corticosteroides puede producir algún tipo de alteración mitocondrial en tejidos como el músculo esquelético. Además, la glutamina y la alanina son aminoácidos claves en la regulación de la secreción de insulina y pueden estar involucrados junto a la glucosa, en la hipersulinemia inducida por los corticosteroides (24).

El aumento de las concentraciones de alanina observado en esta investigación es sorprendente. Estudios animales han demostrado que existe una gran captación de este aminoácido por el tejido hepático (25). El aumento de las concentraciones plasmáticas representa la suma de la proteólisis y la producción de síntesis de novo (26,27). Las concentraciones aumentaron cerca de 40% por encima de las concentraciones previas a la administración de betametasona. Este hallazgo junto con el hecho que las concentraciones de alanina se incrementan con la infusión de cortisol en sujetos no embarazados puede sugerir la estimulación de la síntesis de novo de proteínas en las pacientes tratadas con betametasona (7).

**Tabla 3.** Modificaciones de los aminoácidos esenciales por semanas de gestación antes y después del uso de betametasona.

picomol/L	Semanas de gestación		
	< 30 semanas (n = 16)	30-32 semanas (n = 49)	> 33 semanas (n = 41)
<b>Arginina</b>			
Primera medición	54,3 +/- 15,2	56,1 +/- 14,7	55,7 +/- 15,5
Segunda medición	59,4 +/- 15,5	60,7 +/- 15,5	59,5 +/- 15,8
Tercera medición	65,1 +/- 16,1	65,1 +/- 16,0	64,8 +/- 16,0
<b>Fenilalanina</b>			
Primera medición	47,8 +/- 15,0	48,9 +/- 14,7	47,8 +/- 14,7
Segunda medición	55,3 +/- 14,8	54,9 +/- 14,3	55,1 +/- 14,8
Tercera medición	51,7 +/- 14,6	53,3 +/- 14,2	53,7 +/- 15,2
<b>Histidina</b>			
Primera medición	89,1 +/- 17,2	91,6 +/- 17,2	91,5 +/- 17,8
Segunda medición	94,1 +/- 16,3	91,9 +/- 16,8	93,8 +/- 17,5
Tercera medición	95,2 +/- 13,0	95,0 +/- 13,5	95,2 +/- 13,6
<b>Isoleucina</b>			
Primera medición	44,2 +/- 8,3	43,4 +/- 7,4	43,3 +/- 8,3
Segunda medición	50,3 +/- 7,9	50,1 +/- 6,8	50,0 +/- 9,3
Tercera medición	48,8 +/- 8,3	50,0 +/- 8,3	48,4 +/- 9,4
<b>Leucina</b>			
Primera medición	76,4 +/- 10,9	76,2 +/- 11,9	76,4 +/- 10,0
Segunda medición	81,7 +/- 8,4	81,8 +/- 8,3	81,6 +/- 10,4
Tercera medición	86,5 +/- 10,3	84,1 +/- 11,6	84,1 +/- 10,0
<b>Lisina</b>			
Primera medición	133,8 +/- 20,2	136,4 +/- 19,9	135,1 +/- 20,7
Segunda medición	151,2 +/- 19,0	148,6 +/- 17,4	147,6 +/- 17,0
Tercera medición	155,5 +/- 18,0	158,3 +/- 19,0	156,8 +/- 17,4
<b>Metionina</b>			
Primera medición	24,0 +/- 3,4	23,8 +/- 3,5	23,6 +/- 3,4
Segunda medición	28,3 +/- 3,5	28,6 +/- 3,7	28,4 +/- 3,3
Tercera medición	28,2 +/- 3,6	27,9 +/- 3,6	28,3 +/- 3,5
<b>Treonina</b>			
Primera medición	199,4 +/- 27,7	206,5 +/- 25,2	198,1 +/- 26,3
Segunda medición	246,9 +/- 29,2	246,9 +/- 28,9	251,1 +/- 28,9
Tercera medición	272,3 +/- 26,4	251,1 +/- 28,9	277,0 +/- 25,5
<b>Valina</b>			
Primera medición	142,8 +/- 17,5	144,8 +/- 17,4	142,6 +/- 17,7
Segunda medición	159,9 +/- 16,4	156,4 +/- 16,6	157,4 +/- 16,6
Tercera medición	160,5 +/- 17,4	157,4 +/- 16,5	163,7 +/- 17,5

El incremento en las concentraciones de leucina puede ser derivado de las proteínas corporales y puede ser utilizada para síntesis de proteína o ser sometida a descarboxilación oxidativa irreversible posterior a la transaminación a alfa-cetoisocaproato (10). Las dosis altas de corticosteroides inhibe la síntesis de proteína en el músculo esquelético de la rata (11-14), pero sus efectos sobre el músculo no esquelético son desconocidos. La tasa de oxidación de la leucina después de la administración de corticosteroides aumenta de forma significativa, llevando a pérdida de este aminoácido esencial y a severa depleción proteica (11). Por lo tanto el aumento de las concentraciones de leucina observada

en esta investigación puede representar un aumento de la síntesis de proteínas en algunos tejidos.

Las variaciones de las concentraciones de treonina en la sangre materna pueden ser causadas por diferentes mecanismos. Varios estudios en adultos de diferentes especies han demostrado que los corticosteroides incrementan el catabolismo proteico, por lo que el aumento de las concentraciones puede deberse a incremento del catabolismo proteico (18).

Existe un creciente debate sobre los beneficios y riesgos de la administración repetida de los corticosteroides en embarazos pretérminos para disminuir las complicaciones neonatales (3,4,28) y del uso de grandes dosis de corticosteroides en el tratamiento y manejo de las pacientes con síndrome

**Tabla 4.** Modificaciones de los aminoácidos no esenciales por semanas de gestación antes y después del uso de betametasona.

picomol/L	Semanas de gestación		
	< 30 semanas (n = 16)	30-32 semanas (n = 49)	> 33 semanas (n = 41)
<b>Alanina</b>			
Primera medición	301,0 +/- 46,3	313,4 +/- 45,3	304,7 +/- 47,7
Segunda medición	401,3 +/- 39,4	400,3 +/- 38,3	402,4 +/- 40,8
Tercera medición	431,0 +/- 54,0	421,3 +/- 56,8	429,0 +/- 51,8
<b>Aspartato</b>			
Primera medición	5,7 +/- 1,8	5,7 +/- 1,8	5,6 +/- 1,7
Segunda medición	5,7 +/- 1,7	5,7 +/- 1,7	5,8 +/- 1,8
Tercera medición	5,5 +/- 1,8	5,8 +/- 1,8	5,8 +/- 1,8
<b>Glutamato</b>			
Primera medición	37,6 +/- 7,9	37,4 +/- 7,7	37,6 +/- 7,5
Segunda medición	40,1 +/- 7,2	38,1 +/- 7,4	39,6 +/- 7,3
Tercera medición	40,3 +/- 7,4	39,5 +/- 7,5	39,6 +/- 7,7
<b>Glicina</b>			
Primera medición	148,8 +/- 22,4	149,1 +/- 22,9	154,2 +/- 21,4
Segunda medición	171,0 +/- 26,6	162,5 +/- 23,6	167,0 +/- 27,2
Tercera medición	180,6 +/- 20,0	181,0 +/- 27,2	182,1 +/- 21,8
<b>Serina</b>			
Primera medición	103,5 +/- 14,7	102,3 +/- 14,3	104,6 +/- 14,5
Segunda medición	107,7 +/- 14,3	108,6 +/- 14,2	109,0 +/- 14,7
Tercera medición	113,1 +/- 14,9	113,3 +/- 14,8	114,7 +/- 15,7
<b>Tirosina</b>			
Primera medición	48,4 +/- 8,9	50,2 +/- 9,7	47,5 +/- 10,3
Segunda medición	54,5 +/- 7,5	54,0 +/- 7,7	54,3 +/- 8,8
Tercera medición	47,6 +/- 8,6	48,7 +/- 8,9	47,6 +/- 7,7

de HELLP (29,30). Los datos de esta investigación apoyan el uso cuidadoso de estos fármacos.

Sobre la base de los resultados de la investigación, se puede concluir que el uso de betametasona para inducir la maduración pulmonar

fetal produce modificaciones significativas en las concentraciones plasmáticas maternas de aminoácidos esenciales y no esenciales.

## Referencias

1. Cleal JK, Lewis RM. The mechanisms and regulation of placental amino acid transport to the human foetus. *J Neuroendocrinol* 2008; 20: 419-26. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
2. Sengers BG, Please CP, Lewis RM. Computational modelling of amino acid transfer interactions in the placenta. *Exp Physiol* 2010; 95: 829-40. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
3. Crowther CA, McKinlay CJ, Middleton P, Harding JE. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; 15: CD003935. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
4. Murphy K, Willan A, Hannah M, Ohlsson A, Kelly E, Matthews S, Saigal S, Asztalos E, Ross S, Delisle M, Amankwah K, Guselle P, Gafni A, Lee S, Armson B; Multiple Courses of Antenatal Corticosteroids for Preterm Birth Study Collaborative Group. Effect of antenatal corticosteroids on fetal growth and gestational age at birth. *Obstet Gynecol*. 2012; 119: 917-23. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
5. Bruce K, Hanson M. The developmental origins, mechanisms, and implications of metabolic syndrome. *J Nutr*. 2010; 140: 648-52. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
6. Dalziel SR, Walker NK, Parag V, Mantell C, Rea HH, Rodgers A, Harding JE. Cardiovascular risk factors after antenatal exposure to betamethasone: 30-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005; 365: 1856-62. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
7. Meynial-Denis D, Foucat L, Mignon M, Chavaroux A, Prugnaud J, Bayle G, Renou JP, Arnal M. Despite similar rates of alanine release, fasting and diabetes affect de novo alanine synthesis

- differently. *Diabetologia*. 1998; 41: 606-7. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
8. Lee YM, Choi MJ, Chang KJ. The effect of dietary taurine supplementation on plasma and urinary free amino acid concentrations in diabetic rats. *Adv Exp Med Biol*. 2003; 526: 75-82. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  9. Jin T, Guo F, Wang Y, Zhang YZ. Identification of human dim1 as a peptidase with autocleavage activity. *Chem Biol Drug Des*. 2006; 68: 266-72. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  10. Tomas FM, Munro HN, Young VR. Effect of glucocorticoid administration on the rate of muscle protein breakdown in vivo in rats, as measured by urinary excretion of N tau-methylhistidine. *Biochem J*. 1979; 178: 139-46. [\[PubMed\]](#)
  11. Bowes SB, Jackson NC, Papachristodoulou D, Umpleby AM, Sönksen PH. Effect of corticosterone on protein degradation in isolated rat soleus and extensor digitorum longus muscles. *J Endocrinol*. 1996; 148: 501-7. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  12. Rodríguez T, Alvarez B, Busquets S, Carbó N, López-Soriano FJ, Argilés JM. The increased skeletal muscle protein turnover of the streptozotocin diabetic rat is associated with high concentrations of branched-chain amino acids. *Biochem Mol Med*. 1997; 61: 87-94. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  13. Zamir O, Hasselgren PO, von Allmen D, Fischer JE. In vivo administration of interleukin-1 alpha induces muscle proteolysis in normal and adrenalectomized rats. *Metabolism*. 1993; 42: 204-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  14. Semmar N, Simon N. Review in pharmacokinetic models on corticosteroids. *Mini Rev Med Chem*. 2006; 6: 417-28. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  15. Young A. Inhibition of glucagon secretion. *Adv Pharmacol*. 2005; 52: 151-71. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  16. Brillon DJ, Zheng B, Campbell RG, Matthews DE. Effect of cortisol on energy expenditure and amino acid metabolism in humans. *Am J Physiol*. 1995; 268: E501-13. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  17. Verhaeghe J, Vanstapel F, Van Bree R, Van Herck E, Coopmans W. Transient catabolic state with reduced IGF-I after antenatal glucocorticoids. *Pediatr Res*. 2007; 62: 295-300. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  18. Tisdale MJ. Biochemical mechanisms of cellular catabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2002; 5: 401-5. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  19. Menconi M, Fareed M, O'Neal P, Poylin V, Wei W, Hasselgren PO. Role of glucocorticoids in the molecular regulation of muscle wasting. *Crit Care Med*. 2007; 35: S602-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  20. Marconi AM, Mariotti V, Teng C, Ronzoni S, D'Amato B, Morabito A, Battaglia FC. Effect of antenatal betamethasone on maternal and fetal amino acid concentration. *Am J Obstet Gynecol*. 2010; 202: 166.e1-6. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  21. Ronzoni S, Marconi AM, Cetin I, Paolini CL, Teng C, Pardi G, Battaglia FC. Umbilical amino acid uptake at increasing maternal amino acid concentrations: effect of a maternal amino acid infusate. *Am J Obstet Gynecol*. 1999; 181: 477-83. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  22. Ensinger H, Träger K, Geisser W, Anhäupl T, Ahnefeld FW, Vogt J, Georgieff M. Glucose and urea production and leucine, ketoisocaproate and alanine fluxes at supraphysiological plasma adrenaline concentrations in volunteers. *Intensive Care Med*. 1994; 20: 113-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  23. Janssen AJ, Trijbels FJ, Sengers RC, Wintjes LT, Ruitenbeek W, Smeitink JA, Morava E, van Engelen BG, van den Heuvel LP, Rodenburg RJ. Measurement of the energy-generating capacity of human muscle mitochondria: diagnostic procedure and application to human pathology. *Clin Chem*. 2006; 52: 860-71. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  24. Newsholme P, Bender K, Kiely A, Brennan L. Amino acid metabolism, insulin secretion and diabetes. *Biochem Soc Trans*. 2007; 35: 1180-6. [\[PubMed\]](#)
  25. Teng C, Battaglia FC, Meschia G, Narkewicz MR, Wilkening RB. Fetal hepatic and umbilical uptakes of glucogenic substrates during a glucagon-somatostatin infusion. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2002; 282: E542-50. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  26. Holecek M. Relation between glutamine, branched-chain amino acids, and protein metabolism. *Nutrition*. 2002; 18: 130-3. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  27. Chevalier S, Gougeon R, Kreisman SH, Cassis C, Morais J. The hyperinsulinemic amino acid clamp increases whole-body protein synthesis in young subjects. *Metabolism*. 2004; 53: 388-96. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  28. Guilherme R, Renaud C, Dommergues M, Mitanchez D. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth: a difficult consensus. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2009; 38: 459-68. [\[PubMed\]](#)
  29. Martin JN Jr, Rose CH, Briery CM. Understanding and managing HELLP syndrome: the integral role of aggressive glucocorticoids for mother and child. *Am J Obstet Gynecol*. 2006; 195: 914-34. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  30. O'Brien JM, Milligan DA, Barton JR. Impact of high-dose corticosteroid therapy for patients with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2000; 183: 921-4. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

**Como citar este artículo:** Jiménez-Castillejo K, Reyna-Villasmil E, Torres- Cepeda D, Santos-Bolívar J, Mejía-Montilla J, Reyna-Villasmil N. Cambios en la función ventricular fetal posterior a la administración de betametasona para maduración pulmonar fetal. *Avan Biomed* 2016; 5: 2-9.

## Punto de corte de la cotinina urinaria y cotinina/creatinina en niños (Cutoff urinary cotinine and cotinine/creatinine in children)

Aura Palencia<sup>1,2</sup> ✉, Gabriela Romero<sup>1,3</sup>, Mary Vespa<sup>2</sup>, Ana Solórzano<sup>2</sup>, Maritza Vargas<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Unidad de Investigación en Toxicología Molecular, Escuela de Bioanálisis, Universidad de Carabobo, Valencia, Venezuela. <sup>2</sup> Departamento de Investigación y Desarrollo Profesional, Escuela de Bioanálisis, Universidad de Carabobo, Valencia, Venezuela. <sup>3</sup> Departamento de Ciencias Básicas, Escuela de Bioanálisis, Universidad de Carabobo, Valencia, Venezuela.

Recibido: 28 de Octubre de 2015.

Aceptado: 15 de Enero de 2016.

Publicado online: 24 de Enero de 2016.

[TRABAJO ORIGINAL]

### Resumen (español)

La cotinina urinaria es el biomarcador más adecuado para valorar la exposición al humo de tabaco ambiental, no obstante el punto de corte para establecer dicha exposición no está bien definido y en la literatura no existe un consenso al respecto, lo cual repercute en la efectiva evaluación de la exposición a dicho contaminante en la población infantil. El objetivo de este trabajo es la propuesta de un punto de corte para la cotinina urinaria determinada a través de Cromatografía líquida de alto rendimiento con detector ultravioleta. Se aplicaron encuestas a los padres y/o representantes de 80 niños, 44 expuestos y 36 no expuestos de una comunidad del municipio Naguanagua, con edades entre 3 a 12 años. En una muestra de orina puntual se determinó el biomarcador y su cociente cotinina/creatinina ( $C_c$ ). Por el comportamiento de la muestra se utilizó estadística no paramétrica. La capacidad discriminante del biomarcador se estableció empleando curvas COR (Característica Operativa del Receptor), a través del cálculo del Índice de Youden. Los resultados muestran mayor concentración de cotinina y  $C_c$  en el grupo de expuestos ( $p=0,001$ ). Empleando las curvas COR, se seleccionó un punto de corte para cotinina  $\geq 21,26 \mu\text{g/L}$  (sensibilidad: 93,0%, especificidad: 47,2%) y  $\geq 10,8 \mu\text{g/g}$  para  $C_c$  (sensibilidad: 93,0% - especificidad: 41,7%). Mediante estos puntos de corte, se observa mayor frecuencia de exposición que la reportada por los padres, evidenciándose la necesidad de discriminar la exposición involuntaria a este contaminante a través de la determinación de biomarcadores.

### Palabras clave (español)

*Humo de tabaco ambiental, cotinina urinaria, punto de corte, exposición infantil*

## Abstract (english)

Urinary cotinine is best suited biomarker for assessing exposure to environmental tobacco smoke (ETS), however the cutoff to establish the exposure is not well defined in the literature and there is no consensus on the matter, which affects the effective evaluation to ETS exposure in children. The objective of this work is the proposal of a cutoff for urinary cotinine determined by high performance liquid chromatography with ultraviolet detector. Parents and/or guardians of 80 children were interviewed, 44 exposed and 36 not exposed in a community in the municipality Naguanagua, aged 3-12 years. Spot urine sample was used to determine biomarker and cotinine/creatinine ratio ( $C/C_c$ ). Nonparametric statistics was used. The discriminatory power of the biomarker was established using a ROC curve (Receiver Operating Characteristic) and Youden's ratio was calculated. Results show higher concentrations of cotinine and  $C/C_c$  in the exposed group ( $p = 0.001$ ). Using ROC curves, we selected a cutoff for cotinine  $\geq 21.26$   $\mu\text{g/L}$  (sensitivity 93.0%, specificity: 47.2%) and  $\geq 10.8$   $\mu\text{g/g}$  for  $C/C_c$  (sensitivity: 93.0% - specificity: 41.7%). Using these cutoffs, there is greater frequency of exposure than that reported by parents, demonstrating the need to discriminate involuntary exposure to this pollutant through the identification of biomarkers.

## Keywords (english)

*Environmental tobacco smoke, urinary cotinine, cutoff, children exposure*

## Introducción

En la actualidad, datos toxicológicos, experimentales y epidemiológicos han establecido que el consumo de tabaco es la principal causa prevenible de morbilidad y mortalidad en el mundo (1). Según el reporte de la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicado en el año 2012, para el año 2004 en la República Bolivariana de Venezuela existía 11% de riesgo atribuible de mortalidad por tabaco en adultos (2).

A partir de marzo del 2011, nuestro país se sumó a las iniciativas internacionales de prohibir la contaminación por el humo de tabaco ambiental (HTA) en espacios públicos (3), en concordancia con el artículo 8 de la Ley aprobatoria del convenio Marco de la OMS para el control del tabaco (4). Sin embargo el alcance de esta legislación es limitada pues las personas pueden fumar en sus hogares o automóviles convirtiendo a los niños en la población más vulnerable a este contaminante, y más aun considerando que en nuestro país para el año 2011 se reportó 17 % de prevalencia de tabaquismo en adultos (5).

Este panorama ha impulsado a nivel mundial diversos estudios destinados a establecer la exposición al HTA de manera objetiva en la población infantil a través de la medición de la cotinina (6-9), metabolito de la nicotina, esta es una amina terciaria compuesta por un anillo de piridina y otro de pirrolidina. Aproximadamente entre el 80 y el 90% de la nicotina ingerida o inhalada, es metabolizada por el hígado, riñones y pulmones. La C-oxidación como primera fase del metabolismo produce cotinina, 3-hidroxicotinina y

nornicotina principalmente mediante la enzima codificada por el gen CYP2A6 (10). La nicotina y la cotinina son excretadas vía renal debido a la segunda fase de N- y O-glucuronidación, mediante enzimas como la UDP-glucuronosiltransferasa (UGT), las cuales producen compuestos solubles en agua, un proceso dependiente del pH urinario. La vida media de la cotinina (16-18 horas), es mayor que el de la nicotina (2-3 horas). Las concentraciones urinarias de cotinina son aproximadamente 5 a 10 veces más altas que los niveles en plasma (11). Debido a esto organizaciones como la Fundación para la investigación y prevención del cáncer (FUCA) en Argentina implementó en un estudio la determinación de este metabolito para cuantificar la exposición al HTA en escolares con el fin de delinear estrategias de prevención (12), asimismo asociaciones médicas han sugerido la inclusión de la cotinina en protocolos de evaluación de los pacientes asmáticos (13, 15), considerando que el HTA es un determinante importante en la incidencia y exacerbación del asma (16-18), sin embargo en nuestro país se desconoce la existencia de iniciativas similares.

En las últimas décadas, se han estudiado niveles de decisión o discriminación para valorar la exposición al HTA de biomarcadores no específicos (monóxido de carbono, carboxihemoglobina y tiocianato) (19, 21) y específicos como la cotinina, en distintas matrices biológicas de la población adulta (21, 22) incluyendo embarazadas (23), sin embargo el punto de corte para la cotinina urinaria en niños mediante la técnica HPLC-UV no está bien definido, y en la literatura no existe un consenso al respecto, lo cual repercute en la efectiva evaluación de la

exposición a dicho contaminante intradomiciliario, especialmente en la población infantil.

Lo anteriormente expuesto justifica la determinación del punto de corte para la cotinina y cotinina/creatinina para la técnica implementada en la Unidad de Investigación en Toxicología Molecular de la Escuela de Bioanálisis (Universidad de Carabobo), con el propósito de abordar la realidad de la exposición al HTA en niños de la comunidad Santa Eduvigis del municipio Naguanagua (edo. Carabobo) y estimar la magnitud del problema, con el fin de contribuir a mediano y largo plazo en la planificación y evaluación de las acciones para disminuir el riesgo de contraer enfermedades relacionadas con dicho contaminante.

## **Materiales y métodos**

**Población de estudio.** El estudio fue descriptivo, no experimental y transversal. La población estuvo representada por niños de 3 a 12 años expuestos al HTA de la comunidad Santa Eduvigis (sector I) Municipio Naguanagua (Edo. Carabobo). La muestra estuvo conformada por 44 niños expuestos al HTA en sus hogares en las últimas 48 horas y otro grupo (control) de 36 niños no expuestos. La selección de la muestra (para ambos grupos) se realizó según los siguientes criterios: niños aparentemente sanos sin nefropatía, asma, diabetes u otra patología, en edades comprendida entre 3 y 12 años. Los padres o representantes fueron informados sobre los objetivos del estudio además de la confidencialidad de los resultados y aquellos quienes aceptaron voluntariamente, manifestando por escrito su consentimiento subrogado, en la participación de sus hijos, se les aplicó una encuesta para obtener información sobre su condición de fumador así como aspectos inherentes a la exposición involuntaria al HTA de sus hijos.

**Determinación de cotinina en orina puntual.** Se solicitó una muestra de orina puntual de los niños, que fue congelada a  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  hasta su procesamiento en la Unidad de Investigación en Toxicología Molecular (UTM) de la Escuela de Bioanálisis (Universidad de Carabobo). La determinación de cotinina en orina puntual se realizó por cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC) con detector UV según el método de López y col. (24) modificado. Para ello se efectuó doble extracción líquida – líquida como se describe a continuación: 5 mL de orina centrifugada en tubo de vidrio con tapa de rosca, se trató con 1 mL de NaOH 0,5 M y 5 mL de Diclorometano, se agitó por 15 minutos y luego se centrifugó por 5 minutos (1,800 g).

El sobrenadante (capa acuosa) se retomó por aspiración para realizar una nueva extracción siguiendo el procedimiento descrito anteriormente y la capa orgánica se guardó para unirla a la segunda capa orgánica producto de la siguiente extracción. Posteriormente se evaporó el solvente con el equipo Rotaevaporador (Brinkman instrument) a  $37^{\circ}\text{C}$  y protegido de la luz. El extracto se retomó con 500  $\mu\text{L}$  de acetonitrilo grado HPLC (Burdick Jackson) y fue depurado con filtros de nylon tamaño de poro 5 micras, se almacenó en vial ámbar para su posterior inyección en el equipo HPLC.

El equipo empleado fue un cromatógrafo líquido de alta eficiencia marca Perkin Elmer, con bomba binaria y detector UV Perkin Elmer (series 200), Columna Macherey Nagel CC 250/4 Nucleosil 120-5 C18, 5  $\mu\text{m}$ , 25 cm. Las condiciones de la corrida se describen a continuación: longitud de onda 270 nm; temperatura a  $20^{\circ}\text{C}$ ; fase móvil en gradiente de elusión acetonitrilo – buffer fosfato (pH: 6,2) que se incrementó gradualmente de una proporción 50:50 hasta alcanzar la proporción 70:30 respectivamente; flujo 1 ml/min; volumen de inyección 20  $\mu\text{L}$ .

La eliminación de la cotinina urinaria está influenciada por el funcionalismo renal y la hidratación de cada individuo, por esta razón se corrigieron los valores de cotinina en función de la concentración de creatinina urinaria (25), dicho índice se expresó en  $\mu\text{g}$  de cotinina/g de creatinina ( $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ ). La creatinina se determinó por el método de Jaffé modificado.

