

MEDICINA

REVISTA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

Volumen 23 Número 2

Julio - Diciembre 2024

Montería - Colombia

- EDITORIAL
Editorial

- Estudios Descriptivos

- *Malaria en niños: una breve actualización*

- *El papel de la respuesta inmune en la enfermedad por virus dengue: ¿A favor o en contra?*

- *Minería de Carbón a cielo abierto y enfermedades dérmicas: ¿Existe una asociación real?*

- *Pensar más en apnea obstructiva del sueño, un recordatorio para la atención primaria*

- *Diagnóstico prenatal de toxoplasmosis congénita: reporte de un caso*

- *El ámbito de Macondo*

- *A los colaboradores*



www.unisinu.edu.co



UNIVERSIDAD DEL SINU

Elías Bechara Zainúm

Revista Medicina - Facultad de Ciencias de la Salud - Programa de Medicina

Vol. 23 No. 1, 2024 (Enero - Junio)

EDITORIAL

Bienestar Universitario

University Wellbeing

Álvaro Bustos González

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Apnea obstructiva del sueño, una causa atípica de esteatosis hepática asociada a disfunción metabólica:

una revisión narrativa

Obstructive sleep apnea, an atypical cause of liver steatosis associated with metabolic dysfunction: a narrative review

Dr Carlos Nadrés Jaramillo Pérez, Dra Andrea Marcela Blanco Pertuz

REPORTE DE CASO

Manifestaciones intracraneanas de la enfermedad relacionada con IgG4 en un paciente pediátrico colombiano

Intracranial manifestations of IgG4-related disease in a colombian pediatric patient

Natalia Martínez, Eugenia Espinosa, Camila López, Ana María Mecina

Quemadura ocular con gota mágica (cianocrilato)

Eye burn with magic drop (cyanoacrylate)

Dra, Maribel Angulo Valencia, Salma Álvarez Paternina

Desempeño cognitivo y capacidad mnémica en una paciente con esquizofrenia y retraso cognitivo internada en una clínica psiquiátrica

Cognitive performance and memory capacity in a patient with schizophrenia and cognitive delay hospitalized in a psychiatric clinic

Dr. Ezequiel Otero Dahud

ENSAYO

Apuntes para una historia de la psiquiatría en Córdoba

Notes for a history of psychiatry in Córdoba

José Luis Méndez Méndez

A los colaboradores

To the collaborators

Revista Medicina - Facultad de Ciencias de la Salud - Programa de Medicina

Vol. 23 No. 2, 2024 (Julio - Diciembre)

EDITORIAL

Editorial

Editorial

Álvaro Bustos González

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Estudios Descriptivos

Descriptive Studies

Dr. Humberto González Calderín

Malaria en niños: una breve actualización

Malaria in children: a brief update

Dra. Nany Katrini Castilla Herrera

El papel de la respuesta inmune en la enfermedad por virus dengue: ¿A favor o en contra?

The role of the immune response in dengue virus disease: For or against?

Paula A. Avilés Vergara, Dina Ricardo Caldera, Sara Cecilla Soto de León, Ana Carolina Negrete, Catalina Tovar Acero

Minería de Carbón a cielo abierto y enfermedades dérmicas: ¿Existe una asociación real?

Open pit coal mining and Skin Diseases: is There a Real Association?

Karina Pastor Sierra, Melissa Johana Espitia Cordero

Pensar más en apnea obstructiva del sueño, un necesario recordatorio para la atención primaria

We should think more about obstructive sleep apnea, a necessary reminder for primary care

Dr. Carlos Andrés Jaramillo Pérez, Dr. Andrés Marcela Blanco Pertúz, Dr. Andrea Carolina Castillo Pérez

REPORTE DE CASO

Diagnóstico prenatal de toxoplasmosis congénita: reporte de un caso

Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis. a case report

Dr. Humberto Manuel González Calderín, Dra. María del Carmen Castillo Montalvo

ENSAYO

El ámbito de Macondo

The area of macondo

Dr. Álvaro Bustos González

A los colaboradores

To the collaborators

**ACUMULADO
AÑO 2024**



Revista Medicina

Vol. 23 No. 2

Julio - Diciembre 2024

ISSN 1692-0880

Rector - Fundador

Dr. Elías Bechara Zainúm (+)

Diciembre 10 de 1920 / +Agosto 9 de 2013

Coordinadora General - Coofundadora

Saray Castilla de Bechara (+)

Octubre 29 de 1929 / +Noviembre 28 de 2018

Rectora

Dra. Adriana Suárez de Lacouture

Decano de la Facultad de Ciencias de la Salud

Dr. Álvaro Bustos González

Director del Programa de Medicina

Dr. Heiser Arteaga Pautt

Coordinador del Área Clínica

Dr. Jorge Ordosgoitia Santana

Director - Editor

Dr. Álvaro Bustos González

Comité Científico

Dr. Pablo Rosselli Cock

Ortopedista Infantil

Universidad Javeriana, Fundación Cardio Infantil,
Instituto Roosevelt, Fundación Santafé de Bogotá

Bogotá, Colombia

Dra. Catalina Tovar Acero

Bacterióloga, Magíster en Infecciones y Salud Tropical,
PhD en Medicina Tropical

Directora, Laboratorio de Biomédicas y Biología Molecular
Universidad del Sinúj -Elías Bechara Zainúm-

Dr. Ricardo Londoño Escobar

PhD. Investigador en Regeneración de Tejidos
Universidad de Pittsburgh, USA

Dr. Jorge E. Gómez Marín

PhD. en Enfermedades Tropicales
Universidad de Montpellier, Francia

Jefe de Investigaciones, Universidad del Quindío
Armenia, Colombia

Dr. Richard O. Hoyos López

Biólogo, Magister en Ciencias Básicas
Universidad Nacional de Colombia
Montería, Colombia

Comité Editorial

Dr. Mario Negrette Guzmán

PhD. en Ciencias Bioquímicas

Universidad Nacional Autónoma de México
Investigador, Universidad Industrial de Santander
Bucaramanga, Colombia

Dra. María Fernanda Yasnot

Bacterióloga, PhD en Ciencias Básicas
Instituto de Investigaciones Biológicas del Trópico (IIBT)
Universidad de Córdoba, Montería, Colombia

Dra. Lyda Marcela Espitia Pérez

Bióloga, PhD en Biología Celular y Molecular
Universidad Río Grande Do Sul, Brasil
Investigadora, Universidad del Sinú
Montería, Córdoba

Dr. Xavier Sáez Llorens

Pediatra Infectólogo, Jefe de Investigaciones,
Hospital del Niño José Renán Esquivel
Panamá, República de Panamá

Dra. Mónica Trujillo Hoynesberg

Pediatra Infectóloga, Postdoctorada en Inmunología
Clínica Universitaria Bolivariana, Hospital Pablo Tobón Uribe
Coordinadora del Programa de Infectología Pediátrica, CES
Medellín, Colombia



Diseño y Diagramación

Ramiro Navarro Pérez - publicaciones@unisnu.edu.co

INDICE

EDITORIAL	Pag
Editorial	5
Editorial	
<i>Álvaro Bustos González</i>	
ARTÍCULOS DE REVISIÓN	
Estudios Descriptivos	
Descriptive Studies	6
<i>Dr. Humberto González Calderín</i>	
Malaria en niños: una breve actualización	
Malaria in children: a brief update	12
<i>Dra. Nany Katrini Castilla Herrera</i>	
El papel de la respuesta inmune en la enfermedad por virus dengue: ¿A favor o en contra?	
The role of the immune response in dengue virus discase: For or against?	15
<i>Paula A. Avilés Vergara, Dina Ricardo Caldera, Sara Cecilla Soto de León, Ana Carolina Negrete, Catalina Tovar Acero</i>	
Minería de Carbón a cielo abierto y enfermedades dérmicas: ¿Existe una asociacion real?	
Open pit coal mining and Skin Diseases: is There a Real Association?	21
<i>Karina Pastor Sierra, Melissa Johana Espitia Cordero</i>	
Pensar más en apnea obstructiva del sueño, un necesaiο recordatorio para la atención primaria	
We should think more about obstructive sleep apnea, a necessary remindar for primary care	31
<i>Dr. Carlos Andrés jaramillo Pérez, Dr. Andrés marcela Blanco Pertúz, Dr. Andrea carolina castillo Pérez</i>	
REPORTE DE CASO	
Diagnóstico prenatal de toxoplasmosis congénita: reporte de un caso	
Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis. a case report	36
<i>Dr. Humberto Manuel González Calderín, Dra. María del Carmen Castillo Montalvo</i>	
ENSAYO	
El ámbito de Macondo	
The area of macondo	41
<i>Dr. Álvaro Bustos González</i>	
A los colaboradores	
To the collaborators	43

Editorial
Editorial

Este fascículo de la revista MEDICINA refleja muy bien el trabajo que, como decano de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad del Sinú - Elías Bechara Zainúm, de Montería, he podido desarrollar en torno a los valores académicos e investigativos de la universidad.

Los diálogos científico-culturales que adelantamos mensualmente en el auditorio mayor de la universidad, nos ponen de presente la importancia de la cultura en la formación del médico y la inobjetable valía que tiene el método científico en el despertar de las mentes juveniles frente a los enigmas de la existencia y de la biología. Esa amalgama entre la cultura y la ciencia, que se muestra ante los estudiantes a través de conversatorios y reflexiones compartidas con exponentes especializados en los distintos saberes contemporáneos, es un motivo de regocijo intelectual y de aprendizaje continuado a partir de la exaltación del conocimiento objetivo y del profundo significado epistemológico que entrañan la cultura y las artes.

De esa mixtura, de la que es una muestra este número de la revista MEDICINA, han surgido los trabajos y colaboraciones que aquí se publican. Quisimos que una aparte del material que ustedes tienen en sus manos surgiera de los grupos de investigación del Programa de Medicina de la Universidad del Sinú de Montería (Biomédicas y Biología Molecular, y Enfermedades Tropicales y Resistencia Bacteriana), y de las actividades científicas de nuestros estudiantes y egresados de la Especialización en Pediatría.

Es así como aquí podemos encontrar investigaciones originales, revisiones de temas, reporte de casos, artículos de reflexión y ensayos, que muestran las líneas de investigación y las inquietudes compartidas entre docentes, profesores, residentes y estudiantes alrededor de la toxicología ambiental, las enfermedades tropicales más frecuentes en nuestro medio, las preocupaciones bioéticas sobre la vida y la muerte, y algunos aspectos históricos y literarios que nos conciernen como región, con unas características determinadas por nuestra idiosincrasia y algunas preocupaciones existenciales, las cuales hemos podido ir dilucidando con el tiempo, en la medida en que la Universidad del Sinú - Elías Bechara Zainúm, que este año celebra su cincuentenario, nos abrió las puertas para el estudio y la indagación científica, hace ya 28 años, cuando se creó el Programa de Medicina para bien de nuestra comarca y de quienes no podían viajar a otras ciudades del país a adelantar sus estudios profesionales.

Dr. Álvaro Bustos González
*Decano de la Facultad de Ciencias de la Salud
Universidad del Sinú -Elías Bechara Zainúm-
Montería, Colombia*

Estudios Descriptivos

Descriptive Studies

Dr. Humberto González Calderín

Pediatra, Hospital San Jerónimo, Montería, Colombia

Docente Universidad del Sinú -Elías Bechara Zainúm-

Miembro correspondiente de la Academia Nacional de Medicina.

e-mail:hgonzalezcal@gmail.com

Resumen: La frecuencia de publicación de reportes y series de casos se ha incrementado con el transcurrir del tiempo, y ocupan un lugar importante en mayor número de revistas. Son “el primer nivel de evidencia” en la escala de los estudios clínicos y una herramienta fundamental de aprendizaje que incrementa el conocimiento y mejora la atención médica. Suelen tener un lenguaje sencillo, fácilmente comprendido por toda la comunidad científica y aún por la población general. El informe de un caso refiere detalladamente los síntomas, signos, resultados de ayudas diagnósticas, complicaciones y seguimiento de un paciente. La serie de casos narra un conjunto de casos agrupados con características semejantes en su etiología, manifestaciones clínicas, diagnóstico, tratamiento y pronóstico de un evento en particular. Se define qué son y cuáles son los fundamentos, los criterios de validez y las medidas de los resultados de los estudios observacionales descriptivos.

Palabras Claves: estudios descriptivos, reporte de caso, serie de casos.

Summary: The frequency of publication of reports and case series has increased over time, and they occupy an important place in a greater number of journals. They are the “first level of evidence” on the scale of clinical studies and are a fundamental learning tool that increases knowledge and improves medical care. They usually have a simple language that is easily understood by the entire scientific community and even by the general population. A case report describes in detail the symptoms, signs, results of diagnostic aids, complications and follow-up of a patient. The case series narrates a group of cases grouped with similar characteristics in their etiology, clinical manifestations, diagnosis, treatment and prognosis of a particular event. It defines what they are and what the foundations, validity criteria and measures of the results of descriptive observational studies are.

Keywords: descriptive studies, case report, case series

Introducción

La investigación clínica, cuyos resultados son utilizados como información médica válida, tiene en cuenta los estudios sobre etiología o causalidad (riesgo) y contempla dos tipos de diseño: observacionales y experimentales (Tabla). En los primeros, el investigador recolecta pasivamente los datos observando los fenómenos a medida que acontecen; pueden ser descriptivos (informe de caso y serie de casos) o subexperimentales y analíticos (cohortes o casos y controles). En los segundos, el investigador establece aleatoriamente quién se expone o no a un factor de riesgo, como sucede con los ensayos clínicos controlados.

Tabla: Estudios sobre etiología o causalidad

Observaciones	Descriptivos	Informe de un caso
		Serie de casos
	Analíticos	Casos y controles
		Cohortes
Experimentales	Ensayo clínico controlado	

Los observacionales permiten estudiar la mayoría de las inquietudes sobre riesgo, no así los experimentales, puesto que éticamente no es posible exponer a unas personas y a otras no. Aunque el rigor metodológico, la confiabilidad y la potencia son mayores en los experimentales, los estudios descriptivos de informe de caso y serie de casos son instrumentos de incalculable valor en la práctica médica.

Los estudios descriptivos son aquellos cuya finalidad es describir y/o medir los datos encontrados en una muestra de una población, pero sin que intervenga el investigador y sin tratar de establecer relaciones causales entre los factores de riesgo y/o exposición y los efectos observados, es decir, están diseñados para describir la distribución de una exposición o resultado, sin intentar explicar dicha distribución buscando asociaciones.

Usualmente se realizan cuando la ilustración existente acerca de la etiología, de las características o del comportamiento de una enfermedad es escasa, por tanto, son la primera aproximación al conocimiento de ella.

Esta información, desde la existencia de los aforismos de Hipócrates que daban cuenta de casos de pacientes individuales, se ha mantenido como una constante y valiosa fuente de investigación biomédica, al punto de ser considerada como el "primer nivel de evidencia"¹. Como herramienta de aprendizaje, los estudios descriptivos pueden incrementar el conocimiento y mejorar la atención médica². Suelen tener un lenguaje sencillo, fácilmente comprendido por toda la comunidad científica y aún por la población general³. Sin embargo, su reseña es retrospectiva, no posee grupo control y sus conclusiones no establecen si el evento obtenido ocurre con más frecuencia de lo que podría esperarse solamente por efecto del azar. Comprenden el "informe o reporte de un caso" (p. ej.: un paciente con meningitis tuberculosa enmascarada por un síndrome confusional⁴) y la "serie de casos" con alguna característica semejante y generalmente con el mismo diagnóstico (serie de 12 casos que mostró el beneficio de comer frutas cítricas para curar el escorbuto⁵). El número estimado para el informe de un caso es obvio y para la serie de casos no se ha establecido un límite, aunque algunos consideran adecuado entre dos y diez en su descripción⁶.

Informe de caso

Relata síntomas, signos, resultados de paraclínicos, tratamiento, evolución, complicaciones y seguimiento de un paciente con una enfermedad, en una descripción lógica, clara y coherente, dando importancia en la discusión a la (s) característica (s) que motivaron su realización^{7,8,9}. La reseña de un paciente es lo más parecido al ejercicio profesional cotidiano, donde los médicos organizan por escrito los datos biográficos y clínicos de un paciente para efectos de la presentación de un caso. Esta es una herramienta de aprendizaje que aumenta el conocimiento y mejora las habilidades de comunicación médico-científicas y la práctica de una medicina personalizada¹⁰, agudiza nuestra capacidad para integrar los hallazgos clínicos, dando relevancia a los "detalles" que a veces omitimos y nos alejan de las certezas, aceptando que hay muchas variables que explican el fenómeno salud-enfermedad y que la estandarización de los diagnósticos y de los tratamientos, por sí solos, sin tener en cuenta que la enfermedad tiene comportamientos diferentes en cada enfermo¹¹, no siempre es aconsejable. Adicionalmente, nos inicia en el abordaje de la escritura crítica y el trabajo científico, como parte del quehacer de un profesional, de tal suerte que el objetivo de un reporte de caso es básicamente educacional, el mensaje que contiene debe ser útil, dejar claro al lector por qué el caso fue elegido y contener las

referencias de la literatura médica al respecto, y con qué frecuencia y en qué circunstancias se ha publicado con antelación¹².

Elaboración de un informe de caso

Las instrucciones se pueden obtener del órgano en el que se prevé la publicación o de las guías para manuscritos de revistas biomédicas (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals)¹³. En general, comienza con la curiosidad científica acerca de la evolución de un paciente, dando la oportunidad para hacer un análisis crítico de la literatura. Respecto a la importancia de si el caso es "relevante" o no, se debe determinar cuál es el aspecto «relevante» que queremos informar. Hay que ser objetivos, evitar aseveraciones equivocadas, orientarse en describir el caso y no pretender probar algo más ni establecer una relación causa-efecto, y, al final, no procurar extrapolar los resultados de una forma categórica¹⁴. En general, el informe de caso contiene entre 1.500 a 2.500 palabras¹⁵.

Componentes principales:

Título. Descripción precisa, clara y concisa del paciente en estudio, aludiendo (o sugiriendo) la intervención, población en estudio, condición de interés o resultado. Mostrar la finalidad del caso que haga interesante su lectura y agregar el rótulo «reporte de caso» para que el artículo pueda ser identificado y clasificado en una búsqueda bibliográfica¹⁶.

Resumen. Describe de manera ordenada y breve el caso, haciendo énfasis en lo más importante. Debe contener de 100-250 palabras. Incluye la introducción, métodos, resultados y discusión, sin embargo, la estructura puede cambiar y se relata el problema médico, la patología en cuestión, la importancia del caso, el tratamiento y el resultado. Es fundamental tener en cuenta los antecedentes (¿por qué es importante y necesita ser publicado?), la presentación del caso y las conclusiones (¿qué es lo que el lector debe aprender de él y cuál es su impacto clínico?). Para la selección de las palabras clave se recomienda utilizar los términos empleados en el Index Medicus y los calificadores médicos (Medical SubHeadings-MeSH), que den la oportunidad de localizar el artículo en las bases de datos^{17,18,19}. Seguidamente se recomienda realizar el resumen en inglés.

Introducción. Define el objetivo general del escrito, refiere los antecedentes de la enfermedad y sus características e introduce una revisión breve de la literatura para ubicarla en el contexto general.

Descripción del caso. La “presentación o reporte del caso” describe de una manera clara y relevante los pormenores del paciente, las ayudas diagnósticas y el manejo, en una secuencia cronológica y razonable hasta su conclusión. A diferencia de las series de casos, donde se realiza una descripción de las características para cada uno de los pacientes²⁰.

Discusión. Se detallan los resultados y se establecen las inferencias a partir del caso clínico. Es el aparte donde el autor expresa su opinión, asume una posición, la contrasta con la literatura disponible y da el mensaje que pretende. En el caso clínico es importante ser objetivo y crítico, puntualizar sus limitaciones y el significado de cada una de ellas y exponer alternativas que expliquen los resultados obtenidos. Al final, se acepta sugerir hipótesis que necesitan ser probadas mediante estudios analíticos, generando así otros proyectos de investigación.

Conclusión. Es la síntesis del trabajo, se hace énfasis en lo fundamental de la publicación y la enseñanza del caso en cuestión. La redacción debe ser corta, apropiada y alrededor del caso clínico y del mensaje final²¹.

Agradecimientos. Es opcional, pero se dirige a quienes se consideran colaboradores que apoyaron la realización del trabajo.

Referencias. Debe ser apropiada, pertinente y de calidad. En lo posible, que sean actuales, menos de 5 años antes de la creación del documento, excepto los artículos fundamentales sobre el tema a tratar. La cantidad de referencias no está determinada, se sugiere no pasar de 15 y hasta 20-30^{22,23}. El estilo depende de los requerimientos de las revistas. Los formatos más utilizados son Vancouver y APA (American Psychological Association).

Tablas. Deben dar la oportunidad de explicar por sí mismas su contenido, sin que medie la lectura del documento para comprenderlas.

Figuras. Que aparezcan las más ilustrativas del mensaje a difundir. La presentación de fotografías, histopatologías, electrocardiogramas, estudio de imágenes u otros exámenes ayudan a documentar mejor el caso y deben ser obtenidas con permiso del paciente o de la institución correspondiente²⁴. La protección de la identidad de los pacientes no basta con cubrir los ojos. Al pie de la foto se puede aclarar el aspecto que se pretende mostrar.

Abreviaturas. Se especifican desde el inicio del manuscrito, antes de su primer uso.

Serie de casos

Reseña un conjunto de casos con características que los hace agrupables por las semejanzas diagnósticas, etiológicas, anatómicas, histológicas, fisiológicas, genéticas, moleculares, sindromáticas, terapéuticas y por algunos efectos colaterales a los tratamientos²⁵. Los hay transversales, cuando describen las características seleccionadas en un momento dado del tiempo en un grupo de personas con una enfermedad determinada o con una condición en común, y longitudinales o de seguimiento de una cohorte, que detallan la evolución temporal de las características observadas. Los transversales corresponden a estudios de prevalencia, dado que esta es el número de individuos de una población que presenta la enfermedad en un momento dado, sin expresar lo que pasó antes o de lo que pasará en el futuro ni cómo variará con el tiempo. Los longitudinales conciernen a estudios de incidencia, la cual denota el número de casos que se producen en una población en un período de tiempo dado (incidencia acumulada). Son los estudios más simples, antiguos y débiles en la evidencia científica y su fortaleza como diseño no es muy sólida. Tienen las siguientes características^{26,27,28}:

- Carecen de direccionalidad y responden a preguntas como ¿a cuántos?, ¿dónde? o ¿a quién?, por lo que su objetivo es describir y medir variables y factores de riesgo o enfermedades en la muestra de población estudiada, sin tratar de establecer relaciones causales entre factores de riesgo y/o de exposición y sus efectos.
- Están expuestos a múltiples sesgos. En el diseño retrospectivo los datos son registrados previamente por terceras personas con juicios diferentes y con distintos criterios de lo que es normal y de qué merece ser resaltado, de tal suerte que no dan la oportunidad de modificar la atención realizada previamente a los pacientes. El diseño prospectivo brinda la ocasión de dar información actualizada en un momento dado, y puede permitir el establecimiento de secuencias temporales entre la exposición a un factor de riesgo y el desarrollo de un desenlace, por ejemplo, infecciones intrahospitalarias por algún germen para el cual existe un adecuado sistema de vigilancia, y si se dispone de un denominador estable (población de pacientes internados en una unidad de cuidados

intensivos) es factible calcular la incidencia del evento en cuestión.

