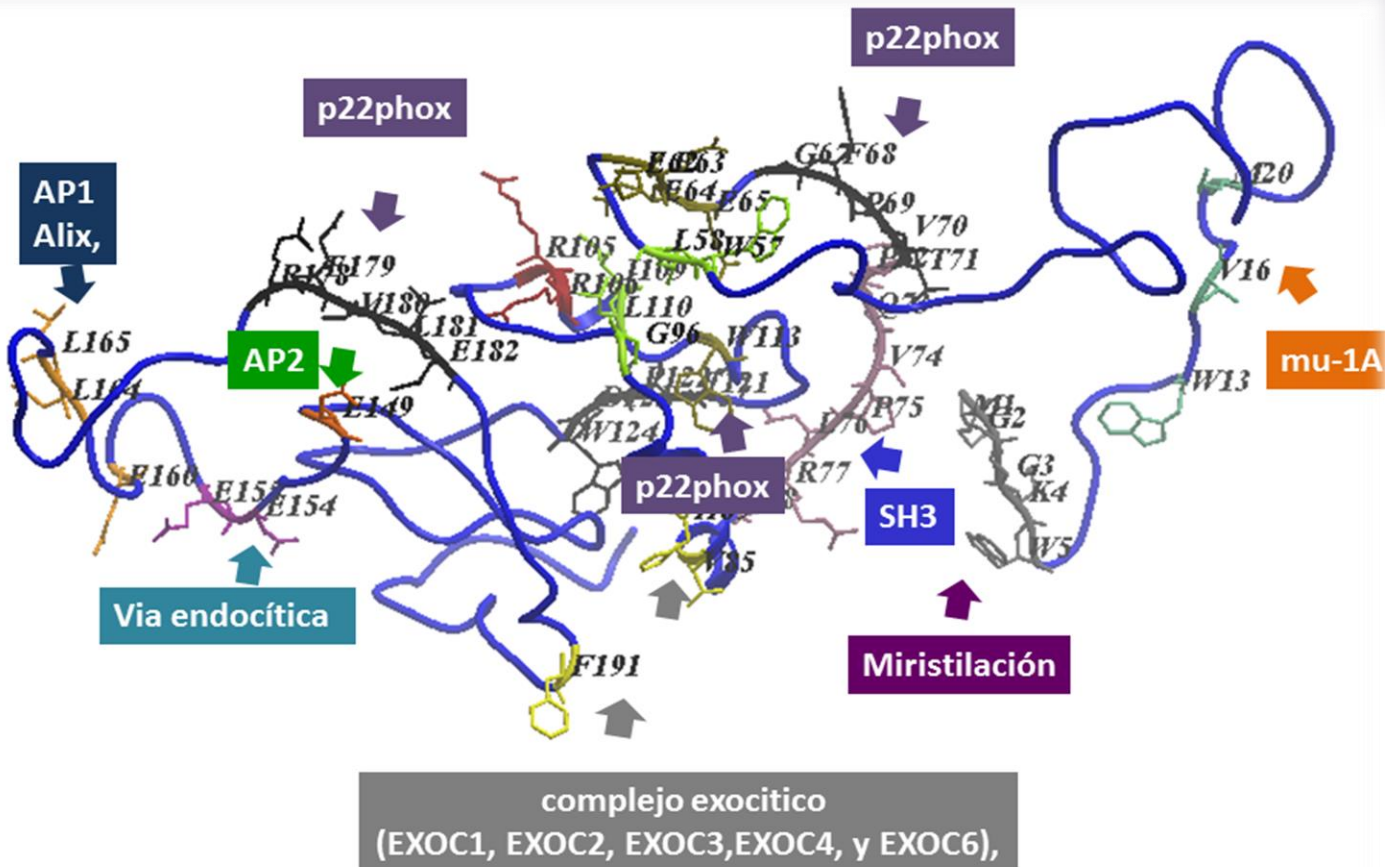


Avances Biomedicina



diciembre 2015 volumen 4 número 3
<http://revistas.saber.ula.ve/biomedicina>



Depósito Legal: ppi201102ME3935
ISSN: 2477-9369



Sobre la Portada

La portada muestra a la proteína Nef-VIH-1 y las asociaciones descritas hasta ahora con proteínas del hospedador involucradas en la modulación de la respuesta y evasión de la respuesta inmune. En este número Salmen S y cols presentan una revisión actualizada sobre la inmunopatogenia de la infección por este virus y el papel de Nef.

Sobre nuestro nuevo ISSN

A nuestros autores y lectores les informamos que se nos reasignó un nuevo ISSN (**2477-9369**), producto a que detecto duplicación en la asignación del ISSN anterior (2244-7881), debido un error involuntario de los entes gubernamentales encargados de adjudicarlo.