**Análisis estadístico.** Para la caracterización de la muestra se emplearon medidas de tendencia central. Se construyó una tabla de contingencia de doble entrada, para determinar los valores de sensibilidad, de especificidad, y valores predictivos que son las medidas de validez diagnóstica, además se calculó  $\chi^2$  (ji cuadrado) para determinar la relación de dependencia entre el resultado del biomarcador y la exposición real de los individuos con un nivel de confianza de 95%. La capacidad discriminante del biomarcador se estableció construyendo curvas COR (Característica Operativa del Receptor) utilizando el paquete estadístico SPSS 18.0. El umbral de exposición se estableció considerando el Índice Youden (IY) que se calculó con la fórmula:

$$[\text{IY} = \text{sensibilidad} + \text{especificidad} - 1 = \text{S} - (1 - \text{Es})] \quad (26).$$

## **Resultados**

Un grupo de 80 niños fue clasificado como “expuestos o no al HTA” según el reporte de sus padres, en la distribución de la muestra (tabla 1) se

**Tabla 1.** Valores de cotinina, índice cotinina/creatinina ( $C/C$ ) y distribución porcentual de la muestra en estudio según género, grupo etario y exposición al humo de tabaco ambiental (HTA) reportada por los padres.

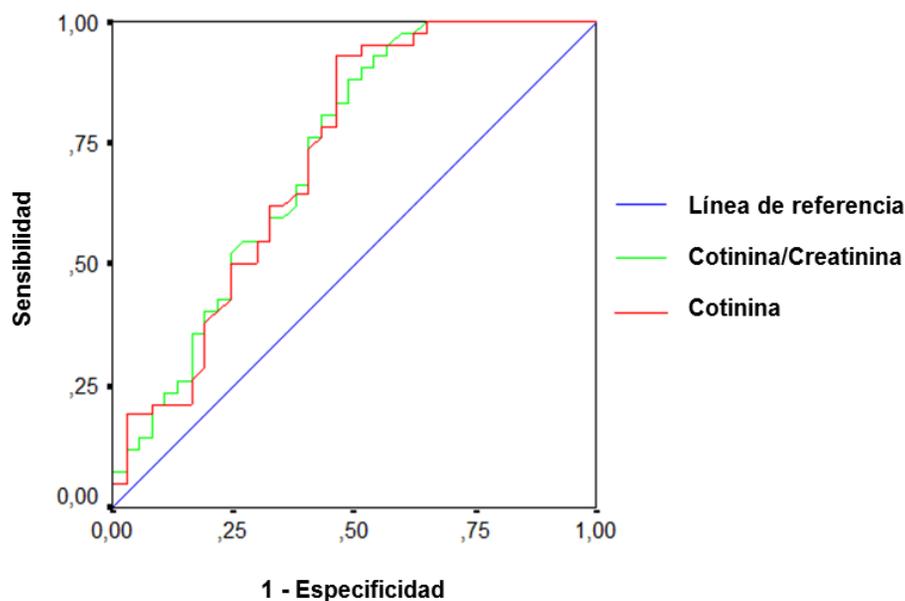
	No expuestos al HTA				Expuestos al HTA			
	Individuos (n)	Porcentaje (%)	Cotina $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	$C/C$ $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$	Individuos (n)	Porcentaje (%)	Cotina $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	$C/C$ $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$
<b>Género</b>								
Femenino	14	38,9	69,5	85,5	21	47,7	106	148
Masculino	22	61,1	20,5	20,5	23	52,3	83	77
Total	36	100			44	100		
<b>Grupo etario (años)</b>								
2 – 7	23	63,9	33,0	49,0	17	38,6	93	122
8 – 13	13	36,1	15,0	11,0	27	61,4	106	88
Total	36	100			44	100		

Los valores de cotinina y de  $C/C$  se corresponden con las medianas de la distribución.

observa predominio del género masculino y del grupo etario con edad  $\leq 7$  años, los valores de cotinina y el índice  $C/C$  resultaron mayores en este grupo etario y en el género femenino.

La curva COR (figura 1) presenta un área bajo la curva (ABC) igual a 0,729 con una significación asintótica  $< 0,001$  e intervalos de 0,614 – 0,843 (95% de confianza) para la cotinina y 0,729 con una significación asintótica  $< 0,001$  e intervalos de 0,616 – 0,843 (95% de confianza) para la cotinina/creatinina. En la tabla 2 se presentan los puntos de corte para cotinina y cotinina/creatinina con sus respectivos índices de Youden (IY).

En atención a lo anterior y obedeciendo el criterio de la definición de sensibilidad, como característica de una prueba que permite identificar a todos los posibles expuestos, extrapolando el concepto de Salech y col. como la razón entre los individuos que tienen un resultado del test positivo y aquellos que tienen la condición o enfermedad de interés (27), en otras palabras, tasa o proporción de verdaderos positivos (28), se otorgó prioridad a la sensibilidad, para aquellos puntos derivados de dicha curva con mayor IY, seleccionando como punto de corte para la cotinina  $\geq 21,26 \mu\text{g}/\text{L}$  (sensibilidad: 93%, especificidad: 47,2%) y  $\geq 10,29 \mu\text{g}/\text{g}$  para  $C/C$



**Figura 1.** Curva COR de la determinación de Cotinina e índice  $C/C$  urinaria por HPLC-UV.

**Tabla 2.** Valores de punto de corte, sensibilidad, 1-especificidad e índice de Youden de la cotinina y cotinina/creatinina (C/C)

Punto de corte	Sensibilidad	1-Especificidad	Índice de Youden
<b>Cotina</b>			
20,221	0,930	0,556	0,375
<b>21,267</b>	<b>0,930</b>	<b>0,528</b>	<b>0,402</b>
26,647	0,930	0,500	0,430
31,467	0,907	0,500	0,407
36,116	0,907	0,444	0,463
39,652	0,884	0,444	0,439
<b>Cotina/creatinina (C/C)</b>			
<b>10,297</b>	<b>0,953</b>	<b>0,583</b>	<b>0,370</b>
11,886	0,930	0,556	0,375
21,704	0,907	0,528	0,379
30,597	0,884	0,500	0,384
37,320	0,860	0,500	0,360
44,217	0,860	0,472	0,388

Valores cut-off para los biomarcadores en negritas.

(sensibilidad: 95,3% - especificidad: 41,7%), Ahora bien, el empleo de la encuesta como criterio de referencia influye de manera determinante en la especificidad del biomarcador evaluado, dado que es una medida subjetiva de la condición y que puede disminuir la validez del test al parecer que existe un alto porcentaje de falsos positivos, aun así, se empleó como Gold Standard dado que la OMS recomienda las encuestas como técnica para el monitoreo del consumo y exposición al HTA en programas de prevención y control del tabaco (29, 30).

En la tabla 3 se presenta la relación de dependencia entre el resultado del biomarcador y la exposición real (Encuesta) de los individuos con un nivel de confianza de 95%, asimismo se evidencia los valores predictivos para cotinina y C/C con sus intervalos de confianza para el punto de corte seleccionado.

### Discusión

Durante las últimas décadas la sociedad ha adoptado un estilo de vida en el cual prevalece el hábito de fumar, convirtiéndose en la principal causa de aparición de múltiples enfermedades como cáncer, enfisema y enfermedad cardiovascular (30-32), asimismo los niños han pasado a ser un importante grupo de riesgo, cuando conviven con fumadores, sin ejercer la acción directa de fumar pero igualmente poniendo en peligro su salud al exponerse al humo del

tabaco, hecho que se ha ido agravando a pesar de las regulaciones existentes.

La OMS para prevenir y reducir la epidemia tabáquica ha desarrollado la estrategia MPOWER, estas siglas describen las acciones basadas en la monitorización del consumo de tabaco (Monitor), en la protección de la población del humo ambiental del tabaco (Protect), en la oferta de ayuda a los fumadores para dejarlo (Offer), en la advertencia de los peligros del tabaco (Warn), en el cumplimiento de las prohibiciones sobre publicidad, promoción y patrocinio (Enforce) así como en el aumento de los impuestos al tabaco (Raise)(30). Hasta ahora este monitoreo se ha realizado en gran medida a través de métodos indirectos como encuestas, consideramos que esta vigilancia debe complementarse con el control biológico de la exposición ambiental en las poblaciones, pudiendo constituir de este modo una potente herramienta de trabajo para la salud pública (33), en la medida en que se implementen técnicas analíticas que permitan determinar biomarcadores de exposición.

De allí que en la presente investigación se evaluó la validez diagnóstica de la cotinina y el índice Cotinina/Creatinina por HPLC-UV para monitorear la exposición al HTA en niños. La sensibilidad y especificidad obtenidas en la metodología evaluada derivan del punto de corte seleccionado, aun cuando este no corresponde al mayor IY, se consideró la necesidad diagnóstica de la exposición, dado que en las pruebas de cribado, detección o screening, se utilizan en general, pruebas de alta sensibilidad,

**Tabla 3.** Tablas de contingencia y valores predictivos de los biomarcadores asumiendo 21,26 µg/L como punto de corte para cotinina y 10,29 µg/g para el índice Cotinina/Creatinina ( $C/C$ ) tomando como referencia los resultados de la encuesta.

Biomarcador		Encuesta		
		Expuesto	No Expuesto	total
Cotinina	Expuesto	41	19	60
	No expuesto	3	17	20
	total	44	36	80
		<b>Likelihood Ratio: 1,766</b>		
		<b>VPP: 68,33% (IC: 55,02 - 79,71)</b>		
		<b>VPN: 85,00% (IC: 62,14 - 96,80)</b>		
Cotinina/creatinina	Expuesto	42	21	63
	No expuesto	2	15	17
	total	44	36	80
		<b>Likelihood Ratio: 1,636</b>		
		<b>VPP: 66,67% (IC: 63,60 - 78,07)</b>		
		<b>VPN: 88,24% (IC: 63,59 - 98,54)</b>		

VPP: Valor predictivo positivo, VPN: Valor predictivo negativo, IC: Intervalos de confianza al 95%. Valores de p según la prueba de Ji cuadrado: Cotinina  $p < 0,001$  y Cotinina/creatinina  $p < 0,0002$ .

mientras que en las confirmatorias se utilizan técnicas de alta especificidad (34), aunado a esto, la calidad de la prueba no debe interpretarse aisladamente, sino que se deben valorar también las acciones que se van a poner en práctica cuando el resultado indique la presencia de la condición, en este caso la exposición. Si el evento puede ser tratado y detectado evitando complicaciones posteriores han de utilizarse pruebas que minimicen el número de falsos negativos, es decir, se elegirán pruebas con alta sensibilidad (28, 34).

Cabe resaltar que la baja especificidad obtenida en la prueba evaluada viene dada por el hecho de emplear la encuesta como Gold Estándar, siendo esto una debilidad del presente estudio. Además es de esperar que la especificidad sea un poco inferior dada la relación de interdependencia que se observa en pruebas con escalas (26), por otra parte, es importante destacar que la separación cromatográfica con detección UV garantiza que lo detectado es el metabolito. Lo ideal sería contrastar los métodos acá empleados con una técnica cromatográfica acoplada a la espectrometría de masas para establecer la especificidad real de dichas técnicas, sin embargo esto supone un costo muy elevado.

Ahora bien, se observó una alta frecuencia de exposición al HTA según lo reportado por los padres en las encuestas, lo que coincide con investigaciones que reportan un rango de 48 – 69% de exposición infantil en el hogar (6-9, 35). Sin embargo, el uso del biomarcador basado en un punto de corte  $\geq 21,27 \mu\text{g.L}^{-1}$  para la cotinina y  $\geq 10,29 \mu\text{g.g}^{-1}$  para el índice C/C permitió evidenciar una frecuencia mayor en la

exposición a la reportada por los padres. De allí que es necesario establecer puntos de corte que discriminen la exposición disminuyendo el solapamiento entre los grupos, especialmente en poblaciones vulnerables como los niños.

En relación a esto, son pocos los estudios en niños que establecen un punto de corte, hecho que se reviste de importancia debido a características particulares como su mayor frecuencia respiratoria y por lo tanto la inhalación de una mayor dosis efectiva del xenobiótico por kilogramo de peso, representando esto una diferencia a la hora de evaluar el nivel de exposición al HTA en dicha población (36). La literatura existente reporta un amplio rango de puntos de corte para la cotinina urinaria para distinguir a los fumadores de los no fumadores adultos, los valores van desde 31,5 hasta 550 ng/ml dependiendo de la técnica y el método empleado (37-41) haciendo consideraciones especiales en embarazadas (23, 38, 42). El punto de corte obtenido en este estudio es ligeramente superior al descrito por Benowitz y col. quienes estimaron un valor urinario de 15 ng/ml basado en la extrapolación de los niveles séricos óptimos para distinguir los fumadores y no fumadores dentro de los diferentes grupos étnicos raciales en los Estados Unidos (43). Zielinska-Danch y col. (38) reportan un valor promedio de cotinina de  $22 \pm 13 \mu\text{g.L}^{-1}$  en no fumadores empleando HPLC-UV, el cual es comparable al cut-off de  $21,27 \mu\text{g.L}^{-1}$  seleccionado en el presente estudio.

Igualmente, el índice Cotinina/Creatinina ( $C/C$ ) ha sido utilizado para determinar la prevalencia del

tabaquismo pasivo, al respecto Keskinoglu y col., reportan un punto de corte de 30 ng.mg<sup>-1</sup> creatinina para establecer la exposición en niños con infecciones del tracto respiratorio y sanos (44), dicho nivel es superior al seleccionado en esta investigación, lo que puede explicarse por los distintos patrones de exposición al HTA entre las poblaciones estudiadas, por cuanto Venezuela presenta menor prevalencia de tabaquismo que Turquía. En este orden de ideas, diversos estudios han referido la influencia de la variación interindividual en el metabolismo de la nicotina y en consecuencia en la tasa de eliminación de cotinina, bien sea por factores genéticos, raza o relacionados con la actividad de la CYP2A6 (45, 46). También se ha señalado variación intraindividual asociado con los días de la semana en que se realiza el muestreo, factores que no se evaluaron en la presente investigación (47).

Balhara y col. (48) en su estudio presentan una sensibilidad de 90% utilizando una técnica de inmunoensayo para discriminar adultos fumadores de no fumadores utilizando como punto de corte un valor de 12,54 ug.L<sup>-1</sup> sin embargo presentan una especificidad menor al 30% con un ABC inferior a 0,5. En este sentido, el ABC obtenida en nuestra curva COR, cumple con los criterios de discriminación aceptable según lo establecido a nivel estadístico (49). Al contrastarla con las reportadas por Balhara y col., Simoni y col., se observa que es superior, lo que podría ser explicado por la menor especificidad de la metodología analítica utilizada por estos investigadores (48,50). El ABC obtenida en estudios en los que se aplicó la separación cromatográfica es superior a 0,7 (7), valor que estadísticamente puede ofrecer la discriminación ideal que permita tomar acciones correctivas pertinentes para evitar la exposición (51, 52). En cuanto al valor predictivo positivo de la cotinina y su índice, en ambos casos fue superior al 65%, mientras que el valor predictivo negativo fue mayor a 80%, esto evidencia que la corrección con creatinina del biomarcador no mejora

en gran medida la eficiencia diagnóstica de la prueba. Es necesario considerar que estos elementos dependen de la prevalencia de la enfermedad en una población, tal como lo señala Donis (26), no así la razón de verosimilitud (Likelihood Ratio), que en este caso resultó ser ligeramente superior en la determinación de cotinina.

Ante las debilidades que supone el diseño del estudio transversal y el uso de la encuesta como criterio referencial, la fortaleza de este estudio es el aporte de un umbral para el diagnóstico objetivo de la exposición al humo de tabaco ambiental en niños de nuestra región, dado que los patrones de exposición en cada población tienen diferencias y lo ideal es contar con puntos de corte propios. Para finalizar, consideramos que en el ámbito toxicológico a diferencia de otras áreas que emplean pruebas diagnósticas para discriminar pacientes sanos versus enfermos, la selección del punto de corte de un metabolito que refleje la dosis interna del xenobiótico al que se está expuesto, además de sustentarse en válidos criterios estadísticos, debe revisarse constantemente y complementarse con la medición de marcadores de efecto y susceptibilidad que valoren integralmente el impacto de la exposición a fin de identificar eficazmente el umbral que suponga el menor riesgo posible para la salud.

La mayoría de los programas de control del tabaquismo a nivel mundial emplean encuestas como indicadores para el establecimiento del consumo o exposición al humo de tabaco, lo cual representa una medida subjetiva del fenómeno. La OMS considera que no hay niveles seguros de exposición al humo del tabaco por lo que es necesario e imprescindible disponer de técnicas analíticas que permitan cuantificarla y establecer puntos de corte que identifiquen la exposición. La selección de este punto de corte debe considerar el perfil de exposición del grupo en estudio

## Referencias

- Centers for Disease Control and Prevention. 2014 Surgeon General's Report: The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress. Atlanta: CDC; 2014. [\[Google Scholar\]](#)
- World Health Organization. Global Report: Mortality attributable to tobacco. Geneva: WHO; 2012. [\[Google Scholar\]](#)
- Ministerio del poder popular para la salud. Resolución 030. Gaceta oficial de la República Bolivariana de Venezuela N° 39627. Caracas: MP; 2011. [\[Google Scholar\]](#)
- World Health Organization. Convenio Marco de la OMS para el control del tabaco, Resolución WHA56.1. Geneva: WHO; 2003. [\[Google Scholar\]](#)
- Ministerio del Poder Popular para la Salud. Norma oficial del Programa antitabáquico. Caracas: MPPS; 2012. [\[Google Scholar\]](#)
- Suárez RG, Galván C, Oliva C, Aquirre-Jaimed C, Vázquez C. Exposición al humo de tabaco del niño asmático y su asociación con la gravedad del asma. *An Pediatr.* 2013; 78: 35-42. [\[Google Scholar\]](#)
- Lupsa IR, Nunes B, Ligocka D, Gurzau AE, Jakubowski M, Casteleyn L, Aerts D, Biot P, Den Hond E, Castaño A, Esteban M,

- Kolossa-Gehring M, Fiddicke U, Knudsen LE, Schoeters G, Reis MF. Urinary cotinine levels and environmental tobacco smoke in mothers and children of Romania, Portugal and Poland within the European human biomonitoring pilot study. *Environ Res.* 2015; 141: 106-17. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
8. Park S, Cho SC, Hong YC, Kim JW, Shin MS, Yoo HJ, Han DH, Cheong JH, Kim BN. Environmental tobacco smoke exposure and children's intelligence at 8-11 years of age. *Environ Health Perspect.* 2014; 122: 1123-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  9. Wang Y, Yang M, Tian L, Chen F, Hu J, Xiao S. Relationship between Caregivers' Smoking at Home and Urinary Levels of Cotinine in Children. *Int J Environ Res Public Health.* 2014; 11: 12499-12513. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  10. Loukola A, Buchwald J, Gupta R, Palviainen T, Hällfors J, Tikkanen E, Kaprio J. A Genome-Wide Association Study of a Biomarker of Nicotine Metabolism. *PLoS Genetics.* 2015; 11: e1005498. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  11. Benowitz NL, Hukkanen J, Jacob P. Nicotine Chemistry, Metabolism, Kinetics and Biomarkers. *Handbook of experimental pharmacology.* 2009; 192: 29-60. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  12. Ministerio de la Salud de Argentina. La epidemia de Tabaquismo en Argentina. Estrategias de control. Buenos Aires: MSA; 2013. [\[Google Scholar\]](#)
  13. Unión Internacional contra el Cáncer. Reporte: Protejamos a nuestros niños del humo de tabaco ambiental. Geneva: UICC; 2008. [\[Google Scholar\]](#)
  14. Global Initiative for Asthma. Estrategia global para la prevención y manejo del asma, Revisión 2014. Vancouver: GINA; 2014. [\[Google Scholar\]](#)
  15. Grupo de Vías Respiratorias de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. Papel del pediatra de Atención Primaria en el tabaquismo. Madrid: GVR; 2013. [\[Google Scholar\]](#)
  16. Howrylak JA, Spanier AJ, Huang B, Peake RW, Kellogg MD, Sauer H, Kahn RS. Cotinine in Children Admitted for Asthma and Readmission. *Pediatrics.* 2014; 133: e355-e362. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  17. Hassanzad M, Khalilzadeh S, Eslampanah Nobari S, Bloursaz M, Sharifi H, Mohajerani SA, Tashayoi Nejad S, Velayati AA. Cotinine level is associated with asthma severity in passive smoker children. *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology.* 2015, 14: 67-73. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  18. Butz AM, Breyse P, Rand C, Curtin-Brosnan J, Eggleston P, Diette GB, Williams D, Bernert JT, Matsui EC. Household smoking behavior: effects on indoor air quality and health of urban children with asthma. *Matern Child Health J.* 2011; 15: 460-468. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  19. Avila-Tang E, Al-Delaimy WK, Ashley DL, Benowitz N, Bernert J, Kim S, Hecht S. Assessing secondhand smoke using biological markers. *Tobacco Control.* 2013; 22: 164-171. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  20. Grijalba A, Uriarte F, Logroño J, Rivero A, García M. Tiocianato en suero y orina y cotinina en orina como marcadores bioquímicos de tabaquismo. *Quim clin.* 2001; 20: 419-424. [\[Google Scholar\]](#)
  21. Sánchez J, Márquez B. Pulsicoximetría, cooximetría en aire espirado y análisis de cotinina en orina en la valoración del consumo de tabaco y factores de riesgo cardiovascular en fumadores en deshabituación [Tesis Doctoral]. Valladolid: Departamento de Medicina, dermatología y Toxicología, Universidad de Valladolid; 2012. [\[Google Scholar\]](#)
  22. Kim S, Apelberg BJ, Avila-Tang E. Utility and Cutoff Value of Hair Nicotine as a Biomarker of Long-Term Tobacco Smoke Exposure, Compared to Salivary Cotinine. *Int J Environ Res Public Health.* 2014; 11: 8368-8382. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  23. Aranda J, Vílchez P, González A, Sánchez F, Luna J. Validez de distintas medidas de consumo de tabaco durante el embarazo: especificidad, sensibilidad y puntos de cortes dónde y cuándo. *Rev. Esp. Salud Pública.* 2008; 82: 535-545. [\[Google Scholar\]](#)
  24. López C, Sassone M, Rodríguez G. Quantification of cotinine in plasma and urine by HPLC-UV detection. *J Liq Chromatogr Relat Technol.* 2004; 27: 2371-79. [\[Google Scholar\]](#)
  25. Coopman M. Corrección de Indicadores Biológicos por Creatinina. ¿Alternativa Correcta? *Ciencia y Trabajo.* 2007; 76-80. [\[Google Scholar\]](#)
  26. Donis J. Evaluación de la validez y confiabilidad de una prueba diagnóstica. *Avan Biomed.* 2012; 1: 73-81. [\[Google Scholar\]](#)
  27. Salech F, Mery V, Larrondo F, Rada G. Estudios que evalúan un test diagnóstico: interpretando sus resultados. *Rev méd Chile.* 2008; 136: 1208-1208. [\[Google Scholar\]](#)
  28. Ruiz R. Eficacia de una prueba diagnóstica: parámetros utilizados en el estudio de un test. *JANO.* 2009; 30-32. [\[Google Scholar\]](#)
  29. OPS/OMS. Encuesta Mundial de Tabaquismo en Jóvenes. Washington: OPS; 2010. [\[Google Scholar\]](#)
  30. World Health Organization. MPOWER: un plan de medidas para hacer retroceder la epidemia de tabaquismo. Geneva: WHO; 2008. [\[Google Scholar\]](#)
  31. Salahuddin S, Prabhakaran D, Roy A. Pathophysiological Mechanisms of Tobacco-Related CVD. *Glob Heart.* 2012; 7: 113-20. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  32. Leon ME, Peruga A, McNeill A, Kralikova E, Guha N, Minozzi S, Espina C, Schüz J. European Code against Cancer, 4th Edition: Tobacco and cancer. *Cancer Epidemiol.* 2015; 39: S20-33. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  33. Arango S. Biomarcadores para la evaluación de riesgo en la salud humana. *Rev Fac Nac Salud Pública.* 2012; 30: 75-82. [\[Google Scholar\]](#)
  34. Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. Evaluación de pruebas diagnósticas. [internet]. 2007 [cited 2015 Dec 14]. Available from: <http://ow.ly/Xbkhi>
  35. González F, Takkouche B, Valdés L, Temes E, Leis R, Cabanas R, Rodríguez J, Tojo R. Tabaquismo parental y función pulmonar en niños y adolescentes sanos. *Arch Bronconeumol.* 2007; 43: 81-85. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  36. Flores A, Iglesias V, Oyarzún M. Exposición al humo de tabaco ambiental: efectos sobre la salud respiratoria infantil. *Neumol Pediatr.* 2011; 16-21. [\[Google Scholar\]](#)
  37. Goniewicz ML, Eisner MD, Lzacano-Ponce E, Zielinska-Danch W, Koszowski B, Sobczak A, Havel C, Jacob P, Benowitz NL. Comparison of urine cotinine and the tobacco-specific nitrosamine metabolite 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol (NNAL) and their ratio to discriminate active from passive smoking. *Nicotine Tob Res.* 2011; 13: 202-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  38. Zielinska-Danch W, Wardas W, Sobczak A, Szołtysek-Bołdys I. Estimation of urinary cotinine cut-off points distinguishing non-smokers, passive and active smokers. *Biomarkers.* 2007; 12: 484-496. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  39. Yeh E, Levasseur G, Kaiserman MJ. Evaluation of Urinary Cotinine Immunoassay Test Strips Used to Assess Smoking Status. *Nicotine Tob Res.* 2011; 13: 1045. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  40. Kim S, Jung A. Optimum cutoff value of urinary cotinine distinguishing South Korean adult smokers from nonsmokers using data from the KNHANES (2008-2010). *Nicotine Tob Res.* 2013; 15: 1608-16. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  41. Barcelo B, Ruiz O, Puiguiriguer J, Castanyer B. Detección de cotinina para identificar

- intoxicaciones por nicotina: validez de la muestra de orina y establecimiento de un punto de corte del cociente cotinina creatinina. *Rev toxicol.* 2005; 22: 143. [\[Google Scholar\]](#)
42. Mateos-Vílchez PM., Aranda-Regules JM, Díaz-Alonso G, Mesa-Cruz P, Gil-Barcenilla B, Ramos-Monserrat M, Moreno-Peral P, Castro-Barea J, Luna J. Prevalencia de tabaquismo durante el embarazo y factores asociados en Andalucía 2007-2012. *Rev. Esp. Salud Pública.* 2014; 88: 369-381. [\[Google Scholar\]](#)
43. Benowitz NL, Bernert JT, Caraballo RS, Holiday DB, Wang J. Optimal serum cotinine levels for distinguishing cigarette smokers and nonsmokers within different racial/ethnic groups in the United States between 1999 and 2004. *Am J Epidemiol.* 2009; 169: 236-48. [\[Pubmed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
44. Keskinoglu P, Cimrin D, Aksakoglu G. Relationship between cotinine, lower respiratory tract infection, and eosinophilic cationic protein in children. *Eur J Pediatr Int.* 2007; 166: 455-9. [\[Pubmed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
45. Meyer M, Maurer H. Absorption, distribution, metabolism and excretion pharmacogenomics of drugs of abuse. *Pharmacogenomics.* 2011; 12: 215-233. [\[Pubmed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
46. Ino T, Ohtani T, Yoshimi I. Urinary biomarkers for secondhand smoke. *J Clin Lab Anal.* 2011; 25: 354-8. [\[Pubmed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
47. Matt G, Hovell M, Quintana P, Zakarian J, Liles S, Meltzer S. The variability of urinary cotinine levels in young children: Implications for measuring ETS exposure. *Nicotine Tob Res* 2007; 9: 83-92. [\[Pubmed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
48. Balhara YP, Jain R. A receiver operated curve-based evaluation of change in sensitivity and specificity of cotinine urinalysis for detecting active tobacco use. *J Cancer Res Ther.* 2013; 9:84-9. [\[Pubmed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
49. Martínez-Cambolor P. Comparación de pruebas diagnósticas desde la curva ROC. *Rev Colomb Estad.* 2007; 30: 163-167. [\[Google Scholar\]](#)
50. Simoni M, Baldacci S, Puntoni R, Pistelli F, Farchi S, Lo Presti E, Pistelli R, Corbo G, Agabiti N, Basso S, Matteelli G, Di Pede F, Carrozzi L, Forastiere F, Viegi G. Plasma, salivary and urinary cotinine in non-smoker Italian women exposed and unexposed to environmental tobacco smoking (SEASD study). *Clin Chem Lab Med.* 2006; 44: 632-8. [\[Pubmed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
51. Akobeng AK. Understanding diagnostic tests 3: receiver operating characteristic curves. *Acta Paediatr.* 2007; 66:644-7. [\[Pubmed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
52. Cerda J, Cifuentes L. Uso de curvas ROC en investigación clínica. Aspectos teórico-prácticos. *Rev Chil Infectol.* 2012; 29: 138-141. [\[Google Scholar\]](#)

**Como citar este artículo:**

Palencia A, Romero G, Vespa M, Solórzano A, Vargas M. Punto de corte de la cotinina urinaria y cotinina/creatinina en niños. *Avan Biomed* 2016; 5: 10-8.