- No permiten realizar asociaciones estadísticas por la ausencia de un grupo de comparación (control), lo cual suele invalidar las conclusiones, puesto que los resultados no establecen si el evento ocurre con más frecuencia de lo que podría esperarse solamente por efecto del azar.
- No deja establecer relaciones causales porque no es posible conocer si la probable causa apareció antes que el efecto, y no admite calcular la frecuencia del efecto en la población, ya que la muestra no es representativa de la misma.
- Poseen alta sensibilidad para detectar situaciones novedosas, pero baja especificidad para la toma de decisiones médicas.

Son los estudios más simples en la investigación clínica y sirven para:

- Describir casos raros y formas de presentación infrecuente de enfermedades.
- Informar efectos interesantes o secundarios de una droga o de un tratamiento no farmacológico.
- Reseñar encuestas de prevalencia de un grupo de individuos con una enfermedad o de una condición determinada, realizada en un sitio específico y en un momento único en el tiempo.
- Advertir la existencia de una posible nueva enfermedad, la asociación entre variables concretas o la explicación a un fenómeno fisiopatológico hasta el momento desconocido.
- Generar hipótesis razonables que se puedan plantear en estudios analíticos y comparativos a partir de hallazgos que insinúen alguna asociación encontrada en la cohorte estudiada, de tal suerte que su papel primordial es el de “generador de preguntas”, a diferencia de los estudios comparativos, que “responden preguntas”.

Criterios de validez de la serie de casos:

1) Objetivo explícito.

Es variado:

- Comunicar tasas de incidencia o prevalencia locales.

- Anunciar la importancia de cierta patología o los aspectos sobre tratamiento, pronóstico o prevención (puntos de vista del autor, de la salud pública de su entorno, de la población, etc.).
- Informar aumento o disminución de problemas de interés.
- Establecer parámetros de referencia para la formulación de hipótesis.

El enunciado del objetivo debe evitar una simple palabra (verbo: “describir”, “evaluar”, “destacar” o sinónimos, “estudiar la utilidad”), pero sí debe existir un “para qué”, una razón explícita, que describa algo constructivo y responsable, es decir, legítimo.

Ejemplo: *“Resistencia bacteriana: informe de resistencia de alguna bacteria a un antibiótico”*. ¿Cuántas cepas se informan? ¿De cuántos pacientes provienen?, puesto que si se omite queda fuera de contexto. ¿Son todos los pacientes semejantes?; de no ser así, induce a confusiones. ¿Cómo se reunieron las cepas y si son representativas de la población estudiada?

2) ¿Hay una revisión formal y aceptable del tema?

Es necesaria una descripción que permita juzgar su originalidad y particularidad, sustentada en publicaciones confiables que den una idea sobre el conocimiento del tema en los países y en las regiones.

3) ¿Hay datos sobre el conocimiento temporal y previo a la identificación de los casos?

La reunión de los casos debe extraerse y consignarse en periodos determinados y no arbitrarios, puesto que el progreso de las pruebas diagnósticas, las terapias de las enfermedades y las situaciones epidemiológicas cambian rápidamente con el tiempo y cobran gran importancia en la evaluación.

4) ¿Existe una definición correcta, precisa y aceptable de los diagnósticos y de las variables que se revisan?

Es fundamental tener criterios claros y libres de confusión sobre la enfermedad y el espectro variable de la misma, de tal manera que el pronóstico no altere los resultados y pueda ser analizada por otros revisores y por los lectores.

5) Si es grande la serie de casos, debe tener una incidencia o prevalencia conocida.

La importancia del problema no siempre está dada por las espectacularidades de la rareza ni de la cantidad,

sino de las realidades epidemiológicas y, por eso, es necesario tener referencias.

6) Lugar de la experiencia. ¿Qué representa la población estudiada?

Es necesario conocer el sitio de la selección de los pacientes (comunidad, centro hospitalario o ambulatorio, etc.), ya que la estimación y la precisión de los resultados del estudio varían dependiendo de dónde se llevó a cabo la investigación.

7) ¿Se informa una frecuencia global o se describe la misma ajustada por edad, sexo, período estudiado u otros criterios que enriquezcan la descripción?

Esto permite identificar características relevantes para objetivos epidemiológicos (nivel de riesgo grupal) y clínicos (nivel de riesgo individual), y para el ajuste de otras decisiones que dependan del riesgo basal del grupo que se tenga en cuenta.

8) Análisis estadístico.

Se realizan con las medidas de frecuencia. La manera más simple de medir la presencia de enfermedad es contar el número de personas enfermas, pero es una herramienta poco útil, ya que no proporciona ninguna estimación del tamaño relativo de la población de donde provienen. Las principales medidas son: proporción, razón y tasa.

Proporción: Es un cociente en que el numerador está incluido en el denominador. Expresa la frecuencia con la cual se presenta cierto hecho o evento con respecto al total de unidades observadas, es decir, la relación de una parte con el todo. Ej: porcentaje de diabéticos que existe en la población. Da el concepto de probabilidad (en frecuencia) de que un fenómeno ocurra (va de 0 a 1 o de 0% a 100%).

Razón: Es un cociente en que el numerador no está incluido en el denominador. Es la operación mediante la cual se compara por medio de una división dos cantidades de naturaleza diferente con el propósito de expresar una relación existente entre ellas. Ej: los diabéticos que siguen bien la dieta (numerador) respecto a los que no la siguen (denominador). Cuando el numerador expresa la probabilidad de que un suceso ocurra y el denominador la probabilidad de que no ocurra, este cociente se llama odds. Por eso, proporción y odds son expresión del mismo fenómeno, y se puede calcular una conociendo la otra, según la fórmula: Proporción: odds/ (odds + 1). O sea, Odds: proporción/ (1 – proporción).

Tasa: Expresa la frecuencia con la cual se presenta

determinado evento en el tiempo. Ej: diabéticos nuevos en una población durante un período de un año. El análisis estadístico de las series de casos debe hacerse con cautela. Cuando se informan frecuencias mayores de 100 se utilizan estadígrafos descriptivos como los promedios con sus desviaciones estándar y las proporciones con sus Intervalos de Confianza del 95% (IC del 95%). Si las cifras de frecuencia notificadas son pequeñas, un porcentaje (forma más elemental del análisis estadístico) debe acompañarse de los valores numéricos que le dieron origen. Aunque la serie de casos es una sola cohorte de pacientes (un solo grupo), es posible enriquecer la presentación de los resultados haciendo algunas comparaciones (grupo control) o siguiendo a los pacientes. Por un lado, se puede lograr con algunos datos adicionales que se muestren, por ejemplo las características de la población que llega a nuestro hospital o a nuestro servicio: el dato aislado que muestra que 80% de nuestros casos fueron mujeres, adquiere importancia si mostramos que ellas constituyen menos de la mitad de la consulta habitual en el sitio donde trabajamos. Por otro lado, si la serie de casos es numerosa, se puede dividir en dos (2) o más grupos para ser comparados según diversas categorías, de acuerdo con la intuición de los autores o dictadas por la experiencia, de tal manera que se pueda armar un cuadro de cuatro casillas y utilizar el estadígrafo OR (Odds Ratio), con su IC del 95% y con la prueba de significación estadística (valor de P).

Bibliografía

1. Agha R, Rosin RD. Time for a new approach to case reports. *Int J Surg Case Rep* 2010, doi: 10.1016/j.ijscr. 2010.04.001.
2. Florek AG, Dellavalle RP. Case reports in medical education: a platform for training medical students, residents, and fellows in scientific writing and critical thinking. *J Med Case Rep*. 2016; 10-86.
3. Greenhalgh G. Cómo leer un artículo científico. Guía básica de la medicina basada en las evidencias. Compilado por Roberto Lede y Pablo Copertari. 1ra edición. Buenos Aires. 2005, Volpe Fox.
4. Jebaraj P, Oommen M, Thopuram P, Jacob KS. Tuberculous meningitis masked by delirium in an alcohol-dependent patient: a case report. *Acta Psychiatr Scand*. 2005 Dec;112(6):478-9; discussion 480.
5. Letelier S, L y Moore, P. La medicina basada en evidencia: Visión después de una década. *Rev. méd. Chile*. [online]. ago. 2003, vol.131, no.8.

6. Albrechta J, Mevesb A, Bigby M. Case reports and case series from Lancet had significant impact on medical literature. *Journal of Clinical Epidemiology* 58 (2005) 1227–1232.
7. Abu-Kasim N, Abdullah B, Manikam J. The current status of the case report: Terminal or viable? *Biomed Imaging Interv J*. 2009;5(1):1-4.
8. Vandenbroucke JP. In defense of case reports and case series. *Ann Intern Med* 2001; 134(4):330-4.
9. Terrasa S, Caccavo T, Ferraris J, Fescina T, Fuertes E, Gómez M, et al. El reporte de un caso y las series de casos. *Evid. actual. práct. ambul* 2007; 10(1): 19-22.
10. Florek AG, Dellavalle RP. Case reports in medical education: a platform for training medical students, residents, and fellows in scientific writing and critical thinking. *J Med Case Rep*. 2016.
11. Michel Villatoro Villar; *Rev Sanid Milit Mex*; Vol. 71, Núm. 6; Noviembre-diciembre 2017.
12. Terrasa S, Caccavo T, Ferraris J, Fescina T, Fuertes E, Gómez M, et al. El reporte de un caso y las series de casos. *Evid. actual. práct. ambul* 2007; 10(1): 19-22). (9. Pertuze J. Criterios para publicar casos clínicos. *Rev Chil Enf Respir* 2006; 22: 105-107.
13. Cohen H. How to write a patient case report. *Am J Health Syst Pharm*. 2006; 63 (19): 1888-1892.
14. Green BN, Johnson CD. How to write a case report for publication. *J Chiropr Med*. 2006; 5 (2): 72-82.
15. Pertuze J. Criterios para publicar casos clínicos. *Rev Chil Enf Respir* 2006; 22: 105-107.) (11. Henry C. How to write a patient case report. *Am J Health-Syst Pharm*. 2006; 63: 1888-92.
16. Rison RA. A guide to writing case reports for the *Journal of Medical Case Reports* and *BioMed Central Research Notes*. *J Med Case Rep*. 2013; 7: 239.
17. Cohen H. How to write a patient case report. *Am J Health Syst Pharm*. 2006; 63 (19): 1888-1892.
18. Rison RA. A guide to writing case reports for the *Journal of Medical Case Reports* and *BioMed Central Research Notes*. *J Med Case Rep*. 2013; 7: 239.
19. Nakayama T, Hirai N, Yamazaki S, Naito M. Adoption of structured abstracts by general medical journals and format for a structured abstract. *J Med Libr Assoc*. 2005; 93 (2): 237-242.
20. Cohen H. How to write a patient case report. *Am J Health Syst Pharm*. 2006; 63 (19): 1888-1892.
21. Green BN, Johnson CD; How to write a case report for publication. *J Chiropr Med*. 2006; 5 (2): 72-82.
22. Sun Z. Tips for writing a case report for the novice author. *J Med Radiat Sci*. 2013; 60 (3): 108-113.
23. McCarthy L, Reilly K. How to Write a Case Report. *Fam Med* 2000;32(3):190-5.
24. Henry C. How to write a patient case report. *Am J Health-Syst Pharm*. 2006; 63:1888-92.
25. Terrasa S, et al. El reporte de un caso y las series de casos. *Evid. actual. práct. ambul* 2007; 10(1): 19-22.
26. Villatoro V M; Importancia de los reportes de casos; *Rev Sanid Milit Mex* • Vol. 71, Núm. 6 • Noviembre-diciembre 2017; pp 552-558.
27. Vandenbroucke JP. In defense of case reports and case series. *Ann Intern Med* 2001; 134(4):330-4.
28. Herrera LP. Medicina basada en evidencias. Una herramienta indispensable para abordarla: manual de análisis sistemático de literatura médica clínica. 6ª Ed. Marzo, 2004. N° 132-776

Malaria en niños: una breve actualización

Malaria in children: a brief update

Dra. Nany Katrini Castilla Herrera

Especialista en Padiatría, Epidemiología y Bioética

Docente, Universidad del Sinú -Elías Bechara Zainúm-

Miembro correspondiente de la Asamblea Nacional de Medicina

Montería, Colombia

e-mail:ncastilla.mi@gmail.com

Resumen:

Se revisa el estado actual del conocimiento en aspectos fundamentales de la malaria en niños: sus generalidades, su evolución epidemiológica, sus factores de virulencia y la fisiopatología del paludismo complicado, las nuevas drogas antimaláricas y los recientes avances en el desarrollo de vacunas y anticuerpos monoclonales

Palabras clave: Malaria, epidemiología, fisiopatología, tratamiento, vacunas.

Abstract

The current state of knowledge in fundamental aspects of malaria in children is reviewed: its generalities, its epidemiological evolution, its virulence factors and the pathophysiology of complicated malaria, the new antimalarial drugs and the recent advances in the development of vaccines and monoclonal antibodies

Keywords: Malaria, epidemiology, pathophysiology, treatment, vaccines

Introducción

La malaria es la enfermedad parasitaria tisular más importante en el mundo, y la que más muertes provoca. En términos de infecciones, sólo es superada por la tuberculosis (TBC). En 2017 se registraron 220 millones de casos, 90% de los cuales ocurrieron en África, con una incidencia de 75% en menores de cinco años.

Existen más de 100 especies de Plasmodium que infectan mamíferos, aves y reptiles, y aun cuando en los humanos predominan P. falciparum, P. Vivax, P. malarie y P. Ovale, a partir de 1.965 se identificó el P. Knowlesi, que infecta también a simios y que no venía siendo diagnosticado.

A pesar de todo, según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), las tasas globales de incidencia y mortalidad por paludismo descendieron 17% y 60% respectivamente, entre los años 2000 y 2015, debido a mejores controles y a los nuevos medicamentos derivados de la artemisinina (1).

Existen problemas derivados del ciclo hepático de P. vivax y P. ovale, ya que algunos de estos parásitos detienen su desarrollo en el hígado en forma de hipnozoítos, un estadio que permanece latente y que puede activarse por mecanismos aún no bien definidos, desencadenando recaídas. En relación con la transmisibilidad, los plasmodium pueden adquirirse a través de transfusiones, ya que los parásitos son capaces de sobrevivir hasta por dos semanas en la sangre refrigerada (2).

Fisiopatología

Las llamadas Knobs proteins, promontorios que aparecen en la superficie del eritrocito infectado (EI), juegan un papel determinante en la fisiopatología de la malaria complicada como factores de virulencia, puesto que favorecen la adhesión (citoaderencia) del glóbulo rojo parasitado a los glóbulos rojos sanos, formando rosetas, y a células endoteliales de los capilares facilitando su secuestro y la formación de trombos que alteran el flujo sanguíneo, causando severas disfunciones metabólicas. Este, finalmente, es un mecanismo de supervivencia del parásito promovido por la proteína PfEMP, presente en la superficie del EI, en el que intervienen el factor de necrosis tumoral (TNF), la interleukina 1 (IL-1) y las moléculas de adhesión intercelular ICAM 1.

En síntesis, el paludismo grave se presenta como consecuencia de la inducción de citoquinas a través de toxinas liberadas por el parásito, por incremento de la expresión de los receptores endoteliales y por obstrucción del flujo sanguíneo, lo que lleva al daño funcional del órgano afectado: cerebro, pulmones o riñón (3,4,5).

Criterios de severidad

Clínicamente, la malaria grave se caracteriza por postración, confusión o agitación, convulsiones, coma, distress respiratorio, hipotensión sistólica < 70 mm/Hg, pobre perfusión periférica, edema pulmonar, sangrados anormales, ictericia, vómitos persistentes y anuria. En cuanto a las pruebas de laboratorio, son signos de

severidad la hemoglobina < 5 gr/dl, hemoglobinuria, hipoglicemia < 40 mg/dl, acidosis metabólica (HCO₃ < 15 mmol/L en plasma), injuria renal (creatinina > 3 mg/dl), parasitemia asexual > 10% de GR parasitados y trombocitopenia profunda.

Malaria congénita

P. falciparum, por su afección por los eritrocitos placentarios, y *P. vivax*, son las especies más frecuentemente halladas en el paludismo congénito. La transmisión vertical en ausencia de inmunidad materna oscila entre 7% y 10%; con inmunidad materna va de 0.1% a 1.5%. Esta infección es más común en primigestantes y durante el segundo trimestre del embarazo, y se asocia a abortos, anemia materna grave, RCIU, prematuridad y a una mayor mortalidad materno-fetal.

La malaria congénita debe sospecharse a partir de las 14 horas de vida en presencia de fiebre, irritabilidad, inapetencia, anemia hemolítica, ictericia, visceromegalias, *distress* respiratorio y trombocitopenia, y debe contemplarse su diagnóstico en la primera semana de vida en zonas endémicas y en los primeros dos meses en zonas no endémicas.

Para el tratamiento se dispone, como primera elección, de Quinina y Clindamicina si se diagnostica *P. falciparum*; los derivados de artemisinina son una opción alterna en las infecciones congénitas. En caso de que se identifique *P. vivax*, se administrará Cloroquina (6).

Profilaxis

Siempre será útil el uso de mosquiteros, repelentes e insecticidas para la prevención de la malaria. La quimioprofilaxis, sin embargo, dependerá de la presencia o no de *Plasmodium* resistentes a cloroquina: si existe dicha resistencia, y en Colombia ella está descrita desde 1963 en el Magdalena Medio y luego en el resto del país, se puede utilizar doxiciclina, primaquina, atovacuona-proguanil y mefloquina. En áreas sin resistencia, se indica cloroquina.

Tratamiento

De las drogas antimaláricas, unas actúan a nivel hepático (Primaquina, Doxiciclina, Pirimetamina y Proguanil), y otras tienen acción sobre el eritrocito infectado (Quinina, Cloroquina, Pirimetamina-sulfadoxina y Mefloquina). Los derivados de artemisinina (Artesunato, Artemeter y Dihidroartemisinina), eliminan más rápidamente las formas parasitarias en la sangre.

Para el tratamiento de la infección no complicada por *P. falciparum*, la primera opción es Artemeter-lumefantrina en seis dosis durante tres días. Como alternativa, se

utilizan Quinina, Clindamicina o Doxiciclina, durante siete días. En los casos complicados, la primera elección es Artesunato: 3 mg x kg x dosis IV a las 0, 12 y 24 horas en < 20 kg; en > 20 kg: 2.4 mg x kg a las 0, 12 y 24 horas, seguido en ambos casos por una dosis VO cada 24 horas, hasta completar siete días, acompañado por Clindamicina: 20 a 30 mg x kg x día en tres dosis, por los mismos siete días. Como alternativa en los casos complicados, se indica Quinina IV a 20 mg x kg inicial en bolo, diluida en 300 cc. de DAD, para pasar en un lapso de cuatro horas, y luego continuar con 30 mg x kg x día dividido en tres dosis, Clindamicina o Doxiciclina. El esquema de Quinina y Clindamicina está indicado en embarazadas durante el primer trimestre, y en lactantes < 6 meses.

El tratamiento del *P. vivax* no complicado se hace con Cloroquina: 10 mg x kg VO cada 24 horas por dos días, y luego 5 mg x kg a las al tercer día. En mayores de dos años se adiciona Primaquina: 0.3 a 0.5 mg x kg x día, por 14 días. Los casos complicados, en los que se han descrito hemorragia cerebral multifocal e infartos cerebrales, se manejan con Artesunato y Clindamicina, como en las infecciones graves por *P. falciparum*.

Para las formas mixtas no complicadas de la malaria y para las recaídas o recrudescencias de la infección por *P. vivax*, debe usarse Artemeter-lumefantrina en seis dosis, y Primaquina durante 14 días (7,8).

Resistencia a antimaláricos

Después de una terapia exitosa, los parásitos de la malaria deben desaparecer completamente del torrente sanguíneo en un lapso de 28 a 42 días. Se habla de resistencia clínica como un concepto que involucra la persistencia de la fiebre o de los parásitos en sangre en cantidades significativas, y el hecho de que haya recaída o recrudescencia de la enfermedad. En estos casos la OMS recomienda revisar la adherencia al tratamiento, la dosis, la calidad y la eficacia de los medicamentos, que en algunos países es deficiente. Hasta ahora se han detectado casos de resistencia a los derivados de artemisinina en el Delta del Mekong, Camboya, Vietnam, Myanmar y Laos. En esta resistencia al parecer intervienen factores genéticos y mutaciones de los parásitos.

Debido a lo anterior, y a los riesgos que implica la progresión de la resistencia a medicamentos hasta ahora eficaces, la industria farmacéutica ha logrado avanzar en la búsqueda de compuestos capaces de inhibir el crecimiento de *P. falciparum*, llegando a conocerse más de 13.000, entre los que se cuentan endoperoxidasas, antibióticos y productos naturales (9,10,11).

Vacunas

En 2017 se realizó en Johns Hopkins University, en Baltimore, un simposio sobre avances en vacunas contra el paludismo, en el cual se divulgaron los trabajos con biológicos contra esporozoitos, que impedirían la infección, contra merozoitos, que limitarían la intensidad de la enfermedad, y contra gametocitos, para bloquear la fase sexual del parásito e interrumpir su diseminación. En dicho simposio se anunciaron pruebas piloto con la vacuna recombinante RTS-s (Mosquirix), compuesta de una proteína de *P. falciparum* fusionada con el antígeno de superficie de la hepatitis B, sin capacidad infectante, que actúa en la fase pre-eritrocítica. Hoy ya están aprobadas dos vacunas contra *Plasmodium falciparum* para aplicar en zonas de alta endemicidad: RTS-s (Mosquirix), de la cual se aplican cuatro dosis a partir de los cinco meses de edad, con una eficacia que va del 23% al 50% en lactantes entre los 5/12 y los 17 meses, y R21 (Matrix), que reduce los casos sintomáticos en 75% durante un año después de su aplicación. Existe un método sofisticado de infección y tratamiento (ITM), por medio del cual se inoculan esporozoitos y cloroquina para estimular la respuesta inmune (12,13,14). Los anticuerpos monoclonales (L9LS), hoy en boga, bloquean la proteína CSP-1 del parásito (15).