AVANCES EN BIOMEDICINA

Publicación Oficial del Instituto de Inmunología Clínica

Autoridades ULA

Dr. Mario Bonucci

Rector de la Universidad de los Andes

Dr. Patricia Rosenzweig Levy

Vicerrector Académico

Dr. Manuel Aranguren

Vicerrector Administrativo

Dr. José María Andrés

Secretaría

Dr. Gerardo Tovitto

Decano de la Facultad de Medicina

Dra. Siham Salmen Halabi

Directora del Instituto de Inmunología Clínica

Consejo Editorial

Director Editorial

Siham Salmen Halabi, Universidad de Los Andes, Mérida
Venezuela

Editores Adjuntos

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

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

Comité Editorial

Luisa Barboza Carrillo, Universidad de Los Andes, Mérida
Venezuela

Nubia H Silva, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

Rima C Bahsas Zaky, Universidad de Los Andes, Mérida
Venezuela

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

Joselyn Rojas Quintero, La Universidad del Zulia (LUZ),
Venezuela. Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólico Dr.
Félix Gómez

Comisión de Arbitraje

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

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

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

Jesús Alfonso Osuna, Universidad de Los Andes, Mérida
Venezuela

José H Donis, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

Librado Ortiz-Ortiz, Hospital General del Centro Médico
Nacional, México 20, D.F. México

Comité de Redacción y Estilo

Astrid Cantor García, Universidad de Los Andes (ULA),
Venezuela

Juan Carlos Gabaldon Figueira, Universidad de Los Andes (ULA),
Venezuela

Miguel Alejandro Bastidas Azuaje, Universidad de Los Andes
(ULA), Venezuela

Victoria Bellorin, Universidad de Los Andes (ULA), Venezuela

Yelibeth Méndez López, Universidad de Los Andes (ULA),
Venezuela

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

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

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

Indizada en:

1. Repositorio Institucional de la Universidad de los Andes – SABER-ULA.
2. Índice Mexicano de Revistas Biomédicas Latinoamericanas (Inbiomed).
3. REVENCYT código: RV A040
4. Latindex
5. Index Copernicus International S.A.
6. SHERPA/RoMEO
7. DIALNET
8. eRevistas
9. Directory of Research Journal Indexing (DRJI)
10. Periódica (base de datos bibliográfica de revistas de ciencias y tecnología)
11. Directory of Research Journals Indexing
12. Redalyc
13. National Library of Medicine (NLM) Catalog
14. Directory of Open Access Journals (DOAJ)
15. Periódica (base de datos bibliográfica de revistas de ciencias y tecnología)

VOLUMEN 4, N°3, DICIEMBRE 2015

DEPÓSITO LEGAL: PPI201102ME3935

ISSN: 2477-9369

Red:

Correos electrónicos:

avanbiomed.idic@ula.ve, avanbiomed.idic@gmail.com

Acceso online:

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

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

http://www.revencyt.ula.ve/rev_nuevas/principal.htm

<http://www.latindex.org/buscador/ficRev.html?folio=21053&opcion=1>

<http://journals.indexcopernicus.com/passport.php?id=7837>

<http://www.sherpa.ac.uk/romeo/search.php?title=avances+en+biomedicina&issn=&zetocpub=Universidad+de+Los+Andes%2C+Instituto+de+Inmunolog%EDa+Cl%EDnica&romeopub=Univer+rsidad+de+Los+Andes%2C+Instituto+de+Inmunolog%EDa+Cl%EDnica&flDnum=|&mode=simple&la=en&version=&source=journal&sourceid=23121>

<http://dialnet.unirioja.es/servlet/revista?codigo=19470>

http://www.erevistas.csic.es/ficha_revista.php?oai_iden=oai_revista751

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/?term=Avances+en+Biomedicina>

<https://doi.org/10.1186/1677-0424-59a9576abdb31eb>

<http://www.drji.org/JournalProfile.aspx?jid=2244-7881>

<http://sjournals.net/sjournalsindex/?p=40>

Agradecimiento:

Financiada parcialmente por FUNDACITE MÉRIDA, CDCHT-ULA

Instituto de Inmunología Clínica:

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

Copyright:

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

Tabla de contenido

EDITORIAL

- 99 **Florecer en noche oscura.....Morir al amanecer**
Jesús Alfonso Osuna C

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 100-107 **Evidencias del VEF1 como indicador del compromiso funcional estático y dinámico en pacientes con EPOC**
Evidence of FEV1 as an indicator of functional static and dynamic impairment in patients with COPD
Elodia Delgado, Joanna Santeliz
- 108-117 **Homofobia y sexismo en estudiantes del primer año de la carrera de Medicina de la Universidad de Los Andes, en Mérida-Venezuela**
Homophobia and sexism among first year's medical students at the University of Los Andes, in Mérida Venezuela
Guillermo Terán-Angel, Sharon Patete-Reinoza, Yuliana Ramírez-Sánchez, Sofía Quintero-Páez, Andrés Fuenmayor, Arturo Javier Peñalosa, Alejandro Enrique Pereira-Leal, Shabely Duran-Galvis, Katherine Ferrier, Jeny Cuevas, José Guillen, Sergio Guzmán, Nubia Silva-Gutiérrez
- 118-125 **Cambios en la función ventricular fetal posterior a la administración de betametasona para maduración pulmonar fetal**
Fetal ventricular function changes after betamethasone administration for fetal lung maturity
Keibis Jiménez-Castillejo, Eduardo Reyna-Villasmil, Duly Torres- Cepeda, Yolimar Navarro-Briceño, Joel Santos-Bolívar, Jorly Mejía-Montilla, Nadia Reyna-Villasmil

REVISIONES Y ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA

- 126-137 **Nef- VIH-1 como principal orquestador de la disfunción celular durante la inmunopatogenia de la infección por el VIH-1**
Nef- HIV-1 as the main orchestrator of the cellular dysfunction in the immunopathogenesis of the HIV-1 infection
Siham Salmen, Juan C. Gabaldon-Figueira, Guillermo Teran-Angel

CASOS CLÍNICOS

- 138-141 **Pielonefritis xantogranulomatosa. Reporte de caso**
Xanthogranulomatous pyelonephritis. Case report
José Prieto Montaña, Anny Cuevas-González, Eduardo Reyna-Villasmil