## Complicaciones usuales post-drenaje pleural con tubos endotorácico en el trauma torácico no quirúrgico. Revisión del tema (Usual complications after drainage pleural endothoracic tube in chest trauma surgical no. Topic review)

Juan C Araujo-Cuauro<sup>1✉</sup>, Fernando Fernández-Parra<sup>2</sup>, Edwinis Garcia-Fontalvo<sup>3</sup>, Milagros Sánchez<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Cirugía de Tórax del Servicio de Cirugía, Hospital "Dr. Adolfo Pons", IVSS, Maracaibo, Venezuela. <sup>2</sup> Servicio de Cirugía de Tórax, Hospital General del Sur "Dr. Pedro Iturbe", Maracaibo, Venezuela. <sup>3</sup> Servicio de Pediatría, Hospital "Dr. Adolfo Pons", IVSS, Maracaibo, Venezuela. <sup>4</sup> Facultad de Medicina. Departamento de Anatomía Patológica, Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela.

Recibido: 29 de Septiembre de 2015

Aceptado: 6 de Febrero de 2016

Publicación online: 28 de Febrero de 2016

[TRABAJO ORIGINAL]

### Resumen (español)

Las lesiones por trauma torácico que ameriten hospitalización, y la inserción de un tubo endotorácico El objetivo de la investigación es identificar las complicaciones post-drenaje pleural con tubos endotorácico en el trauma torácico no quirúrgico. Se trata de estudio prospectivo descriptivo y observacional de las historias clínicas de admisión de los pacientes con traumatismo torácico contuso o penetrante no quirúrgico, que ingresaron durante el período comprendido de enero de 2011 a diciembre de 2014, en la Unidad de Cirugía de Tórax del hospital Dr. Adolfo Pons del IVSS, Maracaibo-Venezuela. Se incluyeron 112 pacientes de estos, 94 (84.3%) del sexo masculino y 18 (22.9%) del sexo femenino, con un rango de edad entre 14-65 años, con una edad media 30,9 años. Sufrieron traumatismo torácico contuso 35.7% y traumatismo penetrante, 65.1%. Las indicaciones para insertar un tubo endopleural fueron: por neumotórax, (37.5%) por hemotórax; (24.9%) (11.6%) y (37.5%) hemoneumotórax, por trauma contuso y/o penetrante. El tiempo promedio de permanencia de las sondas endopleurales fue de 4 días 54.4%, con un mínimo de dos días 32.1%; y máximo de 10 días 13.3 de los casos. El tiempo de estancia hospitalaria osciló entre 2 y 15 días, con un promedio de 4.0 días. Se registraron 10 (8.9%) complicaciones, 2 (1.7%) toracotomía ampliada para su resolución. Conclusiones: La inserción urgente de un tubo endotorácico por traumatismo torácico contuso o penetrante disminuye los índices de morbimortalidad y es de gran significancia para prevenir complicaciones.

### Palabras clave (español)

*Tubo endopleural, trauma torácico no quirúrgico, complicaciones hemotórax, neumotórax, hemoneumotórax.*

### Abstract (english)

The thorax is an anatomical region accounting for almost a quarter of the human body why this implies that often is the subject of trauma injuries that warrant hospital admission, and inserting a tube endotorácico The aim of the research is identify pleural complications post-drainage tubes endotorácico nonsurgical thoracic trauma. It is descriptive and observational prospective study of medical records of admission of patients with blunt or penetrating non-surgical chest trauma, admitted during the period January 2011 to December 2014, the Unit Thoracic Surgery Hospital Dr. Adolfo Pons IVSS Maracaibo-Venezuela. These 112 patients, 94 (84.3%) males and 18 (22.9%) females were included, with age range 14-65 years, mean age 30.9 years. They suffered blunt chest trauma and penetrating trauma 35.7%, 65.1%. The indications for inserting a tube endopleural were pneumothorax (37.5%) by hemothorax; (24.9%) (11.6%) and (37.5%) hemopneumothorax, by blunt trauma and / or penetrante. El average tenure of probes endopleurales time was 4 days 54.4%, with a minimum of two days 32.1%; and up to 10 days 13.3 at. The length of hospital stay ranged from 2 to 15 days,

with an average of 4.0 days. 10 were recorded (8.9%) complications, 2 (1.7%) thoracotomy extended for resolution. Conclusions: The urgent insertion of a tube endotorácico blunt or penetrating chest trauma reduces morbidity and mortality rates is of great significance to prevent complications.

### Keywords (english)

*Endothoracic tube, nonsurgical thoracic trauma, complications hemothorax, pneumothorax, hemothorax.*

## Introducción

La cavidad torácica está limitada por delante, por ambos lados y por detrás, por la pared torácica: una estructura semirrígida compuesta por costillas, esternón, Vertebrae y músculos intercostales. En la parte inferior de la cavidad, se sitúa el diafragma. En su parte superior la cavidad está cerrada por tejido conectivo y estructuras vasculares. Por lo que constituye casi la cuarta parte de la masa corporal, lo que implica un alto porcentaje y con frecuencia sea sujeto de lesiones por traumas que ameriten su evaluación sistemática, seguida de una terapéutica específica, la cual puede implicar una cirugía en el < 20% del total, < 10% de los traumatismos contusos y 15-30% de los traumatismos penetrantes (1-3).

El espacio pleural es un espacio real recubierto por una serosa denominada pleura la cual se divide en dos hojas visceral y parietal, que en condiciones normales, la cavidad pleural mantiene una presión negativa con respecto a la atmosférica, la cual facilita la expansión pulmonar durante la inspiración profunda; sin embargo, cuando existe una ocupación o colección, se restringe la expansión pulmonar ya que estos valores permiten contrarrestar la elasticidad propia del tejido pulmonar evitando su colapso.

El manejo de este espacio pleural en el traumatismo torácico, consiste en restaurar sus condiciones fisiológicas debido a la presencia de aire, sangre, entre otros) que ocupa dicho espacio y para ello se usa la inserción de una sonda o tubo endopleural para drenarlo. Hipócrates fue el primero en describir la descompresión torácica. Pero 1891 Gotthard, introdujo el drenaje pleural continuo mediante succión a través de una sonda, se convirtió en el procedimiento de rutina para el drenaje de empiema, especialmente en pacientes con tuberculosis (4).

El traumatismo torácico es conocido y temido desde la época de la antigüedad. A través del tiempo, su mejor entendimiento y el perfeccionamiento de los procedimientos terapéuticos han ido acrecentando su pronóstico. Aproximadamente un tercio de las lesiones torácicas amerita ingreso hospitalario, y la inserción de una sonda endopleural es el único procedimiento

invasivo que requiere la mayoría > 85% (5-7), si se presenta un hemotórax, neumotórax o una herida toracoabdominal. A partir de la guerra de Corea, las sondas endopleurales empezaron a ser utilizadas para el tratamiento de emergencia de lesiones torácicas.

El drenaje del espacio pleural es una práctica clínica con repercusiones diagnósticas y terapéuticas, que se ha realizado desde hace muchos años. Sólo a partir del siglo XX este procedimiento ha sido considerado rutinariamente para diferentes problemas médicos, y la colocación de un tubo de tórax en la cavidad pleural de pacientes se ha convertido en uno de los principios básicos de la práctica clínica de la cirugía de tórax (7).

A pesar de que la mayoría de tubos de tórax insertados corresponden a tubos posquirúrgicos, casi todos los reportes que existen en la literatura (7), tratan sobre las complicaciones derivadas de la colocación del tubo endopleural debido a trauma de tórax manejado mediante toracostomía cerrada. Las tasas de complicaciones de los tubos endopleurales, oscila entre 3,4% al 36% de los casos. Las complicaciones pueden dividirse en infecciosas, posicionales o por inserción. Sin embargo entre el 7.6-30% de los pacientes sometidos a colocación de tubo endotorácico encaran algún inconveniente relacionado la inserción (7.9%), la posición inadecuada (5.2-16%) (8-10).

Las complicaciones derivadas de la inserción son inmediatas y corresponden al procedimiento mismo de colocación del tubo de tórax. Las posicionales se producen a corto plazo y corresponden a la colocación inadecuada del tubo dentro de la cavidad pleural o fuera de ella, como en el tejido celular subcutáneo o en el abdomen, que no permite su adecuado funcionamiento. Las infecciosas son tardías y corresponden a infección del sitio de inserción o de la cavidad pleural (empiema). Las complicaciones por la inserción abarcan las laceraciones o perforaciones del pulmón u otros órganos y las hemorragias por laceración de vasos intercostales o intratorácicos, este tipo de complicaciones varían entre 0% y 7,9% (11). La colocación intratorácica inefectiva que permite la persistencia del neumotórax o del hemotórax, el acodamiento del tubo, la obstrucción del tubo por

coágulos o detritos, la salida accidental del tubo de tórax del espacio pleural y el neumotórax posterior a la extracción y que corresponden al grupo de complicaciones más frecuentes que se presentan en 2,4% a 33,3% de los casos (12-14). Por último, las complicaciones infecciosas son tardías y corresponden a infección del sitio de inserción o de la cavidad pleural (empiema). Sin embargo, estas infecciones del sitio quirúrgico rara vez se vuelven clínicamente relevantes y no representan morbilidad significativa para el paciente (15,16).

El objetivo de esta investigación fue revisar la técnica de inserción de los tubos endopleurales y las complicaciones usuales más frecuentes en el manejo de traumatismo torácico.

### Materiales y métodos

**Tipo de investigación.** Se trata de una investigación prospectiva descriptiva, analítica, observacional no experimental de 112 pacientes, que ingresaron previamente por la emergencia del hospital Dr. Adolfo Pons del IVSS, Maracaibo-Venezuela, con algún tipo de trauma torácico, que ameritaron inserción de tubo endotorácico para su resolución. El comité de bioética del hospital aprobó dicha investigación y se obtuvo por escrito el consentimiento medico informado de todo los pacientes que intervinieron en la investigación.

**Recolección de los datos.** Se confecciono y se utilizó una ficha recolectora de datos usada en el momento de la admisión de los pacientes en donde se recogieron las siguientes variables: sexo y edad del paciente, tipo y mecanismo de lesión, tiempo de permanencia de la sonda, días de estancia hospitalaria, controles radiográficos para evaluar el retiro exitoso del tubo endotorácico y complicaciones inherentes al procedimiento, tales como hemotórax coagulado, neumotórax residual o empiema.

**Selección de los pacientes.** Se incluyeron todos los pacientes entre 14 y 60 años de edad, de ambos sexos, que ingresaron con traumatismo torácico contuso o penetrante y cuyas lesiones fueron diagnosticadas de manera clínica o mediante estudios de imágenes los cuales ameritaron inserción de tubo endotorácico para su tratamiento.

En todos los pacientes al momento de insertar el tubo de tórax se preparó el área con asepsia y antisepsia con yodopovidona, anestésico local (lidocaína al 1%), jeringas de 20 ml, tubo SOLMED™, con trocar calibre 22 Fr, pues es un tamaño cómodo y

adecuado para evacuar neumotórax, hemotórax y hemoneumotórax traumáticos.

La presencia de aire (neumotórax) se drenaron con tubo torácico 22 Fr, mientras que la sangre (hemotórax) se dreno tubo de mayor diámetro 28 Fr, los cuales fueron colocadas entre las líneas axilar media para el neumotórax y la línea axilar posterior para el hemotórax o hemoneumotorax a nivel en el quinto espacio intercostal, fijadas con seda 1 a la piel y conectadas a un sistema de drenaje torácico de tres cámaras Pleurovac A 6000 Teleflex Medical™. Procedimiento llevado a cabo por los residentes del posgrado universitario de cirugía general, que se encontraban de guardia al momento del ingreso del paciente con traumatismo torácico.

Los criterios para retirar el tubo endotorácico fueron: ausencia de dificultad respiratoria, gasto de material seroso (sin trazos hemáticos) en cantidad menor de 150 cc, evidencia radiológica de completa expansión pulmonar sin colecciones pleurales.

**Delimitación de la investigación.** La investigación se ejecutó en el período comprendido de enero de 2011 a diciembre de 2014, en la Unidad de Cirugía de Tórax del Servicio de Cirugía del hospital Dr. Adolfo Pons del IVSS, Maracaibo-Venezuela.

**Análisis estadístico.** Los datos se expresaron como valores absolutos del análisis de las variables cuantitativas se describe en porcentajes y se presentaron en tablas.

### Resultados

Se incluyeron 112 pacientes de estos; 94 (84.3%) del sexo masculino y 18 (22.9%) del sexo femenino, con un rango de edad entre 14-65 años, con una edad media 30,9 años. Sufrieron traumatismo torácico contuso 40 (35.7%), traumatismo penetrante, 73 (65.1%), por herida por instrumento punzocortante y 14 (12.5%), por herida por proyectil de arma de fuego. 59 (52.6%). (Tabla 1 y 2).

**Tabla 1.** Distribución por edad y sexo

Edad y Sexo	Total		Masculino		Femenino	
	Nº	(%)	Nº	(%)	Nº	(%)
14 – 24	39	34.8	34	30.3	5	4.4
25 – 34	33	29.2	25	22.3	8	7.1
35 – 45	17	15.1	15	13.3	2	1.7
46 – 54	8	7.1	8	7.8	0	0.0
55 – 65	10	8.9	9	8.0	1	0.8
66 y +	5	4.4	3	2.6	2	1.7
Total	112	100.00	94	84.3	18	22.9

Nº: número

**Tabla 2.** Mecanismo de lesión de los pacientes que ameritaron inserción de sonda endopleural.

Mecanismo de lesión	Contuso		Penetrante	
	Nº	(%)	Nº	(%)
Accidentes de tránsito	28	25.0		
Caídas	7	6.2		
Agresiones	5	4.4		
Arma Blanca			14	12.5
Arma de Fuego			59	52.6
<b>Total</b>	<b>40</b>	<b>5.7</b>	<b>73</b>	<b>65.1</b>

Nº: número.

Las indicaciones para insertar un tubo endotorácico fueron: 112 (100.0%) por neumotórax, 42 (37.5%) por trauma contuso, 24 (21.0%) y 18 (16.0%). Por trauma penetrante; 28 (24.9%), hemotórax, 15 (13.3%) por trauma contuso y 13 (11.6%) por trauma penetrante; y 42 (37.5%) hemoneumotórax, 20 (17.8%) por trauma contuso, y 22 (19.6%) por trauma penetrante. (Tabla 3).

Cada situación clínica es específica para el manejo posterior y retiro del tubo endopleural, sin embargo, de manera general los tubos deben retirarse una vez no haya evidencia de fugas de aire, el drenaje de líquido sea mínimo y seroso (<200 ml por 24 horas), se tenga certeza de la expansión pulmonar completa y el estado general del paciente haya mejorado. En cuanto al tiempo promedio de permanencia del tubo endotorácico fue de 4 días, 61 (54.4%) casos, con un mínimo de dos días 36 (32.1%) casos; y máximo de 10 días 15 (13.3%) casos. El tiempo de estancia hospitalaria osciló entre 2 y 15 días, con un promedio de 4.0 días (Tabla 4).

En el manejo posterior a la inserción del tubo endopleural se practicó una radiografía posteroanterior de tórax que nos permitió evaluar su adecuada localización en colocación, 10 (8.9%) de los casos se apreciaron algún tipo de complicación. Mientras que en 102 (91.0%) de los casos la inserción del tubo endopleural fue exitosa sin ninguna complicación (Tabla 5).

A pesar de que la mayoría de tubos de tórax insertados corresponden a tubos posquirúrgicos, casi

**Tabla 4.** Tiempo promedio de permanencia de las sonda endopleural.

Tiempo promedio	Nº	Porcentaje (%)
4 días	61	54.4
2 días	36	32.1
10 días (máximo)	15	13.3
<b>Total</b>	<b>112</b>	<b>100.0</b>

Nº: número

**Tabla 3.** Indicaciones para insertar una sonda endopleural.

Indicaciones	Contuso		Penetrante	
	Nº	(%)	Nº	(%)
Neumotórax	24	1.0	18	16.0
Hemotórax	15	3.3	13	11.6
Hemoneumotórax	20	17.8	22	19.6
<b>Total</b>	<b>40</b>	<b>5.7</b>	<b>73</b>	<b>65.1</b>

Nº: número.

todos los reportes que existen en la literatura tratan sobre las complicaciones derivadas de los tubos de tórax insertados debido a trauma de tórax.

En el trauma de tórax, la mayoría de las lesiones producidas por mecanismos cerrados o penetrantes pueden manejarse satisfactoriamente mediante toracostomía cerrada. La tasa general de complicaciones de la colocación de tubos de tórax en la cavidad pleural oscila entre 3,4% y 36% (2), las complicaciones pueden dividirse en infecciosas, posicionales o por inserción. Las complicaciones derivadas de la inserción son inmediatas y corresponden al procedimiento mismo de colocación del tubo de tórax. Las posicionales se producen a corto plazo y corresponden a la colocación inadecuada del tubo dentro de la cavidad pleural o fuera de ella, que no permite su adecuado funcionamiento. Las infecciosas son tardías y corresponden a infección del sitio de inserción o de la cavidad pleural (empiema).

En nuestra investigación la ocurrencia de complicaciones en relación con la cavidad pleural fueron relativamente bajas en el período comprendido entre la colocación del tubo endotorácico y la primera consulta, una semana después de su retiro, se registraron 10 (8.9%) complicaciones correspondieron a las posicionales de las cuales: fuera del espacio pleural fueron 3 (2.6%) casos con enfisema subcutáneo colocación intratorácica inefectiva, 4 (3.5%) casos neumotórax residual que amerito reinserción de la sonda; 2 (1.7%) casos hemotórax retenidos; y 1 (0.8%) infecciosas tardías que correspondió a empiema post-drenaje pleural, los cuales ambos que ameritaron efectuar toracotomía

**Tabla 5.** Manejo con control radiológico post-inserción del tubo endopleural.

Manejo radiológico post-inserción	Nº	Porcentaje (%)
Complicaciones	10	8.9
Sin Complicaciones	102	91.0
<b>Total</b>	<b>112</b>	<b>100.0</b>

Nº: número

ampliada para su resolución. No se reportaron complicaciones por la inserción (laceraciones o perforaciones del pulmón u otros órganos y las hemorragias por laceración de vasos intercostales o intratorácicos (Tabla 6).

### Discusión

El traumatismo torácico (TT) es una entidad que representa una causa frecuente de atención y/o motivo de consulta en los servicios de emergencia, más aún con el aumento de la violencia en las grandes ciudades del mundo, de donde no escapa a esa realidad nuestro hospital y que puede comprometer la vida del paciente por afectar la vía aérea funciones respiratorias y hemodinámicas por hipovolemia debida a la afectación vascular y por trauma cardiaco directo. Son causa importante de morbilidad y mortalidad, siendo directamente responsables del 20-25% de las muertes debidas a traumatismos y contribuyen en el fallecimiento de otro 25% (1-5).

La mayoría de los fallecimientos por TT ocurren antes de la llegada a un centro médico hospitalario, en los minutos siguientes a la lesión, y son debidos a la disrupción de grandes vasos, corazón o árbol traqueobronquial. Este se caracteriza, porque debido a su incidencia y complejidad, la mayoría de estos pacientes con lesiones torácicas, en el 80% pueden manejarse con maniobras no quirúrgicas, como la inserción urgente de un tubo endotorácico, el cual reduce las tasas de morbimortalidad como consecuencia de traumatismos torácicos, el diagnóstico temprano de las lesiones que se beneficiarán de este procedimiento es de suma importancia para evitar complicaciones.

Pero se tiene que tener presente y en cuenta, de que a los pacientes con traumatismo torácico, los atienden y tratan el equipo médico de cada día de guardia que se encuentran en los servicios de emergencias de las instituciones dispensadoras de servicio de salud, por ende, de acuerdo a su criterio y formación.

En líneas generales el traumatismo torácico tiene elevada morbilidad pero baja mortalidad la cual se eleva en presencia de lesiones asociadas con traumatismo craneoencefálico y abdominal. En la investigación llevada a cabo en nuestro hospital, las complicaciones en relación al drenaje de la cavidad pleural con tubos endotorácico en el trauma torácico no quirúrgico, son muy bajas en cuanto a sus estadística ocurrieron únicamente en 8.9% de los pacientes y sólo 2.5% de ellos requirieron cirugía,

**Tabla 6.** Complicaciones inherentes al procedimiento.

Complicaciones Post-drenaje	Nº	(%)
Neumotórax residual	4	3.5
Hemotórax retenido	2	1.7
Infecciosas		
Empiema Post-drenaje	1	0.8
Posicionales Enfisema subcutáneo	3	2.6
<b>Total</b>	<b>10</b>	<b>8.9</b>

Nº: número

implicando una reducción de 78.95 y 93.90% con respecto de los estudios analizados (5). Además, nuestro tiempo promedio de permanencia del tubo fue de 4 días; es decir, 54.4% menos que en la literatura consultada, donde se afirma que 30% (5-7), de los pacientes sometidos a la colocación de un tubo endotorácico, sufrirá alguna complicación con necesidad de resolución quirúrgica en < 10% de los traumatismos cerrados y 15-30% de los traumatismos penetrantes (< 20% del total) (8), y se reporta un tiempo promedio de permanencia de 6.56 días (5).

Para la elección del tamaño apropiado del tubo endotorácico (SOLMED™), se considera qué clase de material es el que se desea drenar y a que la velocidad y tiempo, con la cual se genera que diámetro, y que medida de su longitud, es por ello que puede afirmarse que la producción continua y rápida de líquidos viscosos, como la sangre, amerita el empleo de tubos de mayor diámetro que los que se utilizarían para drenar un volumen similar de aire (7-12). Tradicionalmente, en la Unidad de Cirugía de Tórax del Hospital Docente Dr. Adolfo Pons del IVSS, se utilizó tubo endotorácico de calibre 22 Fr con trocar, pues es un tamaño cómodo y adecuado para evacuar neumotórax, hemotórax y hemo-neumotórax traumáticos.

En cuanto al manejo del sistema de drenaje torácico (Pleurovac MT), en la literatura consultada se menciona que el aire y el líquido libre en la cavidad pleural suelen drenar el tórax sin necesidad de succión debido al gradiente de la fuerza de gravedad, nuestro paciente no ameritaron succión, simplemente con la acción de la gravedad se logró el drenaje satisfactorio en el 98.2% de los casos (13-17).