Bibliografías

1. Informe mundial sobre el paludismo 2017. Organización Mundial de la Salud (OMS). Estimado de la tasa de incidencia y mortalidad por paludismo.
2. Rosaura Hernández-Rivas y cols. Paludismo. En *Parasitología Médica*, 4ª edición, McGraw Hill, 2014, capítulo 16, página 147.
3. Clark I.A., Schofield L. Pathogenesis of malaria. *Parasitol Today*, 16:451-454, 2.000
4. Craig A., Scherf A. Molecules of the surface of the *Plasmodium falciparum* infected erythrocyte and their role in malaria pathogenesis and immune evasion. *Mol Biochem Parasitol*, 115:129-43, 2.001
5. Kyes S., Horrocks P., Newbold C. Antigenic variation at the infected red cell surface in malaria. *Annu Rev Microbiol*, 55:673-707, 2.001
6. L. García Rodríguez y V. Sanmartín Sánchez. Malaria congénita. En *Infectología Pediátrica Avanzada*. Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Editorial Médica Panamericana, 2.014, página 252.
7. World Health Organization. Management of severe malaria. A practical handbook, 3a ed. Geneva: WHO; 2.012
8. Dondorp AM, Fanello CL, Hendricksen IC, et al. Artesunate versus quinine in the treatment of severe *falciparum* malaria in African children (AQUAMAT): an open-label, randomized trial. *Lancet* 2.010; 376(9753): 1.647-57.
9. World Health Organization. Antimalarial drug efficacy and drug resistance. Aug 26, 2.018.
10. World Health Organization. Questions and answers about the resistance to artemisin. August 26, 2.018
11. Shunmay Yeung. Malaria. Update on Antimalarial Resistance and Treatment Approaches. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. Vol. 37, Number 4, April 2.018
12. World Health Organization. Questions and answers about the program to implement the vaccine against malaria. August 26, 2.018.
13. Camila Henriques Coelho, et al. Advances in malaria vaccine development: report from the 2.017 malaria vaccine symposium. *Nature Partner Journals*. Published online: 30 November, 2.017
14. World Health Organization. World Malaria Report, 2017.
15. Wells, T. and Domini C. Monoclonal antibodies for malaria (2022). *New England Journal of Medicine* 387 (5), 482-465

El papel de la respuesta inmune en la enfermedad por virus dengue: ¿A favor o en contra?

The role of the immune response in dengue virus disease: For or against?

Paula A. Avilés Vergara, DinaRicardo Caldera, Sara Cecilia Soto de León,
Ana Carolina Negrete, Catalina Tovar Acero

Grupo de Enfermedades Tropicales y Resistencia Bacteriana
Facultad Ciencias de la Salud
Universidad del Sinú -Elías Bechara Zainum-
Montería, Colombia

e-mail:catalinatovar@unisinu.edu.co

Resumen

El virus del dengue (DENV) es un importante patógeno humano transmitido por mosquitos del género *Aedes*, causante de millones de infecciones anuales, con una proporción significativa de casos graves y fatales. La diversidad genética de los cuatro serotipos de DENV (DENV1, DENV2, DENV3 y DENV4) presenta un desafío para la inmunidad adaptativa, ya que la infección previa con un serotipo no confiere protección completa contra los demás, aumentando el riesgo de dengue grave a través de la mejora dependiente de anticuerpos (ADE). Durante la ADE, los anticuerpos no neutralizantes facilitan la entrada del virus a células inmunes, promoviendo una replicación viral más intensa y desencadenando una cascada de respuestas inflamatorias que pueden llevar a complicaciones graves como el síndrome de choque por dengue. Además, la respuesta de las células T durante la infección por DENV, tanto en la infección primaria como en la secundaria, desencadena una activación y proliferación diferencial de células T CD8+ específicas del virus, lo que puede contribuir tanto a la eliminación viral como a la patología inmunomediada. La comprensión de estos mecanismos inmunológicos es crucial para el desarrollo de estrategias terapéuticas y de prevención efectivas contra el dengue, así como para abordar la complejidad de las respuestas inmunes en infecciones secuenciales con otros virus relacionados antigénicamente dentro de la familia Flaviviridae.

Palabras clave: Dengue, virus, serotipos, respuesta inmune.

Abstract

The dengue virus (DENV) is a significant human pathogen transmitted by *Aedes* mosquitoes, causing millions of infections annually, with a substantial proportion of severe and fatal cases. The genetic diversity of the four DENV serotypes (DENV1, DENV2, DENV3, and DENV4) poses a challenge for adaptive immunity, as prior infection with one serotype does not confer complete protection against the others, increasing the risk of severe dengue through Antibody-Dependent Enhancement (ADE). During ADE, non-neutralizing antibodies facilitate virus entry into immune cells, promoting enhanced viral replication and triggering a cascade of inflammatory responses that can lead to severe complications such as Dengue Shock Syndrome. Furthermore, the T cell response during DENV infection, both in primary and secondary infections, triggers a differential activation and proliferation of virus-specific CD8+ T cells, which may contribute to both viral clearance and immune-mediated pathology. Understanding these immunological mechanisms is crucial for the development of effective therapeutic and preventive strategies against dengue, as well as for addressing the complexity of immune responses in sequential infections with other antigenically related viruses within the Flaviviridae family.

Keywords: fluorescein staining, cyanoacrylate, alkalis, ocular surface, visual acuity

Entre todos los arbovirus, los virus del dengue (DENV) son los patógenos humanos más importantes (1). Se ha estimado que 390 millones de infecciones se registran anualmente, de las cuales 96 millones son sintomáticas, 2 millones de casos son graves y 21.000 mueren (2). Debido al subregistro, a la no detección de casos y a la mala clasificación de estos, la verdadera carga e impacto del dengue aún están pobremente definidos (3). Los virus son transmitidos por la picadura de los mosquitos del género *Ae. aegypti* y *Ae. Albopictus* (4), y los seres humanos pueden contraer la infección más de una vez en la vida debido a la circulación de cuatro serotipos, DENV1, DENV2, DENV3 y DENV4, que son genéticamente relacionados pero antigénicamente distintos (5).

El dengue es causado por virus que pertenecen a la familia Flaviviridae, del género Flavivirus. Varios patógenos humanos importantes pertenecen a este género y están estrechamente relacionados, como el virus del Nilo occidental (VNO), el virus de la encefalitis japonesa (VEJ), el virus de la fiebre amarilla (YFV) y el virus del zika (ZIKV). En general, la partícula viral consiste en un ARN monocatenario de sentido positivo, encerrado dentro de una cápside que a su vez está rodeada de una envoltura; el RNA viral codifica 10 proteínas: 3 proteínas estructurales que son la proteína de envoltura (E), la proteína precursora de membrana (prM) y la proteína de la cápside (C); así mismo, 7 proteínas no estructurales (NS): NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B y NS5 (6). La NS1 y NS2A desempeñan un papel fundamental en la replicación viral, sin embargo, la NS1 se ha asociado con la evasión de la vía del

complemento y se ha implicado en la hiperpermeabilidad endotelial y fuga capilar (7,8), mientras que NS4B y NS5 coordinan aspectos intracelulares como la replicación y el ensamblaje viral a través de interacciones con NS3, y modulan los mecanismos de defensa del huésped contra el virus (9,10).

Interacciones primarias del DENV con componentes de la respuesta inmune innata

Después de la picadura del mosquito, las partículas virales liberadas interactúan con células localizadas en la piel, como células dendríticas, fibroblastos, queratinocitos, células de Langerhans y mastocitos, entre otras (11). Las partículas virales maduras se adhieren a las células por la unión de la proteína de la envoltura (E) al receptor de la célula huésped, que se cree puede estar relacionado con la molécula de adhesión intercelular específica de células dendríticas DG-SIGN, el dominio de inmunoglobulinas y mucinas de célula T (TIM), de las proteínas TYRO3, AXL y MER (TAM), el receptor de fosfolípidos CD300a y glucosaminoglicanos sulfatados (GAGs) (11,12). El virus también puede entrar a la célula cuando la porción Fc de un complejo inmunitario que contiene el virus se une a un receptor Fc (FcR) en las células huésped en un proceso conocido como mejoramiento de la infección dependiente de anticuerpos (ADE) (2,12).

Desde lo innato, el sistema del interferón es un mecanismo de defensa importante contra el DENV; sin embargo, DENV alberga una serie de proteínas de virulencia que interfieren con la vía de señalización del IFN como las proteínas NS2A, NS4A y NS4B, las cuales contribuyen a la invasión al interrumpir la señalización del IFN tipo I, mientras NS5 bloquea la señalización IFN- α mediante la inhibición de la fosforilación del transductor de señal y activador de transcripción (STAT)(9). El sistema de interferón se activa cuando los receptores de reconocimiento de patrones (PRR) de las células detectan ARN viral generado durante la replicación del genoma. RIG-1 puede detectar ARN monocatenario (RNAss) como ARN bicatenario (RNAds), mientras que MDA5 puede detectar ARNds. Esta activación citosólica de PRR induce la señalización del promotor de interferón Beta-1 (IPS-1) y factor nuclear Kappa Beta (NF- κ B) para que se produzca la expresión de quimiocinas, citoquinas, INF-1 y genes estimulados por el interferón (ISG). El ARN generado en el endosoma puede ser detectado por receptores tipo TOLL, principalmente TLR3 y TLR7. TLR3 recluta a la molécula adaptadora TIRF, permitiendo la activación del NF- κ B y de los factores reguladores

de INF (IRF-3 y IRF-7) para promover la expresión de los ISG y de IFN-I y III. La activación de TLR7 induce el reclutamiento de MyD88 y la señalización descendente que involucra a IRAK1 o IKK e IRF7(6). Finalmente, de manera autocrina (pero también paracrina), el IFN tipo I se une al receptor de IFN α e IFN β (IFNAR), amplificando el estado antiviral celular al promover la expresión de ISGs y la expresión del gen del IFN tipo I, incluido el gen IRF7(11,12). Un estudio realizado en ratones reveló que aquellos que carecían del receptor de IFN de tipo I (IFNAR-1) se infectan con el DENV, mientras que aquellos individuos deficientes en los factores de transcripción de IFN de tipo I (IRF3, IRF5 e IRF7) eran capaces de controlar exitosamente la infección; en estos ratones la producción de IFN tipo I fue mínima, pero existía una respuesta robusta de IFN de tipo II y de interleucina-12 (IL-12), revelando la importancia antiviral de IRF-1 (13). En general, estas primeras interacciones del virus con las células del sistema inmune innato inducen una respuesta antiviral constituida principalmente por la producción y liberación de IFN-1, IFN-3, TNF, IL-4, IL-1, IL-6, IL-8, quimiocinas como las CCL5, CXCL10, CXCL11, proteasas, péptidos antimicrobianos como defensina 5, beta-defensinas hBD-2 y hBD-3) (11). Esta tormenta de citoquinas se ha propuesto que desencadena un aumento de la permeabilidad vascular en los casos de dengue grave (14).

La infección de mastocitos y fibroblastos puede provocar la activación, migración y proliferación de células endoteliales a través de la secreción del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)(11), así como un aumento en la producción de interleucina 10 (IL-10). Un revisión mostró que los niveles plasmáticos aumentados de IL-10 pueden ser un sello pronóstico útil en pacientes con síndrome de choque por dengue (SCD) y que su expresión aberrante se puede también implicar en la patogénesis del DENV(9). Las células dendríticas y los macrófagos de la piel y otras células reclutadas son objetivos de la infección y replicación del DENV, y también cumplen el papel de células presentadoras de antígenos. Las células dendríticas deben migrar a los ganglios linfáticos (esta migración es dependiente de CCR7 y CCL21), donde presentarán antígenos a las células T CD4+ y CD8+, y a las células B para dar inicio de la respuesta inmunitaria adaptativa. Los ganglios linfáticos son centros de amplificación para el DENV y la vía que el virus utiliza para progresar a la infección sistémica e infectar nuevos vectores para su propagación(6).

Respuesta adaptativa inmunitaria contra el DENV

En la paracorteza del ganglio linfático, las células dendríticas presentan antígenos de DENV a las células T CD4+ y CD8+ a través de péptidos asociados al complejo mayor de histocompatibilidad clase 2 (CMH-II) y clase 1 (CMH-I), respectivamente. Los linfocitos T CD4+ tienen el potencial de convertirse en células T foliculares auxiliares (TFH). Éstas migran desde las zonas de células T a la periferia del folículo primaria (zona B), donde posteriormente participan en la reacción del centro germinal y promueven el desarrollo de células B de memoria y células plasmáticas específicas del DENV. Las células T de memoria específicas del DENV expresan marcadores de superficie como CD44 (en ratones) y CD45RO (en humanos)(6). Estudios en habitantes de zonas hiperendémicas para DENV han caracterizado las respuestas de células T resultantes de la infección natural con DENV; estos estudios han mostrado que en una infección secundaria por el DENV, las células T CD8+ de memoria adquieren un fenotipo de localización en la piel (CXCR3+CCR5+CLA+) y tienen la particularidad de salir del ganglio linfático y volver a entrar en la circulación con el potencial de dirigirse a la piel para eliminar virus (15). Del mismo modo, las células T CD4+ también pueden adquirir un fenotipo citotóxico (CD45RA alto CCR7 bajo GPR56+ CX3CR1+ granzimas+), y se conocen como células T efectoras de memoria (TEMRA); se cree que estas células también contribuyen a la eliminación del DENV(16,17). Durante la infección secundaria por el DENV, las células plasmáticas B específicas experimentan una expansión clonal en los ganglios linfáticos. Las células TFH de memoria, que circulan en la sangre y son capaces de volver a entrar en los centros germinales, pueden facilitar la expansión clonal de las células B y, por lo tanto, mejorar la producción de anticuerpos y la maduración por afinidad durante una infección secundaria por el DENV(6,12).

El papel de la inmunidad adaptativa en la patogénesis del dengue grave

Los casos asintomáticos representan la mayoría de las infecciones anuales por DENV. De los casos sintomáticos, solo una pequeña minoría (<5%) son graves; aquí se encuentran incluidos el síndrome de choque por dengue (SCD), la encefalopatía y otras complicaciones como miocarditis, encefalitis y hepatitis, las cuales se asocian con mayor mortalidad (6). Estudios han investigado biomarcadores predictores de mal pronóstico en pacientes con dengue grave, revelando

niveles plasmáticos elevados de las quinasas como la PFKFB4, la tropomiosina (TPM1), la fosducina 3 (PDCL3) y la proteína tirosina fosfatasa tipo 20A (PTPN20A); también se identificó que las vías de señalización de la insulina y del citoesqueleto estaban involucradas en las manifestaciones graves de estos pacientes, lo que sugiere que la vía de la insulina puede desempeñar un papel fundamental en la patogénesis del dengue grave(18). Otro estudio realizado en una cohorte de pacientes con dengue reveló que los niveles elevados de hialuronano en suero se correlacionan con altos niveles circulantes de la proteína viral NS1, indicativos de gravedad de la enfermedad (19). El dengue grave se ha tratado de comprender a través del planteamiento de dos hipótesis no excluyentes: 1. Mejora de la enfermedad dependiente de anticuerpos (ADE) y 2. Pecado antigénico original de las células T e inmunidad cruzada (12).

Mejora de la enfermedad dependiente de anticuerpos (ADE)

La infección secundaria con un serotipo heterólogo del DENV aumenta el riesgo de dengue grave a través de un proceso denominado mejora dependiente de anticuerpos (ADE). Durante la ADE, el DENV se opsoniza con niveles de anticuerpos no neutralizantes o sub-neutralizantes que aumentan la entrada del virus a monocitos y células dendríticas a través de receptores Fc-gamma (FcγRs) (20,21), dando lugar a niveles más altos de replicación viral(21) (Figura 1).

En las células inmunes infectadas, el aumento de la carga viral debido a la ADE puede producir un exceso de citoquinas, lo que conduce a una tormenta de citoquinas. Del mismo modo, los mastocitos también pueden reconocer partículas de virus unidas a anticuerpos a través del receptor de fragmentos cristalizables (FcR), lo que resulta en un aumento de la desgranulación de estas células, liberación de citoquinas y proteasas. Estas citoquinas y proteasas también pueden conducir a un aumento de la permeabilidad vascular y de las fugas durante la infección por el DENV(6,12). Un estudio evaluó los genes expresados en monocitos mieloides primarios derivados de macrófagos y de células dendríticas infectadas con DENV; los resultados de esta investigación demostraron que la respuesta del anfitrión a DENV es influenciada por el mecanismo de entrada viral a la célula y que en presencia de ADE hay una desregulación de genes en el huésped que se sabe apoyan la infección viral; por lo tanto las rutas dependientes de anticuerpos y no dependientes de anticuerpos de entrada de

DENV inducen respuestas del transcriptoma que son notablemente diferentes (19). Otro estudio realizado en macrófagos demostró que el DENV opsonizado con anticuerpos entra en las células a través de una vía diferente a la del DENV no opsonizado. La entrada de DENV mediada por anticuerpos fue dependiente de FcγRs, pH, Eps15, dinamina, actina, PI3K, Rab5 y Rab7, mientras que, en ausencia de anticuerpos, la entrada del virus a las células fue independiente de FcγR, PI3K y Rab5. Se encontró también que las protuberancias de actina presentes en la membrana celular capturan activamente partículas de virus unidas a anticuerpos (22).

Los anticuerpos también pueden contribuir a la patología durante la infección secundaria por el DENV a través de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, en la que los anticuerpos se unen a la superficie de las células infectadas por el DENV, dando lugar a la lisis directa de las células infectadas por parte de las células natural killer (NK). La liberación de gránulos citotóxicos y citoquinas por parte de las células NK también puede contribuir a una tormenta de citoquinas, y el daño tisular asociado a la eliminación de la infección puede exacerbar el entorno proinflamatorio (6,23,24).

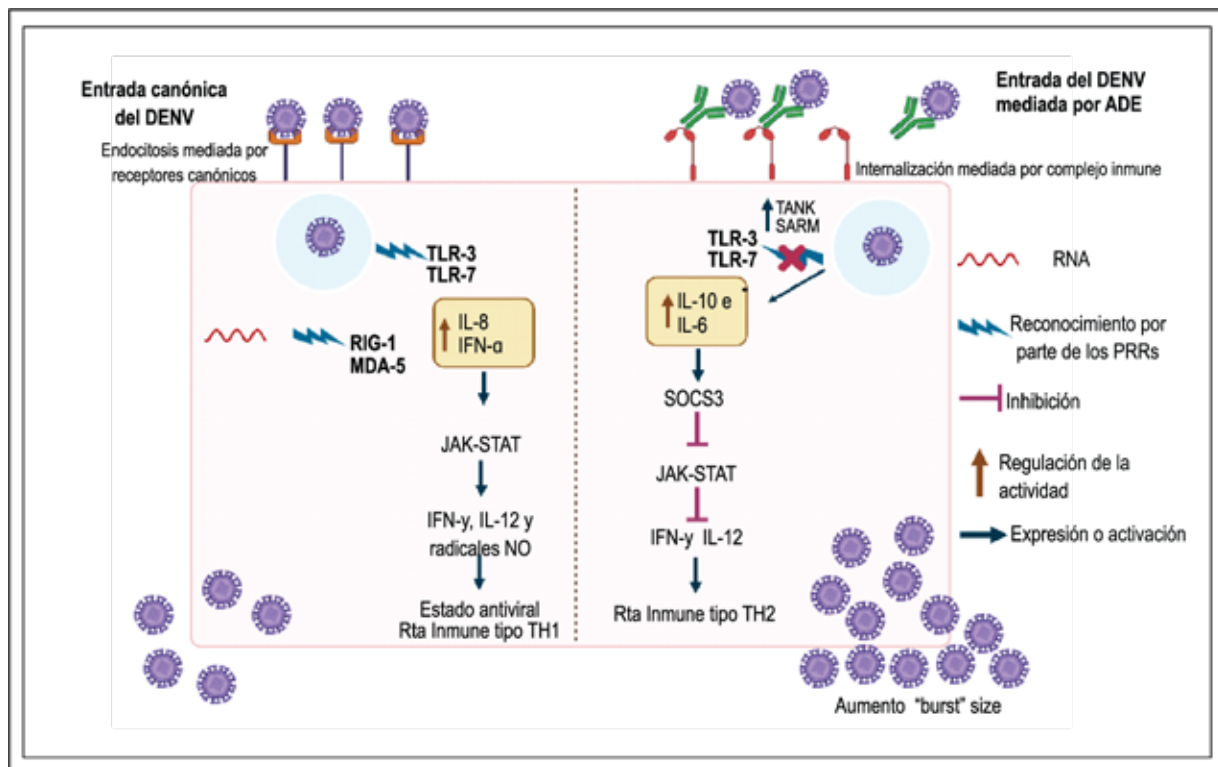


Figura 1. Comparación de la respuesta inmune innata en ADE y no ADE en el dengue. Creado en BioRender.com

En el caso de la memoria serocompleja de reactividad cruzada, como en el caso de una infección primaria con cualquier otro flavivirus, seguida de una segunda infección por DENV, las células T de memoria tipo CD4+ se reactivan en los centros germinales (recuerdo de memoria) y mejoran la afinidad y la avidez de los anticuerpos tanto de reactividad cruzada como neutralizantes. Diferentes estudios han evaluado la reactividad sero-cruzada del DENV con la infección por el ZIKV en monos Rhesus (25) y en humanos (26–29); estas investigaciones han aprovechado el conocimiento que se tiene sobre el DENV para el diseño de estudios que permitan conocer la inmunopatogénesis del ZIKV y para acelerar el diseño terapéutico, vacunas y pruebas para el diagnóstico de zika.

El fenómeno del pecado antigénico original

Cada día aumenta la evidencia de que las respuestas de las células T pueden ayudar a la eliminación viral, pero también pueden exacerbar la patología inmunomediada durante la infección secundaria por dengue. Se realizó un estudio en el que se analizaron las pruebas que apoyan estos opuestos, caracterizando la naturaleza de la respuesta de las células T durante el curso de la infección por dengue, desde la infección aguda hasta la convalecencia. Los autores demostraron que tanto en infección aguda primaria y secundaria por dengue existe una mayor activación y proliferación de células T CD8+ específicas del DENV en comparación con las células T CD4+; estas células T CD8+ son capaces de lisar las células infectadas por dengue, lo que sugiere que al menos in vitro su función antiviral no parece

estar deteriorada. También evaluaron la capacidad de las células T específicas del dengue para migrar a diferentes órganos y contribuir potencialmente a la inmunopatología estudiando receptores de quimiocinas CXCR3 y CCR5(30).