- 142-144 **Cáncer gástrico perforado hacia pericardio**
Gastric cancer perforated into the pericardium
José Prieto Montaña, Eduardo Reyna-Villasmil
- 145-149 **Angiomiolipoma renal. Reporte de un caso**
Renal angiomyolipoma. Case report
Arlett Juárez Rivas, Pierina Petrosino, Asmiria Arenas de Sotolongo, Malvy Maldonado Alvarez,
Miguel Brito Rodríguez
- 150-151 **INSTRUCCIONES A LOS AUTORES**
- 152-153 **INSTRUCTIONS FOR AUTHORS**
- 154-155 **ÉTICA DE LAS PUBLICACIONES & DECLARACIÓN DE MALA PRAXIS/ PUBLICATION ETHICS & MALPRACTICE STATEMENT**



Editorial

Florecer en noche oscura.....Morir al amanecer

Tal la brevedad de la vida de un experimento social enfermo de antemano. Fantasma que en algún momento perturbará la existencia de sus progenitores, más allá del amanecer del día siguiente; si no, de toda su existencia. Expiación sin límites de una falta que muchos, esclavos de una quimera, podrían intentar rescatarla; tal vez otros, con la certeza de una culpa que no la admiten como propia, pero que los une a un pasado inexorable, más allá de los recuerdos, más allá de los nombres, más allá de la existencia de un día luctuoso: terminarán admitiendo el fracaso que ayudaron a construir. Pero, para otros, muchos, será la nueva búsqueda, la hora esperada, intentando dejar en el pasado los recuerdos que hoy ahogan nuestra existencia; recuerdos del oprobio que amenazó toda forma de concordia y cercanía, al crear distancias insalvables entre la verdad y la justicia. Realidad que no podemos negar, pues somos parte de ella, la Venezuela de hoy; realidad que en alguna forma contribuimos a ocultar, y que a diario como dura afrenta nos golpea, reclamando respuestas necesarias, honestas y oportunas.

Algunos ubican el comienzo de la tragedia anunciada, cincuenta años atrás; otros, en un poco más de tres décadas, o mejor en los tres últimos lustros. ¿Es acaso útil recrear la historia?. ¿Son acaso importantes fechas, días o años?. ¿Son acaso útiles sus protagonistas?. Útil será construir estructuras sociales sólidas, formidables, con nuevas ideas, necesarias para armar un escenario claramente iluminado, con actores probos y libreto acorde con los nuevos tiempos; ideas que permitan identificar el morbo del pasado,

sin ocultar las causas del mismo, para no repetirnos en el tiempo y caer en el olvido infinito. No es otra cosa que reconstruir todo al amparo de un renovado contrato social, evitando como otrora, que en plazos muchas veces de antemano señalados, nuestro destino sea de nuevo presa fácil de aventureros advenedizos.

¿Cómo lograrlo?. Sembrando en tierra fértil; afortunadamente ese es nuestro país. La semilla está allí a la espera de lluvia fresca, de voluntades firmes, mentes claras y manos laboriosas. No es otra cosa que reunidos todos bajo techo generoso, seamos tan eficientes como las consignas promisorias repetidas en discursos que con vehemencia fueron gritos de esperanza cuando estuvimos en la acera opuesta; respetando una premisa fundamental necesaria para el nuevo florecer de una portentosa sociedad: reconocer y respetar al otro, para que el fruto germine en incontables generaciones de mujeres y hombres honestos. De no ser así, la inefable historia se repetirá, y volveremos a vivir la nostalgia de otra oportunidad perdida.

Doctor Jesús Alfonso Osuna C

Profesor Titular Jubilado de la Facultad de Medicina

Universidad de Los Andes

Email: jesusosuna@gmail.com

Como citar éste artículo: Osuna JA. Florecer en noche oscura.....Morir al amanecer. *Avan Biomed* 2015; 4: 99

Evidencias del VEF₁ como indicador del compromiso funcional estático y dinámico en pacientes con EPOC

(Evidence of FEV₁ as an indicator of functional static and dynamic impairment in patients with COPD)

Elodia Delgado¹✉, Joanna Santeliz¹

¹ Sección de Fisiología, Departamento de Ciencias Funcionales, Decanato de Ciencias de la Salud, Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado" Barquisimeto, Estado Lara, Venezuela

Recibido: 26 de Julio de 2015

Aceptado: 29 de Septiembre de 2015

Publicación online: 19 de Octubre de 2015

[TRABAJO ORIGINAL]

Resumen (español)

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) es un problema de salud pública en Venezuela y a nivel mundial. Su diagnóstico se confirma a través de la espirometría, siendo la pletismografía corporal un estudio complementario en su evaluación integral. Con el objetivo de evaluar la asociación entre el VEF₁, mediciones de función pulmonar estática y otros parámetros funcionales clínicos se realizó un estudio observacional descriptivo cuya muestra estuvo constituida por 64 pacientes con una edad promedio de 66.8 ± 1.1 años, siendo el 62.5% de los pacientes del sexo masculino y el 81.3% fumadores. Se encontró una asociación positiva entre el VEF₁ y la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO), relación CI/CPT y VRE. Por otra parte, se halló una asociación negativa entre el VEF₁ y el volumen de gas intratorácico, VR, relación VR/CPT, resistencia de las vías aéreas y la CRF. El VEF₁ se correlacionó con el grado de disnea, distancia caminada en 6 minutos y el índice BODE, pero no con el puntaje del test de calidad de vida en la EPOC (CAT). En conclusión, el VEF₁ es un importante indicador del compromiso funcional estático y dinámico en pacientes con EPOC, por lo que sigue siendo una excelente herramienta para el seguimiento de los pacientes con esta enfermedad.