Los criterios aplicados en la unidad de cirugía de tórax de nuestro hospital, son los mismo que están estandarizados en la literatura internacional como son la reexpansion y/o drenaje completo de la cavidad pleural observada en una radiografía de tórax, la auscultación de ruidos respiratorio y el gasto por el

tubo endotorácico  $\leq 100$  mL/día de material seroso, esto aunado a los demás criterios antes mencionados ofreció el margen adecuado y seguro para llevar a cabo el retiro de todas las sondas endopleurales en los pacientes de nuestro hospital, la cual se efectúa bajo espiración forzada y manteniendo conectada al dispositivo drenaje pero sin succión continua. Con esto se obtuvo una baja incidencia en la necesidad de recolocación o complicaciones a consecuencia de retiro de la misma por razones erróneas o mal justificadas medicamente.

Por último, debemos puntualizar que el trauma torácico es una patología altamente desafiante, por lo complejas que pueden llegar a ser las lesiones que este ocasiona en las estructuras vitales presentes en el tórax con una alta tasa de morbilidad. La inserción urgente de un tubo endopleural, reducen estas tasas. No obstante lo reportado en otras series, es muy similar a nuestra experiencia por lo que se debe tomar en cuenta la conducta protocolizada en la literatura, para tener un adecuado proceso diagnóstico y terapéutico en traumatismos torácico no quirúrgico, de tal forma que el manejo del paciente con un tubo endotorácico, su estancia, su alta hospitalaria y su recuperación se encuentren libres de complicaciones.

La inserción urgente de un tubo endotorácico por traumatismo torácico contuso o penetrante,

disminuye los índices de morbilidad, el diagnóstico oportuno y temprano de las lesiones torácicas que se beneficiarán con esta conducta es de gran significancia para prevenir complicaciones.

La colocación de tubos de tórax (toracostomía cerrada) es un procedimiento terapéutico ampliamente usado y seguro en el manejo del espacio pleural de los pacientes con alteraciones torácicas traumáticas. Aunque aparenta ser un procedimiento relativamente sencillo, para su realización se requiere el entendimiento de la anatomía de la región torácica (espacio intercostal y de la cavidad pleural), así como el conocimiento de la técnica adecuada. Para evitar o minimizar las complicaciones derivadas de la colocación de un tubo endopleural o para poder detectar y tratar de manera temprana en el traumatismo torácico no quirúrgico, de tal forma que el manejo del paciente con un tubo endotorácico, su estancia, su alta hospitalaria y su recuperación se encuentren libres de complicaciones.

### Conflicto de Interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés

### Referencias

1. Cothren CC, Biffi WL, Moore EE. Traumatismos. En: Brunicaardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthews JG, Pollock RE editores. Principios de cirugía. 9a ed. México: McGraw-Hill, 2011.
2. Tapias L. Tapias-Vargas, LF. Tapias-Vargas L. Complicaciones de los tubos de tórax. Rev Colomb Cir. 2009; 24: 46-55. [\[Google Scholar\]](#)
3. Hernández LA, Ruiz GJ, Escamilla AC. Epidemiología del trauma. En: Morales JL, editor. Tratado de cirugía general. 2a ed. México: El Manual Moderno, 2008.
4. Rodríguez M, Viteri O, Vivas R, Ottolino L. Manejo del Paciente Traumatizado. Básica 1 C.A. Caracas-Venezuela 2003. p. 204-321
5. American college of surgeons committee on trauma. Advanced Trauma Life Support Course. Chicago. American College of Surgeons, 2012
6. Pérez Cantú-Sacal A, Trueba-Lozano D, García-Esqueda J, Vázquez-Minero J. Sondas endopleurales en trauma torácico no quirúrgico: Experiencia en un centro de trauma de nivel I. Neumol Cir Torax 2014; 73: 229-35. [\[Google Scholar\]](#)
7. Ávila Martínez RJ, Hernández Voth A, Marrón Fernández C, Hermoso Alarza F, Martínez Serna I, Mariscal de Alba A, Zuluaga Bedoya M, Trujillo MD, Meneses Pardo JC, Díaz Hellin V, Larru Cabrero E, Gámez García AP. Evolución y complicaciones del traumatismo torácico. Arch Bronconeumol 2013; 49: 177-80. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
8. Jiménez-Fernández CA, Bautista-González S, Guzmán-Chávez OR, Soto-Vargas J, Preciado-Amador N, Rostro-Rivera R, López-Taylor JG, Sandoval-Virgen FG. Trauma de tórax. Experiencia de un año en el hospital de tercer nivel Hospital Civil Fray Antonio. Revista Médica MD. 2012; 3: 187-90. [\[Google Scholar\]](#)
9. Menger R, Telford G, Kim P, Bergey MR, Foreman J, Sarani B, Pascual J, Reilly P, Schwab CW, Sims CA Complications following thoracic trauma managed with tube thoracostomy. Injury. 2012; 43: 46-50. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
10. Ahumada-Jiménez V, Ottolino P, González A, Pinto Oliveira F, Barrios-Belisario R. Trauma torácico severo (TTS): experiencia en el Hospital Domingo Luciani: Caracas. Rev Venez Cir 2010; 63: 184-90. [\[Google Scholar\]](#)
11. Díaz-Rosales J, Enríquez-Domínguez L. Procedimiento en cirugía: toracostomía cerrada. Rev Fac Med 2010; 58: 331-40. [\[Google Scholar\]](#)
12. Saaiq M, Shah SA. Thoracic trauma: presentation and management outcome. J Coll Physicians Surg Pak. 2008; 18: 230-3. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
13. Fitzgerald M, Mackenzie CF, Marasco S, Hoyle R, Kossman T. Pleural decompression and drainage during trauma reception and resuscitation. Injury 2008; 39: 9-20. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
14. Karmy-Jones R, Holevar M, Sullivan RJ, Fleisig A, Jurkovich GJ. Residual hemothorax after chest tube placement correlates with increased risk of empyema following traumatic injury.

- Can Respir J 2008; 15: 255-8. [\[PubMed\]](#)  
[\[Google Scholar\]](#)
15. Bello N, Borquez P, Guridi R, Baeza A, Lilayu, D. Perfil y manejo del trauma torácico en un hospital regional. Rev Chil Cir 2005; 57: 393-6. [\[Google Scholar\]](#)
16. Valenzuela M, Cancino P, Cabezas F, Donoso G, De La Torre I. Experiencia en traumatismo torácico. Hospital Valparaíso. Rev Chil Cir. 2003; 5: 449-53. [\[Google Scholar\]](#)
17. Bozza V, Monroy G, Santelli C, Andriollo A. Traumatismo torácico: revisión de 97 casos Hospital Periférico de Coche. Rev Soc Med Quir Hosp Emerg Pérez de León 1998; 29: 117-40. [\[Google Scholar\]](#)

**Como citar este artículo:** Araujo-Cuauro JC, Fernández-Parra F, García-Fontalvo E, Sánchez M. Complicaciones usuales post-drenaje pleural con tubos endotorácico en el trauma torácico no quirúrgico. Revision del tema. *Avan Biomed* 2016; 5: 19-25.

## Epidemiología y caracterización molecular de bacilos Gram negativos multirresistentes productores de sepsis intrahospitalaria en pacientes adultos

### (Epidemiology and molecular characterization of multidrug-resistant Gram-negative bacilli producing in-hospital sepsis in adult patients)

Ronald Serrano-Urbe<sup>1</sup>, Ana Flores-Carrero<sup>2,3,4</sup>, Indira Labrador<sup>4</sup>, María Araque<sup>4</sup> ✉

<sup>1</sup> Servicio de Medicina Interna. Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela.

<sup>2</sup> Instituto de Previsión y Asistencia Social del Ministerio de Educación (IPASME), Mérida, Venezuela. <sup>3</sup> Centro de Microscopía Electrónica, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela. <sup>4</sup> Laboratorio de Microbiología Molecular. Facultad de Farmacia y Bioanálisis. Universidad de Los Andes, Mérida 5101, Venezuela.

Recibido: 02 de Febrero de 2016.

Aceptado: 02 de Mayo de 2016.

Publicado online: 06 de Mayo de 2016.

[TRABAJO ORIGINAL]

#### Resumen (español)

En este estudio se describen los aspectos epidemiológicos y el perfil microbiológico de 66 pacientes con sepsis recluidos en la emergencia de adultos del Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA), Mérida, Venezuela durante enero a julio de 2015. Además, se caracterizaron los bacilos Gram negativos productores de esta infección. Los datos clínicos y epidemiológicos fueron analizados según su distribución y frecuencia. El procesamiento microbiológico de los hemocultivos se realizó por métodos convencionales y automatizados. Las  $\beta$ -lactamasas de espectro extenso (BLEE) y carbapenemasas fueron detectadas fenotípicamente y mediante ensayos moleculares se confirmó la presencia de los genes *bla* y sus variantes. El 54, 5% de los pacientes eran masculinos y la edad promedio fue de 50, 9 años ( $\delta = 20, 1$ ). La neumonía (37, 9%; 25/66) representó el principal foco primario de infección y la enfermedad renal crónica (34, 9%; 23/66) fue la comorbilidad más frecuente. La mortalidad se registró en 56, 1% de los pacientes. Solo en 6 casos de los 66 (9, 1%) se identificó el microorganismo productor de sepsis. Las especies de *Enterococcus* fueron resistentes a ampicilina. *E. faecium* demostró un fenotipo *vanA* y *S. aureus* fue oxacilina-resistente. Las enterobacterias produjeron diversas BLEEs (TEM-1, SHV-2, SHV-5, CTX-M-8 y CTX-M-15) y *P. aeruginosa* portaba genes codificantes para una metalo  $\beta$ -lactamasa VIM-2. Los hallazgos indican que la sepsis tiene un importante impacto como causa de morbilidad y mortalidad en pacientes adultos en el HULA. Estos hallazgos son útiles para mejorar la calidad de la atención sanitaria y las conductas terapéuticas empíricas para el tratamiento de la sepsis.

#### Palabras clave (español)

Sepsis, bacilos Gram negativos multirresistencia, caracterización molecular, epidemiología.

**Abstract (english)**

This study describes the epidemiological and microbiological profile of 66 patients with sepsis hospitalized in the adult emergence of the University Hospital of Los Andes (IAHULA), Mérida, Venezuela, from January to July 2015. Also, Gram negative bacilli producers of this infection were characterized. Clinical and epidemiological data were analyzed according to their distribution and frequency. Microbiological processing of blood cultures were performed by conventional and automated methods. The broad spectrum  $\beta$ -lactamases (ESBL) and carbapenemases were phenotypically detected and the presence of *bla* genes and their variants were confirmed by molecular assays. 54. 5% of patients were males with an average age of 50. 9 years ( $\delta= 20. 1$ ). Pneumonia (37. 9%; 25/66) was the largest primary source of infection and chronic kidney disease (34. 9%; 23/66) was the most frequent comorbidity. Mortality was recorded in 56. 1% of patients. Only in 6 cases (9. 1%), the microorganisms producing sepsis were identified. *Enterococcus* species were resistant to ampicillin. *E. faecium* showed a *vanA* phenotype and *S. aureus* was oxacillin-resistant. Enterobacteria were producing several ESBLs (TEMP-1, SHV-2, SHV-5, CTX-M-8 and CTX-M-15) and *P. aeruginosa* carried genes encoding a VIM-2 type metallo- $\beta$ -lactamase. Our results indicate that sepsis has a major impact as a cause of morbidity and mortality in adult patients in HULA. These findings are useful to improve the quality of healthcare and also empirical therapeutic approaches for the treatment of sepsis.

**Keywords (english)**

*Sepsis, Gram-negative multidrug-resistant, molecular characterization, epidemiology.*

**Introducción**

La sepsis representa una de las infecciones más importantes asociadas a los cuidados de la salud (1). Los consensos alcanzados sobre la definición de sepsis y sus complicaciones han permitido establecer con mayor precisión la magnitud del problema. En 1992 la American College of Chest Physicians y la Society of Critical Care Medicine propusieron el concepto de sepsis como el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), cuya presencia puede obedecer a una infección documentada clínica y/o microbiológicamente. Esta respuesta puede evolucionar a un estado severo con disfunción orgánica aguda secundaria o a un shock séptico con hipotensión que no responde a la reanimación con líquidos (2).

La sepsis es una complicación comúnmente observada en todos los servicios de medicina interna, pero en las unidades de cuidados intensivos su prevalencia se encuentra entre un 5 y 19% con una tasa de mortalidad que varía del 20 al 65% (3). Algunos estudios revelan que más de 750000 nuevos casos de sepsis por año ocurren en los Estados Unidos representando una tasa aproximada de 300/100. 000 habitantes/año (4). En Europa estas cifras son menores 50/100. 000 hab/año, pero igualmente significativas (5). En Latinoamérica el impacto de la sepsis es parcialmente conocido. Un estudio realizado en Brasil demostró una incidencia de sepsis del 6, 4% en pacientes admitidos en el servicio de emergencias (6) y

en Colombia, se reportó la mortalidad en pacientes con SRIS, sepsis grave y shock séptico en 7, 3, 21, 9 y 45, 6%, respectivamente (7, 8). El incremento de la sepsis y sus complicaciones se ha atribuido a varios factores, como el envejecimiento de la población con enfermedades crónicas, la utilización de procedimientos invasivos, fármacos inmunosupresores, el uso de quimioterapia, los trasplantes, así como el aumento de la resistencia antimicrobiana (1-6). En consecuencia, el SRIS se ha convertido en un problema emergente de salud pública, de tal manera que proyecciones futuras estiman que los casos de sepsis en los Estados Unidos se incrementarán en aproximadamente 1, 5% anual, afectando a más 1100000 hab/año para el año 2020 (4).

La infección de las vías respiratorias, en particular la neumonía, es el foco más común de bacteriemia, y se asocia con la más alta mortalidad por sepsis. Otras fuentes frecuentes de infección incluyen el tracto urinario, el abdominal, la piel y los tejidos blandos, aunque en un 25% de los casos el foco infeccioso originario es desconocido (1, 9).

La fisiopatología de la sepsis es un proceso complejo y dinámico que involucra la participación de diversos elementos del sistema inmune, el cual consiste en un estado de inflamación exacerbado en respuesta a la presencia de un patógeno (8). Sólo una limitada proporción de pacientes que presentan SRIS (42%), tienen una infección diagnosticada microbiológicamente, mientras que en el caso de

sepsis severa o shock séptico estas cifras se elevan hasta un 70% (10). Actualmente se reconoce que un amplio espectro de microorganismos puede producir sepsis, incluyendo los hongos y virus (1, 3). Sin embargo, desde mediados de los años 1980, estudios epidemiológicos revelaron que las bacterias Gram positivas superaron en frecuencia a las Gram negativas como los agentes tradicionales productores de sepsis (1, 9, 10). Este cambio en el perfil etiológico es debido a múltiples factores entre los que destacan la prescripción de antibióticos de amplio espectro, uso generalizado de catéteres intravasculares y la utilización de métodos o técnicas diagnósticas invasivas (3, 9-11).

Si bien, el perfil bacteriológico de la sepsis varía de acuerdo a la localidad geográfica, complejidad de los cuidados ofrecidos y/o tipo de hospital, la presencia de patógenos multirresistentes, especialmente las bacterias productoras de  $\beta$ -lactamasas, complica el manejo y la evolución del paciente infectado, limitando las opciones terapéuticas, prolongando la estancia hospitalaria, además de aumentar la mortalidad y los costos en salud (1, 3, 7-12).

Las bacterias multirresistentes han causado brotes hospitalarios en todo el mundo, y además han sido identificadas como colonizantes y contaminantes de pacientes, trabajadores de la salud y del medio ambiente intra y extrahospitalario (3). En este contexto, desde hace más de una década, se ha documentado mediante estudios de epidemiología molecular un incremento de los bacilos Gram negativos multirresistentes productores de  $\beta$ -lactamasas de espectro extenso y de carbapenemasas, como causantes de brotes de sepsis y otras infecciones asociadas con los cuidados de la salud en el Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA), Mérida, Venezuela (13-15).

Un abordaje apropiado puede cambiar el curso de la sepsis de un estado grave o fatal a uno de pronóstico más favorable. Por lo tanto, el diagnóstico temprano de la SRIS a través de criterios clínicos y/o paraclínicos, así como la identificación del agente etiológico y la aplicación de una terapia antibiótica empírica precoz con base en la epidemiología local y la fuente sospechosa son de importancia fundamental para disminuir la mortalidad (1, 3, 7-10)

De acuerdo a lo expuesto, el propósito de este trabajo fue describir la epidemiología de la sepsis en pacientes admitidos en la emergencia de adultos del HULA, así como determinar el perfil microbiológico y la caracterización fenotípica y molecular de los bacilos

Gram negativos multirresistentes productores de esta infección.

## Materiales y métodos

**Descripción del área de estudio.** Este trabajo se realizó en el Hospital Universitario de Los Andes ubicado en la región andina del occidente del país. Este es un hospital de tipo IV, público con especialidades y subespecialidades con atención asistencial, docente y de investigación. Tiene un área de influencia de aproximada 907938 habitantes, correspondiente al estado Mérida y zonas aledañas de los estados Táchira, Trujillo, Barinas, Zulia y parte de la frontera con Colombia. El servicio de emergencia de adultos está conformado por un área de triaje con capacidad de atención para 60 personas y tres áreas de hospitalización: Trauma shock (10 camas), estabilización (12 camas) y observación mixta (18 camas).

**Pacientes.** Durante el lapso de enero a junio de 2015 se atendieron en el Servicio de Emergencia de Adultos del IAHULA 9430 pacientes, de estos 2647 (28%) requirieron hospitalización en las diferentes dependencias que conforman dicha área. A partir de este grupo, se seleccionaron 66 pacientes (3, 1%), que cumplieron estrictamente con los criterios establecidos para el diagnóstico de sepsis (16, 17). Los datos clínicos y epidemiológicos de cada individuo fueron registrados en una ficha diseñada para los efectos de esta investigación. Este estudio cumplió con todos las normas éticas internacionales expuestas en la declaración de Helsinki y fue aprobado por el comité de bioética de la Facultad de Medicina y del Consejo de Desarrollo Científico, Humanístico, Tecnológico y de las Artes (CDCHTA) de la Universidad de Los Andes, bajo el código de proyecto No. FA-573-14-07-EE.

**Recolección de la muestra clínica y análisis microbiológico.** Por cada paciente y previa asepsia de la zona, se tomaron dos muestras de sangre venosa preferiblemente antes de iniciar la antibióticoterapia o dos horas después de haber suministrado la última dosis de antibiótico. La cantidad de sangre colectada se correspondió con el 10% del volumen total del medio contenido en los frascos para hemocultivo (Brain Heart Infusion; BBL, Becton Dickinson, Cockeysville, MD, USA). Una vez inoculado los medios de cultivo se enviaron inmediatamente al laboratorio. Los hemocultivos se mantuvieron en incubación a 36 °C con revisiones cada 24 horas hasta su positividad o por un máximo de 7 días. Una vez que se detectó el crecimiento bacteriano se procedió a realizar el

aislamiento primario del microorganismo siguiendo la metodología clásica. La identificación microbiológica se realizó utilizando el sistema automatizado Vitek 2 (BioMérieux, Marcy L'Etoile, France). Las pruebas de susceptibilidad se realizaron determinando la concentración inhibitoria mínima (CIM) utilizando las tarjetas Vitek 2 AST-N299, AST-N298, AST-P577 y AST-ST01.

**Determinación fenotípica de  $\beta$ -lactamasas de espectro extenso (BLEE) y carbapenemasas.** La detección de BLEE se realizó utilizando la prueba del sinergismo del doble disco (SDD) de acuerdo a lo descrito por el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (18). Los discos utilizados en esta prueba fueron (BBL): ceftazidima (30  $\mu$ g), amoxicilina/ácido clavulánico (75/10  $\mu$ g) y cefotaxima (30  $\mu$ g). Las cepas *E. coli* ATCC 25922 (BLEE negativo) y *Escherichia coli* LMM-26 (BLEE positiva) fueron utilizadas como controles del ensayo.

Inicialmente la detección fenotípica de carbapenemasas se realizó mediante el método modificado de Hodge descrito en el CLSI (18) y posteriormente, en los casos que resultaran positivos se determinó la presencia de las metalo  $\beta$ -lactamasas utilizando discos de imipenem (10  $\mu$ g), meropenem (10  $\mu$ g) y ácido etilendiaminotetracético-mercaptopoacético de sodio (EDTA-SMA) (Sigma-Aldrich, St Louis, MO, USA). Los discos de EDTA-SMA fueron preparados impregnando discos de papel de filtro de 6 mm de diámetro con 10 mL de una solución que contenía 4 volúmenes de EDTA (0, 5 M) y 6 volúmenes de SMA (300 mg/mL), obteniéndose una concentración final en cada disco de aproximadamente 750  $\mu$ g de EDTA y 2 mg de SMA. Una vez elaborados los discos, se dejaron secar a temperatura ambiente y fueron conservados a -20 °C. Placas de Mueller Hinton (MH; BBL) fueron inoculadas con suspensiones de las cepas ajustadas a una turbidez equivalente al 0, 5 de McFarland. Luego, se colocó el disco de EDTA-SMA en el centro de la placa y a ambos lados, a una distancia de 15 mm, se ubicaron los discos de imipenem y meropenem. Las placas fueron incubadas a 35 °C en aerobiosis durante 18-24 horas y posteriormente se procedió a la lectura e interpretación de la prueba. Se consideró la prueba positiva para la producción de una metalo  $\beta$ -lactamasa, cuando fue visible el incremento del halo de inhibición entre el  $\beta$ -lactámico (meropenem y/o imipenem) y el disco de EDTA-SMA. Como control de los discos de EDTA-SMA y de las pruebas de detección fenotípica de las metalo-enzimas, se utilizó la cepa *Pseudomonas aeruginosa* 77297 productora de metalo  $\beta$ -lactamasas de tipo VIM.

Para la detección de la enzima *Klebsiella pneumoniae*-carbapenemasa (KPC) se procedió inoculando placas de MH de la misma manera que en el caso anterior y se utilizaron discos de ácido borónico (BBL) y ertapenem colocados a una distancia de 15 mm de centro a centro. Un resultado positivo se determinó por un aumento del halo de inhibición entre los dos discos. En esta prueba se utilizó como control positivo la cepa *K. oxytoca* LMM-SA26 (*bla*<sub>KPC-2</sub>).

**Caracterización molecular de bacilos Gram negativos resistentes a los  $\beta$ -lactámicos. Preparación del ADN genómico.** La extracción del ADN total se realizó mezclando varias colonias provenientes de cultivos frescos en 200  $\mu$ L de agua destilada estéril. Estas suspensiones se congelaron a -20 °C durante 30 min y luego se sometieron a ebullición durante 15 min. Los residuos celulares se separaron por centrifugación (13000 g durante 5 min a temperatura ambiente) y el ADN disuelto en el sobrenadante se recuperó en un tubo eppendorf estéril y se almacenó a -20 °C hasta su utilización en las pruebas de amplificación por PCR.

**Determinación de genes codificantes para  $\beta$ -lactamasas.** La detección de genes codificantes para TEM, SHV, CTX-M y las variantes CTX-M-1, -2, -8 y -9 se realizó utilizando los iniciadores y las condiciones de amplificación descritos previamente por Millán y col. (19). En el caso de las determinaciones que codifican para las metalo  $\beta$ -lactamasas (IMP, SPM y VIM) y *K. pneumoniae*-carbapenemasas (KPC) se utilizaron los iniciadores y las condiciones descritas previamente por Guevara y col. (20) y Labrador y Araque (15), respectivamente. En la tabla 1 se describen los iniciadores utilizados en este estudio. En todos los ensayos, los productos amplificados se separaron en geles de agarosa (Sigma-Aldrich) al 1%, teñido con bromuro de etidio (0, 5  $\mu$ g/mL; Sigma-Aldrich) y fotografiados con el UVP Biodoc-It System. Se utilizó el marcador de peso molecular de 100 pb (Bioneer) para identificar el tamaño de los productos amplificados.

**Análisis de las secuencias.** Los amplicones obtenidos fueron purificados utilizando el sistema AccuPrep PCR Purification (Bioneer) y secuenciados por Macrogen Inc. (Seul, Korea) mediante electroforesis capilar en un secuenciador modelo ABI 3730XL (Applied Biosystems, CA, USA), utilizando los mismos iniciadores usados en la PCR. Las secuencias nucleotídicas resultantes fueron analizadas mediante el uso del programa Basic Local Alignment Search Tool (BLAST) del National Center for Biotechnology Information (NCBI) y comparadas con las secuencias genéticas incluidas en las base de datos <http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>.

**Tabla 1.** Iniciadores que se utilizaron en este estudio

Iniciador	Secuencia (5' - 3')	Tamaño del Amplicón (pb)	Referencia
Fwbla <sub>CTX-M</sub>	ATG TGC AGY ACC AGT AAR GTK ATG GC	593	19
Frbla <sub>CTX-M</sub>	CCG CTG CCG GTY TTA TCV CCB AC		
Fwbla <sub>CTX-M-1</sub>	ATG GTT AAA AAA TCA CTG C	550	19
Frbla <sub>CTX-M-1</sub>	GGT GAC GAT TTT AGC CGC		
Fwbla <sub>CTX-M-2</sub>	TTA ATG ATG ACT CAG AGC ATT C	906	19
Frbla <sub>CTX-M-2</sub>	GAT ACC TCG CTC CAT TTA TTG C		
Fwbla <sub>CTX-M-8</sub>	TGA ATA CTT CAG CCA CAC G	921	19
Frbla <sub>CTX-M-8</sub>	TAG AAT TAA TAA CCG TCG GT		
Fwbla <sub>CTX-M-9</sub>	AAC ACG GAT TGA CCG TCT TG	900	19
Frbla <sub>CTX-M-9</sub>	TTA CAG CCC TTC GGC GAT		
Fwbla <sub>SHV</sub>	GGG TTA TTC TTA TTT GTC GC	886	19
Frbla <sub>SHV</sub>	TTA GCG TTG CCA GTG CTC		
Fwbla <sub>TEM</sub>	ATA AAA TTC TTG AAG ACG AAA	1105	19
Frbla <sub>TEM</sub>	GAC AGT TAC CAA TGC TTA ATC A		
Fwbla <sub>IMP</sub>	CTA CCG CAG CAG AGT CTT TG	587	20
Frbla <sub>IMP</sub>	AAC CAG TTT TGC CTT ACC AT		
Fwbla <sub>SPM</sub>	CCT ACA ATC TAA CGG CGA CC	786	20
Frbla <sub>SPM</sub>	TCG CCG TGT CCA GGT ATA AC		
Fwbla <sub>VIM</sub>	AGT GGT GAG TAT CCG ACA G	261	20
Frbla <sub>VIM</sub>	AGT GGT GAG TAT CCG ACA G		
Fwbla <sub>KPC</sub>	GCT ACA CCT AGC TCC ACC TTC	893	15
Frbla <sub>KPC</sub>	GAC AGTGGT TGG TAA TCC ATG C		

pb: pares de bases.