En general, una infección primaria con cualquier serotipo del DENV conduce a la selección de células T CD4+ y CD8+ específicas de serotipo que se activan y se expanden clonalmente. Tras la resolución de la infección y la formación de la memoria, estas células T específicas de serotipo se mantienen en el repertorio de células T circulantes. La posibilidad de que un individuo se infecte con los virus del dengue en varias ocasiones diferentes durante la vida es una característica clínica e inmunológica distintiva de estos virus. Es importante destacar que la segunda y posterior infección por los virus del dengue siempre implican serotipos virales diferentes a las infecciones anteriores, debido a la inmunidad protectora homotípica de larga duración contra la cepa primaria (31). Una infección secundaria con un serotipo heterólogo del DENV tiene el potencial de reactivar células T de memoria de reacción cruzada, que son más específicas para el serotipo que causó la primera infección que para el serotipo heterólogo actual(6). Sin embargo, estas células T de memoria específica de serotipo que se producen en una primera infección pueden dominar de manera inapropiada la respuesta inmune en una segunda infección heterotípica, produciendo una respuesta inmune caracterizada por la producción de citoquinas inflamatorias y células T con reactividad cruzada alta, así como una expansión de célula T de afinidad débil, que son deficientes para eliminar la infección por el DENV, mientras que producen citoquinas excesivas y una patología inmunomediada. Un estudio modeló las respuestas de las células T a las infecciones primarias y secundarias por el DENV en el huésped, teniendo en cuenta el efecto de la reactividad cruzada de las células T en la mejora de la enfermedad. Esta investigación mostró que, en la mayoría de los casos secundarios de dengue grave, la eliminación de células infectadas es dominada por respuesta no específicas de células T; por el contrario, más de la mitad de los casos secundarios de dengue tienen respuestas predominantes específicas de las células T con alta avidéz. Estos resultados apoyan la hipótesis de que las respuestas de las células T con reactividad cruzada ocurren principalmente durante casos severos de la enfermedad en las infecciones secundarias con serotipos heterólogos (32).

Dado que todos los flavivirus están relacionados antigénicamente, ellos son propensos a desencadenar fenómenos de memoria inmunológica (pecado antigénico original) que pueden modular las respuestas inmunitarias en el curso de infecciones secuenciales y/o vacunas(30). Comprender todos estos procesos inmunológicos será de vital importancia en el desarrollo y perfección de las medidas terapéuticas e inmunoprofilaxis contra el dengue para garantizar su seguridad y efectividad.

Bibliografía

1. Jing Q, Wang M. Dengue epidemiology. *Glob Heal J*. 2019;3(2):37–45.
2. Guzman MG, Gubler DJ, Izquierdo A, Martinez E, Halstead SB. Dengue infection. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2016;2:1–26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2016.55>
3. Espinal MA, Andrus JK, Jauregui B, Waterman SH, Michael D. Arbovirosis emergentes y reemergentes transmitidas por Aedes en la Región de las Américas : implicaciones en materia de políticas de salud *. *Am J Public Heal* [Internet]. 2019;1–8. Available from: <https://doi.org/10.2105/AJPH.2018.304849>
4. Estofotele CF, de Oliveira Mota MT, Bernardes Terzian AC, de Aguiar Milhim BHG, Ribeiro MR, Nunes DV, et al. Unusual clinical manifestations of dengue disease – Real or imagined? *Acta Trop* [Internet]. 2019;199(August):105134. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2019.105134>
5. Higuera A, Ramírez JD. Molecular epidemiology of dengue, yellow fever, Zika and Chikungunya arboviruses: An update. *Acta Trop* [Internet]. 2019;190(September 2018):99–111. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2018.11.010>
6. St. John AL, Rathore APS. Adaptive immune responses to primary and secondary dengue virus infections. *Nat Rev Immunol*. 2019;19(4):218–30.
7. Barbachano-Guerrero A, Endy TP, King CA. Dengue virus non-structural protein 1 activates the p38 MAPK pathway to decrease barrier integrity in primary human endothelial cells. *J Gen Virol*. 2020;101(5):484–96.
8. Puerta-Guardo H, Glasner DR, Harris E. Dengue Virus NS1 Disrupts the Endothelial Glycocalyx, Leading to Hyperpermeability. *PLoS Pathog*. 2016;12(7).
9. Tsai TT, Chuang YJ, Lin YS, Wan SW, Chen CL, Lin CF. An emerging role for the anti-inflammatory cytokine interleukin-10 in dengue virus infection. *J Biomed Sci*. 2013;20(1):1–9.
10. Urcuqui-Inchima S, Cabrera J, Haenni AL. Interplay between dengue virus and Toll-like receptors, RIG-I/MDA5

- and microRNAs: Implications for pathogenesis. *Antiviral Res* [Internet]. 2017;147(June):47–57. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.antiviral.2017.09.017>
11. Garcia M, Wehbe M, Lévêque N, Bodet C. Skin innate response to flaviviral infection. *Eur Cytokine Netw*. 2017;28.
 12. Ngono AE, Shresta S. Immune Response to Dengue and Zika. *Annu Rev Immunol*. 2018;36:279–308.
 13. Carlin AF, Plummer EM, Vizcarra EA, Sheets N, Joo Y, Tang W, et al. An IRF-3-, IRF-5-, and IRF-7-Independent Pathway of Dengue Viral Resistance Utilizes IRF-1 to Stimulate Type I and II Interferon Responses. *Cell Rep* [Internet]. 2017;21(6):1600–12. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.10.054>
 14. Srean G, Mongkolsapaya J, Yacoub S, Roberts C. New insights into the immunopathology and control of dengue virus infection. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(12):745–59.
 15. Singla M, Kar M, Sethi T, Kabra SK, Lodha R, Chande A, et al. Immune Response to Dengue Virus Infection in Pediatric Patients in New Delhi, India—Association of Viremia, Inflammatory Mediators and Monocytes with Disease Severity. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(3):1–25.
 16. Tian Y, Babor M, Lane J, Schulten V, Patil VS, Seumois G, et al. Unique phenotypes and clonal expansions of human CD4 effector memory T cells re-expressing CD45RA. *Nat Commun* [Internet]. 2017;8(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-017-01728-5>
 17. Weiskopf D, Bangs DJ, Sidney J, Kolla R V., De Silva AD, De Silva AM, et al. Dengue virus infection elicits highly polarized CX3CR1+ cytotoxic CD4+ T cells associated with protective immunity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(31):E4256–63.
 18. Soe HJ, Yong YK, Al-Obaidi MMJ, Raju CS, Gudimella R, Manikam R, et al. Identifying protein biomarkers in predicting disease severity of dengue virus infection using immune-related protein microarray. *Med (United States)*. 2018;97(5).
 19. Chan CYY, Low JZH, Gan ES, Ong EZ, Zhang SL-X, Tan HC, et al. Antibody-Dependent Dengue Virus Entry Modulates Cell Intrinsic Responses for Enhanced Infection. Vol. 4, *mSphere*. 2019.
 20. Ong EZ, Zhang SL, Tan HC, Gan ES, Chan KR, Ooi EE. Dengue virus compartmentalization during antibody-enhanced infection. *Sci Rep* [Internet]. 2017;7(December 2016):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/srep40923>
 21. Glasner DR, Puerta-Guardo H, Harris E. The Good, the Bad, and the Shocking: The Multiple Roles of Dengue Virus Nonstructural Protein 1 in Protection and Pathogenesis. *Annu Rev Virol*. 2018;176(5):139–48.
 22. Ayala-Nunez N V., Hoonweg TE, Van De Pol DPI, Sjollem KA, Flipse J, Van Der Schaar HM, et al. How antibodies alter the cell entry pathway of dengue virus particles in macrophages. Vol. 6, *Scientific Reports*. 2016.
 23. Petitdemange C, Wauquier N, Rey J, Hervier B, Leroy E, Vieillard V. Control of acute dengue virus infection by natural killer cells. *Front Immunol*. 2014;5(MAY):1–5.
 24. Beltrán D, López-Vergès S. NK cells during dengue disease and their recognition of dengue virus-infected cells. *Front Immunol*. 2014;5(MAY):1–6.
 25. Pantoja P, Pérez-Guzmán EX, Rodríguez I V., White LJ, González O, Serrano C, et al. Zika virus pathogenesis in rhesus macaques is unaffected by pre-existing immunity to dengue virus. *Nat Commun*. 2017;8.
 26. Hattakam S, Elong Ngono A, McCauley M, Shresta S, Yamabhai M. Repeated exposure to dengue virus elicits robust cross neutralizing antibodies against Zika virus in residents of Northeastern Thailand. *Sci Rep* [Internet]. 2021;11(1):1–10. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-88933-x>
 27. Wen J, Elong Ngono A, Angel Regla-Nava J, Kim K, Gorman MJ, Diamond MS, et al. Dengue virus-reactive CD8+ T cells mediate cross-protection against subsequent Zika virus challenge. *Nat Commun* [Internet]. 2017;8(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-017-01669-z>
 28. Dejnirattisai W, Supasa P, Wongwiwat W, Rouvinski A, Barba-Spaeth G, Duangchinda T, et al. Dengue virus sero-cross-reactivity drives antibody-dependent enhancement of infection with Zika virus. *Nat Immunol*. 2016;17(9):1102–8.
 29. Slon-Campos JL, Dejnirattisai W, Jagger BW, López-Camacho C, Wongwiwat W, Durnell LA, et al. A protective Zika virus E-dimer-based subunit vaccine engineered to abrogate antibody-dependent enhancement of dengue infection. *Nat Immunol* [Internet]. 2019;20(10):1291–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41590-019-0477-z>
 30. Rivino L. Understanding the Human T Cell Response to Dengue Virus. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2018. p. 355–60.
 31. Rothman AL. Immunity to dengue virus: A tale of original antigenic sin and tropical cytokine storms. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(8):532–43.
 32. Nikin-Beers R, Ciupe SM. Modelling original antigenic sin in dengue viral infection. *Math Med Biol*. 2018;35(2):257–72.

Minería de Carbón a cielo abierto y enfermedades dérmicas: ¿existe una asociación real?

Open Pit Coal Mining and Skin Diseases: is There a Real Association?

Karina Pastor Sierra,

Grupo de Investigación y Biología Molecular

Universidad del Sinú -Elías Bechara Zainum-

Montería, Colombia

**Daniel Doria Osorio, Brayan Steven Patiño, María Paz Mateus Severiche,
Yuliana Uparela Salleg, Isabella Nieves Coronado, David Cogollo Mogollón,**

Estudiante del programa de Medicina, Facultad Ciencias de la Salud

Universidad del Sinú -Elías Bechara Zainum-

Melissa Johana Espitia Cordero

Docente del Programa de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud

Universidad del Sinú -Elías Bechara Zainum-

Montería, Colombia

e-mail: karinapastor@unisinu.edu.co

Resumen: *Introducción: En los últimos 10 años, las diversas investigaciones han aportado posibles evidencias de la asociación de la minería del carbón a cielo abierto con la presencia de patologías en las poblaciones con exposición ocupacional y residencial. Objetivo: Analizar la evidencia existente sobre la posible relación entre la exposición a la minería de carbón a cielo abierto y el impacto en las enfermedades de la piel en trabajadores y poblaciones cercanos a las minas. Metodología: Se realizó una búsqueda sistemática en bases de datos de PubMed, Scopus, Embase, Web of Science, Google Scholar, Science Direct y SCIELO para evaluar los diversos estudios enfocados en la minería del carbón a cielo abierto y su impacto en la salud de la población expuesta en un periodo de 10 años (2012 hasta 2023). Resultados: Se incluyeron 15 estudios. La minería del carbón a cielo abierto se lleva a cabo en todo el mundo, la mayoría de los estudios se han realizado en unos pocos países, liderados por China, USA y Australia; la minería del carbón libera partículas y toxinas que contienen elementos cancerígenos como el zinc, el cadmio, el níquel y el arsénico. La exposición a contaminantes asociados con la minería del carbón puede aumentar el riesgo de enfermedades dérmicas, cáncer de pulmón y enfermedades gastrointestinales, entre otras. Conclusiones: A nivel mundial existen pocas evidencias científicas específicas para relacionar la minería de carbón a cielo abierto con un amplio espectro de enfermedades en la piel en poblaciones con exposición a minas de carbón a cielo abierto.*

Palabras claves: *Enfermedades dérmicas, minería de carbón a cielo abierto, problemáticas en la salud.*

Abstract: *Introduction: Over the past 10 years, various studies have provided potential evidence of the association between open-pit coal mining and the prevalence of pathologies in populations with occupational and residential exposure. Objective: To analyze the existing evidence on the possible relationship between exposure to open-pit coal mining and its impact on skin diseases in workers and populations living near mines. Methodology: A systematic search was conducted in databases such as PubMed, Scopus, Embase, Web of Science, Google Scholar, ScienceDirect, and SCIELO to evaluate various studies focused on open-pit coal mining and its health impact over 10 years (2012 to 2023). Results: A total of 15 studies were included. Open-pit coal mining is conducted worldwide, with most studies originating from a few countries, led by China, the USA, and Australia. Coal mining releases particles and toxins containing carcinogenic elements such as zinc, cadmium, nickel, and arsenic, among others. Exposure to contaminants associated with coal mining can increase the risk of skin diseases, lung cancer, gastrointestinal diseases, and other health issues. Conclusions: There is limited specific scientific evidence globally linking open-pit coal mining with a broad spectrum of skin diseases in populations exposed to open-pit coal mining.*

Key words: *Skin diseases, open-pit coal mining, health issues.*

Introducción

La minería de carbón a cielo abierto genera exposición a sustancias químicas que pueden tener efectos perjudiciales para la salud, incluyendo enfermedades de la piel. Durante el proceso de extracción del carbón, se liberan mezclas complejas de sustancias químicas, incluyendo hidrocarburos aromáticos (HAP) y material particulado (MP), metales pesados, ceniza y azufre, las cuales pueden ser inhaladas y dañar el tejido pulmonar, así como ser absorbidas por la piel. La exposición crónica a estas sustancias puede conducir a enfermedades dérmicas, problemas respiratorios, enfermedades cardíacas, fallas renales y cáncer (1,2).

La industria minera, incluida la extracción de carbón, presenta riesgos de dermatitis ocupacional. A lo largo de los años, los mineros del carbón han registrado un aumento significativo del número de certificados de invalidez por dermatitis industrial (3,4). Además, la exposición a la sal en las industrias mineras, incluida la minería del carbón, se ha relacionado con problemas cutáneos como el eccema y las úlceras, lo que pone de relieve los riesgos dermatológicos asociados a las operaciones mineras (4,5). Estudios sugieren que estas enfermedades pueden tener su origen en el daño genotóxico causado por la inhalación de material particulado, que es capaz de interactuar con células del tejido tegumentario, pulmón y otras células, produciendo Especies Reactivas de Oxígeno (ERO) que

pueden dañar células y macromoléculas como el ADN. Por lo tanto, es importante que las agencias de salud y ambientales controlen la exposición a estas sustancias y promuevan un ambiente laboral y residencial seguro para aquellos que trabajan y viven en la industria del carbón (6). La exposición a partículas finas, como los materiales particulados PM_{2.5} y PM_{1.0}, generados por la minería de carbón a cielo abierto, puede tener un impacto significativo en la salud de la piel. Estas partículas pueden penetrar en las capas más profundas de la piel, provocando irritación, inflamación y daño celular. Además, los materiales particulados pueden transportar sustancias químicas y metales pesados que pueden ser absorbidos a través de la piel y tener efectos negativos en la salud (7). La exposición a los materiales particulados puede provocar diversas afecciones dermatológicas, como acné, dermatitis, eczema, irritación, inflamación, alergias en la piel y psoriasis. Además, la exposición prolongada a estos contaminantes puede aumentar el riesgo de cáncer de piel y otros problemas de salud (8).

Los trabajadores de la minería de carbón a cielo abierto también pueden estar expuestos a la radiación ultravioleta del sol, especialmente si trabajan al aire libre durante largas horas, lo que puede aumentar el riesgo de cáncer de piel y otras afecciones dermatológicas (9).

Es importante destacar que la gravedad de los efectos en la piel dependerá de la duración e intensidad de la exposición a los materiales particulados. Por lo tanto, es esencial que se implementen medidas para reducir la exposición de los trabajadores y la población cercana a los contaminantes generados por la minería a cielo abierto, como la utilización de tecnologías de control de emisiones y la aplicación de prácticas de gestión ambiental sostenible (10).

Partiendo de la anterior problemática, esta investigación busca establecer evidencias disponibles sobre la relación entre la exposición a sitios de extracción de carbón a cielo abierto y el desarrollo de enfermedades de la piel en trabajadores expuestos y residentes cerca de las minas, basándonos en estudios epidemiológicos, clínicos y experimentales que evalúen la relación entre la exposición a contaminantes específicos de la minería del carbón y el desarrollo de enfermedades de la piel, como dermatitis, erupciones, inflamación y otros trastornos cutáneos a nivel nacional e internacional. Así mismo, se identificarán las limitaciones de la evidencia existente y, llenando el vacío en el conocimiento sobre el tema, dando paso a que haya más investigación sobre el tema.

2. Materiales y Métodos

2.1. Diseño del estudio

Se realizó una revisión sistemática de estudios epidemiológicos, clínicos y experimentales que evaluarán la relación entre la exposición a contaminantes específicos

de la minería del carbón a cielo abierto y el desarrollo de enfermedades de la piel, como dermatitis, erupciones, inflamación y otros trastornos cutáneos.

2.2. Fuentes y métodos de recolección de datos

Se realizó una búsqueda exhaustiva en bases de datos bibliográficas como PubMed, Scopus, Embase, Web of Science, Google Scholar, Science Direct y SCIELO, en el periodo comprendido del 2012 al 2023. La estrategia de búsqueda incluyó terminología MeSH controlada de Pubmed. y sinónimos, abreviaturas, variaciones ortográficas y formas plurales de palabras clave relevantes.

2.3. Procedimientos de análisis de datos

Los estudios identificados fueron seleccionados y evaluados de acuerdo con criterios preestablecidos de calidad metodológica y relevancia para investigación (Los datos serán recuperados por cada investigador individualmente y se elaborará una tabla básica en Excel con las características de las publicaciones y documentos encontrados). Se extrajeron los datos relevantes, incluyendo el título del estudio, DOI, autores y año, país, tipo de estudio, objetivo del estudio, población del estudio, variables del sistema afectado (patología asociada), resultados principales, observaciones y sesgos.

2.4. Ecuaciones de búsquedas

Ecuación de búsqueda general: (skin diseases) AND ("coal mining")

Ecuaciones de búsquedas específicas: (Diseases) AND ("open pit coal mining ") AND (Skin diseases); ("open pit coal mining ") AND (dermal diseases and open pit coal mining).

3. Resultados

La estrategia de búsqueda en las bases de datos electrónicas identificó 4578 publicaciones, luego de eliminar duplicados se redujeron a 1798 (Figura 1). En la primera ronda, aplicamos los criterios de elegibilidad a los títulos y resúmenes, excluyendo 1765 publicaciones y reteniendo 33. En la segunda ronda, revisamos los textos completos, excluyendo 19 y analizando 13 publicaciones (Figura 2). Identificamos 2 documentos adicionales como pertinentes, sumando un total de 15 textos para el análisis final (Figura 3). La Tabla 1 presenta las características y resúmenes de los estudios incluidos.

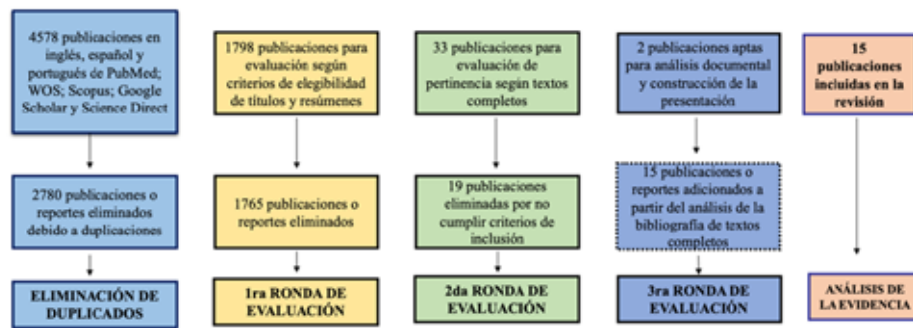


Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de revisión bibliográfica y selección de artículos

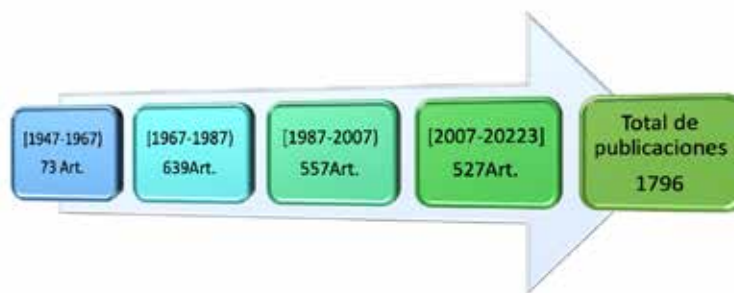


Figura 2. Cronología de Enfermedades Dérmicas Asociadas a la Exposición a Minería de Carbón a Cielo Abierto

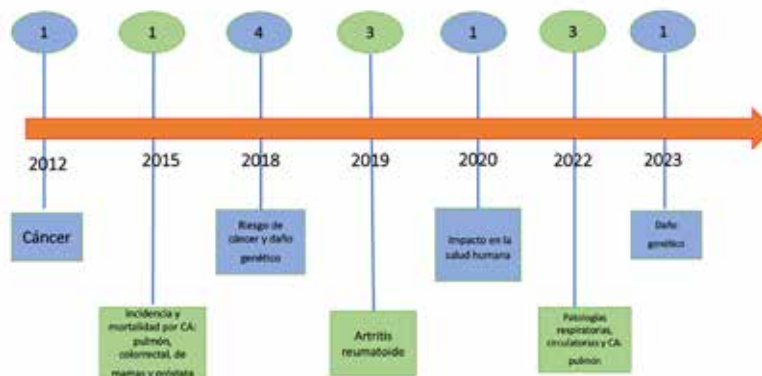


Figura 3. Línea del tiempo: proceso de identificación, selección de artículos con base en la revisión sistemática.

Tabla 1. Características de los estudios seleccionados en la revisión bibliográfica electrónica.