Palabras clave (español)

EPOC, espirometría, pletismografía, CAT, disnea.

Abstract (english)

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a public health problem in Venezuela and worldwide. The diagnosis is confirmed by spirometry while body plethysmograph constitute a complementary study on the comprehensive assessment of this disease. With the aim of evaluating the association of FEV₁, measurements of static pulmonary function and other functional clinical parameters we conducted a descriptive observational study with a total of 64 patients with an average age of 66.8 ± 1.1 years, 62.5% were males and 81.3% were smokers. A positive association between FEV₁ and carbon monoxide diffusing capacity (DLCO), IC/TLC ratio and ERV was found. A negative association between FEV₁ and volume of intrathoracic gas, RV, RV/TLC ratio, airway resistance and FRC was also found. FEV₁ was associated with degree of dyspnea, six minute walking test and BODE index but not with the performance in the test of health related-quality of life in COPD (CAT). In conclusion, FEV₁ is an important indicator of functional static and dynamic impairment in patients with COPD and an excellent tool for monitoring patients with this disease.

Keywords (english)

COPD, spirometry, plethysmography, CAT, dyspnea.

Introducción

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), según la definición del Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), es una patología prevenible y tratable que se caracteriza por una limitación progresiva al flujo aéreo, parcialmente reversible, asociada a una respuesta inflamatoria producto de la exposición a gases nocivos principalmente de la combustión del tabaco, contribuyendo las exacerbaciones y comorbilidades a la severidad de la misma (1).

En la etiopatogénesis de la EPOC, la exposición al humo del tabaco constituye el principal factor de riesgo, siendo este riesgo directamente proporcional al número de paquetes de cigarrillos fumados por año (índice paquete/año) (2). Además, existen otros factores no tabáquicos asociados a la enfermedad tales como la polución ambiental intra y extradomiciliaria (3), bajo ingreso económico (4), bajo nivel educativo (5), asma crónica (6), tuberculosis pulmonar (7) y la exposición laboral a agentes lesivos (8).

En Latinoamérica, el estudio PLATINO determinó la prevalencia de EPOC en Latinoamérica ubicándose ésta en 20% en Montevideo, 7.8% en Ciudad de México, 11% en Santiago de Chile, 15.5% en Sao Paulo y 12.1% en Venezuela (5). A nivel mundial, según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud, la EPOC para el año 2020 constituirá la tercera causa de muerte (9) por lo que ésta constituye un problema sanitario de primer orden con elevados costos socio-sanitarios (10) tanto para la atención de un paciente controlado como descompensado (11). En definitiva, la EPOC merma la calidad de vida y la productividad de quienes la padecen generando incapacidad para el trabajo (12) y limitaciones para las actividades de la vida diaria (13).

El diagnóstico, estadificación y seguimiento de la EPOC se realiza a través de la espirometría (14) la cual constituye una prueba sencilla, reproducible y no invasiva. Hoy por hoy, ésta técnica continúa siendo la prueba de oro para el diagnóstico y monitoreo de la EPOC, correlacionándose con la etapa de la enfermedad, morbilidad y mortalidad (15) y siendo de fácil alcance para el médico. De los valores que ésta arroja, el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF₁) postbroncodilatador es el parámetro básico para clasificar y monitorizar la función

pulmonar (1) constituyendo además un predictor de riesgo independiente de mortalidad (16).

Diversos estudios han sugerido que la caracterización de la EPOC sólo por espirometría pudiera ser simple e incompleta (17,18) observándose casos en los que parámetros funcionales tales como capacidad de ejercicio, calidad de vida, grado de disnea y percepción del estado de salud no concuerdan con el grado de obstrucción del flujo aéreo evaluado a través del VEF₁ (19,20). Asimismo, según los estudios anteriormente mencionados, la espirometría es limitada al no poder determinar volúmenes estáticos y evaluar completamente el compromiso respiratorio obstructivo (21).

El presente estudio fue realizado con la finalidad de correlacionar el VEF₁ con la función pulmonar estática evaluada a través de la pletismografía corporal y con parámetros dinámicos comúnmente utilizados en la evaluación clínica del paciente con EPOC.

Materiales y métodos

Selección de pacientes: Se realizó un estudio observacional descriptivo donde se incluyeron 64 pacientes portadores de EPOC referidos de la consulta de Neumonología del Hospital Universitario "Dr. Luis Gómez López", Hospital del Seguro Social "Dr. Pastor Oropeza" y de consultas privadas neumonológicas de la ciudad de Barquisimeto, estado Lara en el lapso 2012-2013. Los criterios de inclusión fueron diagnóstico epidemiológico, clínico y espirométrico de EPOC según criterios de la GOLD 2013. Los criterios de exclusión incluyeron exacerbaciones infecciosas y no infecciosas, cáncer pulmonar, deterioro grave del sistema musculo esquelético, desnutrición grave, infarto del miocardio reciente, neumotórax activo o reciente, tromboembolismo pulmonar, aneurismas sistémicos y desprendimiento de retina. El proyecto fue aprobado por la Comisión de Ética del Decanato de Ciencias de la Salud de la Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado" (UCLA).