## Resultados

En la tabla 2 se resumen las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes estudiados. Los 66 pacientes adultos se distribuyeron de la siguiente manera: femeninos 30 (45, 5%) y 36 masculinos (54, 5%). La edad promedio fue de 50, 9 años ( $\delta= 20, 1$ ) en un rango que abarcó de 17 a 93 años. El 42, 4% de los pacientes con sepsis fueron hospitalizados en trauma shock, seguidos por los asignados al área de estabilización con 37, 9% y el resto con un 19, 7% en observación mixta. No se observaron diferencias notables en cuanto a la distribución de los pacientes femeninos y masculinos en las distintas áreas de hospitalización. De acuerdo al diagnóstico clínico principal se reconocieron diversos puntos de partida para la sepsis, siendo el tracto respiratorio (neumonías) el más frecuente (37, 9%; 25/66), seguidas por la infección del tracto urinario (21, 2%; 14/66), evidenciándose en ambos un predominio en el sexo masculino. El tercer lugar fue ocupado por la sepsis de origen abdominal y la infección de piel y tejidos blandos (10, 6% c/u; 7/66). Todos los pacientes presentaron por lo menos una comorbilidad subyacente, siendo las condiciones coexistentes más frecuentes: la enfermedad renal

crónica (34, 9%; 23/66), hipertensión arterial (28, 8%; 19/66) y diabetes mellitus (25, 8%; 17/66).

Del total de pacientes estudiados, el 18, 1% (12/66) no tenían tratamiento previo con antimicrobianos para el momento de la toma de la muestra, mientras que, el 81, 9% (54/66) restante se distribuyó de la siguiente manera: 6% (4/66) estaba recibiendo un antibiótico, 44% (29/66) una combinación de dos y 31, 8% (21/66) más de dos antimicrobianos. La monoterapia estuvo representada por imipenem. Las combinaciones más frecuentes fueron: piperacilina/tazobactam + ciprofloxacina (37, 9%; 11/29), ceftriazona + levofloxacina (34, 5%; 10/29) e imipenem + vancomicina (17, 2%; 5/29) y la triple terapia se observó con el uso combinado de imipenem + metronidazol + fluconazol (42, 9%; 9/21). De los 66 pacientes, solo 6 (9, 1%) resultaron positivos al estudio microbiológico, correspondiendo a 4 masculinos y 2 femeninos. Los casos fatales se ubicaron en 56, 1% (37/66), sin ninguna distribución particular en relación al sexo.

El diagnóstico clínico y microbiológico de los casos con hemocultivos positivos se muestra en la Tabla 3. Se identificaron 6 microorganismos diferentes (3 Gram positivos y 3 Gram negativos) en 6 pacientes con shock séptico que se ubicaron principalmente en el área de estabilización. Las especies bacterianas

Tabla 2. Características clínica-epidemiológicas de los pacientes con sepsis estudiados.

	Masculino nº 36 (54,5%)		Femenino nº 30 (45,5%)		Total nº 66 (100%)	
	Número	%	Número	%	Número	%
<b>Grupo Etario</b>						
< 30 años	9	13,6	3	4,5	12	18,1
30 - 39 años	4	6,1	6	9,1	10	15,2
40 - 49 años	4	6,1	6	9,1	10	15,2
50 - 59 años	9	13,6	6	9,1	15	22,7
60 - 69 años	2	3	5	7,6	7	10,6
≥ 70 años	8	12,1	4	6,1	12	18,2
<b>Área de Hospitalización</b>						
Trauma Shock	15	22,7	13	19,7	28	42,4
Estabilización	13	19,7	12	18,2	25	37,9
Observación Mixta	8	12,1	5	7,6	13	19,7
<b>Diagnóstico de Ingreso</b>						
Neumonía	14	21,2	11	16,7	25	37,9
Infección urinaria	9	13,6	5	7,6	14	21,2
Sepsis de origen abdominal	3	4,5	4	6,1	7	10,6
Infección de piel y tejidos blandos	3	4,5	4	6,1	7	10,6
Infección de sistema nervioso central	4	6,1	1	1,5	5	7,5
Otros diagnósticos	3	4,5	2	3	5	7,5
<b>Co-morbilidad</b>						
Enfermedad renal crónica	13	19,7	10	15,2	23	34,9
Diabetes mellitus	9	13,6	8	12,2	17	25,8
Hipertensión arterial	10	15,2	9	13,6	19	28,8
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	3	4,5	1	1,5	4	6
Insuficiencia cardíaca congestiva	0	0,0	2	3	2	3,0
Cirrosis hepática	1	1,5	0	0,0	1	1,5
<b>Terapia con Antibióticos</b>						
Ninguno	5	7,5	7	10,6	12	18,1
Monoterapia	2	3	2	3	4	6
Dos antibióticos	17	25,8	12	18,2	29	44
Más de 2 antibióticos	12	18,2	9	13,7	21	31,9
<b>Cultivo Microbiológico</b>						
Negativo	32	48,5	28	42,4	60	90,9
Positivo	4	6,1	2	3,0	6	9,1
<b>Evolución clínica</b>						
Curados	17	25,7	12	18,2	29	43,9
Fallecidos	19	28,8	18	27,3	37	56,1

identificadas fueron: *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, complejo *Enterobacter cloacae* y *Pseudomonas aeruginosa*. Estas cepas fueron aisladas principalmente en pacientes cuya infección tuvo como punto de partida el tracto urinario (4/6). Tres de los 6 pacientes con mayor edad no sobrevivieron a la infección.

En la Tabla 4 y 5 se muestran los resultados de las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana realizadas en las bacterias Gram positivas y Gram negativas, respectivamente. *E. faecalis* demostró solo sensibilidad a 5 antibióticos (aminoglucósidos y glucopéptidos), mientras que *E. faecium* fue resistente a 10 de los 14 antibióticos probados, siendo sensible a glucopéptidos, estreptomina, linezolid y tetraciclina.

**Tabla 3.** Diagnóstico clínico y microbiológico de los seis pacientes con shock séptico que tuvieron hemocultivos positivos.

Nº	Diagnóstico clínico inicial	Edad	Sexo	Área de hospitalización	Microorganismo aislado	Evolución
1	Enfermedad renal aguda.	72	M	Estabilización	<i>Enterococcus faecalis</i>	Fallecido
2	Neumonía nosocomial	93	M	Estabilización	<i>Enterococcus faecium</i>	Fallecido
3	Neumonía asociada a ventilación mecánica.	21	M	Observación Mixta	<i>Staphylococcus aureus</i>	Curado
4	Infección del tracto urinario	70	M	Estabilización	<i>Escherichia coli</i>	Fallecido
5	Infección del tracto urinario asociado a catéter de hemodiálisis.	64	F	Observación Mixta	<i>Enterobacter cloacae</i> complejo	Curado
6	Infección del tracto urinario	37	F	Trauma Shock	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Curado

M: masculino; F: femenino; ITU: infección del tracto Urinario

*S. aureus* fue resistente a  $\beta$ -lactámicos, macrólidos, quinolonas y nitrofurantoina, pero permaneció susceptible a los glucopéptidos, quinupristina/dalfopristina, linezolid, tetraciclinas, tigeciclina, rifampicina y trimetropin/sulfametoxazol. Por otra parte, las pruebas de susceptibilidad permitieron evidenciar que las cepas de *E. coli* y del complejo *E. cloacae* presentaron resistencia a las cefalosporinas de amplio espectro y a la combinación  $\beta$ -lactámico/inhibidor de  $\beta$ -lactamasas. Todas las enterobacterias fueron susceptibles a carbapenemos. Por el contrario, *P. aeruginosa* fue resistente a todos los carbapenemos probados, además de tener baja susceptibilidad a las cefalosporinas de amplio espectro. Todas las cepas Gram negativas fueron sensibles a tigeciclina y colistina.

En la Tabla 6 se describen las características fenotípicas y genéticas de las cepas Gram negativas resistentes a los  $\beta$ -lactámicos. Las cepas de *E. coli* y *E. cloacae* demostraron la producción de BLEE mediante la prueba SDD, mientras que la carbapenemasa fue detectada en *P. aeruginosa* a través del ensayo de Hodge, la cual fue definida como una metalo- $\beta$ -lactamasa utilizando el disco EDTA-SMA. La caracterización molecular de las dos enterobacterias permitió demostrar un patrón complejo de producción de  $\beta$ -lactamasas, representado por 3 tipos diferentes de BLEEs (TEM, SHV y CTX-M). El análisis de la secuenciación de los genes  $bla_{BLEEs}$  en *E. coli* confirmó la presencia de  $bla_{TEM-1}$ ,  $bla_{SHV-2}$  y  $bla_{CTX-M-15}$ , mientras que en la cepa complejo *E. cloacae* se identificaron 4 variantes:  $bla_{TEM-1}$ ,  $bla_{SHV-5}$ ,  $bla_{CTX-M-8}$  y  $bla_{CTX-M-15}$ . En *P. aeruginosa* se logró detectar una metalo-enzima del grupo VIM cuya variante genética fue determinada por el análisis de la secuencia como  $bla_{VIM-2}$ . Todas estas cepas productoras de  $\beta$ -lactamasas presentaron

resistencia asociada, por lo menos, a un representante de las fluoroquinolonas y/o aminoglucósidos.

## Discusión

La sepsis es una enfermedad compleja que a pesar de los grandes esfuerzos realizados en los últimos años para comprender sus aspectos fisiopatológicos, epidemiológicos y de tratamiento, sigue siendo un desafío diagnosticarla y tratarla precozmente (4-10). Los estudios epidemiológicos sobre la sepsis son necesarios para conocer la naturaleza de la enfermedad, su incidencia y sus determinantes pronósticos (5).

En este estudio se analizaron 66 pacientes adultos, con diagnóstico de sepsis hospitalizados en las áreas correspondientes a la emergencia de adultos, representando el 3, 1% de los pacientes admitidos en ese servicio. Varios reportes han confirmado que la incidencia de sepsis en servicios de medicina interna, distintos a la UCI, es de alrededor del 2% (7). Al igual que en otros estudios (1-5), se encontró que la sepsis fue más frecuente en pacientes masculinos, quienes también la desarrollaron más tempranamente. Sin embargo, independientemente del sexo, más de la mitad de los casos estudiados fueron mayores de 50 años, destacando un promedio de edad de 50, 9 años. Estudios realizados en la región reportan un promedio de 55 años en pacientes con sepsis con predominio del género femenino (7).

Estos resultados contrastan con estudios realizados en Europa y los Estados Unidos, en el cual la media de edad fue de más de 60 años (1, 4, 5, 10). Es conocido que las patologías que con mayor frecuencia causan sepsis son las que tienen origen en el tracto respiratorio, seguido por las infecciones

**Tabla 4.** Susceptibilidad antimicrobiana de bacterias Gram positivas aisladas de pacientes con shock séptico.

Antibiótico	Rango CIM (µg/mL)	<i>E. faecalis</i> nº 1		<i>E. faecium</i> nº 1		<i>S. aureus</i> nº 1	
		S	R	S	R	S	R
Ampicilina	≤8 - ≥16	0	1	0	1	NA	NA
Oxacilina	≤2 - ≥4	NA	NA	NA	NA	0	1
Eritromicina	≤0,5 - ≥8	0	1	0	1	0	1
Clindamicina	≤0,5 - ≥8	0	1	0	1	0	1
Gentamicina	≤84 - ≥16	NA	NA	NA	NA	0	1
Gentamicina*	≤ 120	1	0	0	1	NA	NA
Estreptomina*	≤ 300	1	0	1	0	NA	NA
Quinupristina/dal	≤1 - ≥4	0	1	0	1	1	0
Linezolid	≤2 - ≥8	1	0	1	0	1	0
Teicoplanina	≤8 - ≥32	1	0	0	1	1	0
Vancomicina	≤2 - ≥32	1	0	0	1	1	0
Tetraciclina	≤4 - ≥16	0	1	1	0	1	0
Tigeciclina	≤2 - ≥8	NA	NA	NA	NA	1	0
Ciprofloxacina	≤1 - ≥4	0	1	0	1	0	1
Levofloxacina	≤1 - ≥8	0	1	0	1	0	1
Moxifloxacina	≤0,5 - ≥2	0	1	0	1	0	1
Rifampicina	≤1 - ≥4	NA	NA	NA	NA	1	0
Nitrofurantoina	≤32 - ≥128	0	1	0	1	0	1
Trimetoprim/sul	≤2 /38- ≥4/76	NA	NA	NA	NA	1	0

\*Alta concentración; Quinupristina/dal: quinupristin/dalfopristina; Trimetoprim/sul: trimetoprim/sulfametoxazole; CIM: concentración inhibitoria mínima; S: sensible; R: resistente; NA: no aplicable.

intrabdominales y las del tracto urinario (1, 5-10). Un patrón similar fue observado en este trabajo, las neumonías fueron el principal foco primario de sepsis, luego las infecciones del tracto urinario y en tercer lugar las de inicio abdominal. Por otra parte, la presencia de enfermedades subyacentes en el paciente séptico tiende a reducir la expectativa de vida y aumentar los riesgos de mortalidad (5, 9). Una serie de comorbilidades representada principalmente por la disfunción renal, hipertensión arterial y diabetes pudieron estar asociadas con la elevada mortalidad (56%) registrada en este estudio. Esta cifra, superior a la reportada por otros investigadores (1, 3, 5-10), también debe ser analizada en el contexto de una coyuntura social y económica que afectó los servicios de salud en todo el país para el momento en el que se desarrolló este trabajo, y que sin duda, influyó

negativamente en la calidad de atención del paciente con sepsis. Sin embargo, estudios como el de Ortíz y col. (21) plantea que la mortalidad debida a sepsis es más alta en países latinoamericanos que en países desarrollados y con base en el trabajo de Jaimes (22), es probable que estas diferencias tenga relación con el origen étnico de la población, el aspecto cultural, la calidad de los servicios de salud, los registros, así como las condiciones para llevar a cabo las investigaciones clínicas en el área.

Tradicionalmente el diagnóstico microbiológico en los pacientes con sepsis se realiza a través de la detección de un mismo microorganismo en más de una muestra de hemocultivo (6, 9, 10). Sin embargo, la sensibilidad de este método es muy baja, presentándose solo positividad en un tercio de los casos (1, 5). Al respecto, a pesar de que fueron

Tabla 5. Susceptibilidad antimicrobiana de bacterias Gram negativas aisladas de pacientes con shock séptico.

Antibiótico	Rango CIM (µg/mL)	<i>Escherichia coli</i> nº 1		<i>Enterobacter cloacae</i> complejo nº 1		<i>Pseudomonas aeruginosa</i> nº 1	
		S	R	S	R	S	R
Ampicilina/sulb	≤8/4 - ≥32/16	0	1	NA	NA	0	1
Piperacilina/Taz	≤16/4 - ≥128/4	0	1	0	1	0	1
Cefoxitina	≤8 - ≥32	0	1	NA	NA	0	1
Ceftazidima	≤4 - ≥16	0	1	0	1	0	1
Cefotaxima	≤1 - ≥4	0	1	0	1	0	1
Cefepima	≤2 - ≥16	0	1	0	1	0	1
Aztreonam	≤4 - ≥16	0	1	0	1	0	1
Ertapenem	≤0,5 - ≥32	1	0	1	0	0	1
Imipenem	≤1 - ≥4	1	0	1	0	0	1
Meropenem	≤1 - ≥4	1	0	1	0	0	1
Amikacina	≤16 - ≥64	1	0	1	0	0	1
Gentamicina	≤4 - ≥16	1	0	0	1	0	1
Ácido nalidíxico	≤16 - ≥32	0	1	1	0	0	1
Ciprofloxacina	≤0,06- ≥1	0	1	1	0	0	1
Tigeciclina	≤0,1 - ≥16	1	0	1	0	1	0

Ampicilina/sulb: ampicilina/sulbactam; Piperacilina/Taz: piperacilina/tazobactam; CIM: concentración inhibitoria mínima; S: sensible; R: resistente; NA: no aplicable.

recolectadas por lo menos dos muestras de hemocultivo por paciente, solo en el 9% de estos se logró identificar el patógeno involucrado. Resultados similares han sido descritos por Mehta y col. (23) y Vanitha y col. (24) en India, quienes a partir del procesamiento de más de 3500 hemocultivos provenientes de pacientes febriles con sepsis, el aislamiento de bacterias no superó el 10%. Es probable que este resultado, inferior a lo clásicamente reportado, haya estado influenciado por la antibioticoterapia iniciada en el 82% de los pacientes antes de la toma de la muestra. Aún así, a pesar del bajo índice de positividad de las muestras analizadas en este estudio, los resultados obtenidos superaron a los encontrados por Seyyed (25) en Iran quien reportó el desarrollo bacteriano en un 4% de los hemocultivos.

Algunos reportes señalan que las bacterias Gram positivas igualan o superan en frecuencia a los Gram negativos como causantes de infecciones intrahospitalarias, incluyendo la sepsis (10). En este estudio no se observó la prevalencia de un microorganismo en particular. Por el contrario, en los

6 pacientes con diagnóstico de shock séptico donde se pudo determinar microbiológicamente el agente etiológico, se identificaron 6 bacterias diferentes que se distribuyeron en: 3 Gram positivos (*E. faecalis*, *E. faecium* y *S. aureus*) y 3 Gram negativos (*E. coli*, complejo *E. cloacae* y *P. aeruginosa*). Estas bacterias fueron aisladas a partir de cultivos monomicrobianos y en ningún caso se aislaron bacterias contaminantes. En Colombia, ambos grupos de microorganismos se encuentran asociados tanto a las sepsis adquiridas en la comunidad como las de origen intrahospitalario (7-9)

A pesar de que una de las limitantes de este trabajo fue el bajo número de aislamientos bacterianos, es de resaltar que todos estos agentes etiológicos presentaron un perfil de resistencia que requirió atención. Las dos especies de *Enterococcus* aisladas fueron resistentes a la ampicilina, además *E. faecium* también demostró un fenotipo *vanA* que destacó por su alto nivel de resistencia a vancomicina y teicoplanina. Son pocos los antibióticos activos contra cepas de *Enterococcus* resistentes a glucopéptidos. Sin

**Tabla 6.** Características fenotípicas y genéticas de las bacterias Gram negativas multirresistentes aisladas de pacientes con shock séptico.

Bacilo Gram Negativo (Nº cepa)	Detección fenotípica de β-lactamasas				Co-resistencia	Perfil de genes <i>bla</i>
	SDD	Hodge	Ácido Borónico	EDTA/SMA		
<i>E. coli</i> (15494.2)	+	NA	NA	NA	AN, CIP	<i>bla</i> <sub>TEM-1</sub> <i>bla</i> <sub>SHV-2</sub> <i>bla</i> <sub>CTX-M-15</sub>
<i>E. cloacae</i> (15625)	+	NA	NA	NA	GTM	<i>bla</i> <sub>TEM-1</sub> <i>bla</i> <sub>SHV-5</sub> <i>bla</i> <sub>CTX-M-8</sub> <i>bla</i> <sub>CTX-M-15</sub>
<i>P. aeruginosa</i> (15830)	-	+	-	+	AMK, GTM, AN, CIP	<i>bla</i> <sub>VIM-2</sub>

EDTA/SMA: ácido etilendiaminotetracético-mercaptoacético de sodio; NA: no aplicable; AN: ácido nalidixico; CIP: ciprofloxacina; GTM: gentamicina; AMK: amikacina.

embargo, varios estudios sugieren el uso de linezolid, una oxazolidinona, como alternativa terapéutica (9, 26). Por otra parte, *S. aureus* mostró un perfil de susceptibilidad que abarcó varios grupos de antibióticos como glucopéptidos, quinupristina/dalfopristina, linezolid y tigeciclina entre otros, pero demostró fenotípicamente, resistencia a todos los antibióticos β-lactámicos. Algunos autores recomiendan que en pacientes sépticos por especies de *Staphylococcus*, es importante considerar la prevalencia local de cepas meticilina-resistentes antes de comenzar una terapia empírica (1, 17, 26).

En Venezuela a partir de 1987, se ha observado un incremento marcado de cepas de *Enterobacteriaceae* productoras de BLEEs de origen intrahospitalario (13, 14, 19). En este estudio, *E. coli* y *E. cloacae* demostraron un perfil fenotípico compatible con la producción de BLEEs. La caracterización molecular de las β-lactamasas confirmó la presencia de las variantes *bla*<sub>TEM-1</sub> y *bla*<sub>CTX-M-15</sub> en ambas cepas y adicionalmente *bla*<sub>SHV-2</sub> en *E. coli* y *bla*<sub>SHV-5</sub> y *bla*<sub>CTX-M-8</sub> en *E. cloacae*. Estos hallazgos confirman los resultados obtenidas por Abreu y col. (14), quienes caracterizaron cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* con una asociación compleja de diversas BLEEs en pacientes con infección nosocomial reclusos en las diferentes áreas de hospitalización de medicina interna del IAHULA. Dado este antecedente, es posible inferir que, desde el punto de vista genético, la diseminación de los genes *bla*<sub>BLEEs</sub> en la emergencia de adultos del IAHULA sea de naturaleza policlonal, lo que pudiera estar reflejando un fenómeno evolutivo y endémico de origen diverso (13, 14, 19). Los carbapenemos han sido considerados

el tratamiento de elección en infecciones producidas por bacterias productoras de BLEE (27). Afortunadamente, *E. coli* y *E. cloacae* demostraron sensibilidad a todos los carbapenemos probados. No obstante, existe el riesgo de que el uso abusivo o inapropiado de estos antibióticos conduzca a la aparición de clonas resistentes, por lo cual es necesario vigilar su utilización terapéutica.

*P. aeruginosa* es un patógeno tradicionalmente reconocido como productor de sepsis (1, 5, 9, 27). En este trabajo *P. aeruginosa* demostró multirresistencia, en la que incluyó todos los β-lactámicos de amplio espectro (cefalosporinas y carbapenemos), aminoglucósidos y fluoroquinolonas. La secuenciación y análisis de los genes *bla* reveló la presencia de una metalo-β-lactamasa de tipo VIM variante *bla*<sub>VIM-2</sub>. Estudios previos han reportado la circulación de *P. aeruginosa* productora de VIM-2 en hospitales de Caracas, Maracaibo y Ciudad Bolívar (20) En Mérida, Salazar y col. (28) describieron el aislamiento de 13 cepas de *P. aeruginosa* productora de VIM provenientes de pacientes reclusos en distintas áreas del IAHULA. Varios estudios refieren que el uso de una terapia combinada con drogas activas como la colistina asociada a un aminoglucósido o meropenem en altas dosis, disminuyó notablemente la mortalidad de pacientes con infecciones graves producidas por bacilos Gram negativos productores de metalo-enzimas (14, 17, 27). En este trabajo *P. aeruginosa* demostró sensibilidad a colistina. De manera que, considerando lo descrito en la literatura, la colistina utilizada con criterio clínico y microbiológico puede representar una alternativa

efectiva para la terapéutica combinada en sepsis producida por cepas de *P. aeruginosa* multirresistente.

Algunos investigadores señalan que el retardo en el inicio de una terapia adecuada con antibióticos, se asocia con un efecto adverso en la evolución y pronóstico de la sepsis, especialmente la producida por bacterias multirresistentes (9, 17, 27). En este sentido, los hallazgos obtenidos en este trabajo sugieren el uso empírico de los antibióticos con base en la distribución de los patógenos y sus patrones de susceptibilidad en las áreas o servicios donde se encuentren recluidos los pacientes.

Hasta ahora no existía información epidemiológica ni microbiológica concreta acerca de la sepsis en el servicio de emergencia de adultos del IAHULA. Si bien este estudio tuvo algunas limitantes, como un bajo número de pacientes, período y área de

estudio reducido, los resultados obtenidos son relevantes para establecer parámetros de referencia local, especialmente aquellos que permitirán mejorar la calidad de la asistencia sanitaria, así como la optimización de las conductas terapéuticas dada la importancia que tiene la sepsis, como una patología prevalente, en los distintos servicios de medicina interna del IAHULA.

## Agradecimientos

Este trabajo fue financiado por el Consejo de Desarrollo Científico, Humanístico, Tecnológico y de las Artes de la Universidad de Los Andes (CDCHA-ULA), código: ADG FA-02-97-07 y FA-573-14-07-EE.