Título del artículo	DOI	Autor(es) y Año de estudio	País	Tipo de estudio	Objetivo	Población estudio	Sistema afectado (Patología asociada)	Resultados principales	Sesgo
Mapping the Morbidity Risk Associated with Coal Mining in Queensland, Australia	10.3390/ijerph19031206	Cortes et al., 2022	Australia	Estudio de Cohorte	Explorar la asociación de la producción de carbón (producción bruta (GRO) con las hospitalizaciones	Pacientes Admitidos del Hospital de Queensland (QHAPDC	Enfermedades circulatorias, piel, respiratorias crónicas e hipertensivas, así como cáncer de pulmón y diabetes mellitus	Existe una asociación positiva de Gross Raw Output-GRO con hospitalizaciones por enfermedades circulatorias (1.022, IC 99%: 1.002-1.043) y enfermedades respiratorias (1.031, IC 95%: 1.001-1.062) para todo Queensland. Un mayor riesgo de enfermedades circulatorias, respiratorias en el noroeste y centro de Queensland; y un mayor riesgo de enfermedades hipertensivas, diabetes mellitus y cáncer de pulmón se encuentra en el norte, oeste y norte y sureste de Queensland, respectivamente, por diabetes mellitus se asocia al desencadenamiento de enfermedades dérmicas, como acantosis nigricans y necrólisis lipídica diabética, vitiligo, dermopatía diabética.	Se necesitan más investigaciones para identificar los vínculos causales entre la minería de carbón y la morbilidad en poblaciones no ocupacionales expuestas en Queensland.
Potential harmful elements in coal dust and human health risk assessment near the mining areas in Cherat, Pakistan	10.1007/s11356-018-1655-5	Ishtiaq et al., 2018	Pakistán	Estudio Experimental	Investigar las concentraciones de elementos potencialmente nocivos (PHE) en el polvo de carbón y evaluar la evaluación de riesgos humanos y los efectos sobre la salud cerca de las áreas de minería de carbón	Registro de bases de datos de paciente y análisis de metales en muestra ambiental	Enfermedad del sistema reproductivo y piel. Análisis de Riesgo de cáncer	Se establecieron los casos de cáncer de cuello de útero con el grupo de no cáncer, debido a la evidencia de que la mayoría de los cánceres de cuello de útero son el resultado de la exposición al virus del papiloma humano (VPH). En segundo lugar, se registraron los casos de cáncer de piel no melanoma con el grupo de no cáncer; el cáncer de cuello de útero presento un OR = 2,30; IC = 1,43; 3,71); y el cáncer de piel no melanoma presento un OR = 1,83; IC = 1,11; 3,03.	No se recogió información sobre las personas que murieron de cáncer, lo que puede explicar por qué algunos tipos de cáncer, como el de pulmón, se observaron raramente en la muestra
Geospatial analysis of Cancer risk and residential proximity to coal mines in Illinois	10.1016/j.ecoenv.2015.05.037	Mueller et al., 2015	Estados Unidos	Estudio de cohorte	Determinar si la producción minera del carbón está relacionada espacialmente con la incidencia y la mortalidad por cáncer.	El conjunto de datos de incidencia de cáncer a nivel de condado disponible públicamente (1987-2011) del registro de Cáncer del Estado de Illinois para calcular las tasas de incidencia ajustadas por edad (IDPH,, Illinois,).	Incidencia y mortalidad por cánceres: pulmonares, colorrectales, piel, de mama (mujeres) y de próstata.	Las exposiciones a la minería del carbón se asociaron con un riesgo elevado de múltiples cánceres, especialmente de pulmón, colorrectal y piel.	Evaluación de otras patologías

Título del artículo	DOI	Autor(es) y Año de estudio	País	Tipo de estudio	Objetivo	Población estudio	Sistema afectado (Patología asociada)	Resultados principales	Sesgo
Self-Reported Cancer Rates in Two Rural Areas of West Virginia with and Without Mountaintop Coal Mining	10.1007/s10900-011-9448-5	Hendryx et al., 2012	Estados Unidos	Estudio participativo	Evaluar las tasas de cáncer en una zona rural minera de montaña en comparación con una zona rural no minera en Virginia Occidental	Adultos de 18 años o más que residen en el sur rural de Virginia Occidental	Cáncer: cuello uterino, piel, melanoma, gastrointestinal, entre otros	Las tasas de cáncer auto informadas fueron significativamente más altas en el área minera en comparación con la no minera después del control para la edad, el sexo, el tabaquismo, los antecedentes ocupacionales y los antecedentes familiares de cáncer del encuestado (odds ratio = 2,03; intervalo de confianza 95 % = 1,32-3,13). La minería en la cima de la montaña está relacionada con un mayor riesgo de cáncer en la comunidad, se resaltan los cánceres de: cuello uterino, piel, melanoma, gastrointestinal, entre otros.	Relacionar las variables de la entrevista con las historias clínicas y factores socioambientales
Prevalence of Arthritis and Rheumatoid Arthritis in Coal Mining Counties of the United States	10.1002/acr.23874	Schmajuk et al., 2019	Estados Unidos	Estudio de cohorte	Determinar la asociación de la Artritis Reumatoidea (AR) con la exposición al carbón y a la sílice relacionada con el trabajo en la región de los Apalaches de Estados Unidos	hombres ≥50 años con cualquier historial laboral	Sistema inmunológico: Artritis Reumatoidea, piel	517 hombres (53 %) que informaron alguna artritis y 112 (12 %) cuya enfermedad cumplía con la definición del estudio de AR. Al ajustar las covariables, la minería del carbón se asoció con probabilidades elevadas de AR y, puede causar erupciones en la piel como parches rojos, dolorosos y con picazón. Sin embargo, no hay evidencia de que la artritis cause directamente enfermedades en la piel	Relacionar otras variables o eventos clínicos
Analysis of Mining-Related Injuries in Chinese Coal Mines and Related Risk Factors: A Statistical Research Study Based on a Meta-Analysis	10.3390/ijerph192316249	Tian et al., 2022	China	Metaanálisis (1956 a 2017)	Explorar la regularidad de las lesiones y los factores de riesgo relacionados con las lesiones en las minas de carbón en China	Factores de riesgo relacionados con Lesiones de 1956 a 2017 en las minas de carbón en China	Accidentes laborales en minería de carbón	Analizar retrospectivamente las características de los tipos de accidentes en minas de carbón, los tipos de trabajo y la localización de las lesiones, junto con algunos factores de riesgo humano relacionados con las lesiones, en el contexto chino. Factores como la edad, la experiencia de los mineros, el sistema de trabajo en "tres turnos" y los meses resultaron estar asociados a la aparición de lesiones en las minas de carbón.	Factores omitidos, como el nivel educativo, el estado civil, las condiciones familiares y los sesgos cognitivos de los mineros

Título del artículo	DOI	Autor(es) y Año de estudio	País	Tipo de estudio	Objetivo	Población estudio	Sistema afectado (Patología asociada)	Resultados principales	Sesgo
Mortality and morbidity in populations in the vicinity of coal mining: a systematic review	10.1186/s12889-018-5505-7	Cortes et al., 2018	Estados Unidos, Europa y China	Revisión sistemática (1990-2016)	Identificar clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) encontrados en estudios de morbilidad y/o mortalidad en poblaciones residentes o cercanas a la minería de carbón y evaluar los métodos de estos estudios realizando una revisión sistemática.	28 estudios epidemiológicos con diseño ecológico	Clasificación del CIE y su relación con la enfermedades de los sistemas circulatorio, respiratorio y genitourinario, enfermedades metabólicas, enfermedades de los ojos y la piel, afecciones perinatales, anomalías congénitas.	Las poblaciones expuestas presentaron según CIE un mayor riesgo de mortalidad y/o morbilidad, asociadas con neoplasias, enfermedades de los sistemas circulatorio, respiratorio y genitourinario, enfermedades metabólicas, enfermedades de los ojos y la piel, afecciones perinatales, anomalías congénitas y cromosómicas, y causas externas de morbilidad.	Dado que los artículos seleccionados fueron en inglés, no se evaluaron estudios de otras regiones mineras del carbón publicados en otros idiomas.
The Characteristics of Accepted Work-related Injuries and Diseases Claims in the Australian Coal Mining Industry	10.1016/j.shaw.2021.12.701	Heng T. Chong, Alex Collie, 2022	Australia	Estudio de cohortes retrospectivo (2003-2017)	Identificar la naturaleza de las lesiones y enfermedades profesionales de los mineros del carbón y determinar los factores que influyen en la tasa de mortalidad.	30,390 trabajadores de la industria de la minería del carbón.	Enfermedades osteomusculares relacionadas con la industria minera del carbón en Australia.	Los participantes, mostraron que los perforadores, mineros y tiradores tienen el mayor número de siniestros (40,6%), seguidos de técnicos y trabajadores de oficios (30,5%), operadores de máquinas y conductores (19,5%), obreros (4,9%) y otras ocupaciones (4,3%), estableciendo las lesiones dérmicas dentro de la relación de patologías.	N/A
Minería de carbón: impactos en el medio ambiente y la salud	978-958-763-392-4	Pastor et al., 2020	Colombia	Libro	Evaluar el impacto de la minería sobre la salud	Minería de carbón y su impacto en la salud	Impacto en la salud humana (Todos los sistemas)	Los resultados se centran principalmente en enfermedades respiratorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades renales, dérmicas y genotoxicidad entre otras, causada por la exposición al polvo de mina de carbón y otros contaminantes	N/A
Geospatial analysis of residential proximity to open-pit coal mining areas in relation to micronuclei frequency, particulate matter concentration, and elemental enrichment factors	10.1016/j.chemosphere.2018.04.049	Espitia et al., 2018	Colombia	Estudio transversal	Investigar el impacto de la proximidad residencial a las zonas mineras de carbón a cielo abierto en los daños citogenéticos	Población residencialmente expuesta mayores de 18 años	Impacto en la salud humana	Los resultados mostraron una relación espacial entre la exposición a mayores concentraciones de PM _{2,5} y PM ₁₀ y la frecuencia de Micronúcleo (MN) en individuos con proximidad residencial a zonas de minería de carbón. El estudio es uno de los primeros intentos de realizar un análisis espacial de la relación entre la generación de material particulado (PM), la proximidad a zonas mineras de carbón y los biomarcadores predictivos del riesgo de cáncer en sistemas de explotación a cielo abierto. Los tajos activos y las zonas de vertido y almacenamiento podrían identificarse como las posibles fuentes de elementos de combustión asociados	Incluir variable de las distintas patología

Título del artículo	DOI	Autor(es) y Año de estudio	País	Tipo de estudio	Objetivo	Población estudio	Sistema afectado (Patología asociada)	Resultados principales	Sesgo
Health damage assessment of particulate matter pollution in Jing-Jin-Ji region of China	10.1007/s11356-018-04116-8	Fan et al., 2019	China	Estudio experimental	Estimar los efectos adversos de la contaminación por partículas sobre la salud en la región de Jing-Jin-Ji en 2016	Población residencialmente expuesta a material particulado por actividad minera a cielo abierto	Impacto en la salud humana (Todas las patologías)	Los efectos adversos de la contaminación por partículas sobre la salud en la región de Jing-Jin-Ji en 2016 mediante el uso de la función de exposición-respuesta lineal logarítmica, y monetizó los efectos sobre la salud ajustando el método del capital humano y el método del coste de la enfermedad. Se demostró que las poblaciones más susceptibles con exposición a material particulado de carbón y su relación con todas las enfermedades evaluadas, fue la población pediátrica y anciana. No dejaron claro la clasificación de los tipos de enfermedades dérmicas, solo la enmarcaron en una representación de mínima (3.2 %) de los resultados obtenido.	Incluir estadísticas sistemáticas sobre la incidencia de las diversas enfermedades en China.
Genetic damage in environmentally exposed populations to open-pit coal mining residues: Analysis of buccal micronucleus cytome (BMN-cyt) assay and alkaline, Endo III and FPG high-throughput comet assay	10.1016/j.mrgentox.2018.06.002	Espitia et al., 2018	Colombia	Estudio transversal	Evaluar el daño en el ADN mediante el ensayo del citoma (BMN-cyt) en células bucales y su relación con la exposición minera	Habitantes mayores de 18 años que viven en la zona de influencia directa de las explotaciones mineras, que comprende los municipios de Albania, Barrancas y Hatonuevo, Guajira, Colombia.	Daño genético en poblaciones expuestas ambientalmente a residuos de minería de carbón a cielo abierto	Los resultados destacan que la minería de carbón a cielo abierto puede tener impactos negativos en la salud pública, incluyendo enfermedades respiratorias, cardiovasculares, de piel y neurológicas, así como un mayor riesgo de cáncer. Además, se menciona que los impactos en la salud pueden variar según el tipo de minería que se realiza y la distribución territorial de las actividades de extracción y uso del carbón	Incluir variables de patologías de los distintos sistemas
Analysis of the cytotoxic and genotoxic effects in a population chronically exposed to coal mining residues	10.1007/s11356-023-26136-9	León et al., 2023	Colombia	Estudio transversal	Evaluar los posibles efectos citotóxicos y genotóxicos en individuos expuestos crónicamente a residuos de carbón de linfocitos de sangre periférica y células bucales	Habitantes de la región minera de "La Loma", Departamento de Cesar-Colombia (Sudamérica).	Daño genético en poblaciones expuestas ambientalmente a residuos de minería de carbón a cielo abierto	La minería del carbón tiene un impacto negativo en la salud humana y causa daños irreparables en los ecosistemas naturales. El estudio de los efectos citotóxicos y genotóxicos de la minería del carbón en las poblaciones expuestas debería ser una cuestión relevante para comprender los agentes liberados al medio ambiente y sus consecuencias en los organismos. No se detalla las enfermedades dérmicas pero se considera de manera general su desencadenamiento y afectación en la salud humana.	Incluir variables de patologías de los distintos sistemas

Título del artículo	DOI	Autor(es) y Año de estudio	País	Tipo de estudio	Objetivo	Población estudio	Sistema afectado (Patología asociada)	Resultados principales	Sesgo
Sentencia T- 614 de 2019 protección del ecosistema y la salud ante factores de deterioro ambiental.	https://www.corteconstitucional.gov.co/relatoria/2019/T-614-19.htm	2019	Colombia	Concepto estatutario	Emitir concepto biológico sobre la exposición a minería de carbón a cielo abierto y su impacto en la salud.	Habitantes mayores de 18 años de las comunidades de provincial, Guajira, Colombia	Concepto biológico sobre la salud	La comunidad de Provincial ha reportado la ocurrencia de múltiples afecciones respiratorias en niños y adultos, problemas visuales y cutáneos. Además, describen contaminación de las fuentes de agua subterránea y superficial, perceptible por su acidez y abundante contenido de sulfatos y óxidos producto del polvillo de carbón, lo cual ha imposibilitado el consumo de estas.	N/A

4. Discusión

Colombia posee las mayores reservas de carbón de América Latina. La minería de carbón a cielo abierto es una operación en secuencia que se inicia con la limpieza de la superficie y el retiro de la capa vegetal hasta la exposición de las betas de carbón. El mineral extraído es transportado en camiones desde la mina hasta los lugares de almacenamiento y trituración, para luego ser llevado a silos de carga desde donde son llenados los trenes que lo transportan a su destino final en los muelles de exportación (1-3).

Los organismos en la naturaleza no están expuestos a un único compuesto, sino a una mezcla de varias sustancias. La mayoría de los diferentes tipos de cáncer existentes, han sido de una u otra manera ligados con la exposición a una variedad de mezclas complejas (11). Una mezcla compleja comprende decenas, cientos o miles de químicos cuya composición cuantitativa no es completamente conocida (12), pero que posee la capacidad de entrar en contacto con organismos vivos y generar efectos tóxicos.

Para el caso particular del carbón, su estructura química compleja (consistente en una mezcla de sustancias químicas orgánicas, constituidas por carbono, hidrógeno, nitrógeno, oxígeno y azufre (13), partículas minerales de menor tamaño, compuestos inorgánicos que forman parte de las cenizas e hidrocarburos aromáticos (14), hacen que durante los procesos de extracción del carbón a cielo abierto, gran parte de estos compuestos sean liberadas a la atmósfera, donde constituyen mezclas complejas (10) cuya principal ruta de exposición es a través de la inhalación de sus partículas. Cada vez es más claro que la inhalación crónica de este coctel (que puede contener una mezcla de sustancias como metales pesados, ceniza, hierro, HAPs y azufre) puede producir problemas respiratorios (6-8, 15-17), enfermedades cardíacas, fallas renales (9-10,12-15) enfermedades en la piel (9-13) y hasta cáncer (2-16). Recientes

estudios han podido establecer que algunas de estas enfermedades podrían tener su origen en el daño genotóxico generado por la inhalación de este MP, capaz de interactuar con los macrófagos, células epiteliales y otras células, generando la producción de grandes cantidades de ERO (2-10) en el pulmón, por lo que pueden estar significativamente involucradas en el daño de células blanco de este tejido, de otros linajes celulares y de importantes macromoléculas, como el ADN, luego de difundirse y circular por el torrente sanguíneo (1). Este tipo de evidencias han motivado un mayor control sobre la presencia de carbón a cielo abierto en el medio y los ambientes laborales (10) por parte de las agencias ambientales.

La extracción de carbón también libera metales pesados, como el Cobre (Cu), Plomo (Pb), Cadmio (Cd), Níquel (Ni), Vanadio (V), Zinc (Zn), y Azufre (S), correlacionados además con la combustión de este mineral (11-16) y su relación con distintas patologías.

La combustión espontánea del carbón ocasionada por el contacto con la luz solar, es bastante común en los centros de acopio de los sistemas de minería a cielo abierto, y también es considerada como una de las principales causas de la producción de HAPs en las minas (1-8). Los HAP se forman cuando el material orgánico, constituido por carbono e hidrógeno es sometido a procesos pirólicos de combustión incompleta; son compuestos mutagénicos y/o carcinogénicos, con capacidad de producir lesiones sobre el ADN del tipo de quiebras simples(8-19); además, su metabolismo in vivo puede resultar en la producción de metabolitos electrofílicos que se ligan de forma covalente al ADN, formando aductos con las purinas, especialmente con la guanina después de su activación metabólica. Sin embargo, otros estudios epidemiológicos sobre los efectos de las PM10 y PM2.5 provenientes de diferentes fuentes generadoras, han establecido una estrecha relación entre la exposición a este tipo de MP y un aumento en la morbilidad y mortalidad por cáncer (8-24).

Históricamente, las agencias reguladoras han establecido estándares de exposición para químicos individuales. Sin embargo, debido al incremento en la complejidad de las exposiciones generadas por la actividad humana, la U.S. E.P.A publicó en 1986 una guía general para el desarrollo y perfeccionamiento de las metodologías para la evaluación de la exposición a mezclas complejas. El objetivo de estos programas ha sido explorar diferentes medios para predecir e identificar combinaciones potencialmente tóxicas de químicos e introducir procedimientos para la identificación y evaluación del riesgo por exposición a mezclas químicas. A nivel nacional, los esfuerzos realizados en esta materia incluyen la vigilancia de agentes químicos del Ministerio de Salud, el inventario de sustancias carcinogénicas del Ministerio del Trabajo y la definición como tales mediante actos legislativos. No existen programas unificados de cobertura nacional encaminados al estudio de enfermedades relacionadas con la exposición a mezclas complejas y tampoco se conocen programas nacionales de educación a los trabajadores o a la población general relacionados con esta temática (12)

La falta de estudios sobre la actividad de mezclas complejas provenientes de sistemas de minería a cielo abierto se debe en gran parte a que el estudio de mezclas complejas es un tema bastante intrincado. Aun conociendo los niveles y concentraciones de los compuestos individuales dentro de la mezcla, los efectos observados no podrían ser previstos debido a la presencia de posibles interacciones de tipo aditivo, antagonista o sinérgico (10).

Conclusiones

La minería de carbón a cielo abierto posiblemente está relacionada con un amplio espectro de enfermedades, incluyendo cáncer, anomalías congénitas, enfermedades respiratorias, endocrinas, autoinmunitarias y dérmicas en poblaciones residentes y trabajadores de las actividades mineras. Aunque la minería del carbón a cielo abierto se lleva a cabo en todo el mundo, la mayoría de los estudios se han realizado en unos pocos países. Se necesitan más estudios epidemiológicos de las poblaciones de las zonas mineras del carbón a cielo abierto para ampliar los resultados de esta temática.

Conflictos de interés

Los autores manifiestan no tener conflictos de interés

Fuentes de Financiación

Este estudio no contó con financiación

Bibliografía

1. Reynolds, L., et al., Toxicity of airborne dust generated by opencast coal mining. *Mineral Mag*, 2013. 67(2): p. 141-152.

2. Xu, X., Gu, X., Wang, Q., Zhao, Y., Zhu, Z., Wang, F., & Zhang, Z. (2023). Ultimate pit optimization with environmental problem for open-pit coal mine. *Process Safety and Environmental Protection*, 173, 366-372.

3. Hodgson, G. (1955). Skin hazards of coal mining with particular reference to dermatitis. *British Journal of Dermatology*, 67(12), 426-433.

4. Rook, A., & Hodgson, G. (1956). Dermatitis in Coal-miners. *British Journal of Industrial Medicine*, 13(4), 281.

5. Edmonds, O. P. (1955). Dermatitis from solutions of sodium and calcium chloride in the coal-mining industry. *British Journal of Industrial Medicine*, 12(4), 320.

6. Gvozdikova, T., Stefanek, P., & Koščová, M. (2019). On the measures to solve environmental problems of the territory with intensive open pit coal mining. In *E3S Web of Conferences* (Vol. 105, p. 02006). EDP Sciences.

7. Amador Muñoz, O.-D.R., Alfredo - Villalobos Pietrini, Rafael - Munive Colín, Zenaida - Ortiz Marttelo, Raquel - Bravo Cabrera, Jose Luis- Gomez Arroyo, Sandra, Partículas suspendidas, hidrocarburos aromáticos policíclicos y mutagenicidad en el suroeste de la ciudad de México. *Revista Internacional de Contaminación Ambiental (UNAM)*, 2020. 17(004): p. 193-204.

8. Irons, R.M.A., et al., The fate of trace elements in pulverised fuel (PF) combustion systems. 2018, PowerGen UK plc, CRE Group Ltd, University of Nottingham

9. Espitia-Perez, L., da Silva, J., Espitia-Perez, P., Brango, H., Salcedo-Arteaga, S., Hoyos-Giraldo, L. S.,...& Henriques, J. A. (2018). Cytogenetic instability in populations with residential proximity to open-pit coal mine in Northern Colombia in relation to PM10 and PM2. 5 levels. *Ecotoxicology and environmental safety*, 148, 453-466.

10. Espitia-Pérez, L., Arteaga-Pertuz, M., Soto, J. S., Espitia-Pérez, P., Salcedo-Arteaga, S., Pastor-Sierra, K.,...& Henriques, J. A. (2018). Geospatial analysis of residential proximity to open-pit coal mining areas in relation to micronuclei frequency, particulate matter concentration, and elemental enrichment factors. *Chemosphere*, 206, 203-216.

11. Ronderos, M.T., La fiebre minera se apoderó de Colombia., in *Revista Semana*. 2023.

12. Peralba, M.C.R., Caracterização química dos hidrocarbonetos de betumes de carvões sul-brasileiros, in *Instituto de Física e Química de São Carlos*. 1990, USP: São Carlos. p. 126.