Evaluación de la función pulmonar: Las pruebas de función pulmonar se realizaron con un Pletismógrafo Medgraphics Modelo Elite Dx 830001-008, según los criterios y recomendaciones de la ATS/ERS (22-24). Los valores referenciales espirométricos fueron extraídos del National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III (25); las ecuaciones para el cálculo de los valores predictivos de

las pruebas de función pulmonar estáticas fueron obtenidas del consenso de la ATS/ERS sobre medición de volúmenes pulmonares (26). Brevemente, después de obtener una espirometría pre-broncodilatadora, con la finalidad de determinar los volúmenes pulmonares a través de la pletismografía corporal, se le solicitó al paciente que se ubicara en el interior de una cabina herméticamente cerrada y que respirara por la boca a través de una boquilla previa colocación de una pinza nasal, realizando una maniobra de "jadeo" tranquilo por 3 ciclos; después se procedió al cierre de la válvula conectada al neumotacógrafo durante unos segundos (por lo tanto la entrada de aire al sistema) y se le solicitó al paciente que continuase con los esfuerzos respiratorios para vencer la resistencia. Una vez abierta la válvula, el paciente realizó inmediatamente una espiración forzada seguida de una inspiración forzada hasta capacidad pulmonar total y de nuevo una maniobra espiratoria forzada para después respirar tranquilamente y terminar la prueba. Para realizar la prueba de determinación de la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO), se le solicitó al paciente realizar cuatro a cinco respiraciones normales y luego exhalar hasta volumen residual. En este momento se abrió la fuente del gas de la prueba y el paciente inhaló rápidamente hasta capacidad pulmonar total. Luego de inspirar el gas de la prueba, el paciente mantuvo la respiración sin realizar ningún esfuerzo muscular durante 9 a 11 segundos y realizó luego una maniobra espiratoria suave y sostenida. Los resultados obtenidos fueron corregidos automáticamente por el software del equipo para temperatura corporal, presión y saturación. Al terminar las maniobras anteriormente mencionadas, se administró un broncodilatador empleándose 200 µg de salbutamol inhalado, seguido de un lapso de espera de 10 minutos para realizar la espirometría post-broncodilatadora. También se evaluó el grado de disnea a través de la escala de la Medical Research Council modificada (mMRC) (27) y se aplicó el test de calidad de vida en la EPOC "CAT" administrado por el investigador (28). Se calculó el índice BODE para cada paciente, incorporando el VEF₁ postbroncodilatador, el índice de masa corporal (IMC), el grado de disnea referido por el paciente (según escala mMRC) y la distancia caminada en 6 minutos (29). Para esta última el paciente, previa medición en condiciones basales de la saturación de oxígeno por oximetría de pulso y de la frecuencia cardíaca, caminó a su propio paso en un espacio plano durante seis minutos. El reporte de cada paciente fue previamente evaluado por personal médico

especializado antes de ser incluido en el análisis estadístico.

Análisis de los datos: El análisis de los datos se llevó a cabo utilizando el paquete estadístico SPSS versión 20 para Windows. Los datos obtenidos se presentaron como la media ± EEM y el intervalo de confianza al 95% (IC). Los valores obtenidos por pletismografía se correlacionaron con el VEF₁ postbroncodilatador, CAT, la distancia caminada en seis minutos, DLCO, índice BODE y grado de disnea a través de los coeficientes de correlación de Pearson y Spearman, según el caso, expresándose el valor de r y de r². La significancia estadística se estableció para un valor de p < 0.05.

Resultados

La muestra objeto de estudio fue mayormente del sexo masculino, encontrándose la más alta proporción de pacientes en el estadio GOLD III correspondiente a una EPOC severa, siendo el antecedente de consumo tabáquico el principal factor de riesgo identificado en este grupo de pacientes (tabla 1). La edad promedio de la muestra estudiada fue de 66.8 ± 1.1 años y el IMC fue de 24.38 ± 0.6 kg/m².

Parámetros funcionales pulmonares medidos por espirometría y pletismografía en pacientes con EPOC (tabla 2). En los pacientes estudiados, el valor promedio del VEF₁ postbroncodilatador fue de 55.3%, con respecto al valor teórico, hecho que se acompañó del incremento en el Volumen Residual (VR) y de la relación Volumen Residual/Capacidad Pulmonar Total (VR/CPT). Además, se evidenció un aumento en la resistencia de las vías aéreas y reducción en la relación

Tabla 1. Caracterización de los pacientes con EPOC.

Variables	Nº de pacientes	%
Sexo		
Masculino	40	62.5
Femenino	24	37.5
Estadio GOLD		
I	10	15.6
II	19	29.3
III	28	44.3
IV	7	10.8
Antecedente tabáquico		
Si	52	81.3
No	12	18.7
Total	64	100

GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

Tabla 2. Parámetros funcionales pulmonares evaluados por espirometría y pletismografía en pacientes con EPOC.

Variables	X ± EEM	IC 95%
VEF ₁ (%)	55.3 ± 2.6	50-60.5
Volumen de Gas Intratorácico (%)	140.1 ± 4.5	131.7-149.3
VR (%)	159.8 ± 6.7	146.4-173.4
CPT (%)	108.9 ± 2.4	104-113.4
Relación VR/CPT (%)	146 ± 4.2	137.5-155.1
DLCO (%)	64.9 ± 4.2	56.5-73.6
Resistencia de las vías aéreas (%)	338.7 ± 22.1	297.2-388.3
Conductancia de las vías aéreas (%)	20.7 ± 1.6	17.5-23.9
CI (%)	70.33 ± 3.3	63.9-76.6
Relación CI/CPT (%)	31.1 ± 1.3	28.5-33.6
VRE (%)	121.9 ± 12.1	100.9-145.5
CFR (L)	3.8 ± 0.1	3.6-4.1
CVF post BD (%)	74 ± 2.2	69.8-78.3

VEF₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo postbroncodilatador; VR: volumen residual; CPT: capacidad pulmonar total; DLCO: capacidad de difusión pulmonar; CI: capacidad inspiratoria; VRE: volumen de reserva espiratoria; CFR: capacidad funcional residual. Los valores porcentuales están calculados en base a los valores predictivos establecidos por edad, sexo, talla y género de cada paciente.