## Referencias

1. Florian BM, Sachin Y, Derek CA. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence*. 2014; 5: 4-11. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
2. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit. Care Med.* 1992; 20: 864-74. [\[PubMed\]](#)
3. Sligl WI, Dragan T, Smith SW. Nosocomial Gram-negative bacteremia in intensive care: epidemiology, antimicrobial susceptibilities, and outcomes. *Int J Infect Dis.* 2015; 37: 129-34. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
4. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermontg, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med.* 2001; 29: 1303-10. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
5. Bouza C, López-Cuadrado T, Saz-Parkinson Z, Amate-Blanco JM. Epidemiology and recent trends of severe sepsis in Spain: a nationwide population-based analysis (2006-2011) *BMC Infect Dis.* 2015; 14: 717. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
6. Rezende E, Silva JM, Isola AM, Campos EV, Amendola CP, Almeida SL. Epidemiology of severe sepsis in the emergency department and difficulties in the initial assistance. *Clinics.* 2008; 63: 457-64. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
7. Rodríguez F, Barrera L, De la Rosa G, Dennis R, Dueñas C, Granados M, Londoño D, Molina F, Ortiz G, Jaimes F. The epidemiology of sepsis in Colombia: A prospective multicenter cohort study in ten university hospitals. *Crit Care Med.* 2011; 39: 1675-82. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
8. Gomez HG, Rugeles MT, Jaimes F. Características inmunológicas claves en la fisiopatología de la sepsis. *Infectio.* 2015; 19: 40-6. [\[Google Scholar\]](#)
9. Vendemiato AV, von Nowakonski A, Marson FA, Levy CE. Microbiological characteristics of sepsis in a University hospital. *BMC Infect Dis.* 2015; 15: 58. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
10. Quenot JP, Binquet C, Kara F, Martinet O, Ganster F, Navellou JC, Castelain V, Barraud D, Cousson J, Louis G, Perez P, Kuteifan K, Noirod A, Badie J, Mezher C, Lessire H, Pavon A. The epidemiology of septic shock in French intensive care units: the prospective multicenter cohort EPISS study. *Crit Care.* 2013; 17: R65. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
11. Kante M, Lakshmi M, Reddy S. Bacterial profile of blood stream infections and their antibiograms. *Int Res Med Sci.* 2015; 3: 698-704. [\[Google Scholar\]](#)
12. Wasihun AG, Wlekidan LN, Gebremariam SA, Dejene TA, Welderufael AL, Haile TD, Muthupandian S. Bacteriological profile and antimicrobial susceptibility patterns of blood culture isolates among febrile patients in Mekelle Hospital, Northern Ethiopia. *SpringerPlus.* 2015; 4: 314. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
13. Araque M, Nieves B, Lauretti L, Rossolini GM. Molecular basis of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase production in nosocomial isolates of *Klebsiella pneumoniae* from Mérida, Venezuela. *Int J Antimicrob Agents.* 2000; 15: 37-42. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
14. Abreu S, Varela Y, Millán B, Araque M. *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* productoras de beta-lactamasas de espectro extendido, aisladas en pacientes con infección asociada a los cuidados de la salud en un hospital universitario. *Enf Inf Microbiol.* 2014; 34: 92-9 [\[Google Scholar\]](#)
15. Labrador I, Araque M. First description of KPC-2-producing *Klebsiella oxytoca* isolated from a pediatric patient with nosocomial pneumonia in Venezuela. *Case Reports Infect Dis.* 2014, doi: 10.1155/2014/434987. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
16. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control.* 2008; 36: 309-32. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
17. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubinfeld GD, Webb SA, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R. Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med.* 2013; 41: 580-637. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
18. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing;

- Twenty-Fifth Informational Supplement. CLSI Document M100-S25. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA. USA, 2015.
19. Millán B, Castro D, Ghiglione B, Gutkind G, Araque M. ISCR1 asociado a genes bla<sub>CTX-M-1</sub> y bla<sub>CTX-M-2</sub> en plásmidos IncN e IncFIIA aislados en *Klebsiella pneumoniae* de origen nosocomial en Mérida, Venezuela. *Biomédica*. 2013; 33: 268-75. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  20. Guevara A, de Waard J, Araque M. Detección del gen bla<sub>VIM-2</sub> en cepas de *Pseudomonas aeruginosa* productoras de metalo β-lactamasa aisladas en una unidad de cuidados intensivos en Ciudad Bolívar, Venezuela. *Rev Chilena Infect*. 2009; 26: 328-33. [[Google Scholar](#)]
  21. Ortiz G, Dueñas C, Rodríguez F, Barrera L, de La Rosa G, Dennis R, Granados M, Londoño D, Molina F, Jaimes F. Epidemiology of sepsis in Colombian intensive care units. *Biomédica*. 2014; 34: 40-7. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  22. Jaimes F. A literature review of the epidemiology of sepsis in Latin America. *Pam Am J Public Health*. 2005; 18: 163-71. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  23. Mehta M, Dutta P, Gupta V. Antimicrobial susceptibility pattern of blood isolates from a teaching hospital in north India. *Jpn J Infect Dis*. 2005; 58: 174-76. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  24. Vanitha RN, Gopal K, Venkata NM, Vishwakanth D, Nagesh VRD, Yogitha M, Venkata SM, Thennarasu P. A retrospective study on blood stream infections and antibiotic susceptibility patterns in a tertiary care teaching hospital. *Int J Pharm Pharm Sci*. 2012; 4: 543-48. [[Google Scholar](#)]
  25. Seyyed MI. Identification of bacteriological agents and antimicrobial susceptibility of sepsis. *Afr J Microbial*. 2011; 5: 528-31. [[Google Scholar](#)]
  26. Wu JN, Gan TE, Zhu YX, CAO JM, Ji CH, Wu YH, Bin LV. Epidemiology and microbiology of nosocomial bloodstream infections: analysis of 482 cases from a retrospective surveillance study. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2015; 16: 70-7. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  27. Sligl WI, Dragan T, Smith SW. Nosocomial Gram-negative bacteremia in intensive care: epidemiology, antimicrobial susceptibilities, and outcomes. *Int J Infect Dis*. 2015; 37: 129-34. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  28. Salazar P, Araque M, Mosqueda N. Análisis fenotípico y detección del gen bla<sub>VIM</sub> en cepas de *Pseudomonas aeruginosa* productoras de metalo β-lactamasas provenientes de Mérida, Venezuela. *Rev Fac Farm*. 2010; 52: 17-22. [[Google Scholar](#)]

**Como citar este artículo:**

Serrano-Uribe R, Flores-Carrero A, Labrador I, Araque M. Epidemiología y caracterización molecular de bacilos Gram negativos multirresistentes productores de sepsis intrahospitalaria en pacientes adultos. *Avan Biomed* 2016; 5: 26-37.

## Astroblastoma, reporte de un caso (Astroblastoma, a case report)

Luis Andrés Tabares Contreras <sup>1✉</sup>; Maryem Isabel Seco Meza <sup>1</sup>; Alejandro Gregorio Sabino Fernández <sup>1</sup>; Henry Federico Parra Quintero <sup>1</sup>; Asmiria Arenas de Sotolongo <sup>2</sup>; Frances Stock <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes – Mérida, Venezuela. <sup>2</sup> Unidad de Anatomía Patológica de la Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela. <sup>3</sup> Servicio de Oncología Pediátrica Hospital Universitario de Los Andes. Mérida, Venezuela.

Recibido: 13 de Noviembre de 2015.

Aceptado: 21 de Marzo de 2016.

Publicación online: 15 de Abril de 2016.

### [CASO CLÍNICO]

#### Resumen (español )

El Astroblastoma es una neoplasia maligna de células gliales derivada de una célula primitiva, el astroblasto, precursor del astrocito. Situado de forma intermedia entre el glioblastoma y astrocitoma anaplásico, por lo cual su principio estructural es una imagen microscópica sin patrón anatomoclínico definido. Es una neoplasia poco frecuente, de crecimiento rápido e infiltrante, su incidencia es totalmente desconocida y su diagnóstico en ciertos casos es complejo. Predomina en niños, adultos jóvenes y sexo femenino. Suelen aparecer en los hemisferios cerebrales como lesiones ocupantes de espacio (LOE), bien definidos, presentando a menudo un componente quístico. Su principal característica histopatológica es la presencia de pseudorosetas perivasculares. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son: cefaleas y crisis comiciales tardías. Presentamos el caso de escolar masculino de 8 años de edad, que ingresó al Hospital Universitario de Los Andes por presentar cefalea constante de tipo opresiva de fuerte intensidad de 2 meses de aparición, el cual aliviaba con analgésicos comunes (Paracetamol), concomitante dolor punzante en la región orbitaria derecha irradiado a hemicráneo ipsilateral, visión borrosa y vómitos. Al examen físico presentaba disminución de la agudeza visual de globo ocular derecho, sin otros signos relevantes. Se realizó TAC y RMN donde se visualizó LOE de ubicación temporo-parietal derecha con compresión del nervio óptico del mismo lado: por tal motivo se procedió a realizar craneotomía más exéresis del LOE temporo-parietal. El estudio anatomopatológico reportó una neoplasia de células gliales: astroblastoma.

#### Palabras clave (español )

*Astroblastoma, células gliales.*

#### Abstract (english )

Astroblastoma is a malignancy of glial cells derived from a primitive cell, the astroblast, an astrocytic precursor. Intermediately located between glioblastoma and anaplastic astrocytoma, its structural principle is a microscopic image without an anatomoclinical defined pattern. It is a rare neoplasm, with fast and infiltrative growth, its incidence is completely unknown and its diagnosis in some cases is complex. This tumor predominates in children, young adults and women. It usually occurs in the cerebral hemispheres as space-occupying lesions (LOE), well defined, often associated with a cystic component. Its main histopathological feature is the presence of perivascular pseudorosets. The most common clinical manifestations are headaches and seizures of late onset. We present the case of an 8-year-old school boy, who was admitted to the University Hospital of Los Andes with the complaints of constant oppressive headaches of strong intensity, after 2 months of onset, which were relieved by common analgesics (Paracetamol). He also presented a stabbing pain on his right orbital region irradiated to the ipsilateral hemicranium, together with blurred vision and vomiting. Physical examination showed decreased visual acuity on his right eye, without other significant signs. MRI and CT scan showed a

✉ **Autor de correspondencia:** Tabares Contreras Luis Andrés. Médico Cirujano, egresado de la Universidad de Los Andes, Mérida – Venezuela. Paseo Domingo Peña, residencias El Ávila, Mérida – Venezuela. Teléfono: 02745116175. Código postal: 5101. Email: [luistab89@hotmail.com](mailto:luistab89@hotmail.com).

right temporo-parietal space-occupying lesion (SOL) that compressed the ipsilateral optic nerve. For this reason, we proceeded to perform a craniotomy with excision of the temporo-parietal SOL. The pathological study reported a glial cell neoplasia with features of astroblastoma.

## Keywords (english)

*Astroblastoma, glial cell.*

## Introducción

El Astroblastoma es una neoplasia neuroepitelial de origen incierto, que corresponde a una entidad intermedia entre el astrocitoma y el glioblastoma, no tiene una característica anatómica, histológica y clínica bien definida, y su incidencia es desconocida, (1,2). Sin embargo, se estima que representa del 0.48% a 2.8 % de los gliomas cerebrales primarios; siendo su pronóstico incierto. Pueden presentarse en diversos grupos etarios pero generalmente se desarrollan en niños y adultos jóvenes, predominando en el sexo femenino (3,4) cuya localización principalmente es a nivel supratentorial, por lo que su sintomatología varía desde cefalea, convulsiones, vómitos, alteraciones visuales hasta déficit neurológico (2).

Algunos autores señalan que es una entidad separada y que las características neuroradiológicas podían ser útiles para distinguir astroblastomas de otros tumores que a menudo se confunden con ellos. En imágenes de Resonancia Magnética el aspecto clásico de esta neoplasia es: una masa esférica bien circunscrita, de gran tamaño, lobular, periférica en el cerebro supratentorial. La masa normalmente se compone de una mezcla quística y sólida, esta última presenta un aspecto burbujeante heterogéneo en las imágenes ponderadas en T2, así como también, debido al gran tamaño de las masas tiene relativamente poca hiperintensidad en T2 peritumoral representando edema vasogénico, infiltración tumoral, o ambos en el parénquima cerebral circundante. En ocasiones a nivel de la tomografía axial computarizada se muestran calcificaciones puntiformes en la porción sólida de estos tumores, con hiperintensidad (3,5)

Es importante resaltar que características tales como invasión del cuerpo calloso pueden sugerir el diagnóstico de ependimoma o glioblastoma multiforme, pero la localización supratentorial, la relativa falta de edema vasogénico en estas patologías, la infiltración y aparición de calcificaciones en la porción sólida del tumor son hallazgos inusuales de estos que van a favor del astroblastoma.

Estudios histológicos revelan que el astroblastoma se compone de pseudorosetas

perivasculares, que son células tumorales alargadas, con procesos cónicos que se extienden a un vaso central, existiendo regiones de hiper celularidad, con múltiples mitosis que a menudo muestran proliferación vascular o necrosis. Es por ello, que las lesiones pueden clasificarse en alto y bajo grado de acuerdo a su patrón de crecimiento, índice mitótico y la presencia de proliferación vascular o necrosis. (5)

## Caso clínico

Escolar masculino de 8 años, quien ingresa al servicio de pediatría del Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA), con el antecedente de déficit pondoestatural (P10-P3), acidosis tubular y anemia arregenerativa. Inicia enfermedad actual caracterizada por cefalea de moderada intensidad a nivel frontal y retro ocular derecha que cede con analgésicos tipo Paracetamol, de carácter punzante, concomitante con episodios eméticos y visión borrosa en globo ocular derecho; Al examen físico: Glasgow 15/15 puntos, anisocoria y arreactividad derecha, focalidad del II y III par craneal derecho incompleta. Se solicita tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo, la cual reporta extensa lesión ocupante de espacio (LOE) temporo-parietal derecha con densidad heterogénea y áreas necróticas, zonas con densidad hemática, calcificaciones finas, edema cerebral severo, y desplazamiento de la línea media a la izquierda. Posteriormente, se realizó resonancia magnética (RM) cerebral, reportando: imagen de LOE, isointensa en secuencia T1 y T2, heterogénea, localizada en región parieto-occipital derecha, que captaba contraste uniformemente, múltiples áreas quísticas en su interior de bordes irregulares, con compresión de estructuras adyacentes y desviación de elementos de la línea media y posterior de 20mm (figura 1a); presencia de tumor intraaxial supratentorial de gran tamaño (aproximadamente 7,8 cm de longitud, 7.9 cm antero-posterior y 7.4 cm transversal) condicionando a herniación subfalciada derecha. Ante hallazgos imagenológicos es valorado por los servicios de oncología pediátrica y neurocirugía planteándose el diagnóstico de: 1.- astrocitoma de alto grado 2.-LOE temporo-parieto-occipital derecha. 3. Hipertensión

endocraneana. Es llevado a acto quirúrgico donde realizan craneotomía y resección total de LOE temporo-parieto-occipital derecha.

**Examen anatomopatológico:**

Macroscópicamente, múltiples fragmentos irregulares de tejido pardo claro de 7x6cm, de consistencia blanda. Microscópicamente los cortes mostraban neoplasias constituidas por células fusiformes tubulares caracterizadas por una disposición radiada formando pseudorosetas perivasculares (figura 1b). En otras áreas del corte se evidenciaron células tumorales redondas u ovals inmersas en fondo fibrilar, las pseudorosetas perivasculares mostraban procesos fibrilares gruesos y cortos, que se irradiaban hacia los vasos sanguíneos, más claramente en las áreas sólidas del tumor. La mayoría de las células tumorales eran monótonas con cromatina en grumos. Los vasos sanguíneos en el tejido tumoral mostraron áreas de hialinización. Se realizaron tinciones de inmunohistoquímica con proteína fibrilar glial ácida (PFGA) focalmente positiva. El diagnóstico definitivo fue: astroblastoma.

Posterior al acto quirúrgico el paciente ha desencadenado cuadros clínicos ocasionales relevantes caracterizados por mioclonías abdominales, alteraciones del estado de conciencia, movimientos tónico clónicos en miembro superior izquierdo, y movimientos tónico clónicos generalizados.

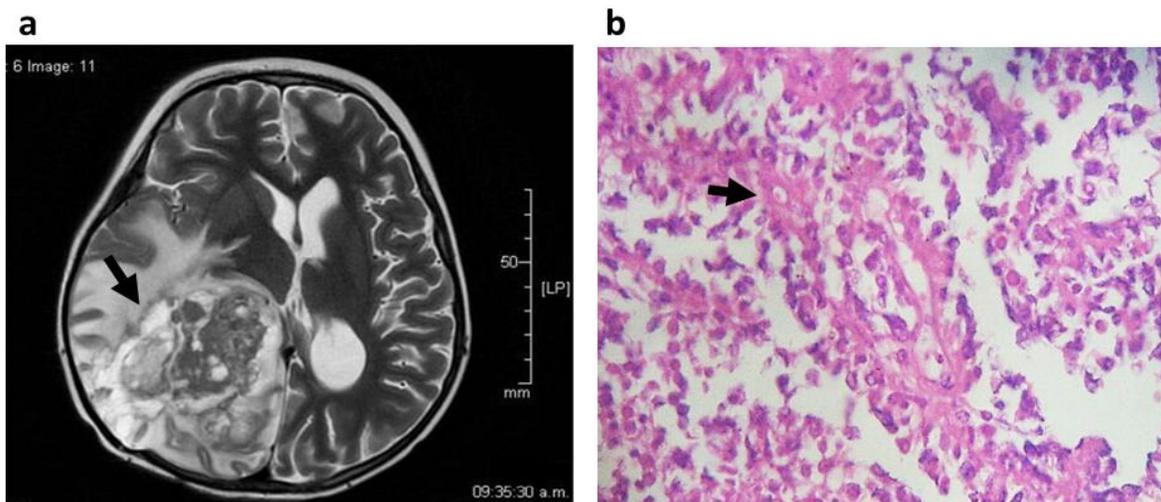
## Discusión

El astroblastoma es una neoplasia que, desde su primera descripción en 1924 por Bailey y Cushing, ha originado una gran controversia (6), siendo su existencia cuestionada por diversos investigadores a nivel mundial, de pronóstico incierto.

Afecta predominantemente a niños, pero se ha descrito una distribución bimodal, con un pico de incidencia en la niñez y otro en adultos jóvenes con un promedio de 14 años (3). De igual forma, el sexo femenino esta preferentemente afectado como lo detalla la serie de Navarro et al., el 63% de los pacientes eran mujeres (4)

El caso que se presenta es en un escolar masculino de 8 años lo cual no difiere con la literatura en relación a la edad de aparición, sin embargo es contrario a su distribución de acuerdo al sexo.

La localización más común es a nivel de los hemisferios cerebrales, principalmente a nivel frontal, temporal y parietal, pero no exclusiva, hallándose en otros lugares, entre ellos el cuerpo calloso (7). En nuestro caso, su localización fue a nivel temporo-parieto-occipital derecha, lo cual concuerda con lo descrito en la bibliografía. De igual forma, la sintomatología depende en gran parte de la localización del tumor (2, 8, 9), siendo la cefalea y crisis



**Figura 1. 1a. Resonancia magnética cerebral** imagen en T2 axial se evidencia lesión ocupante de espacio heterogénea en región parieto-occipital derecha con múltiples áreas quísticas en su interior con compresión de estructuras adyacentes (cuerno posterior del ventrículo derecho) y desviación de línea media y posterior de 20 mm (indicado por la flecha). Teniendo en cuenta que el componente solido de la masa tiene una apariencia burbujeante heterogénea en su centro.. **1b. Corte histológico** con tinción hematoxilina-eosina con resolución 40 X donde se aprecian las pseudorosetas perivasculares.

comiciales las principales manifestaciones clínicas, cursando además con déficit neurológico focal, aumento de la presión intracraneal, náuseas, vómitos y alteraciones visuales como en el caso presentado, en el que se caracterizó por cefalea a nivel frontal y retro ocular derecha, episodios eméticos y visión borrosa en globo ocular derecho.

Existen estudios complementarios como RMN y la TAC que permiten la determinar la localización y extensión de la neoplasia, así como también evidenciar las características neuroradiológicas del astroblastoma descritas en varios estudios (10, 3, 5) En el caso presentado, se utilizaron ambas técnicas las cuales fueron de gran ayuda para establecer localización de la lesión a nivel temporo-parieto-occipital derecho; así como las características propias de una lesión ocupante de espacio de gran tamaño heterogénea, a nivel supratentorial con ambos componentes sólido y quístico, presencia de edema vasogénico y calcificaciones.

Desde un momento inicial se han buscado detalles histológicos que determinen la diferencia de éste con las distintas neoplasias gliales, como se ha encontrado en diversos estudios donde el astroblastoma puro es aquel donde se evidencian histológicamente pseudorosetas perivasculares difusas, predominantes, y áreas de hialinización, hallazgos que no difieren de lo obtenido en nuestro caso cuya microscopía confirma la presencia de células fusiformes tubulares con disposición radiada formando pseudorosetas perivasculares con procesos fibrilares que se irradian a los vasos sanguíneos, y áreas de hialinización vascular (5, 11-14 ), en donde las lesiones de bajo grado muestran pseudorosetas perivasculares uniformes, prominente esclerosis vascular, patrón de crecimiento ordenado, poca actividad mitótica, ausencia de necrosis y mínima o ninguna proliferación vascular, como en el caso que se presenta. El tratamiento es la resección completa de la lesión lo que va a llevar a una evolución satisfactoria del paciente. Sin embargo en este caso, aun realizando la resección quirúrgica, el paciente aun presentaba

alteraciones neurológicas. Mientras que las neoplasias de alto grado se caracterizan por aumento en la celularidad focal, anaplasia, elevado índice mitótico (mayor de 5 mitosis por campo de alto poder), proliferación vascular y necrosis pseudoempalizada; describiéndose también una forma intermedia, en las que los tumores son bien diferenciados pero con elevada actividad mitótica (2, 8,15).

Los astroblastomas expresan positividad para proteína S100, proteína fibrilar glial ácida (GFAP) y vimentina, con tinción focal para antígeno de membrana epitelial (EMA) y las alteraciones cromosómicas descritas se sitúan en el cromosoma 20q y el cromosoma 19. (16, 17) En relación a la inmunohistoquímica en éste caso se realizó tinciones para GFAP focalmente positiva, confirmando el diagnóstico de astroblastoma.

El astroblastoma una neoplasia supratentorial muy rara con incidencia en edades tempranas de preferencia en el sexo femenino. En el presente caso se trata de escolar masculino de 8 años siendo inusual con lo descrito en la literatura de acuerdo al sexo, estando presentes características neuroradiológicas e histopatológicas bien definidas de la entidad propiamente dicha lo cual lo diferencia de otras neoplasias gliales. El tratamiento habitualmente consiste en la resección quirúrgica de la lesión. En algunos casos cuyo tipo histológico es de alto grado presentan una alta tasa de recurrencia que justificaría el empleo de radioterapia adyuvante posterior a la cirugía. La supervivencia a largo plazo probablemente depende de numerosos factores, incluyendo la localización del tumor principalmente cuando éste es periférico y la extensión de la resección y el uso de terapia adyuvante. En nuestro caso, la resección quirúrgica completa del tumor sin la realización de radioterapia o quimioterapia posterior ha jugado un papel importante en la persistencia de las alteraciones neurológicas descritas en el paciente por lo que pensamos se deben realizar estudios para evaluar el rol protagónico de la terapia adyuvante en esta neoplasia indistintamente del grado histológico.

## Referencias

- Fuller GN. The WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System, 4th edition. Arch Pathol Lab Med. 2008; 132: 906 [\[PubMed\]](#)
- Giron FA., Urbina AR. Astroblastoma de bajo grado en lobulo temporal. Rev Med Hondur. 2013; 81: 101-4. [\[Google Scholar\]](#)
- Brat DJ, Hirose Y, Cohen KJ, Feuerstein BG, Burger PC. Astroblastoma: clinicopathologic features and chromosomal abnormalities defined by comparative genomic hybridization. Brain Pathol. 2000; 10:342-52. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Navarro R, Reitman AJ, de León GA, Goldman S, Marymont M, Tomita T. Astroblastoma in childhood: pathological and clinical analysis. Childs Nerv Syst. 2005; 21: 211-20 [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Catalán-Uribarrena G, De Las Heras-Echeverría P, Catón-Santaren B, Martínez-Soto LJ, Torrecilla-Sardón MV, Ramos-González A. Cerebral astroblastoma: report of a case and literature review. Neurocirugía (Astur). 2002; 13:378-84 [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

6. Bailey P, Cushing H. A classification of the tumors of the gliomas group on a histogenic basis with a correlation study of prognosis. Philadelphia: JB Lippincott; 1928. [\[Google Scholar\]](#)
7. de la Garma VH, Arcipreste AA, Vázquez FP, Aguilar RR, Castruita UO, Guerra RM. High-grade astroblastoma in a child: Report of one case and review of literature. *Surg Neurol Int.* 2014; 5: 111. doi: 10.4103/2152-7806.137532. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
8. Bonnin JM, Rubinstein LJ. Astroblastomas: a pathological study of 23 tumors, with a postoperative follow-up in 13 patients. *Neurosurgery.* 1989; 25: 6-13 [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
9. Husain AN, Leestma JE. Cerebral astroblastoma: immunohistochemical and ultrastructural features. Case report. *J Neurosurg.* 1986; 64: 657-61 [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
10. Port JD, Brat DJ, Burger PC, Pomper MG. Astroblastoma: radiologic-pathologic correlation and distinction from ependymoma. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2002; 23: 243-7 [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
11. Cabello A, Madero S, Castresana A, Diaz-Lobato R. Astroblastoma: electron microscopy and immunohistochemical findings: case report. *Surg Neurol.* 1991; 35: 116-21. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
12. Jay V, Edwards V, Squire J, Rutka J. Astroblastoma: report of a case with ultrastructural, cell kinetic and cytogenetic analysis. *Pediatr Pathol.* 1993; 13: 323-32 [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
13. Kubota T.; Hirano A.; Sato K.; Yamamoto S. The fine structure of astroblastoma. *Cancer.* 1985; 55: 745-50 [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
14. Yamashita J, Handa H, Yamagami T, Haebara H. Astroblastoma of pure type. *Surg Neurol.* 1985; 24: 218-22.: [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
15. Barakat MI., ammar MG., salama HM., abuhashem S. Astroblastoma: case report and review of literature. *Turk Neurosurg.* 2016; 1-5 [\[Google Scholar\]](#)
16. Fu YJ, Taniguchi Y, Takeuchi S, Shiga A, Okamoto K, Hirato J, Nobusawa S, Nakazato Y, Kakita A, Takahashi H. Cerebral astroblastoma in an adult: An immunohistochemical, ultrastructural and genetic study. *Neuropathology.* 2013; 33: 312-9 [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
17. Yuzawa S, Nishihara H, Tanino M, Kimura T, Moriya J, Kamoshima Y, Nagashima K, Tanaka S. A case of cerebral astroblastoma with rhabdoid features: a cytological, histological, and immunohistochemical study. *Brain Tumor Pathol.* 2016; 33: 63-70. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

**Como citar este artículo:** Tabares Contreras LA, Seco Meza MI, Sabino Fernández AG, Parra Quintero HF, Arenas de Sotolongo A; Stock F. Astroblastoma, reporte de un caso. *Avan Biomed* 2016; 5: 38-42.