13. León, G., et al., Genotoxic effects in wild rodents (*Rattus rattus* and *Mus musculus*) in an open coal mining area. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 2007. 630(1-2): p. 42-49.

14. Reynolds, L., et al., Toxicity of airborne dust generated by opencast coal mining. *Mineral Mag*, 2003. 67(2): p. 141-152.
15. Amador Muñoz, O.-D.R., Alfredo - Villalobos Pietrini, Rafael - Munive Colín, Zenaida - Ortiz Martelo, Raquel - Bravo Cabrera, Jose Luis- Gomez Arroyo, Sandra, PARTÍCULAS SUSPENDIDAS, HIDROCARBUROS AROMÁTICOS POLICÍCLICOS Y MUTAGENICIDAD EN EL SUROESTE DE LA CIUDAD DE MÉXICO. *Revista Internacional de Contaminación Ambiental (UNAM)*, 2001. 17(004): p. 193-204.
16. Irons, R.M.A., et al., The fate of trace elements in pulverised fuel (PF) combustion systems. 2000, PowerGen UK plc, CRE Group Ltd, University of Nottingham.
17. OMS/NIOSH, Crystalline Silica, Quartz Concise International Chemical Assessment Document 24. 2021.
18. ACGIH, Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices. Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices. American Conference of Governmental Industrial Hygienists. , ed. A.C.o.G.I. Hygienists. Vol. 6th ed. 0211, Cincinnati, OH: American Conference of Governmental Industrial Hygienists.
19. Adamis, Z.n. and R. Williams, Environmental Health Criteria 231 Bentonite, Kaolin and selected clay minerals, W.W.H. Organization, Editor. 2005, WHO World Health Organization: Geneva. p. 175.
20. Ulker, O.C., et al., Cytogenetic monitoring of coal workers and patients with coal workers' pneumoconiosis in Turkey. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 2008. 16 (3): p. 232-237.
21. Demircigil, G.C., et al., Increased micronucleus frequencies in surrogate and target cells from workers exposed to crystalline silica-containing dust. *Mutagenesis*, 2010. 25(2): p. 163-9.
22. Fan, F., Lei, Y., & Li, L. (2019). Health damage assessment of particulate matter pollution in Jing-Jin-Ji region of China. *Environmental Science and Pollution Research*, 26, 7883-7895.
23. Cortes-Ramirez, J., Naish, S., Sly, P. D., & Jagals, P. (2018). Mortality and morbidity in populations in the vicinity of coal mining: a systematic review. *BMC Public Health*, 18(1), 1-17.
24. Cortes-Ramirez, J., Wraith, D., Sly, P. D., & Jagals, P. (2022). Mapping the morbidity risk associated with coal mining in Queensland, Australia. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(3), 1206.

Pensar más en apnea obstructiva del sueño, un necesario recordatorio para la atención primaria

We should think more about obstructive sleep apnea, a necessary reminder for primary care

Dr. Carlos Andrés Jaramillo Pérez

Médico, IDIME IPS S.A.
Cartagena, Bolívar, Colombia

Dr. Andrea Marcela Blanco Pertuz

Médico, IDIME IPS S.A.
Sincelejo, Sucre, Colombia

Dr. Andrea Carolina Castillo Pérez

Médico, Universidad del Sinú, Seccional Cartagena
Cartagena, Bolívar, Colombia

e-mail: carlosjaramillo_15@hotmail.com

Resumen: La apnea obstructiva del sueño (AOS) se define como una afección causada por episodios recurrentes de colapso, sea parcial o completo, de las vías respiratorias superiores durante el sueño, asociado con la interrupción del mismo, lo que conlleva a reducción y/o ausencia del flujo de aire, por al menos 10 segundos, y que se relaciona con excitación cortical o una caída en la saturación de oxígeno en sangre(1,2). De acuerdo al consenso internacional sobre apnea obstructiva del sueño, en el año 2021, se reintroduce el término “obstructivo” pues describe de manera oportuna el causal de la enfermedad, y a su vez, logra un diferencial claro con la apnea central del sueño. También, se elimina el término “hipopnea” y la denominación de “síndrome”(3). Se considera AOS cuando se cumple uno de los siguientes:

- * La presencia de un índice de apneas-hipopneas (IAH) mayor o igual a 15/H, predominantemente obstructivas.
- * La presencia de un IAH mayor o igual a 5/H acompañado de uno o más de los siguientes factores:
 1. Excesiva somnolencia durante el día
 2. Sueño no reparador
 3. Cansancio excesivo y/o deterioro de la calidad de vida relacionada con el sueño, no justificables por otras causas(3-5).

Palabras Clave: Apnea obstructiva; sueño; atención primaria.

Abstract: Obstructive sleep apnea (OSA) is defined as a condition caused by recurrent episodes of partial or complete collapse of the upper airway during sleep, associated with sleep interruption, leading to a reduction and/or absence of airflow for at least 10 seconds, and related to cortical excitation or a drop in blood oxygen saturation(1,2). According to the international consensus on obstructive sleep apnea, in 2021, the term “obstructive” was reintroduced because it opportunistically describes the cause of the disease, and in turn, establishes a clear differentiation from central sleep apnea. Also, the term “hypopnea” and the name “syndrome” were eliminated(3). OSA is considered when one of the following is met:

- * The presence of an apnea-hypopnea index (AHI) greater than or equal to 15/H, predominantly obstructive.
- * The presence of an AHI greater than or equal to 5/H accompanied by one or more of the following factors:
 1. Excessive daytime sleepiness
 2. Unrefreshing sleep
 3. Excessive fatigue and/or impaired sleep-related quality of life, not explained by other causes (3-5)

Keywords: Obstructive apnea; sleep; primary care

Historia

Es importante el reconocimiento y diagnóstico oportuno de esta enfermedad, debido a su prevalencia en pacientes con hipertensión arterial, hipertensión arterial resistente(6), en pacientes con fibrilación auricular(7), en pacientes con eventos cerebrovasculares(8) e inclusive en pacientes con trastornos metabólicos como la diabetes mellitus tipo 2(9).

En la década de 1960 se describe por primera vez el cuadro de apnea obstructiva del sueño por Gastaut et al.(10,11), describiéndola en pacientes con obesidad como “una obstrucción intermitente de las vías respiratorias con despertares frecuentes”. Sin embargo, cuadros similares se reportaron muchos años antes sin lograr esta definición.

Entre los años 1850 y 1870 se describieron en medios británicos algunos casos sobre apneas obstructivas descritas como “contracciones infructuosas de los músculos inspiratorios y espiratorios con cianosis asociada durante el sueño”, así como casos de sujetos con obesidad con somnolencia diurna (12). A su vez, a mediados de siglo XIX, fue reportada una denominada “respiración periódica” en pacientes con insuficiencia cardíaca(10).

En la década de 1950 se logró determinar un estrecha relación entre los pacientes con obesidad y las afecciones de la respiración; se logró describir una retención de CO₂ en pacientes con obesidad y somnolencia diurna sin una patología pulmonar subyacente o significativa(13), sin embargo, hasta la fecha, aún no se hacía relación de los cuadros encontrados con trastornos del sueño. Para resaltar, se atribuyó la somnolencia diurna de estos pacientes a un envenenamiento por CO₂(10).

A principios de la década de 1960, se describen los efectos del sueño sobre la ventilación y sus repercusiones en la salud, en los estudios de Bulow(14), los cuales, junto con lo presentado por Gastaut, establecieron por primera vez los vínculos estrechos entre la obesidad, el sueño fragmentado, la somnolencia diurna y la obstrucción de las vías respiratorias.

En la década de 1990, se describe un aumento en las cifras tensionales diurnas relacionado a simulación de AOS en roedores, con la implementación de hipoxia cíclica, lo que dio inicio a la evaluación de complicaciones cardiovasculares a largo plazo(15).

Epidemiología

En el año 2018 se reporta el “Jackson Heart Sleep Study” que describe la prevalencia de la AOS en población afroamericana, y en el cual, se estudió una muestra total de 852 pacientes, en donde el promedio de edad fue de 63.1 años, y cuya población fue en su mayoría femenina (66.0%). Este estudio determinó una prevalencia de AOS en la población estudiada de 53.6%, mostrando un incremento de la misma en relación al aumento del IMC. La población masculina tuvo un 12% más de incidencia en comparación con la población femenina. Se determinó que la edad, el género masculino, el aumento en la circunferencia del cuello, un mayor IMC e historia de ronquidos se asociaron de manera independiente a un aumento en la probabilidad de AOS(16).

En el año 2012 se publica el “Winsconsin Sleep Cohort Study” en donde se estudió una muestra total de 1.520

pacientes, en el lapso comprendido entre 1988 y 2011, de los cuales, la gran mayoría fueron población blanca no hispana, con división entre población masculina y femenina de 55.1% y 44.9% respectivamente; se estudiaron pacientes con edades comprendidas entre los 30 y 70 años, siendo el 62.3% de la población, mayor de 50 años. Como resultado, se evidenció que el 17.4% de las mujeres y el 33.9% de los hombres estudiados, cursaron con, al menos, AOS leve, y que, el 5.6% de las mujeres y el 13% de los hombres de la población estudiada, tuvieron AOS de moderada a severa. Se determinó que la prevalencia de AOS en población masculina era del 10% en las edades comprendidas entre los 30 y los 49 años, y del 17% entre los 50 y 70 años; a su vez, en la población femenina, la prevalencia fue del 3% en pacientes menores de 50 años, y de un 9% en pacientes que superaban esta edad. También se demostró que, indistintamente del género y del grupo de edad, se aumentó el porcentaje de casos en los pacientes cuyo IMC era superior a 25(17).

De acuerdo al estudio Platino(18), la prevalencia de ronquido estuvo por encima del 50% en diversas zonas de Latinoamérica, tales como Venezuela, Uruguay, México entre otros, con mayor predominio en hombres, pero sin diferencias entre géneros. Con respecto a la AOS, se encontró una alta prevalencia en ciudades como Santiago de Chile y México D.F. y una menor cantidad en Montevideo y Caracas. En el estudio también se encontró una asociación directa de AOS con el género masculino, obesidad y consumo de tabaco y alcohol. En Sao Paulo, se describió en un estudio polisomnográfico una prevalencia de 16.9% en población que iba desde los 20 años hasta los 80(19).

En Colombia, no se tienen datos exactos con respecto a la epidemiología de la AOS, sin embargo, se estima que es probable que entre el 4 y 6% de la población nacional curse con este padecimiento(20).

La Asociación Americana de Apnea del sueño, refiere que alrededor de 12 millones de pacientes padecen AOS y que, en 10 millones, no se ha realizado un diagnóstico de manera segura(21,22).

Situación de la Apnea del Sueño en Colombia

Si bien es cierto, como se mencionó previamente en este documento, Colombia no cuenta hasta la fecha con datos epidemiológicos exactos sobre la prevalencia de AOS en la nación, es de recalcar su prevalencia entre el 4 y 6% de la población. Recientemente, en junio de 2023 se pu-

blica en la revista médica de la Universidad de Antioquia, por parte de Bottia-Córdoba et al., una revisión de los datos de ministerio de salud en donde se describe que en el periodo comprendido entre 2017 y 2021, se realizó diagnóstico de AOS a 363.204 pacientes, siendo la mayoría, de acuerdo a lo reportado, de género femenino (50.5%), reportándose a su vez que el 69% fueron individuos mayores de 50 años, y hallando como comorbilidades principales obesidad, hipertensión arterial y diabetes mellitus, sin embargo, se reporta una prevalencia menor que la estimada, dejando en evidencia un probable sub-diagnóstico (23).

En el año 2013, Polanía et al., realizan una validación del cuestionario de Berlín en Colombia, evaluando a individuos que acudieron a centros de sueño en la ciudad de Bogotá y estudiantes universitarios; allí, describen una sensibilidad del 87%, una especificidad del 70%, un valor predictivo positivo del 98% y un valor predictivo negativo del 21%, concluyendo así que el cuestionario se adapta a las condiciones de vida de la población adulta en Colombia, y que por lo tanto es confiable para realizar sospecha diagnóstica de AOS(24).

En un estudio publicado en el 2016, en donde se buscaba determinar la prevalencia de trastornos del sueño en adultos en Colombia, y que se desarrolló en áreas urbanas de Bogotá, Bucaramanga y Santa Marta, la prevalencia global ponderada de alto riesgo de AOS, según el cuestionario de Berlín, fue del 19%. Se describe también, que el 68.8% de la población refería una adecuada calidad de sueño, sin embargo, reportan un historial de ronquidos en el 45% de esta misma población (25), siguiendo de la mano lo reportado por Diaz-Cabezas et al. en el 2009, estudio realizado en Caldas(26). En la ciudad de Cali, Valle del Cauca, se evaluaron 309 pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial crónica, reportándose un 67% de frecuencia de AOS, con una mayor prevalencia en hombres y en pacientes con un IMC mayor(19,27).

En la ciudad de Villavicencio, se realizó en el año 2017, una investigación que buscaba determinar la prevalencia de síntomas y factores asociados al riesgo de AOS en población con edades comprendidas entre los 18 y los 60 años, y en la misma, se describió una asociación entre el riesgo de AOS y el aumento de la edad(28), así como lo reportado por Ruiz et al.(25).

En el estudio realizado por Ruíz et al., la prevalencia ponderada de alto riesgo para AOS fue mayor en hombres, consistente con lo reportado a nivel internacional, sin

embargo, los síntomas de alteraciones del sueño, fueron más frecuentemente reportado por pacientes de género femenino(25).

En el año 2015, en un estudio descriptivo de corte transversal realizado en la ciudad de Pereira, se describe una caracterización clínica de pacientes adultos con apnea del sueño, en donde se reporta que el promedio de edad era de 51,2 años, predominio del género masculino. El valor promedio de la escala de Epworth fue 10 y el IAH promedio fue de 48. Se reportó a su vez, la presencia de hipertensión arterial, dislipidemia, hipotiroidismo y diabetes mellitus como las comorbilidades más frecuentemente asociadas, así como el hallazgo de mallampati clase 2 como la alteración de la vía aérea más frecuente(29)

En el país, se ha reportado, concordante con datos internacionales, la prevalencia de AOS asociada a diversas enfermedades cardiometabólicas. En el año 2012, se describe por Ruiz Morales et al., la prevalencia de obesidad y síndrome metabólico en paciente con AOS en el Hospital San Ignacio, en la ciudad de Bogotá, evaluando una población de 215 individuos. Se reportó una alta coexistencia entre el síndrome metabólico, la AOS y la hipertensión arterial crónica(30). A su vez, Vargas-Ramirez et al., reportan en el año 2018, una relación directa entre un grupo de pacientes con falla cardíaca descompensada y la presencia de AOS, en su gran mayoría, severa en la ciudad de Bogotá(31).

En el 2018 se describe en la revista de la Pontificia Universidad Javeriana una publicación que se enfoca en la calidad de vida de los pacientes con AOS, explorando las complicaciones que puede tener este cuadro en la vida diaria y cotidiana de los pacientes que la padecen; reportan que en Colombia, no exista ninguna escala validada que realiza una evaluación sobre la calidad de vida del paciente que convive con AOS, pero mencionan la presencia de la "Sleep Apnea Quality of Lifeindex", refiriéndola como la escala más apropiada para la evaluación de la calidad de vida de estos pacientes, que ha sido validada para el idioma español, pero que aun, en el país no se implementa(32).

En cuanto al manejo, se ha logrado innovación y buenos resultados en cuando al manejo quirúrgico del cuadro, en 2023 se publica en ACORL (Acta Colombiana de Otorrinolaringología) un estudio observacional descriptivo en donde se buscaba describir las características clínicas y demográficas, y los cambios en la somnolencia diurna

excesiva, en el IAH y en la saturación de oxígeno de los pacientes con AOS manejados quirúrgicamente, encontrando que en el 100% de los pacientes se presentó una disminución de la somnolencia diurna, respecto al valor pre operatorio, reportando entonces que el abordaje quirúrgico en la vía aérea superior es segura, pero que no todos los pacientes son candidatos a intervención quirúrgica(33).

Conclusiones

Es necesaria la exploración y análisis de más datos a nivel nacional, para lograr así una unificación y determinar la prevalencia de esta condición en los habitantes del país. Es importante destacar la presencia de esta condición en muchos pacientes con enfermedades cardiometabólicas, por lo que, como primera medida, desde la atención primaria se debería realizar una profundización en la sospecha clínica y un adecuado abordaje diagnóstico para captarla y hacer un tratamiento oportuno a tiempo.

Bibliografías

1. Rundo JV. Obstructive sleep apnea basics. *Cleve Clin J Med*. 1 de septiembre de 2019;86(9 suppl 1):2-9.
2. Gottlieb DJ, Punjabi NM. Diagnosis and Management of Obstructive Sleep Apnea: A Review. *JAMA*. 14 de abril de 2020;323(14):1389.
3. Mediano O, González Mangado N, Montserrat JM, Alonso-Álvarez ML, Almendros I, Alonso-Fernández A, et al. Documento internacional de consenso sobre apnea obstructiva del sueño. *Arch Bronconeumol*. enero de 2022;58(1):52-68.
4. Parejo-Gallardo KJ. Definición del síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS). *Rev Fac Med*. 2 de agosto de 2017;65(1Sup):9-10.
5. Racineux JL. [Epidemiological definition of obstructive sleep apnea syndrome]. *Rev Neurol (Paris)*. noviembre de 2003;159(11 Suppl):6S88-90.
6. Muxfeldt ES, Margallo VS, Guimarães GM, Salles GF. Prevalence and Associated Factors of Obstructive Sleep Apnea in Patients with Resistant Hypertension. *Am J Hypertens*. 1 de agosto de 2014;27(8):1069-78.
7. Abumumar AM, Dorian P, Newman D, Shapiro CM. The prevalence of obstructive sleep apnea in patients with atrial fibrillation. *Clin Cardiol*. 10 de mayo de 2018;41(5):601-7.
8. Seiler A, Camilo M, Korostovtseva L, Haynes AG, Brill AK, Horvath T, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing after stroke and TIA: A meta-analysis. *Neurology*. 12 de febrero de 2019;92(7):e648-54.
9. Foster GD, Sanders MH, Millman R, Zammit G, Borradaile KE, Newman AB, et al. Obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. junio de 2009;32(6):1017-9.
10. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of Sleep Apnea. *Physiol Rev*. enero de 2010;90(1):47-112.
11. Gastaut H, Tassinari CA, Duron B. [Polygraphic study of diurnal and nocturnal (hypnic and respiratory) episodic manifestations of Pickwick syndrome]. *Rev Neurol (Paris)*. junio de 1965;112(6):568-79.
12. The Posthumous Papers of the Pickwick Club-Charles Dickens-Google Libros [Internet]. [citado 25 de julio de 2023]. Disponible en: https://books.google.com.co/books?hl=es&lr=&id=HuVGAAAAYAAJ&oi=fnd&pg=PA7&ots=dLV5psGW2i&sig=B36kqWPOF1YNMYGjiQ2acPW2wuk&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false
13. Bickelmann AG, Burwell CS, Robin ED, Whaley RD. Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation; a Pickwickian syndrome. *Am J Med*. noviembre de 1956;21(5):811-8.
14. Bulow K. Respiration and wakefulness in man. *Acta Physiol Scand Suppl*. 1963;209:1-110.
15. Repetitive, episodic hypoxia causes diurnal elevation of blood pressure in rats - PubMed [Internet]. [citado 25 de julio de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1592450/>
16. Johnson DA, Guo N, Rueschman M, Wang R, Wilson JG, Redline S. Prevalence and correlates of obstructive sleep apnea among African Americans: the Jackson Heart Sleep Study. *Sleep* [Internet]. 1 de octubre de 2018 [citado 23 de julio de 2023];41(10). Disponible en: <https://academic.oup.com/sleep/article/doi/10.1093/sleep/zsy154/5090670>
17. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased Prevalence of Sleep-Disordered Breathing in

Adults. Am J Epidemiol. 1 de mayo de 2013;177(9):1006-14.

18. Menezes AMB, Perez-Padilla R, Jardim JB, Muiño A, Lopez MV, Valdivia G, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. The Lancet. 26 de noviembre de 2005;366(9500):1875-81.

19. Hidalgo-Martínez P, Lobelo R. Epidemiología mundial, latinoamericana y colombiana y mortalidad del síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS). Rev Fac Med. 2 de agosto de 2017;65(1Sup):17-20.

20. Escobar Córdoba F, Liendo C. Trastornos respiratorios del sueño y alteraciones cardiovasculares. 2012 [citado 23 de julio de 2023]; Disponible en: <https://repositorio.unal.edu.co/handle/unal/41803>

21. Strohl KP, Brown DB, Collop N, George C, Grunstein R, Han F, et al. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: Sleep Apnea, Sleepiness, and Driving Risk in Noncommercial Drivers. An Update of a 1994 Statement. Am J Respir Crit Care Med. 1 de junio de 2013;187(11):1259-66.

22. Franklin KA, Lindberg E. Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population—a review on the epidemiology of sleep apnea. J Thorac Dis. agosto de 2015;7(8):1311-22.

23. Bottia S, Barrios-Bermúdez H, Rosselli D. Prevalencia de apnea de sueño en Colombia: un análisis de las bases de datos del Ministerio de Salud. Iatreia [Internet]. 2021 [citado 27 de julio de 2023]; Disponible en: <https://revistas.udea.edu.co/index.php/iatreia/article/view/351336>

24. Polanía-Dussan IG, Escobar-Córdoba F, Eslava-Schmalbach J, Netzer NC. Validación colombiana del cuestionario de Berlín. Rev Fac Med. septiembre de 2013;61(3):231-8.

25. Ruiz A, Sepúlveda MAR, Martínez PH, Muñoz MC, Mendoza LO, Centanaro OPP, et al. Prevalence of sleep complaints in Colombia at different altitudes. Sleep Sci. 2016;9(2):100-5.

26. Estudio de trastornos de sueño en Caldas, Colombia (SUECA) [Internet]. [citado 23 de julio de 2023]. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0120-24482009000200003&script=sci_abstract&lng=es

27. Gonzalez Hernandez LM, Castaño Castrillón JJ, Herrera Garcia V, Jimenez AM, Lentijo Hoyos P, Sierra Ramirez A, et al. Relación entre hipertensión arterial sistémica y síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño y sus factores de riesgo asociados, en población hipertensa de un centro médico. Cali (Colombia) 2008. Arch Med Manizales. 30 de diciembre de 2008;8(2):89-97.

28. Barahona Martínez ÁD, Moreno Guevara KA, Piñeros Cardona LL, Vásquez Grajales YS, Vergara Fuentes JT. Prevalencia de síntomas, signos y factores asociados al riesgo de SAHOS en adultos de 18 a 60 años de Villavicencio-Colombia. 5 de diciembre de 2018 [citado 27 de julio de 2023]; Disponible en: <http://hdl.handle.net/20.500.12494/6256>

29. Moreno A, Echeverry JE, Moreno GA. Caracterización de pacientes adultos con diagnóstico de apnea del sueño en una clínica de sueño en la ciudad de Pereira (Colombia). Rev Colomb Psiquiatr. octubre de 2015;44(4):206-12.