Capacidad Inspiratoria/Capacidad Pulmonar Total (CI/CPT), parámetro sugestivo de hiperinsuflación pulmonar.

Análisis de correlación de Pearson entre los parámetros medidos por pletismografía y el VEF₁ postbroncodilatador (tabla 3). Entre los parámetros funcionales estimados por pletismografía que se correlacionaron positivamente con el VEF₁ postbroncodilatador se destaca la conductancia de las vías aéreas ($r=0.517$, $p=0.001$) y Volumen de Reserva Espiratoria (VRE) ($r=0.407$, $p=0.003$) al igual que la CI ($r=0.372$, $p=0.007$) y relación CI/CPT ($r=0.471$, $p=0.001$). La capacidad de difusión para el monóxido de carbono (DLCO), como expresión de la integridad de la barrera de difusión alveolo-capilar, también mostró una correlación positiva con el VEF₁ ($r=0.451$, $p=0.001$). Los parámetros VR y VR/CPT, sugestivos de atrapamiento aéreo, mostraron correlación negativa con el VEF₁ postbroncodilatador ($r=-0.563$, $p=0.001$ y $r=-0.694$, $p=0.001$) seguidos por la CRF ($r=-0.490$, $p=0.001$), volumen de gas intratorácico ($r=-0.426$, $p=0.001$) y resistencia de las vías aéreas ($r=-0.354$, $p=0.007$).

Análisis de correlación entre los parámetros estimados por pletismografía y espirometría con la disnea, puntaje CAT, distancia caminada en 6 minutos e índice BODE. Entre los parámetros funcionales estimados por pletismografía que se correlacionaron positivamente con el puntaje de disnea según la escala mMRC se encuentran el volumen de gas intratorácico ($r=0.361$, $p=0.004$) y CRF ($r=0.340$, $p=0.014$), mientras que negativamente se correlacionaron la conductancia de las vías aéreas, CI ($r=-0.332$, $p=0.007$) y la relación CI/CPT ($r=-0.559$, $p=0.001$). Interesantemente, el VEF₁ postbroncodilatador también se correlacionó con la

disnea ($r=0.333$, $p=0.007$). En relación al test de calidad de vida en la EPOC (CAT), éste sólo mostró una débil correlación con la conductancia de las vías aéreas ($r=-0.267$, $p=0.034$); asimismo no se evidenció asociación entre éste puntaje y el VEF₁ ($r=-0.184$, $p=0.149$). Por su parte, la prueba de la caminata de seis minutos se asoció negativamente ($r=-0.412$, $p=0.004$ y $r=-0.581$, $p=0.001$) con los parámetros CI y CI/CPT así como el volumen de gas intratorácico ($r=-0.423$, $p=0.001$) y el VEF₁ postbroncodilatador ($r=0.280$, $p=0.032$) (figura 1a).

El índice BODE se correlacionó con los parámetros VR ($r=0.472$, $p=0.001$), relación VR/CPT ($r=0.478$, $p=0.001$), conductancia de las vías aéreas ($r=-0.403$, $p=0.002$), volumen de gas intratorácico ($r=0.549$, $p=0.001$), CRF ($r=0.465$, $p=0.001$), CI ($r=-0.489$, $p=0.001$) y relación CI/CPT ($r=-0.614$, $p=0.001$) así como con el VEF₁ postbroncodilatador ($r=-0.704$, $p=0.001$) (figura 1b). Todas las correlaciones anteriores fueron establecidas mediante el coeficiente de correlación de Pearson, con excepción del puntaje de disnea y el índice BODE que se realizó a través del coeficiente de Spearman.

Discusión

Tradicionalmente, la espirometría es el método mundialmente aceptado para el diagnóstico de la EPOC el cual ha sido avalado por la Global Obstructive Lung Disease (GOLD), la American Thoracic Society (ATS) y la European Respiratory Society (ERS) (1,20,30,31). Desde los trabajos de Fletcher y Peto hasta nuestros días, el curso natural de la historia de la EPOC se asocia a deterioro del VEF₁ relacionándose estos cambios en el tiempo con mortalidad (32). En

Tabla 3. Análisis de correlación entre el VEF₁ y parámetros estimados por pletismografía.

Variables	r	r ²	p
Volumen Gas Intratorácico	-0.426	0.181	0.001
VR	-0.563	0.317	0.001
CPT	-0.162	0.026	0.205
VR/CPT	-0.694	0.482	0.001
DLCO	0.451	0.203	0.001
Resistencia de las vías aéreas	-0.354	0.125	0.007
Conductancia de las vías aéreas	0.517	0.267	0.001
CI	0.372	0.129	0.007
CI/CPT	0.471	0.222	0.001
VRE	0.407	0.135	0.003
CFR	-0.490	0.240	0.001

VEF₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo postbroncodilatador; VR: volumen residual; CPT: capacidad pulmonar total; DLCO: capacidad de difusión de monóxido de carbono; CI: capacidad inspiratoria; VRE: volumen de reserva espiratoria; CFR: capacidad funcional residual; r=Coefficiente de Correlación de Pearson. r²=Coefficiente de Determinación; p= significancia estadística

pacientes con EPOC, el VEF₁ y la relación VEF₁/CVF reflejan la severidad de la obstrucción al flujo aéreo, mientras que los volúmenes pulmonares estáticos obtenidos por pletismografía representan las consecuencias del atrapamiento aéreo e hiperinflación pulmonar debido a la obstrucción al flujo aéreo y la pérdida de la elasticidad pulmonar.