## Divertículo de Meckel perforado por cuerpo extraño (Perforated Meckel's diverticulum by a foreign body)

José Prieto-Montaño<sup>1</sup>, Eduardo Reyna-Villasmil<sup>2</sup>✉, Ismael Suarez-Torres<sup>2</sup>, Anny Cuevas-González<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Cirugía General. Hospital Central "Dr. Urquinaona". Maracaibo, Estado Zulia. Venezuela. <sup>2</sup> Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Central "Dr. Urquinaona". Maracaibo, Estado Zulia. Venezuela

Recibido: 12 de Diciembre de 2015.

Aceptado: 9 de Abril de 2016.

Publicación online: 15 de Abril de 2016.

### [CASO CLÍNICO]

#### Resumen (español)

El divertículo de Meckel es una anomalía congénita común del tracto gastrointestinal. La perforación por un cuerpo extraño es una causa rara de abdomen agudo, que puede imitar a la apendicitis aguda. Se presenta un caso de paciente femenina de 28 años de edad que se presenta con dolor en fosa ilíaca derecha, náuseas y vómitos de 48 horas de evolución. Al examen físico la paciente tenía dolor en fosa ilíaca derecha. Se realizó el diagnóstico provisional de apendicitis aguda. La paciente fue sometida a laparoscopia para apendicetomía. El apéndice cecal estaba normal. Se encontró un divertículo de Meckel que estaba perforado por una espina de pescado como la causa del dolor abdominal. Se realizó resección y anastomosis del íleon y presentó una recuperación postoperatoria sin complicaciones.

#### Palabras clave (español)

*Divertículo de Meckel; Perforación; Cuerpo Extraño; Complicaciones.*

#### Abstract (english)

Meckel diverticulum is a common congenital abnormality of the gastrointestinal tract. Perforation by foreign bodies is a rare cause of acute abdomen, which mimics acute appendicitis. We presented a case of a 28-year-old female patient presented with a 48-hour history of right iliac fossa pain, nausea and vomits. On physical examination, patient had pain in her right iliac fossa. A provisional diagnosis of acute appendicitis was made. The patient was submitted to laparoscopy for appendicectomy. The cecal appendix was normal. An Meckel's diverticulum that had been perforated by a fish bone was the cause of the abdominal pain. A segmental resection and anastomosis of ileum were done with an uneventful postoperative recovery.

#### Keywords (english)

*Meckel diverticulum; Perforation; Foreign body; Complications.*

#### Introducción

El divertículo de Meckel (DM) es un verdadero divertículo que contiene las tres capas de intestino delgado y se encuentra en la pared del íleon distal, aproximadamente a 60 centímetros de la válvula ileocecal. Es un vestigio remanente del conducto onfalo-mesentérico y ocurre en 2% de la población (1).

Las complicaciones más comunes del DM son hemorragia, obstrucción intestinal, diverticulitis, intususcepción y neoplasias. Sin embargo, la perforación es raramente descrita y se considera que es responsable de 0,5% de las complicaciones (2). Se presenta un caso de DM perforado por cuerpo extraño.

✉ Autor de correspondencia: Dr. Eduardo Reyna-Villasmil. Hospital Central "Dr. Urquinaona" Final Av. El Milagro. Maracaibo, Estado Zulia. Venezuela. Teléfono: 584162605233. Email: [sippenbauch@gmail.com](mailto:sippenbauch@gmail.com)

### Caso clínico

Se trata de paciente femenina de 28 años quien consulta por presentar dolor abdominal en fosa ilíaca derecha de 48 horas de evolución junto a náuseas y vómitos. Al ingreso los signos vitales estaban normales. Al examen físico de ingreso se encontró abdomen blando, depresible, doloroso a la palpación superficial y profunda en fosa ilíaca derecha con signos de irritación peritoneal y maniobras apendiculares positivas. Tacto rectal doloroso hacia el lado derecho. El examen ginecológico estaba normal.

Los exámenes de laboratorio fueron cuenta blanca 16.700 x mm<sup>3</sup>, leucocitos 74%, hemoglobina 10,2 gr/dL y hematocrito 31%. El examen de orina estaba dentro de límites normales. La radiografía de tórax y abdomen no mostraron alteraciones. La ecografía abdominal mostró asas intestinales con disminución de la perístalsis en flanco y fosa ilíaca derechos. Se consideró el diagnóstico provisional de apendicitis aguda.

Se realiza laparoscopia encontrando líquido seroso libre entre las asas intestinales (200 ml), apéndice macroscópicamente normal y DM perforado, de 5 centímetros de largo y con base de 3 centímetros, a 55 centímetros de la válvula ileocecal (figura 1). El segmento intestinal estaba inflamado y dilatado. La cirugía se transformó en laparotomía realizándose resección y anastomosis del segmento intestinal afectado con posterior irrigación y lavado de la zona. Se encontró un cuerpo extraño (espina de pescado) dentro del divertículo. El examen de anatomía patológica demostró mucosa intestinal normal con infiltración de células linfocíticas sin mucosa ectópica y ulcera en el punto de la perforación con glóbulos rojos extravasados, denso infiltrado inflamatorio con neutrófilos y tejido necrótico. La paciente evolucionó de forma satisfactoria y fue dada de alta al quinto día del postoperatorio.

### Discusión

La presencia del DM es totalmente asintomática si no está complicada. Esta anomalía se presenta en igual proporción en ambos sexos pero la tasa de complicación es tres veces más alta en hombres (2). Existen más de 300 casos reportados de perforación intestinal por cuerpos extraños (3). La mayoría de los pacientes no recuerda la ingestión del cuerpo extraño y estos se descubren por imágenes o durante la cirugía. El sitio más común de perforación es el íleon terminal y el colon, aunque se ha descrito



**Figura 1. Divertículo de Meckel.** La flecha señala el sitio de la perforación.

un aumento en la incidencia de perforaciones en DM y apéndice.

La perforación del DM es generalmente causada por cuerpos extraños, es rara. La mayoría de estos pasa el tracto gastrointestinal sin consecuencias. La tasa de resección debido a perforación por cuerpos extraños es 8% de todas las complicaciones diverticulares, produciendo abdomen agudo que necesita cirugía (4). Se han descrito diferentes cuerpos extraños como espinas de pescado, huesos de pollo y mondadientes como causa de perforación. Se ha propuesto que el mecanismo de perforación, sugerido por Ward-McGuard, es la combinación de inflamación local bacteriana, irritación del cuerpo extraño y necrosis por compresión de la pared, secundario al peristaltismo que empuja al cuerpo extraño hacia la punta del divertículo (5).

El diagnóstico de la perforación del DM representa un reto debido a su presentación clínica variable. Los síntomas más comunes son dolor abdominal, náuseas, vómitos y rectorragia indolora (más común en niños), los cuales son inespecíficos. Los estudios por imágenes pueden ser difíciles, particularmente cuando no se sospecha la causa del cuadro clínico (5). La ecografía abdominal tiene valor limitado excepto en los casos de intususcepción y la tomografía computada puede demostrar cambios inflamatorios y presencia de aire extra-luminal, lo cual puede ser similar a lo observado en otras patologías (6,7).

La perforación del DM es un diagnóstico diferencial del dolor en fosa ilíaca derecha y abdomen

agudo en general. La tasa de diagnóstico preoperatorio es de solo 5,7% y el diagnóstico inicial más frecuente es apendicitis aguda (3). Aquellas perforaciones causadas por espinas de pescado pueden producir graves complicaciones si no son diagnosticadas en forma temprana. En los todos los casos previamente reportados la perforación por un cuerpo extraño del DM fue realizada durante la cirugía por sospecha de apendicitis aguda (4).

El diagnóstico correcto es generalmente confirmado durante la cirugía. La laparoscopia es útil para evitar las laparotomías innecesarias y evitar el retraso quirúrgico (8). La conducta quirúrgica consiste en la extirpación en la mayoría de los casos, junto con antibioticoterapia e irrigación peritoneal en casos de peritonitis (9). Si el divertículo está asociado con hemorragia de una úlcera adyacente o es de base amplia se debe realizar resección intestinal (10). En el presente caso se decidió convertir la cirugía en laparotomía para asegurar la extensión suficiente de la porción afectada sin afectar la luz del íleon.

El manejo óptimo del DM asintomático descubierto accidentalmente durante la exploración abdominal no está descrito en forma definitiva. Análisis de probabilidad sugieren que la resección sin patología evidente debe evitarse (11,12). La baja probabilidad de presentar una indicación quirúrgica y el bajo riesgo de morbi-mortalidad operatoria asociada al tratamiento quirúrgico de un divertículo sintomático no supera la morbilidad y mortalidad causada por la cirugía incidental (12). Sin embargo, la alta tasa de complicaciones secundarias a la perforación del DM, junto con las dificultades para el diagnóstico, justifica la remoción de aquellos DM asintomáticos.

En conclusión, el DM perforado por cuerpo extraño es un evento inusual y grave. Su presentación y síntomas son generalmente diferentes a la forma clásica de otras causas comunes de abdomen agudo. El diagnóstico pre-operatorio es difícil y necesita un alto grado de sospecha clínica. El retraso en el tratamiento contribuye a la alta tasa de complicaciones.

## Referencias

1. Dumper J, Mackenzie S, Mitchell P, Sutherland F, Quan ML, Mew D. Complications of Meckel's diverticula in adults. *Can J Surg.* 2006; 49: 353-7. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Canelas AL, Neto AN, Rodrigues AL, Meguins LC, Rolo DF, Lobato MF. Perforation of Meckel's diverticulum by a chicken bone mimicking acute appendicitis. *Case report. G Chir.* 2009; 30: 476-8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Owen HA, Srikantharajah N, Aurangabadkar A, Downey K, Melville D. Laparoscopic management of foreign body perforation in diverticular disease. *Ann R Coll Surg Engl.* 2010; 92: W24-5. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Dimitriou I, Evaggelou N, Tavaki E, Chatzitheoklytos E. Perforation of Meckel's diverticulum by a fish bone presenting as acute appendicitis: a case report. *J Med Case Rep.* 2013; 7: 231. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Wong JH, Suhaili DN, Kok KY. Fish bone perforation of Meckel's diverticulum: a rare event? *Asian J Surg.* 2005; 28: 295-6. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Clark JK, Paz DA, Ghahremani GG. Imaging of Meckel's diverticulum in adults: pictorial essay. *Clin Imaging.* 2014; 38: 557-64. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Thurley PD, Halliday KE, Somers JM, Al-Daraji WI, Ilyas M, Broderick NJ. Radiological features of Meckel's diverticulum and its complications. *Clin Radiol.* 2009; 64: 109-18. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Ding Y, Zhou Y, Ji Z, Zhang J, Wang Q. Laparoscopic management of perforated Meckel's diverticulum in adults. *Int J Med Sci.* 2012; 9: 243-7. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Mifsud M, Ellul E. Meckel's diverticulum in a strangulated femoral hernia. *Case report and review of literature. Ann Ital Chir.* 2011; 82: 305-7. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Beyrouti MI, Ben Amar M, Beyrouti R, Abid M, Ayadi L, Abid O, Derbel R, Feriani N, Azzaza M, Khalifa MB, Boujelben S, Ghorbel A. Complications of Meckel's diverticulum. Report of 42 cases. *Tunis Med.* 2009; 87: 253-6. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Lohsiriwat V, Sirivech T, Laohapensang M, Pongpaibul A. Comparative study on the characteristics of Meckel's diverticulum removal from asymptomatic and symptomatic patients: 18-year experience from Thailand's largest university hospital. *J Med Assoc Thai.* 2014; 97: 506-12. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Tauro LF, Martis JJ, Menezes LT, Shenoy HD. Clinical profile and surgical outcome of Meckel's diverticulum. *J Indian Med Assoc.* 2011; 109: 489-90. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

**Como citar este artículo:** Prieto-Montaña J, Reyna-Villasmil E, Suarez-Torres I, Cuevas-González A. Divertículo de Meckel perforado por cuerpo extraño. *Avan Biomed* 2016; 5: 43-5.

## Penfigoide ampoloso inducido por vildagliptina (Bullous pemphigoid induced by vildagliptin)

Geraldine López-Sánchez<sup>1</sup>, Eduardo Reyna-Villasmil<sup>2</sup>✉

<sup>1</sup> Servicio de Medicina Interna y Endocrinología. Hospital Central "Dr. Urquinaona". Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela. <sup>2</sup> Servicio de Ginecología. Hospital Central "Dr. Urquinaona". Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela.

Recibido: 22 de Diciembre de 2015.

Aceptado: 18 de Abril de 2016.

Publicación online: 30 de Abril de 2016.

### [CASO CLÍNICO]

#### Resumen (español)

Penfigoide ampoloso (PA) es una enfermedad crónica, poco común, autoinmune y sub-epidérmica. La etiología no es completamente comprendida. Puede estar asociado con fármacos, radiación ultravioleta y exposición de rayos X. Hay algunos informes sobre la PA inducidos por gliptinas (vildagliptina, sitagliptina, saxagliptina) o inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV). La enzima DPP-IV degrada péptido similar al glucagón 1, que es un potente estimulador de la producción y secreción de insulina. El DPP-IV, presente como una molécula en la superficie celular en las células inmunes, también juega un importante papel coestimulador en la activación inmune. Se presenta un caso de PA inducida por vildagliptina en una mujer de 61 años de edad que fue diagnosticado con diabetes tipo 2 y tratada con metformina y vildagliptina. Ocho meses después del inicio del tratamiento, la paciente presentó vesículas tensas con base eritematosa desarrollaron sobre los brazos y las piernas. El examen histológico de las lesiones confirmó el diagnóstico de PA. El tratamiento se suspendió y lesiones mejoraron dramáticamente después del cese del uso de los inhibidores de la DPP-IV evitando la necesidad de tratamiento sistémico. Este reporte confirma el riesgo de PA en pacientes expuestos a gliptinas.

#### Palabras clave (español)

*Penfigoide ampoloso; Gliptinas; Vildagliptina; Dipeptidil peptidasa IV.*

#### Abstract (english)

Bullous pemphigoid (BP) is an uncommon chronic, autoimmune, and sub-epidermal disease. Etiology is not entirely clear. It can be associated with drugs, ultraviolet irradiation, and X-ray exposure. There is a few numbers of reports on BP induced by gliptins (vildagliptin, sitagliptin, saxagliptin) or dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) inhibitors. The enzyme DPP-IV degrades glucagon like peptide 1, which is a potent stimulator of insulin production and secretion. DPP-IV (CD26), present as a cell surface molecule on immune cells, also plays an important costimulatory role in immune activation. We present a case of BP induced by vildagliptin in 61-year-old female who was diagnosed type 2 diabetes and treated with vildagliptin and metformin. Eight months after treatment was started, tense vesicles with erythematous base developed over arms and legs. Histologic examination of lesions yielded BP. Treatment was discontinued and lesions improved dramatically after cessation DPP-IV inhibitors avoiding necessity for systemic treatment. These reports support the risk of BP in patients exposed to gliptins.

#### Keywords (english)

*Bullous pemphigoid; Gliptins; Vildagliptin; Dipeptidyl peptidase IV.*

## Introducción

El penfigoide ampoloso (PA) inducido por fármacos es una alteración autoinmunitaria adquirida. Afecta, sobre todo, a personas mayores de 60 años, se distingue por erupción ampollosa pruriginosa generalizada, pero es rara la alteración de las membranas mucosas; puede ser polimorfa, por lo que es difícil establecer el diagnóstico, sobre todo en fases tempranas de la enfermedad o en las variantes atípicas, en las que no aparecen lesiones ampollosas completamente desarrolladas. Los factores desencadenantes comprenden fármacos de uso sistémico o local, radiación o vacunas (1).

El PA es un ejemplo de enfermedad inmunitaria asociada con una respuesta humoral y celular, dirigida contra autoantígenos bien diferenciados: el BP 180 (BP180, BPAG2 o colágeno de tipo XVII) y el BP230 (BP230 o BPAG1). El primero es una proteína transmembrana con gran dominio extracelular colagenoso, y el segundo es una proteína citoplásmica que pertenece a la familia de la plaquina (1,2). Se presenta un caso de paciente que desarrolló PA después del tratamiento con vildagliptina, un medicamento basado en la incretina utilizado para tratar el tipo 2 diabetes mellitus.

## Caso clínico

Se trata de paciente femenina de 61 años de edad con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 quien consulta por presentar vesículas pruriginosas, tensas de entre 0,5 y 1 milímetro de diámetro de contenido seroso y con base eritematosa de dos semanas de

evolución en miembros superiores e inferiores (figura 1). Negaba fiebre, afección de mucosas o adenopatias. Refería tratamiento por ocho meses con vildagliptina (50 mg) y metformina (500 mg) dos veces al día. No refería antecedentes personales de hipertensión, enfermedad cerebrovascular, hipersensibilidad a fármacos, neoplasias o enfermedades autoinmunes. Tampoco refería antecedentes familiares de atopía. El signo de Nikolsky estaba ausente. Los valores de las pruebas hepáticas, renales y tiroideas estaban dentro de límites normales. El número de eosinófilos en sangre era normal. Los hallazgos de la inmunofluorescencia directa perilesional mostraron cúmulos de IgG y C3 de patrón lineal compatibles con PA. La evaluación histológica de las lesiones mostró disrupción dermoepidérmica, infiltrado eosinofílico y discreta reacción inflamatoria confirmando el diagnóstico (figura 2). El tratamiento con vildagliptina - metformina fue suspendido y la paciente fue controlada exclusivamente con dieta. Las lesiones involucionaron espontáneamente después de suspender el tratamiento.

## Discusión

La vildagliptina es un inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4 y está indicada en el adulto con diabetes mellitus tipo 2, en combinación con otros fármacos o con insulina. Aún no está claro porque provocan PA, pero es probable que actúe como desencadenante en pacientes con susceptibilidad subyacente, modificando la respuesta inmunitaria o alterando las propiedades antigénicas de la membrana basal epidérmica.

El PA es una enfermedad ampollosa autoinmune de la que desconoce asociación con algún

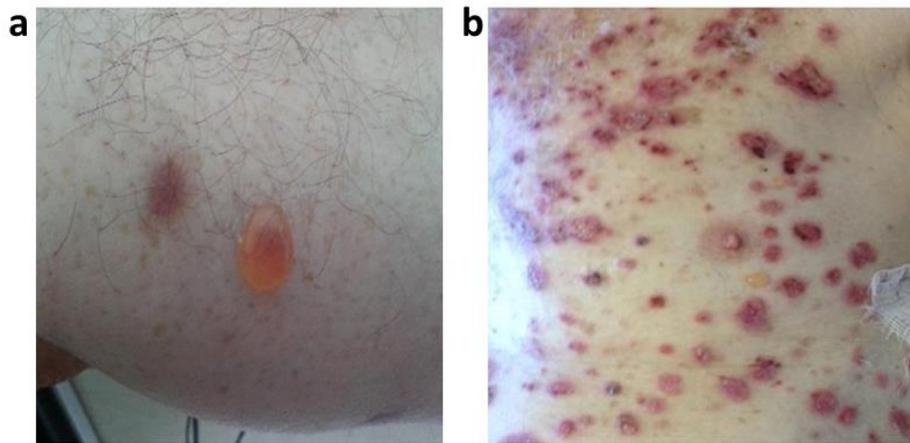
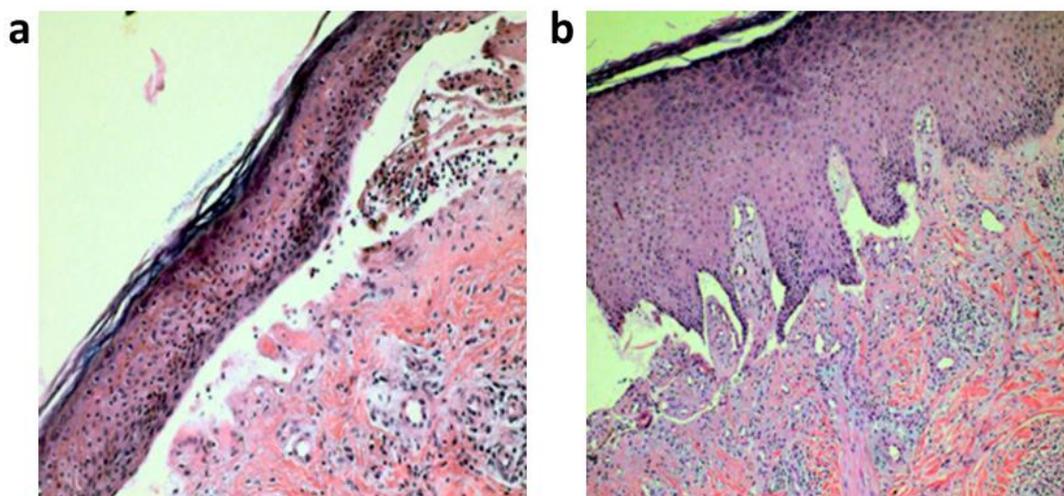


Figura 1. Lesiones cutáneas del Penfigoide ampoloso



**Figura 2. Biopsia de la vesícula en penfigoide ampollosa. 2a.** Formación de vesículas sub-epidérmicas e infiltrado inflamatorio en la cavidad de la ampolla. Coloración de hematoxilina-eosina 10x. **2b.** Infiltrado rico en eosinófilos en la dermis. Coloración de hematoxilina-eosina 20x.

gen HLA. Las lesiones son vesículas tensas, grandes, en extremidades (cara interna de muslos y áreas de flexión de brazos y piernas), zona inguinal, axilas, abdomen y cuello (2). Puede presentar erupción prodrómica pre-ampollosa con máculas eritematosas, pápulas, placas urticariformes y lesiones eczematosas. Estas vesículas permanecen intactas, no se deforman bajo presión y su ruptura produce erosiones que evolucionan a costras.

Las características histológicas de la vesícula incluyen infiltración moderada a densa de eosinófilos y otras células inflamatorias, sin necrosis de la epidermis, excepto de la porción media. El infiltrado inflamatorio está confinado a la dermis papilar y a la porción superficial de la dermis reticular. Los diagnósticos diferenciales incluyen dermatitis herpetiforme y dermatosis lineal por IgA cuando presentan aumento en la cantidad de eosinófilos.

Hasta la fecha, se conocen alrededor de 10 casos de PA inducido por gliptinas. Skandalis y col. (3) reportaron 5 casos en pacientes tratados con inhibidores DPP- 4 (4 vildagliptina y 1 sitagliptina) combinado con metformina después de 2 a 13 meses de tratamiento. Pasmatzí y col. (4) describieron 2 casos luego de 2 meses de tratamiento con vildagliptina y metformina. Béné y col. (5) reportaron 3 casos en pacientes que utilizaban vildagliptina en diferentes combinaciones farmacológicas.

El PA es una enfermedad que resulta de una respuesta autoinmune anormal (autoanticuerpos) con una respuesta inflamatoria prominente (infiltrado

celular). Los autoanticuerpos reaccionan con 2 componentes que promueven la adherencia entre el epitelio y el estroma de los hemidesmosomas del epitelio estratificado: antígeno PA 230 (BP230) y antígeno 180 (BP180). El primero es una proteína transmembrana con dominio extracelular colagenoso y el segundo es una proteína citoplásmica transmembrana tipo II que pertenece a la familia de la plaquina y está involucrado en el anclaje del epitelio estratificado a la membrana basal subyacente (6).

En la piel, muchas células expresan DPP- 4 (incluyendo queratinocitos) que están involucradas en producción de citoquinas, diferenciación tisular y metabolismo del colágeno. Algunos factores son modulados por la DPP- 4 in vivo como pro-glucagón (7). El potencial biológico de las gliptinas induce modificaciones en la respuesta inmune y/o alteraciones antigénicas de la membrana basal de la epidermis llevando al desarrollo del PA. Se ha demostrado que la inhibición de la DPP-4 potencia la selección de eosinófilos mediado por CCL11 / eotaxina en la dermis y promueve la captación de linfocitos en diferentes enfermedades cutáneas (8,9). Se observa activación de las proteinasas que juega un papel crucial en la transformación y/o destrucción del antígeno BP180, elemento central de la autoinmunidad en PA. Debido a que la DPP-4 no posee actividad significativa sobre la gelatinasa (10), es posible que produzcan modificaciones en la actividad de proteasas afines, con actividad marcada contra la

gelatinasa, lo que afectaría la membrana basal epidérmica.

El diagnóstico de la enfermedad se establece con base en la manifestación clínica típica, las características histopatológicas y, lo que es más decisivo, los hallazgos positivos en estudios de inmunofluorescencia directa e indirecta. Cuando la inmunofluorescencia indirecta resulta negativa, los estudios de inmunohistoquímica son útiles y necesarios para demostrar la respuesta de los anticuerpos a los destinatarios de la enfermedad, sobre todo el BP180 y BP230 (2). En el diagnóstico diferencial se incluyen otras enfermedades ampollosas, como IgA lineal del adulto, dermatitis herpetiforme, eritema polimorfo y pénfigo.

El PA es una enfermedad que resulta de una respuesta autoinmune anormal (autoanticuerpos) con

una respuesta inflamatoria prominente (infiltrado celular). El tratamiento del PA se basa en suprimir la inflamación y/o respuesta inmune. Antes de elegir la terapia, se deben considerar las variables relacionadas con la enfermedad (extensión y severidad de los síntomas) y con el paciente (edad, patologías asociadas como diabetes, hipertensión). Una de las debilidades de este caso clínico es que no se puede asegurar la relación causa-efecto entre vildagliptina y PA. Sin embargo, desde un punto de vista cronológico, la interrupción del fármaco produjo la resolución del cuadro. Aunque la vildagliptina se asoció con metformina, parece poco probable que esta última fuese responsable de las manifestaciones, ya que no se ha descrito ningún caso de PA durante el tratamiento con metformina por más de 20 años (5).