30. Prevalencia de síndrome metabólico y obesidad en pacientes con síndrome de apnea hipopnea del sueño (SAHOS) en el Hospital Universitario San Ignacio | Revista Colombiana de Neumología [Internet]. [citado 27 de julio de 2023]. Disponible en: <https://revistas.asoneumocito.org/index.php/rcneumologia/article/view/200>

31. Vargas-Ramirez L, Gonzalez-Garcia M, Franco-Reyes C, Bazurto-Zapata MA. Severe sleep apnea, Cheyne-Stokes respiration and desaturation in patients with decompensated heart failure at high altitude. Sleep Sci. 2018;11(3):146-51.

32. Calidad de vida con el síndrome de apnea-hipoapnea del sueño. [citado 27 de julio de 2023]; Disponible en: [https://revistas.javeriana.edu.co/files-articulos/UMED/59-2%20\(2018-II\)/231054933004/](https://revistas.javeriana.edu.co/files-articulos/UMED/59-2%20(2018-II)/231054933004/)

33. Henríquez JMB, Penagos JXV, Ortiz KAG. Características clínicas y demográficas de los pacientes con apnea obstructiva de sueño manejados quirúrgicamente en el servicio de otorrinolaringología del Hospital Militar Central entre los años 2016-2020. ACTA Otorrinolaringol Cir CABEZA CUELLO. 14 de julio de 2023;51(2):129-35.

Diagnóstico prenatal de toxoplasmosis congénita: reporte de un caso

Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis: a case report

Dr. Humberto Manuel González Calderín

Médico, Pediatra, Docente Universidad del Sinú -Elías Bechara Zainúm-
Miembro correspondiente de la Academia Nacional de Medicina

Dra. María del Carmen Castillo Montalvo

Residente II de Pediatría, Universidad del Sinú -Elías Bechara Zainúm-
Montería, Colombia

e-mail:hgonzalezcal@gmail.com

Resumen

Se presenta el caso de un recién nacido (RN), hijo de una madre de 26 años, G3, C1, A1, con embarazo de 39 semanas, pobremente controlado, cuya serología para toxoplasma IgG e IgM fue positiva a las 33 semanas de gestación, con una ecografía del último trimestre que reveló calcificaciones cerebrales y ventriculomegalia fetal. El examen físico del neonato fue normal, pero las ayudas diagnósticas informaron: IgG e IgM positivas para toxoplasma, mientras que la tomografía simple de cráneo reveló múltiples calcificaciones cerebrales parenquimatosas, y ventriculomegalia derecha.

Palabras clave: *Toxoplasma gondii*, toxoplasmosis congénita, calcificaciones cerebrales, serología, retinopatía.

Abstract

We present the case of a newborn (NB), son of a 26-year-old mother, G3, C1, A1, with a 39-week pregnancy, poorly controlled, whose serology for toxoplasma IgG and IgM was positive at 33 weeks of gestation, with a last trimester ultrasound revealing brain calcifications and fetal ventriculomegaly. The physical examination of the neonate was normal, but the diagnostic aids reported: positive IgG and IgM for toxoplasma, while the simple tomography of the skull revealed multiple parenchymal brain calcifications, and right ventriculomegaly.

Keywords: *Toxoplasma gondii*, congenital toxoplasmosis, brain calcifications, serology, retinopathy

Introducción

La infección causada por el parásito *Toxoplasma gondii* suele ser benigna en los huéspedes inmunocompetentes, pero en los inmunocomprometidos y en la infección congénita puede dar formas graves. Durante la toxoplasmosis primaria de una gestante existe la posibilidad de transmisión materno-fetal y resultar en una toxoplasmosis congénita, asintomática en la mayoría de los casos, o con compromiso multisistémico y con graves lesiones neurológicas y oculares, las cuales se pueden manifestar en el feto, en el recién nacido (RN) y hasta en etapas posteriores de la vida. Existen medidas preventivas, pruebas diagnósticas e intervenciones prenatales que eventualmente podrían disminuir la transmisión vertical y la incidencia de formas severas de la infección neonatal, como también hay tratamiento posnatal con posibilidad de mitigar las complicaciones a largo plazo o de prevenir reaparición de nuevas lesiones.

Descripción del caso

Datos maternos:

Madre de 26 años, residente y procedente de zona rural del municipio de Arboletes, en el departamento de Antioquia, Colombia, G3, C1, A1, con embarazo de 39 semanas según ecografía del segundo trimestre y con

pobre control prenatal. Grupo sanguíneo B, RH positivo; serologías para VIH y sífilis negativas; a las 33 semanas de gestación le encuentran una serología para toxoplasma IgG e IgM positivas, por lo que recibió tratamiento con espiramicina por tiempo no determinado; no se conocieron más exámenes previos de laboratorio. En el último mes del embarazo, una ecografía informó calcificaciones cerebrales y ventriculomegalia fetal.

Información del paciente:

Es un RN que se obtuvo por cesárea debido a cesárea anterior, de 39 semanas de edad gestacional según el método de Capurro, de sexo masculino, con peso de 2.860 gr, talla de 48 cm, perímetro cefálico de 33 cm y perímetro torácico de 33 cm. El APGAR fue normal, la adaptación neonatal no tuvo problemas y al examen físico se halló la fontanela anterior permeable, con 3 cm. de diámetro, suturas craneales móviles, sin lesiones en piel, abdomen depresible, con hepatomegalia de 3 cm. por debajo del reborde costal derecho, sin estigmas de infección congénita. Recibió profilaxis con vitamina K, terramicina ungüento (ocular) y vacunas de BCG y HVB. Se hospitalizó y se le solicitaron ayudas diagnósticas por la sospecha de toxoplasmosis congénita. Los exámenes

informaron: hemograma sin trombocitopenia ni alteración de las otras líneas celulares; aspartato aminotransferasa (GOT): 112.92 U/L (0-40 U/L), alanino aminotransferasa (GPT): 39.62 U/L (0-41 U/L), bilirrubina total: 2,8 mg/dl, directa de 0,99 mg/dl e indirecta de 1,81 mg/dl; líquido ceforraquídeo con proteínas de 160 mg/dl, glucosa de 33 mg/dl, leucocitos 76/mm³, polimorfonucleares 68%, mononucleares 32%, sin bacterias al Gram, y cultivo negativo para gérmenes piógenos. La serología para toxoplasma IgG e IgM informó 415 UI/ml (normal de 7.5 a 10 UI/ml) y 29,84 COI (normal de 0.81 a 1.0 COI), respectivamente; la TAC simple de cráneo mostró múltiples calcificaciones cerebrales parenquimatosas y ventriculomegalia derecha (ver Figura 1). El examen ocular realizado

por oftalmología describió normales la pupila, la córnea, el iris, el cristalino y el fondo de ojo. Con base en los hallazgos de la historia y de los paraclínicos, se confirmó el diagnóstico presuntivo de toxoplasmosis congénita. Teniendo en cuenta las dificultades para la consecución de pirimetamina y sulfadiazina, según uno de los esquemas sugeridos en la guía de la Academia Americana de Pediatría¹, fue posible iniciar tratamiento con pirimetamina y sulfadoxina (tabletas con 25 mg de pirimetamina y sulfadoxina 500 mg), administrando la sulfa a la dosis de 25 mg/kg cada 8 días, más ácido fólico: 10 mg. tres veces a la semana, durante un año. Al niño se le dio salida a los 12 días de vida, asintomático y con examen físico normal, incluyendo un estado clínico neurológico indemne.

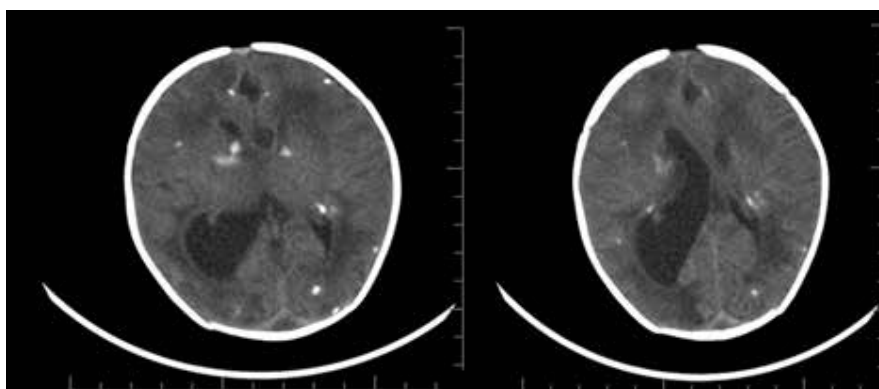


Figura 1: TAC simple de cráneo donde se observan múltiples calcificaciones cerebrales intraparenquimatosas, y ventriculomegalia derecha

Discusión

Toxoplasma gondii es un parásito intracelular obligado que existe en tres formas: el esporozoito (dentro de oocistos esporulados), que se excreta solo en las heces de los gatos; el taquizoito (una forma que se divide rápidamente en la fase aguda de la infección), y el bradizoito (de crecimiento lento observado dentro de los quistes tisulares). Las personas lo adquieren al ingerir bradizoitos contenidos en productos cárnicos crudos o poco cocidos, y esporozoitos presentes en elementos o agua contaminados por las heces de los gatos². Después de infectarse, la mayoría de los humanos inmunocompetentes limitan la propagación del germen y el daño tisular asociado, manteniendo el parásito en su forma latente en el tejido neural y muscular (infección latente) durante la vida del hospedero³. En pacientes inmunodeprimidos el microbio puede reactivarse y causar la enfermedad. Cuando una embarazada adquiere una infección primaria por toxoplasma, la parasitemia permite su transmisión al feto, dando lugar a la toxoplasmosis congénita. Si la infección materna ocurre a mayor edad gestacional, la frecuencia de transmisión aumenta, pero si sucede en etapas tempranas, la presencia de secuelas graves

en los hijos afectados se incrementa. Así las cosas, el compromiso fetal resulta de la transmisión transplacentaria de taquizoitos durante la fase de parasitemia días después de una primoinfección gestacional³ y antes del desarrollo de una respuesta serológica por parte de la madre. Los taquizoitos invaden las células del feto, especialmente del cerebro y los músculos, donde se forman quistes tisulares dentro de la primera semana de la infección, según lo hallado en modelos animales inmunocompetentes⁴, evento cuyo tiempo se desconoce en un feto inmunológicamente inmaduro. La etapa de transición de la fase de taquizoito, responsable de la destrucción del tejido cerebral fetal, a la de bradizoito latente contenida en los quistes, parece crucial para el tratamiento, puesto que la mayoría de las drogas no son quisticidas. Este período se ha considerado la ventana de oportunidad, donde la administración de fármacos en la embarazada infectada pudiera prevenir o reducir el daño neurológico fetal⁵.

El diagnóstico prenatal de la toxoplasmosis congénita incluye el estudio serológico, la PCR y la ecografía fetal. El tamizaje serológico se realiza en los países de acuerdo

con la epidemiología local⁶; la seroprevalencia en mujeres en edad fértil es variable: Brasil (77%), Colombia (47-77%), Francia (44%) y USA-Europa occidental (11-50%)⁷. La interpretación de los resultados positivos que se obtienen en la gestante no es simple, puesto que hay que determinar si la infección ocurrió antes o durante el embarazo. Usualmente, los anticuerpos IgM (Acs IgM) aparecen dos semanas después de la infección, y pueden persistir durante años, mientras que los anticuerpos IgG (Acs IgG) alcanzan su punto máximo de seis a ocho semanas después de la infección y, luego, disminuyen durante los dos años siguientes, pero siguen siendo positivos⁸. El diagnóstico de toxoplasmosis primaria se hace con cierta confianza cuando se documenta la seroconversión tanto de IgM como de IgG en pruebas seriadas cada mes, dando la posibilidad de iniciar tratamiento en la ventana de oportunidad y, tal vez, de prevenir o reducir el daño fetal. Se recomienda realizar como método de laboratorio la IgG por Elysa y la IgM automatizada. Lo más frecuente es que se demuestren Acs IgM e IgG positivos en la primera visita prenatal, lo cual es un evento que sólo representa la probabilidad del 1% al 3% de que ocurra una infección después de la concepción, y tampoco nos da la oportunidad de determinar cuándo ocurrió la infección⁸. Para establecer si los Acs IgM e IgG positivos reflejan una infección reciente o crónica, o un resultado falso positivo, se deben obtener pruebas de avidéz si ocurre antes de las 16 semanas de gestación; la avidéz alta de IgG indica infección crónica (> 4 meses de edad) y la avidéz baja señala infección reciente; sin embargo, esta puede persistir durante años en algunas mujeres⁹. La utilidad de un título creciente de IgG para el diagnóstico de infección aguda no se ha evaluado adecuadamente, ya que está ligada a errores por la falta de reproducibilidad en los laboratorios. Si la positividad de IgG e IgM se detecta después del cuarto mes del embarazo, se sugiere solicitar IgA, la cual tiene una duración en la respuesta parecida a la IgM, pero hasta en el 10% de los casos es negativa. Ante un diagnóstico serológico

de toxoplasmosis gestacional, se recomienda dar espiramicina hasta el momento del parto.

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se solicita en el líquido amniótico (LA) a las 18 semanas de gestación ante una infección recientemente sospechada o confirmada para diagnosticar el compromiso fetal; si es positiva se le debe adicionar al tratamiento inicial con espiramicina, pirimetamina y sulfadiazina; además, se indica en el humor acuoso y en el LCR de pacientes VIH positivos con compromiso neurológico. Durante todo el embarazo, la PCR tiene una sensibilidad del 83% (IC del 95 %: 0,77-0,88) y una especificidad del 98% (IC del 95 %: 0,97-0,99); sin embargo, la sensibilidad parece aumentar después del primer trimestre: 57%, 88% y 76% en el primero, segundo y tercer trimestre, respectivamente. Adicionalmente, el rendimiento diagnóstico parece mejorar cuando la prueba se realiza durante las primeras 5 semanas después de la seroconversión materna¹⁰.

La ecografía prenatal puede ser útil para proporcionar información para el diagnóstico y el pronóstico; entre las imágenes usuales se encuentran: calcificaciones y densidades intracraneales (signos de mal pronóstico), hidrocefalia, intestino ecogénico, hepatoesplenomegalia, calcificaciones y densidades intrahepáticas, poliserositis, hidropesía y muerte fetal, y densidades placentarias y/o aumento del grosor¹¹.

En general, cuando se sospecha la infección materna antes de la semana 18 de gestación, se inicia espiramicina hasta obtener la PCR y la ecografía; una vez confirmada la infección fetal, se adiciona pirimetamina-sulfadiazina y ácido fólico (ver Tabla 1). No hay datos que demuestren la eficacia del tratamiento de la gestante en reducir la transmisión al feto y la enfermedad en el lactante; sin embargo, parece disminuir la incidencia de secuelas neurológicas graves y de muerte postnatal¹².

TRATAMIENTO DE LA TOXOPLASMOSIS GESTACIONAL	
Opción 1	Pirimetamina 50 mg/día vía oral en una o dividido dos dosis y Sulfadiazina 3 g/día vía oral dividida en dos o tres dosis, tres veces semanas, alternando con tres semanas de Espiramicina 1 g por vía oral tres veces al día hasta el parto. Ácido fólico 10 a 25 mg/día vía oral hasta final del embarazo.
Opción 1	Pirimetamina 25 mg vía oral una vez al día y sulfadiazina 4 g/día vía oral, en dos a cuatro dosis de forma continua hasta el término del embarazo. Ácido fólico 10 a 25 mg/día vía oral hasta final del embarazo.

Tabla 1: Dos esquemas de tratamiento recomendados para la toxoplasmosis gestacional.

En el caso nuestro, derivado de un pobre control prenatal, a la madre sólo le realizaron una serología para toxoplasma a las 33 semanas de gestación y la ecografía

en el último trimestre, cuando empezó la espiramicina, circunstancia que no dio chance para haber realizado algún tipo de intervención oportuna en aras de disminuir el

impacto de la infección en el RN.

La toxoplasmosis congénita es un importante problema de salud pública en Colombia y otros países de América del Sur. En diferentes regiones de Colombia hallaron entre 0,5% y 2,8% de mujeres con una infección primaria durante el embarazo, y una tasa de infección congénita de 1:1.000 RNV (tasa mundial: 0.01 a 0.1/1000 RNV), una mortalidad del 25% en los no tratados y una estimación de más de 500 niños infectados anualmente. Además, en el país, de acuerdo con la precipitación atmosférica anual, la frecuencia de toxoplasmosis congénita varía entre los territorios: con precipitación baja (48 - 806 mm³ /año), de 0,5% a 0,7% de los RN, y con precipitaciones elevadas (3.840 - 2.500 mm³ /año), de 3% - 6% de los RN, un fenómeno explicado por la mayor supervivencia de los ooquistes esporulados de *T. gondii* en suelos con alta humedad¹³.

Usualmente, del 70% al 90% de los lactantes infectados son asintomáticos al nacer, y de estos, a través del LCR, el examen oftalmológico y las imágenes del SNC, se encuentran 40% de anomalías retinianas o del SNC. La triada clásica de coriorretinitis, hidrocefalia y calcificaciones intracraneales se presentan en menos del 10% de los casos. La expresión clínica más frecuente comprende ictericia, convulsiones, anemia, hepatoesplenomegalia y trombocitopenia; la presentación severa revela infección gestacional temprana y la que sucede en el último trimestre del embarazo usualmente es subclínica. El 97.4% de los pacientes sintomáticos no tratados desarrollan manifestaciones generalizadas y neurológicas: discapacidad intelectual (93%), convulsiones (81%), espasticidad/parálisis (70%), daño visual grave (60%), hidrocefalia o microcefalia (33%), sordera (15%) y mortalidad (12%). Los que tienen infección subclínica no tratada pueden terminar con defectos cognitivos, motores, auditivos y visuales difíciles de predecir, pero se han encontrado se-

cuelas severas y nuevas lesiones de coriorretinitis hasta en el 90%^{14,15}. El diagnóstico postnatal debe incluir la presencia de IgM o IgA anti *T. gondii* específicas después del décimo día de vida, prueba de Western blot, la persistencia de anticuerpos IgG anti-toxoplasma más allá del año, las imágenes de calcificaciones intracerebrales e hidrocefalia, y otros laboratorios complementarios¹³. En América del Sur las madres tienen un mayor riesgo de transmisión y los niños infectados son más sintomáticos y presentan formas más severas respecto a los casos en Europa. La mayor gravedad clínica de la toxoplasmosis humana en América del Sur se correlaciona con cepas que poseen genotipos virulentos de proteínas ROP (tipo cinasa-serina-treonina) que interactúan con rasgos genéticos particulares del huésped y dan lugar a modificaciones de la respuesta inmune de las citoquinas¹⁶.

El objetivo del tratamiento de la toxoplasmosis congénita es reducir la duración y severidad de los síntomas, el daño visual permanente y el riesgo de episodios recurrentes, aunque sin una evidencia clara de su eficacia¹⁷. Se han recomendado varios esquemas farmacológicos (ver Tabla 2). A pesar de que la eficacia antiparasitaria postnatal es incierta y no hay Ensayos Clínicos Controlados (ECC) de las drogas vs placebo o sin tratamiento, la terapia se ha justificado porque disminuye las complicaciones a largo plazo y de nueva enfermedad ocular en los tratados cuando se compara con cohortes históricas de pacientes no tratados o tratados por períodos cortos¹⁸. La prednisolona 0.5 mg dos veces al día se utiliza si la proteinorraquia es >1 g/dL o si hay coriorretinitis grave, hasta cuando se reduzcan las dos situaciones. No existen ECC que demuestren el beneficio ni los efectos adversos¹⁹.

Se hace control ambulatorio con las pruebas al mes de finalizar los fármacos y seguimiento neurológico, oftalmológico y audiológico para reconocer secuelas.

TRATAMIENTO DE LA TOXOPLASMOSIS CONGÉNITA	
Opción 1	Pirimetamina 2 mg/kg (máximo 50 mg/dosis) cada 24 horas por 2 días; luego 1 mg/kg/día (máximo 25 mg/dosis) por 6 meses y se continua 1 mg/kg (máximo 25 mg/dosis) /interdiario hasta completar un año.
	Sulfadiazina 100 mg/kg/día, dividido en 2 dosis por un año.
	Ácido fólico 10 mg 3 veces/semana por un año.
Opción 2	Pirimetamina más sulfadoxina tabletas (Falcidar®, 500 mg/25 mg). Con base en la dosis de sulfadoxina, 25 mg/kg cada 8 días, más ácido fólico 10 mg tres veces a la semana por 1 año.
Opción 3	Pirimetamina 1 mg/kg/día por vía oral más clindamicina 20 mg/kg/día vía intramuscular dividido en tres dosis en la fase aguda y luego, vía oral (Dalacin®, suspensión 75 mg/5 ml) hasta los dos años.

Tabla 2. Tres esquemas de tratamiento recomendados para la toxoplasmosis congénita.

A nuestro RN el diagnóstico se le realizó con base en los antecedentes maternos, tanto serológicos como ecográficos, por la presencia de IgG e IgM anti-toxoplasma positivas, las calcificaciones intracerebrales y la ventriculomegalia halladas tomográficamente. Se inició terapia con pirimetamina, sulfadoxina y ácido fólico, como alternativa a los esquemas sugeridos, y fue dado de alta aparentemente asintomático. Hasta la fecha no conocemos la evolución, puesto que no ha transcurrido el tiempo suficiente para realizar los controles ambulatorios.