Se ha descrito que el espectro de la EPOC incluye dos fenotipos distintos que comprenden la bronquitis crónica y el enfisema (1) aun cuando en la mayor parte de los pacientes estos procesos patológicos existen de manera simultánea. Sin embargo, desde el punto de vista funcional, ambas entidades patológicas parecen comportarse de forma distinta. Smith y colaboradores observaron que en pacientes con EPOC el atrapamiento aéreo, determinado por el aumento en el VR y en la relación VR/CPT, se asoció a una disminución en el diámetro de la vía aérea, mayor disnea y una mayor prevalencia de bronquitis crónica mientras que los cambios en los volúmenes estáticos que se relacionan con hiperinsuflación pulmonar, tales como aumento en la CRF y CPT y reducción en la relación CI/CPT, se

asociaron significativamente con la presencia de enfisema (33). Adicionalmente, en pacientes con enfisema, la disminución en la transferencia de monóxido de carbono a través de la membrana alveolo capilar (DLCO) también se correlaciona con la extensión de la enfermedad en la tomografía de tórax (34). Asimismo, otros grupos han evidenciado que, las intervenciones farmacológicas que modifican la resistencia de las vías aéreas, causan mayores cambios en el VR (es decir en el atrapamiento aéreo) que en la CRF y CPT (hiperinsuflación) sugiriendo una heterogeneidad en la expresión funcional de las alteraciones patológicas en las enfermedades obstructivas pulmonares (35,36). Hasegawa y colaboradores demostraron correlaciones entre el área del lumen de la vía aérea obtenida por tomografía de tórax con el porcentaje predictivo del VR y VR/CPT pero no con la CRF o la CPT (37). En nuestro estudio se observó que el VEF₁ postbroncodilatador, un parámetro de flujo, se correlacionó tanto con las alteraciones en los volúmenes estáticos asociados a atrapamiento aéreo como con aquellas asociadas a hiperinsuflación, incluyendo la DLCO. Sin embargo, la CPT como representación de un marcador funcional de hiperinflación pulmonar que acompaña a los procesos obstructivos graves, no se asoció a los cambios en el VEF₁. Nuestros resultados demuestran un aumento muy discreto de la CPT, mientras que el incremento en el volumen de gas intratorácico (equivalente a la CRF) y disminución del cociente CI/CPT sí se correlacionaron significativamente con el VEF₁ sugiriendo que los parámetros anteriormente mencionados pudieran ser más sensibles en la detección de la hiperinsuflación pulmonar.

En la EPOC, el deterioro de la función pulmonar se asocia a múltiples manifestaciones de limitación funcional y por ende al aumento en el riesgo de mortalidad temprana. La disnea es un síntoma subjetivo y por lo tanto difícil de evaluar y correlacionar con métodos fisiológicos. En nuestro estudio observamos una correlación positiva, pero débil, entre el grado de disnea medido a través de la escala modificada del Medical Research Council (mMRC) y el VEF₁ (r=0.333, p=0.007). Estos resultados coinciden con los de Mahler y colaboradores (38) y otros (39-41) quienes observaron una correlación baja, sino inexistente, entre el VEF₁ y la disnea basal en pacientes con EPOC.

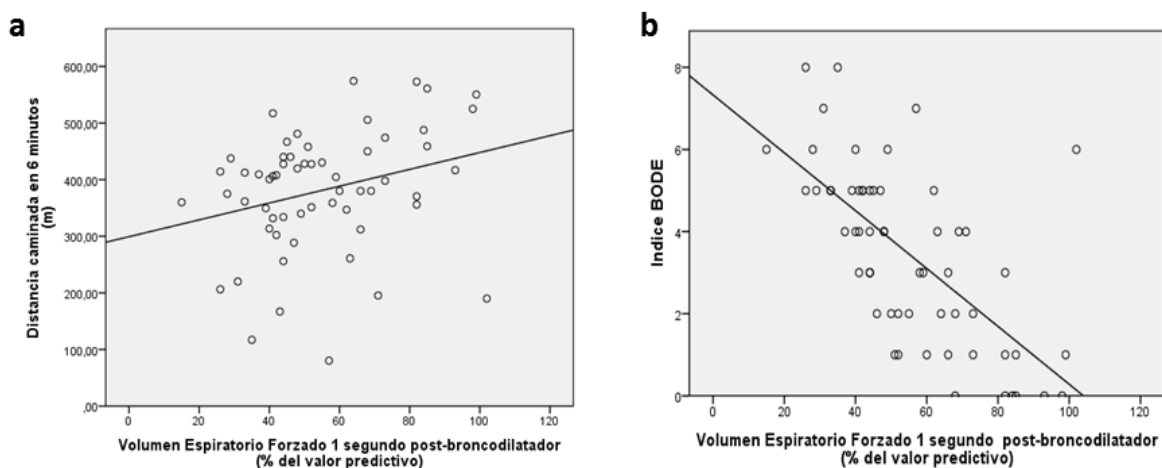


Figura 1. 1a. Correlación entre la distancia caminada en seis minutos y el VEF₁ postbroncodilatador. La correlación fue analizada por el coeficiente de correlación de Pearson, apreciándose una correlación positiva entre ambos parámetros, indicando que a mayor severidad de la EPOC (menor VEF₁), menor es la distancia caminada. **1b.** Correlación entre el índice BODE y el VEF₁ postbroncodilatador. La correlación fue analizada por el coeficiente de correlación de Spearman, apreciándose una correlación negativa entre ambos parámetros, lo que evidencia que a mayor severidad de la EPOC (menor VEF₁), mayor es el valor obtenido para el índice BODE.