## Referencias

- Schmidt E, Zillikens D. The diagnosis and treatment of autoimmune blistering skin diseases. *Dtsch Arztebl Int.* 2011; 108: 399-405. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)
- Mutasim DF. Autoimmune bullous dermatoses in the elderly: an update on pathophysiology, diagnosis and management. *Drugs Aging.* 2010; 27: 1-19. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)
- Skandalis K, Spirova M, Gaitanis G, Tsartsarakis A, Bassukas ID. Drug-induced bullous pemphigoid in diabetes mellitus patients receiving dipeptidyl peptidase-IV inhibitors plus metformin. *Eur Acad Dermatol Venerol.* 2012; 26: 249-53. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)
- Pasmatzis E, Monastirli A, Habeos J, Georgiou S, Tsambaos D. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors cause bullous pemphigoid in diabetic patients: report of two cases. *Diabetes Care.* 2011; 34: e133. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)
- Béné J, Jacobsoone A, Coupe P, Auffret M, Babai S, Hillaire-Buys D, Jean-Pastor MJ, Vonarx M, Vermersch A, Tronquoy AF, Gautier S. Bullous pemphigoid induced by vildagliptin: a report of three cases. *Fundam Clin Pharmacol.* 2015; 29: 112-4. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)
- Fairley JA, Bream M, Fullenkamp C, Syrbu S, Chen M, Messingham KN. Missing the target: characterization of bullous pemphigoid patients who are negative using the BP180 enzyme-linked immunosorbant assay. *J Am Acad Dermatol.* 2013; 68: 395-403. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)
- List JF, He H, Habener JF. Glucagon-like peptide-1 receptor and proglucagon expression in mouse skin. *Regul Pept.* 2006; 134: 149-57. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)
- Forssmann U, Stoetzer C, Stephan M, Kruschinski C, Skripuletz T, Schade J, Schmiedl A, Pabst R, Wagner L, Hoffmann T, Kehlen A, Escher SE, Forssmann WG, Elsner J, von Hörsten S. Inhibition of CD26/dipeptidyl peptidase IV enhances CCL11/eotaxin-mediated recruitment of eosinophils in vivo. *J Immunol.* 2008; 181: 1120-7. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)
- Hildebrandt M, Schabath R. SDF-1 (CXCL12) in haematopoiesis and leukaemia: impact of DPP IV/CD26. *Front Biosci.* 2008; 13: 1774-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)
- Lin L, Betsuyaku T, Heimbach L, Li N, Rubenstein D, Shapiro SD, An L, Giudice GJ, Diaz LA, Senior RM, Liu Z. Neutrophil elastase cleaves the murine hemidesmosomal protein BP180/type XVII collagen and generates degradation products that modulate experimental bullous pemphigoid. *Matrix Biol.* 2012; 31: 38-44. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)

**Como citar este artículo:** López-Sánchez G, Reyna-Villasmil E. Penfigoide ampolloso inducido por vildagliptina. *Avan Biomed* 2016; 5: 46-9.

### Instrucciones a los autores

Se aceptan solamente artículos inéditos relacionados con cualquier aspecto de las ciencias biomédicas. Todo trabajo que se desee publicar debe enviarse a la Revista utilizando el correo electrónico: [avanbiomed.idic@gmail.com](mailto:avanbiomed.idic@gmail.com), el mismo debe distribuirse en (4) archivos diferentes identificados de la siguiente manera:

- **Carta al Editor:** debe contener el nombre de todos los autores y sus respectivos correos electrónicos, título del trabajo, descripción corta del trabajo detallando el impacto de los resultados obtenidos, conflictos de interés, el tipo de artículo (Revisiones, estado actual del problema, Artículos originales, Casos clínicos, Cartas al editor, Comunicaciones rápidas o noveles) y el área (Ciencias Básicas ó Clínicas).
- **Manuscrito:** compuesto por el cuerpo del trabajo en el siguiente orden: primera página con el título, autores con sus direcciones institucionales, e información del autor de correspondencia; segunda con el resumen; tercera página con el resumen en inglés; cuarta página con el cuerpo del trabajo; referencias; y la última página con las leyendas de las figuras debidamente identificadas. El trabajo puede ser publicado en idioma Inglés o Español. Debe incluir los datos del autor de correspondencia: dirección completa, número telefónico, número de fax, y correo electrónico. El Resumen y Abstract debe ser entre 250 palabras, incluyendo un máximo de 10 palabras clave.
- **Tablas:** las cuales se enumeran según orden de aparición en números arábigos, en formato sencillo (sin color). Cada una de las tablas debe tener un título breve, y si es necesario aclaratorias se deben hacer como notas al pie de página de la misma. Las unidades de medidas y estadísticas deben ser debidamente identificadas.
- **Figuras:** en formato TIFF de 200 – 300 dpi en resolución CMYK (para impresión). Cada figura ocupa una página del archivo, y la leyenda de ellas deben estar contenidas en el manuscrito.

Los documentos y las tablas deben ser enviados como archivo WORD 2003 compatible (.DOC). Las figuras deben ser enviadas como archivo POWERPOINT 2003 (.PPT). En caso de utilizar figuras, fotos o tablas de una fuente externa, debe ir acompañada de la respectiva carta de autorización de uso.

Tipos de publicación y distribución:

- **Artículo Original:** la primera página debe incluir: Título, en español y en inglés (máximo 20 palabras), Autores con sus afiliaciones, título corto (máx. 55 caracteres) y la dirección del autor de correspondencia. Seguido del Resumen (250 palabras máx.) y palabras clave (máx. 10), Abstract (250 palabras máx.) y keywords (máx. 10), Introducción, Metodología, Resultados, Discusión, Agradecimientos, Referencias, y Leyenda de Figuras. Número máximo de palabras del manuscrito sin referencias ni resumen: 5.000. En Metodología, debe incluir una cláusula de aprobación por el comité de ética correspondiente, debe ser subtitulada, cuando aplique. Máximo 6 figuras y/o tablas.
- **Artículo de Revisión y "estado actual del problema":** la primera página debe incluir: Título, en español y en inglés (máximo 20 palabras), Autores con sus afiliaciones, título corto (máx. 55 caracteres) y la dirección del autor de correspondencia. Seguido del Resumen (250 palabras máx.) y palabras clave (máx. 10), Abstract (250 palabras máx.) y keywords (máx. 10), Manuscrito, Agradecimientos, Referencias, y Leyenda de Figuras. Número máximo de palabras del manuscrito sin referencias ni resumen: 5.000. Máximo 6 figuras y/o tablas.
- **Casos Clínicos:** la primera página debe incluir: Título, en español y en inglés (máximo 20 palabras), Autores con sus afiliaciones, título corto (máx. 55 caracteres) y la dirección del autor de correspondencia. Seguido del Resumen (250 palabras máx.) y palabras clave (máx. 10), Abstract (250 palabras máx.) y keywords (máx. 10), Introducción, Caso Clínico, Discusión, Reconocimiento, Referencias, Leyenda de Figuras. En Metodología, debe incluir una cláusula de aprobación por el comité de ética correspondiente. Número máximo de palabras del manuscrito sin referencias ni resumen: 3.000. Máximo 3 figuras y/o tablas Se aceptan fotos con edición de la cara del paciente (pixelado ó barra sobre los ojos).
- **Comunicaciones Rápidas:** la primera pagina debe incluir: Título en inglés y español (máx. 20 palabras), autores con sus afiliaciones, título

corto (máx. 55 caracteres) y la dirección del autor de correspondencia. Seguido del Resumen (150 palabras máx.) y palabras clave (máx. 5), Abstract (150 palabras máx.) y 5 keywords, Introducción, Metodología, Resultados, Discusión, Agradecimientos, Referencias, y Leyenda de las Figuras. Los resultados y discusión pueden combinarse. Número máximo de palabras del cuerpo del manuscrito que incluye: Resumen o abstract, Introducción, Metodología, Resultados, Discusión y Agradecimientos, es de 3000. En Metodología, debe incluir una cláusula de aprobación por el comité de ética correspondiente. Máximo 4 figuras y/o tablas.

- **Cartas al editor** manuscrito de máximo 1.000 palabras y sus referencias.

#### Referencias:

Las referencias bibliográficas se citan de acuerdo a orden de aparición utilizando números Arábigos entre Paréntesis, por ejemplo: (1). A la hora de escribir la referencia se utiliza el formato Vancouver tomando en consideración que se deben incluir todos los autores, y el nombre de la revista debe ser abreviado acorde con el sistema adoptado por el Index Medicus, según los ejemplos anexos:

#### Revistas:

1. Pettersen FO, Torheim EA, Dahm AE, Aaberge IS, Lind A, Holm M. An exploratory trial of cyclooxygenase type 2 inhibitor in HIV-1 infection. *J Virol* 2011; 85:6557-66.

#### Libros:

2. Berrueta L, Goncalves L, Salmen S. Respuesta inmune frente a virus, 1era Ed. Mérida: CODEPRE-ULA, 2005.

#### Sitio web:

3. McCook A. Pre-diabetic condition linked to memory loss [internet]. 2010 [cited 2010 Apr 14]. Available from: <http://prevent.com/ns.htm>.

### Declaración de los autores y transferencia de derechos

Los autores de un manuscrito aceptado para publicación en la revista deben descargar el formato Word de la **declaración de la autoría** y la **transferencia de derechos de autor**. Los autores del manuscrito deben firmar el documento confirmando la originalidad del mismo, la participación de cada uno de los autores firmantes, las condiciones éticas del trabajo, financiamiento, y que no ha sido publicado en otra revista. En el caso de la transferencia de derechos de autor, el autor de correspondencia, en nombre de todos los autores, firma el formulario de transferencia de derechos de autor Los documentos deben ser llenados, firmados y enviados por correo electrónico a la revista: [avanbiomed.idic@ula.ve](mailto:avanbiomed.idic@ula.ve) ó [avanbiomed.idic@gmail.com](mailto:avanbiomed.idic@gmail.com).

### Sistema de arbitraje

Todos los trabajos sometidos a la Revista son enviados a arbitraje, siempre y cuando cumpla con las normas editoriales mínimas, por lo que en una primera fase los manuscritos serán revisados por el comité editorial a fin de determinar si esta dentro del alcance de la revista y cumple con las normativas de la revista. Una vez aprobado por el comité editorial será enviado a revisores externos, con experticia en el área, quienes determinaran de manera anónima, si el manuscrito es: 1) aceptado sin correcciones, 2) aceptable con correcciones menores, 3) aceptable con correcciones mayores y amerita nueva evaluación por el revisor o 4) rechazado. El arbitraje para los Trabajos Originales, Revisiones, Reporte de Casos Clínicos y Comunicaciones Rápidas es realizado por al menos dos (2) expertos en el área. Los árbitros tienen un plazo de tiempo no mayor a 15 (quince) días hábiles para enviar su respuesta. Si las opiniones de dos de los árbitros coinciden, el Comité Editorial puede aceptar la respuesta de dos árbitros; en caso de discrepancia se pueden consultar árbitros adicionales. Las opiniones de los árbitros, así como la autoría de los trabajos, son estrictamente confidenciales. Los autores reciben las opiniones completas de los árbitros consultados. La Revista da un plazo no mayor a dos (2) meses a los autores, para responder punto por punto las opiniones de los árbitros y realizar las modificaciones sugeridas; estas últimas deben ser resaltadas en el texto a fin de facilitar la evaluación de los revisores. Si éstos toman más tiempo del estipulado el trabajo es rechazado o considerado como nuevo.

## AVANCES EN BIOMEDICINA

Publicación Oficial del Instituto de Inmunología Clínica

Licencia Creative Commons Atribución-  
NoComercial-CompartirIgual 3.0 Venezuela.



*Avances en Biomedicina* se distribuye bajo la *Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 3.0 Venezuela*, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista es completamente gratuito

### Instructions for authors

The Journal will only allow original articles to be published, which have to relate with any aspect of biomedical sciences. Every research that wishes to be published first has to be sent to the magazine using the following email: [avanbiomed.idic@gmail.com](mailto:avanbiomed.idic@gmail.com); the work has to be distributed in four (4) different files, as follow:

- **Letter to the editor:** should provide authors name and email, manuscript title, short description of the article highlighting the obtained results, main points, kind of article (Review articles and state of the art, original articles, case reports, letters to the editor, Short communications, novel) and the area of research (Basics or Clinical Science)
- **Manuscript:** composed by the body work in the following order: first page with the title, authors with their institutional directions and information of correspondence of the author; second page with the abstract; third page with the abstract in Spanish, fourth page with the body work; references; and the last page with the figure legends properly identified. The article can be published in English as well as in Spanish. It must include the information of the corresponding author: complete address, phone number, fax number and email. The abstract and the Spanish abstract must have 250 words, including up to 10 keywords.
- **Tables:** which are numerated according to order of apparition in Arabic numbers, in simple layout (without color). Each one of the tables must have a proper, and if it's necessary, any commentaries must be added as a foot note of the same page. The measurement units and statistics have to be properly identified.
- **Figures:** in layout TIFF of 200 – 300 dpi on CMYK resolution (for printing). Each figure occupies one page of the file, and the legend of this must contained the manuscript.

The documents and the tables have to be sent as a file WORD 2003 compatible (.DOC). The figures must be sent as a file POWERPOINT 2003 (.PPT). In case of using figures, pictures or tables of a external source, must be accompanied by the authorization letter of use.

Types of publication and distribution:

- **Original article:** the first page should include the title in English and Spanish (not to exceed 20 words), the running title (not to exceed 54 characters), the name of each author, each author's affiliation and the correspondence authors, Abstract in English and Spanish and keywords (max 10), Introduction, Methodology, Results and Figure legends. Manuscript maximum number of words without references and abstract: 5.000. In Methodology, it must include an approbation clause for the committee of correspondent ethic when it applies and should have subtitles. Figures and/or tables: Up to 6.
- **Review articles and state of the art:** the first page should include the title in English and Spanish (not to exceed 20 words), the running title (not to exceed 54 characters), the name of each author, each author's affiliation and the correspondence authors, Abstract in English and Spanish and keywords (max 10), Manuscript, Summary, Acknowledgments, References and Figures legend. Manuscript maximum words without references: 5.000. Figures and/or tables: Up to 6.
- **Case reports:** the first page should include the title in English and Spanish (not to exceed 20 words), the running title (not to exceed 54 characters), the name of each author, each author's affiliation and the correspondence authors, Abstract in English and Spanish and keywords (max 10), Introduction; Clinic case, Discussion, Acknowledgment, References; Figure legends. The Methodology, most include the approbation clause from the correspondent ethic committee. The Manuscript maximum word numbers without references and abstract: 3.000. Figures and/or tables: Up to 3. Pictures of the patient with face edition will be accepted (pixeled or with black bars covering the eyes).
- **Short communications:** the first page should include the title in English and Spanish (not to exceed 20 words), the running title (not to exceed 54 characters), the name of each author, each author's affiliation and the correspondence authors, Abstract in English and Spanish and keywords (max 10), Introduction, Results, Discussion;

Methodology, Acknowledgement, References and Figure Legends. The Manuscript maximum word numbers without references and abstract: 3000. The Methodology must include an approbation clause from the correspondent ethic committee. Up to 3 figures or/and tables.

- **Letters to the editor** Manuscript maximum words: 1.000; and references.

#### References:

The Bibliographic references will be cited in order of apparition using Arabic numbers between parenthesis, for example: (1). The writing style should be according to the Vancouver Format having in consideration that it must include every author. The journal name should be abbreviated according to the system adopted by Index Medicus. For example

#### Journals:

1. Pettersen FO, Torheim EA, Dahm AE, Aaberge IS, Lind A, Holm M. An exploratory trial of cyclooxygenase type 2 inhibitor in HIV-1 infection. *J Virol* 2011; 85:6557-66.

#### Books:

2. Berrueta L, Goncalves L, Salmen S. Respuesta inmune frente a virus, 1era Ed. Mérida: CODEPRE-ULA, 2005.

#### Web site:

3. McCook A. Pre-diabetic condition linked to memory loss [internet]. 2010 [cited 2010 Apr 14]. Available from: <http://prevnt.com/ns.htm>.

### Author's declaration and Copyright transfer

The authors of a accepted manuscript for publication in this journal must access to the following links **Author's declaration** and **copyright transfer** to download the Word format. All authors must sign the author's declaration to confirm its originality, their participation in the elaboration process, the ethic conditions of the work, financing, and that it hasn't been published elsewhere. The copyright transfer must be signed for the corresponding author. The documents must be filled, signed and sent to the journal via email: [avanbiomed.idic@ula.ve](mailto:avanbiomed.idic@ula.ve) or [avanbiomed.idic@gmail.com](mailto:avanbiomed.idic@gmail.com).

### Arbitrage system

Every article that wishes to be published in the journal must be sent by the arbitrage and has to have the minimum editorial requirement, so that in a first phase, the manuscripts will be reviewed by the editorial committee to establish if is within the scope and fulfills with the standards of the journal. Once approved by the editorial board, the manuscript will be sent to external reviewers with expertise in the area, who anonymously determine if the manuscript is: 1) accepted without corrections, 2) acceptable with minor corrections, 3) acceptable with major corrections and warrants further evaluation by the reviewer or 4) rejected. Arbitration to the original papers, reviews, reports of clinical cases and rapid communication is performed by at least two (2) experts in the area. The arbitrage for the Original Article, Revisions for the clinical cases and fast communications will be done by at least 2 experts in the area. The arbiters will have a period of time of 15 working days to send their response. If the opinions of two of them matches, the Committee Editorial may accept the response of two arbitrators, in case of discrepancy, it may need to consult additional referees. The opinions of the referees and authorship of the work are strictly confidential. The authors will receive full views of the referees consulted. The journal will provide two (2) months for the authors to reply to the referees acknowledgement and make the suggested changes, that must be highlighted on the text in order to facilitate the assessment of the reviewers. If they take longer than stated, the work will be rejected or considered new.

## AVANCES EN BIOMEDICINA

Publicación Oficial del Instituto de Inmunología Clínica

Creative Commons Atribución-No  
Comercial-CompartirIgual 3.0 Venezuela License



*Advances in Biomedicine* is distributed under the *Creative Commons Atribución-No Comercial-CompartirIgual 3.0 Venezuela License*, thus there is any charge to authors for sending and publishing articles

## Ética de las publicaciones & Declaración de mala praxis

Avances en Biomedicina se asegurará de que los editores, revisores y autores sigan rigurosamente las normas éticas internacionales durante el proceso de arbitraje y publicación.

Avances en Biomedicina sigue el Código de normas de conductas éticas: [Code of Conduct | Committee on Publication Ethics: COPE](#) publicado por el Comité de Ética para las Publicaciones científicas.

Todos los trabajos que no estén acordes con estas normas, y si se revela mala praxis en cualquier momento, incluso después de la publicación, serán eliminados de la revista. Los manuscritos sometidos a Avances en Biomedicina serán sometidos a un proceso de revisión por pares doble ciego y de verificación por plagio, fabricación de resultados, falsificación (manipulación de los datos existentes de investigación, tablas o imágenes) y la utilización indebida de personas o animales en la investigación. Avances en Biomedicina se reserva el derecho a utilizar en cualquier fase del proceso de publicación software de detección de plagio para evaluar los documentos sometidos y publicados.

De conformidad con estas normas:

**Los editores deben:** 1) Utilizar métodos de revisión por pares que mejor se adapte a la revista y la comunidad de investigación. 2) Asegurarse de que todos los manuscritos publicados han sido revisados por evaluadores calificados. 3) Alentar la originalidad de las propuestas y estar atentos a la publicación redundante y plagios. 4) Asegúrese de seleccionar revisores apropiados. 5) Alentar a los revisores que comentan sobre las cuestiones éticas y la posible mala conducta de investigación planteado por las presentaciones. 6) Publicar instrucciones a los autores claras. 7) Fomentar un comportamiento responsable y desalentar la mala praxis.

**Los autores deben:** 1) Plantearse trabajos conducidos de una manera ética y responsable,

y debe cumplir con todas las normativas vigentes. 2) Presentar sus resultados de forma clara, honesta y sin falsificación o manipulación. 3) Describir los métodos de manera clara para que sus resultados pueden ser reproducidos por otros investigadores. 4) Cumplir con el requisito de que el trabajo presentado es original, no es plagiado, y no ha sido publicado en otra revista. 5) Asumir la responsabilidad colectiva de los trabajos presentados y publicados. 6) Divulgar las fuentes de financiación y los conflictos de interés pertinentes cuando existe.

**Los revisores deben:** 1) Informar a los editores de la posible mentira, la falsificación, la mala praxis o la manipulación inapropiada de los resultados. 2) Argumentar con precisión las razones por las cuales se rechazó un manuscrito. 3) Cumplir con los tiempos acordados para la entrega de las revisiones. 4) Llevar a cabo revisiones objetiva, evitando críticas personales al autor. 5) Identificar y proponer las publicaciones clave de la investigación no citados por los autores.

## Publication Ethics & Malpractice Statement

Advances in Biomedicine will ensure that editors, reviewers and authors strictly follow international ethical standards during the peer-reviewed and publication process.

Advances in Biomedicine follows the code of ethical conduct rules: [Code of Conduct | Committee on Publication Ethics: COPE](#): published by the Ethics Committee for Scientific Publications.

All work not in accordance with these rules, and if malpractice is revealed at any time, even after the publication will be removed from the journal. Manuscripts submitted to Advances in Biomedicine will undergo a double-blind peer review process, check for plagiarism, fabrication of results, falsification (manipulating existing research data, tables or pictures) and misuse of people or animals in research. Advances in Biomedicine reserves the right to use at any stage of the publishing process software to detect plagiarism.

In accordance with these rules:

**Editors must:** 1) Using peer review methods best suited to the journal and the research community. 2) Ensure that all manuscripts are revised by qualified and appropriate reviewers. 3) Encourage the originality of the proposals and be aware of plagiarism and redundant publication. 4) Encourage reviewers to comment on the ethical issues and possible research misconduct raised by the presentations. 5) Publish clear instructions for authors. 7) Encourage responsible behavior and discourage malpractice.

**Authors must:** 1) Conducted work with ethical and responsibility, and shall comply with all regulations. 2) Present results clearly, honestly and without falsification or manipulation. 3) Describe the methods clearly so that their results can be reproduced by other researchers.

4) Meet the requirement that the work submitted is original, not plagiarized, and has not been published in another journal. 5) Assume collective responsibility of the papers presented and published. 6) Disclose the sources of funding and conflicts of interest relevant when there.

**Reviewers must:** 1) Inform the editors of the possible fabrication, falsification, malpractice or improper handling of the results. 2) Arguing precisely why a manuscript was rejected. 3) Comply with the agreed time for delivery of reviews. 4) Undertake reviews objective, avoiding personal criticism to the author. 5) Identify and propose key research publications not cited by the authors.



## Tabla de contenido

### EDITORIAL

- 1 **Semana mundial de las Inmunodeficiencias Primarias: Del 22 al 26 Abril**  
*Siham Salmen*

### ARTÍCULOS ORIGINALES

- 2-9 **Concentraciones de aminoácidos maternos secundarias al uso de betametasona para la maduración pulmonar fetal**  
*Maternal amino acids concentrations secondary to betamethasone use for fetal lung maturity*  
*Keibis Jiménez-Castillejo, Eduardo Reyna-Villasmil, Duly Torres- Cepeda, Joel Santos-Bolívar, Jorly Mejía-Montilla, Nadia Reyna-Villasmil*
- 10-18 **Punto de corte de la cotinina urinaria y cotinina/creatinina en niños**  
*Cutoff urinary cotinine and cotinine/creatinine in children*  
*Aura Palencia, Gabriela Romero, Mary Vespa, Ana Solórzano, Maritza Vargas.*
- 19-25 **Complicaciones usuales post-drenaje pleural con tubos endotorácico en el trauma torácico no quirúrgico. Revisión del tema**  
*Usual complications after drainage pleural endothoracic tube in chest trauma surgical no. Topic review*  
*Juan C Araujo-Cuauro, Fernando Fernández-Parra, Edwinis Garcia-Fontalvo, Milagros Sánchez*
- 26-37 **Epidemiología y caracterización molecular de bacilos Gram negativos multirresistentes productores de sepsis intrahospitalaria en pacientes adultos**  
*Epidemiology and molecular characterization of multidrug-resistant Gram-negative bacilli producing inhospital sepsis in adult patients*  
*Ronald Serrano-Uribe, Ana Flores-Carrero, Indira Labrador 4, María Araque*

### CASOS CLÍNICOS

- 38-42 **Astroblastoma, reporte de un caso**  
*Astroblastoma, a case report*  
*Luis Andrés Tabares Contreras; Maryem Isabel Seco Meza; Alejandro Gregorio Sabino Fernández; Henry Federico Parra Quintero; Asmiria Arenas de Sotolongo; Frances Stock*
- 43-45 **Divertículo de Meckel perforado por cuerpo extraño**  
*Perforated Meckel's diverticulum by a foreign body*  
*José Prieto-Montaño, Eduardo Reyna-Villasmil, Ismael Suarez-Torres, Anny Cuevas-González*
- 46-49 **Penfigoide ampoloso inducido por vildagliptina**



Avances en Biomedicina  
Publicación Oficial del Instituto de Inmunología Clínica  
Mérida-Venezuela  
Volumen 5(1), Abril 2016  
Copyright: © ULA 2016  
Depósito Legal: PPI201102ME3935  
ISSN: 2477-9369

*Bullous pemphigoid induced by vildagliptin*  
*Geraldine López-Sánchez, Eduardo Reyna-Villasmi*

- 50-51 **INSTRUCCIONES A LOS AUTORES**
- 52-53 **INSTRUCTIONS FOR AUTHORS**
- 54-55 **ÉTICA DE LAS PUBLICACIONES & DECLARACIÓN DE MALA PRAXIS/ PUBLICATION ETHICS & MALPRACTICE STATEMENT**