Referencias

1. Maldonado Y.A, Read J.S; Diagnosis, Treatment, and Prevention of Congenital Toxoplasmosis in the United States; Pediatrics. 2017 feb;139(2): e20163860.
2. Boyer K, Hill D, Mui E, et al. Unrecognized ingestion of Toxoplasma gondii oocysts leads to congenital toxoplasmosis and causes epidemics in North America. Clin Infect Dis 2011; 53:1081.
3. Remington JS, McLeod R, Thulliez P, Desmonts G. Toxoplasmosis. In: Infectious Disease of the Fetus and Newborn Infant, 6th ed, Remington JS, Klein J, Wilson CB, Baker CJ (Eds), Elsevier Saunders, Philadelphia 2006. p.947.
4. Lüder CG, Gross U. Toxoplasmosis: from clinics to basic science. Parasitol Today 1998; 14:43.
5. Ferguson DJ, Bowker C, Jeffery KJ, et al. Congenital toxoplasmosis: continued parasite proliferation in the fetal brain despite maternal immunological control in other tissues. Clin Infect Dis 2013; 56:204.
6. Gilbert RE, Peckham CS. Congenital toxoplasmosis in the United Kingdom: ¿to screen or not to screen? J Med Screen 2002; 9:135.
7. Gómez Marín JE, Cañón Franco WA, López Orozco N, Dubey JP; Parasit Vectors; 2014 Sep 4:7:427.
8. Gras L, Gilbert RE, Wallon M, et al. Duration of the IgM response in women acquiring Toxoplasma gondii during pregnancy: implications for clinical practice and cross-sectional incidence studies. Epidemiol Infect 2004; 132:541.
9. Lefevre Pettazzoni M, Le Cam S, Wallon M, Peyron F. Delayed maturation of immunoglobulin G avidity: implication for the diagnosis of toxoplasmosis in pregnant women. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2006; 25:687.
10. De Oliveira Azevedo CT, do Brazil PE, Guida L, López Moreira ME. Performance of Polymerase Chain Reaction Analysis of the Amniotic Fluid of Pregnant Women for Diagnosis of Congenital Toxoplasmosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One 2016; 11: e0149938.
11. Hohlfield P, MacAleese J, Capella-Pavlovski M, et al. Fetal toxoplasmosis: ultrasonographic signs. Ultrasound Obstet Gynecol 1991; 1:241.
12. SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) study group, Thibaut R, Leproust S, et al. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. Lancet 2007; 369(9556):115–22.
13. Mejía Oquendo M, Marulanda Ibarra E, and Gómez Marín J.E; Evaluation of the impact of the first evidence-based guidelines for congenital toxoplasmosis in Armenia (Quindío) Colombia: An observational retrospective analysis; The Lancet Regional Health - Americas 1 (2021) 100010.
14. Wilson CB, Remington JS, Stagno S, Reynolds DW. Development of adverse sequelae in children born with subclinical congenital Toxoplasma infection. Pediatrics 1980; 66:767.
15. Stagno S, Reynolds DW, Amos CS, et al. Auditory and visual defects resulting from symptomatic and subclinical congenital cytomegaloviral and toxoplasma infections. Pediatrics 1977; 59:669.
16. Álvarez C, De la Torre A, Vargas MM, et al; Striking divergence in Toxoplasma ROP16 nucleotide sequences from human and meat samples; J Infect Dis 2015; 211:2006-13.
17. Stanford M, See S, Jones L, Gilbert R 2003. Antibiotics for toxoplasmic retinochoroiditis. An evidence-based systematic review. Ophthalmology 110: 926-932.
18. McAuley J, Boyer KM, Patel D, et al. Early and longitudinal evaluations of treated infants and children and untreated historical patients with congenital toxoplasmosis: the Chicago Collaborative Treatment Trial. Clin Infect Dis 1994; 18:38.
19. Boyer KM, Marcinak JF, McLeod RL. Toxoplasma gondii. En: Principios y Práctica de Enfermedades Infecciosas Pediátricas, 3ª ed, SS Long, LK Pickering, Prober CG (Eds), Livingstone Churchill, Nueva York 2008. p.1267.

El ámbito de Macondo

The area of Macondo

Dr. Álvaro Bustos González

Especialista en Pediatría, Microbiología Médica y Bioética.
Decano, Facultad de Ciencias de la Salud.
Universidad del Sinú -Elías Bechara Zainúm-
Montería, Córdoba, Colombia

e-mail:abustos53@hotmail.com

Hace pocos días me enteré de una historia breve, cuyos elementos inesperados y enigmáticos me hicieron recordar la noción del realismo mágico en el que, algunas veces, la realidad supera a la ficción. Ocurrió que una madre llevó a su hija a conocer a su padre secreto sin que ella lo supiera, un científico taciturno que vivía encerrado en sus cavilaciones y sueños resignados en medio de libros y obras de arte. La niña, juguetona y risueña, después de conversar con el hombre de ciencia, en un momento fugaz y sorprendente le dijo con cara de felicidad: tú eres mi segundo papá. Su madre, estupefacta, que conocía la verdad en sus entrañas, le pidió que no repitiera eso. Pero hubo algo más, la niña, aficionada a la pintura, llevaba unas muestras de su arte en su alforja del colegio y se las mostró al científico, quien, lleno de incredulidad por los albuces del destino, miró a la mujer con una lágrima en cada ojo: lo que estaba viendo era casi exacto a lo que había pintado su otra hija, la mayor, que había sido engendrada en otro vientre, tiempo atrás, cuando ellos no se habían conocido.

León Tolstoi, como una elevada referencia de la literatura, suele relacionarse con el ideal de los escritores que aspiran al reconocimiento. A ellos les aconseja que traten de universalizar su aldea. La obra cumbre, entonces, surgiría de la esencia de un cosmos que esté contenido en un pequeño espacio-tiempo, que, en el caso de Gabriel García Márquez, se halla en el poblado de Macondo, inventado por él para recrear la vida y sus contingencias a partir de sus recuerdos de infancia. “Aquella aldea de veinte casas de barro y cañabrava, construida a la orilla de un río de aguas diáfanas que se precipitaban por un lecho de piedras pulidas, blancas y enormes como huevos prehistóricos”, terminó convertida, por sus pasiones y desmesuras, en un motivo de felicidad estética, es decir, en un paradigma de la literatura.

Yo no estoy seguro, sin embargo, de que García Márquez se hubiera propuesto escribir Cien años de soledad con el propósito único de la inmortalidad. De hecho, Mercedes, cuando se mandó el segundo atado de la obra a Buenos Aires para su impresión, afirmó perpleja: “Ahora lo que falta es que esta novela no sirva”. Creo, más bien, que se dedicó, con su férrea vocación de artista, a contar risueñamente (durante la escritura sólo lloró una vez, cuando mató en la novela al coronel Aureliano Buendía) unos recuerdos de sus vivencias infantiles en Aracataca al lado de su abuelo, vivencias que, eso sí, son más fáciles de experimentar en aquella parte del mundo donde la vida transcurre bajo una luz que proviene del sol y del reflejo del mar Caribe, y donde se expresa una complejidad psicológica que, en sus aristas más visibles, conjuga la dicha con la tristeza en medio de mitos y leyendas que hacen parte de la cotidianidad. Allí la vida, que es el resultado de las influencias de todas las culturas, como decía Germán Espinosa, se toma con una naturalidad sorprendente que sirve para escribir obras perdurables por la mañana y olvidarlas por la noche. Allí, como lo afirmaba el mismo García Márquez, un prestigio no dura más de veinticuatro horas. Allí la música, cuya alegría es innegable, porta la sangre de África y de Europa, con pringos precolombinos, en una mixtura única que se refleja, por ejemplo, en el porro, para mí la más bella expresión del folclor de nuestra tierra.

En últimas, ¿qué es Macondo? Por supuesto que un lugar inventado con los elementos de la realidad. ¿Y dónde queda? Quizá ese lugar vaya desde el Golfo de México hasta el norte del Brasil. Y ¿por qué trascendió ese villorrio? Pues por la magia de un genio de la literatura. ¿Solamente por eso? No. El secreto estuvo en describir magistralmente, teniendo como trasfondo ese ámbito geográfico y cultural, aquellos rasgos de la condición humana que son reconocibles en cualquier latitud, con los que el hombre expresa sus instintos, quimeras y frustraciones. En ese sentido, García Márquez es un clásico de la literatura, no sólo por la tersura y claridad de su prosa, despojada de artificios, sino porque supo enlazar, en medio del discurrir de varias generaciones, los caracteres psíquicos y biológicos que distinguen al hombre en todos los confines de la tierra.

En el ámbito de Macondo todavía perviven las supersticiones, quizá sin la misma intensidad del pasado, y han arraigado

múltiples formas de la fe, no siempre sincera y desinteresada, con un ropaje religioso diverso. Creo que ya vamos llegando a las diez mil iglesias en el país, mientras que la corrupción, que oscila entre el delito y el pecado, infecta todos los intersticios de la sociedad.

Parece que el machismo verbal se ha atenuado, aunque ha aumentado el feminicidio. Ya no se escuchan las ostentaciones propias del siete mujeres y casi nadie alude a la magnificencia de su virilidad. La mujer es intocable y se le considera virtuosa por naturaleza. Cualquier acercamiento a ella puede ser interpretado como un indicio de acoso sexual. Las identidades de género han ganado terreno y el concepto universal de los derechos humanos parece estar abocado a la fragmentación, puesto que cada grupo, actuando como un gueto, reclama para sí unos privilegios exclusivos.

Los hijos por fuera del matrimonio ya no se llaman naturales. Las relaciones endogámicas son menos frecuentes, al menos las públicas, y por eso hace mucho tiempo que no nacen niños con cola de cerdo en nuestra comarca. Buena parte de la juventud de hoy en Macondo no es instruida sino adoctrinada, y sus intereses tienden más a los oficios prácticos que a los ideales del “conocimiento inútil”, asimilado ahora, en una denominación insólita, a unas habilidades blandas.

La sangre no ha dejado de derramarse por motivos políticos o por la mera codicia. El narcotráfico y los negocios ilegales le sirven de combustible a todas las formas de la violencia contemporánea, que poco se diferencia de la que hemos sufrido desde tiempos inmemoriales. Todavía, quién lo creyera, entre nosotros perviven unos delirios revolucionarios, incubados en ideologías desueltas y antinaturales, que se afincan en una pretensa justicia social y que en realidad sólo se sustentan en la destrucción de la iniciativa privada y el aniquilamiento de la libertad.

El combustible de las guerras que libró el coronel Aureliano Buendía sigue vigente en la memoria colectiva y en la trastienda del poder. Hoy se incita al odio, se divide a la comunidad entre el pueblo y sus presuntos opresores, mientras la vida transcurre entre la desesperanza y la incógnita del día siguiente. Los levantamientos populares ahora tienen como destino la coacción a la Corte Suprema de Justicia, y los reclamos se hacen, como siempre, destruyendo los bienes públicos y privados.

Las estatuas son derrumbadas como un signo de cancelación del pasado. Las tradiciones pretenden ser abolidas para darle gusto a la obsesión de vivir en un mundo nuevo, puro e incontaminado, en tanto nuestro prójimo, como lo ha dispuesto la evolución de la especie, sigue portando en su cuerpo más bacterias que células. No demora y nos subordinamos a la ideología woke: prohibiremos la lectura de los libros que se consideren discriminatorios y asumiremos la pose compungida de la víctima revictimizada. Nuestros jóvenes vivirán en constante estado de susceptibilidad y suspicacia, porque percibirán que siempre, detrás de cada cortina, hay una sombra con ganas de hacerles daño.

Hoy la exigencia académica es una pieza de museo, un cuerpo extraño. Ya el carácter no se forja en las obligaciones y el cumplimiento de los deberes, sino en el disfrute de unos derechos desmedidos. Los fracasos de los estudiantes no admiten reconvenciones ni autocritica, sino acompañamiento psicológico.

Nuestro futuro está anunciado, como en los pergaminos de Melquíades, y no es el mejor. Si no regresamos a la fuente de la sabiduría, que proviene de la amalgama entre la ciencia y las humanidades, jamás podremos ponerle límites a la superchería y nunca podremos alcanzar un verdadero progreso intelectual y moral basados en el conocimiento objetivo y en las más lúcidas corrientes del pensamiento occidental que configuraron nuestra civilización, cuya decadencia es evidente, porque ella ha venido abjurando progresivamente de sus valores éticos y espirituales, como quien descuaja una ceiba, o un macondo, para cortarles sus raíces con saña, hasta la saciedad.

Creo que nos está invadiendo otra vez la peste del olvido. Ya no se trata exclusivamente de no recordar nuestro pasado ignominioso. Hemos convertido a Macondo en una mojiganga de demagogos y populistas que están apoltronados y que nada bueno dejarán, excepto más miseria y más dolor. Haciendo de arúspice, está por nacer un país con cola de cerdo. Las relaciones incestuosas entre las llamadas élites tradicionales y los redentores de la hora nos dejarán una nación moribunda, carcomida por una multitud de hormigas hambrientas, como le pasó al hijo de Aureliano Babilonia con su tía Amaranta Úrsula, que acabaron para siempre con la estirpe de los Buendía y convirtieron a Macondo en un lugar vacío y solitario por culpa de un ventarrón apocalíptico que no quisimos ver a tiempo, para poder tener, así, una segunda oportunidad sobre la tierra.

Muchas gracias

A LOS COLABORADORES

La revista MEDICINA, de la Universidad del Sinú - Elías Bechara Zainúm-, es una publicación semestral sometida a arbitraje abierto por pares, que contiene notas editoriales, artículos originales y trabajos de investigación, revisión de temas, artículos de reflexión, presentación de casos clínicos o quirúrgicos, comunicaciones breves, crónicas culturales y cartas al editor. Los autores deben declarar si tienen o no conflictos de interés. El manuscrito se envía a dos (2) revisores y en caso de que haya divergencia de opiniones, se enviará a un tercer revisor.

Los artículos originales y trabajos de investigación incluyen los estudios inéditos que sean de interés para los lectores de la revista MEDICINA. Las normas de presentación de estos trabajos deben atenerse a las que rigen para la literatura médica científica universal según el Estilo Vancouver del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas. Deben llevar título en español e inglés, datos del autor, incluyendo nombres y apellidos; con un asterisco (*) se deberá indicar el último título obtenido, afiliación institucional y correo electrónico; resumen en español e inglés donde se exponga de manera clara la hipótesis de investigación, metodología y marco teórico; debe llevar palabras clave en español e inglés, introducción, discusión, resultados, tablas y referencias bibliográficas.

Las revisiones de temas deben ser lo más completas posibles con el objeto primordial de actualizar al lector. Sus autores deben ser profesionales con experiencia en el tema, que aporten abundante y reciente bibliografía, de la cual deben aparecer al menos 50 citas.

Los artículos de reflexión derivados de investigación sobre un tema teórico o práctico, a partir de una perspectiva analítica, interpretativa o crítica del autor, deben llevar título en español e inglés, datos del autor, incluyendo nombres y apellidos; con un asterisco (*) se deberá indicar el último título obtenido, afiliación institucional y correo electrónico; resumen en español e inglés donde se exponga de manera clara la hipótesis de investigación, metodología y marco teórico; debe llevar palabras clave en español e inglés.

Las comunicaciones breves son notas cortas que plantean un asunto específico capaz de suscitar inquietudes o comentarios a un problema de interés. En este caso las

referencias bibliográficas no deben exceder la cifra de 15.

El Consejo Editorial recomienda que se incluyan referencias de autores colombianos. Los artículos que tengan cabida en la revista son de la plena responsabilidad de su autor o autores y no comprometen el criterio del Consejo Editorial. Se sobreentiende que los artículos que lleguen para publicación en la revista MEDICINA no han sido editados previamente, y se da por sentado que para su reproducción se requiere la autorización de su Consejo Editorial.

Los artículos deben remitirse al Editor de la revista MEDICINA en original y dos copias, contando con los siguientes requisitos: letra Times New Roman 12 pt, espacio 1.5 y alineado a la izquierda, excepto en tablas y figuras; dos (2) espacios después del punto final de una oración, sangría a cinco (5) espacios en todos los párrafos, e ilustraciones y cuadros con una resolución de 300 DPI. Una copia debe venir en medio electromagnético. En caso necesario, el Consejo Editorial analizará cada artículo y emitirá su juicio sobre la conveniencia de su publicación. En ocasiones el Consejo podrá recomendar modificaciones o ajustes al texto. El nombre del autor o los autores, su título profesional y cargo actual deben aparecer en la primera página, debajo del título del artículo o trabajo. Es deseable que el título sea corto y específico.

Cada artículo tendrá un resumen que describa la metodología y los hallazgos más sobresalientes, e irá al comienzo del texto. Es necesario además que haya un summary que no exceda las 250 palabras y que lleve un máximo de 6 palabras clave. Las colaboraciones deben ser dirigidas al Dr. Álvaro Bustos González, a la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad del Sinú, -Elías Bechara Zainúm-, Montería, Colombia, o a abustos53@hotmail.com

REQUISITOS

El manuscrito debe incluir el título, el resumen, el texto, las referencias bibliográficas y los cuadros y gráficos con su explicación correspondiente. Cada una de las secciones del manuscrito debe identificarse así:

- 1.1. Título y datos del autor
- 1.2. Resumen y palabras clave en español e inglés
- 1.3. Contenido
- 1.4. Referencias bibliográficas
- 1.5. Tablas y gráficos

1.1 TÍTULO. La página del título debe contener:

- 1.1.1 El título del artículo
- 1.1.2 Un subtítulo explicativo, si es del caso
- 1.1.3 Nombres y apellidos de los autores
- 1.1.4 Nombre de la Institución donde fue realizado el trabajo
- 1.1.5 Nombre y dirección del autor principal, para efectos de correspondencia
- 1.1.6 Forma de financiación, en caso de que exista

1.2 RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

El resumen no podrá exceder 250 palabras. Su fin es explicar los propósitos del estudio, el diseño utilizado, los resultados principales y las conclusiones más protuberantes. Al final del resumen se colocarán de 3 a 6 palabras clave para facilitar la inclusión del artículo en los índices universales.

1.3 CONTENIDO

Se divide en:

- Introducción
- Material y Método
- Resultados
- Discusión

La Introducción hará una relación sucinta de los antecedentes que motivan el estudio, sin revisar el tema in extenso, y un enunciado de los objetivos.

En Material y Método se hará una descripción detallada de ambos de manera que se permita su reproducción, y se considerarán los elementos utilizados en la investigación, sus fuentes y filtros, y el diseño del trabajo. Si se trata de una intervención terapéutica, se precisarán las drogas suministradas con sus nombres genéricos, dosis y vías de administración.

Los Resultados deben ser presentados en una secuencia lógica, haciendo énfasis en los principales hallazgos, evitando repetir en el texto los contenidos de las tablas y figuras.

En la Discusión se destacarán los aspectos más novedosos y trascendentes del estudio, haciendo relación a otras publicaciones similares. No se deben hacer afirmaciones que los datos de la investigación no respalden. Se plantearán nuevas hipótesis cuando sea del caso.

1.4 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Se enumerarán en la secuencia de las citas. En el texto deben aparecer con números arábigos entre paréntesis. Se usará la forma de referencia adoptada por el Index Medicus.

Ejemplos:

- 1.4.1 Revista Científica
- 1.4.1.1 Artículo Estándar

Anote todos los autores cuando son menos de 6; cuando haya 7 o más, se anotarán los 3 primeros y se agregará el sufijo et, al.

-Zubietta M., Salgado C., Paya E. Infecciones asociadas al uso de catéteres totalmente implantables en niños con cáncer. Revista Chilena de Infectología 1.996; 13:203-209

Para citas de libros debe señalarse el autor o los autores del capítulo, el nombre del autor del libro, nombre del libro, edición, ciudad de la publicación, editorial, año y página inicial y final del capítulo.

1.5 TABLAS Y GRÁFICOS

Cada cuadro debe ir en hoja separada, con título y página numerada. Las notas explicativas se colocan al pie.



UNIVERSIDAD DEL SINÚ

Elías Bechara Zainúm

Revista Medicina - Facultad de Ciencias de la Salud - Programa de Medicina

Vol. 23 No. 1, 2024 (Enero - Junio)

EDITORIAL

Bienestar Universitario

University Wellbeing

Álvaro Bustos González

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Apnea obstructiva del sueño, una causa atípica de esteatosis hepática asociada a disfunción metabólica: una revisión narrativa

Obstructive sleep apnea, an atypical cause of liver steatosis associated with metabolic dysfunction: a narrative review

Dr Carlos Nadrés Jaramillo Pérez, Dra Andrea Marcela Blanco Pertuz

REPORTE DE CASO

Manifestaciones intracraneanas de la enfermedad relacionada con IgG4 en un paciente pediátrico colombiano

Intracranial manifestations of IgG4-related disease in a Colombian pediatric patient

Natalia Martínez, Eugenia Espinosa, Camila López, Ana María Mecina

Quemadura ocular con gota mágica (cianoacrilato)

Eye burn with magic drop (cyanoacrylate)

Dra, Maribel Angulo Valencia, Salma Álvarez Patemina

Desempeño cognitivo y capacidad mnémica en una paciente con esquizofrenia y retraso cognitivo internada en una clínica psiquiátrica

Cognitive performance and memory capacity in a patient with schizophrenia and cognitive delay hospitalized in a psychiatric clinic

Dr. Ezequiel Otero Dahud

ENSAYO

Apuntes para una historia de la psiquiatría en Córdoba

Notes for a history of psychiatry in Córdoba

José Luis Méndez Méndez

A los colaboradores

To the collaborators

Revista Medicina - Facultad de Ciencias de la Salud - Programa de Medicina

Vol. 23 No. 2, 2024 (Julio - Diciembre)

EDITORIAL

Editorial

Editorial

Álvaro Bustos González

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Estudios Descriptivos

Descriptive Studies

Dr. Humberto González Calderín

Malaria en niños: una breve actualización

Malaria in children: a brief update

Dra. Nany Katrini Castilla Herrera

El papel de la respuesta inmune en la enfermedad por virus dengue: ¿A favor o en contra?

The role of the immune response in dengue virus disease: For or against?

Paula A. Avilés Vergara, Dina Ricardo Caldera, Sara Cecilia Soto de León, Ana Carolina Negrete, Catalina Tovar Acero

Minería de Carbón a cielo abierto y enfermedades dérmicas: ¿Existe una asociación real?

Open pit coal mining and Skin Diseases: is There a Real Association?

Karina Pastor Sierra, Melissa Johana Espitia Cordero

Pensar más en apnea obstructiva del sueño, un necesario recordatorio para la atención primaria

We should think more about obstructive sleep apnea, a necessary reminder for primary care

Dr. Carlos Andrés Jaramillo Pérez, Dr. Andrés Marcela Blanco Pertúz, Dr. Andrea Carolina Castillo Pérez

REPORTE DE CASO

Diagnóstico prenatal de toxoplasmosis congénita: reporte de un caso

Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis. a case report

Dr. Humberto Manuel González Calderín, Dra. María del Carmen Castillo Montalvo

ENSAYO

El ámbito de Macondo

The area of macondo

Dr. Álvaro Bustos González

A los colaboradores

To the collaborators

MEDICINA

Revista de la Facultad de Ciencias de la Salud
Centro de Investigaciones

CAMPUS UNIVERSITARIO

- Elías Bechara Zainúm -

Cra. 1w Calle 38 Barrio Juan XXIII

PBX. (4) 784 0340 FAX. (4) 790 2038

Montería - Córdoba

EXTENSIÓN BOGOTÁ

Calle 6 Mo. 118-60 - Calle 119 No. 5-25

PBX. (1) 6 29 03 44

Bogotá - Colombia

SECCIONAL CARTAGENA

Calle 31 No. 20-71 Pie de la Popa

PBX. (5) 658 1688 FAX. (5) 656 3749

Cartagena - Colombia