En los últimos años, una variedad de métodos para evaluar la calidad de vida en los pacientes con EPOC han sido desarrollados; entre ellos se encuentran el cuestionario respiratorio de St George (SGRQ), el cuestionario de enfermedad respiratoria crónica (CRQ) y el cuestionario clínico en la EPOC (CCQ). El CAT es una prueba sencilla que evalúa el efecto de la enfermedad en la calidad de vida de los pacientes con EPOC. Al igual que en nuestro estudio, otros trabajos han evidenciado que la relación entre calidad de vida y función pulmonar no es clara. Por ejemplo, Jones reportó que los test que evalúan el estado de salud de los pacientes con EPOC se correlacionan pobremente con el VEF₁ (42). De acuerdo a GOLD, hay una correlación débil entre el VEF₁, síntomas y el deterioro de la calidad de vida en este grupo de pacientes. En definitiva, la calidad de vida es única para cada paciente y se ve afectada por múltiples factores lo que pudiera explicar las diferencias en los resultados entre los diversos estudios.

La caminata de seis minutos es un test simple que ha sido utilizado como predictor del riesgo de muerte en pacientes con enfermedades de índole crónica tales como la insuficiencia cardiaca congestiva y la hipertensión pulmonar (29). En nuestro estudio, al igual que otros (43), el VEF₁ se correlacionó débil, pero significativamente, con la caminata de seis minutos. En la EPOC la evaluación de la capacidad de ejercicio es una forma de determinar la severidad de la enfermedad y su cambio con respecto al tiempo o con la medicación. Celli y colaboradores (29) demostraron

que el índice BODE, un sistema de puntaje multifuncional, es mejor que el VEF₁ al momento de predecir el riesgo de muerte en pacientes con EPOC (38). El índice BODE nace de la necesidad de incorporar variables que evalúen los aspectos respiratorios (VEF₁), perceptivos (grado de disnea) y sistémicos (caminata de seis minutos e índice de masa corporal) y de esta forma lograr caracterizar mejor la enfermedad. La correlación VEF₁-índice BODE en nuestro estudio fue la más alta, como podría esperarse, dado que en el cálculo de este índice se incorporan las variables que han demostrado se correlacionan independientemente con el VEF₁ y, que al ser unificadas, ofrecen una mejor perspectiva de las diferentes aristas de esta enfermedad.

Sin dejar a un lado la importancia de la pletismografía corporal cuando existe incertidumbre en el diagnóstico de EPOC en pacientes con síntomas sugestivos de la enfermedad y espirometría normal, en el caso de la evaluación de la función pulmonar en pacientes con EPOC severo y muy severo en los cuales se esté planteando cirugía y en la estratificación de pacientes candidatos a resección pulmonar, nuestro estudio demostró que una prueba sencilla como es la determinación del VEF₁ es capaz de detectar signos de atrapamiento aéreo e hiperinsuflación pulmonar y, aunque significativamente pero en menor grado, permite evidenciar la asociación entre la limitación al flujo aéreo y el nivel de actividad física. En conclusión, consideramos que la espirometría sigue siendo una

excelente herramienta para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con EPOC.

Agradecimientos

Este proyecto fue financiado por el Consejo de Desarrollo Científico, Humanístico y Tecnológico (CDCHT) de la Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado" (Barquisimeto, estado Lara, Venezuela) (código ME-2012-9).

Nuestro agradecimiento a los pacientes que participaron en este estudio así como al personal médico y de enfermería del Servicio de Neumonología y Cirugía de Tórax del Hospital Universitario "Dr. Luis Gómez López" y Hospital del Seguro Social "Dr. Pastor Oropeza" de la ciudad de Barquisimeto, estado Lara

Conflicto de Interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés

Referencias

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [Internet]. Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD; 2011 [Actualizado Enero 2014; citado: 12 de diciembre 2014]. Disponible en: <http://www.goldcopd.org>.
2. Targowski T, Jahnz-Rózyk K, From S, Plusa T. Relationship between disease severity, smoking index age and direct costs of hospital treatment of COPD exacerbations. *Pneumonol Alergol Pol* 2005; 73:32-5. [\[PubMed\]](#)
3. Giraldo H. EPOC diagnóstico y tratamiento integral. 3era Ed. Bogotá: Editorial Médica Panamericana; 2008.
4. Smith KR. Indoor air pollution in developing countries: recommendations for research. *Indoor Air*. 2002; 12: 198-207. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
5. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muiño A, Lopez MV, Valdivia G, Montes de Oca M, Talamo C, Hallal PC, Victora CG; PLATINO Team G. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities. *Lancet* 2005; 366:1875-81. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
6. Barnes PJ. Against the Dutch hypothesis asthma and chronic obstructive pulmonary disease are distinct diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 240-3. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
7. Calle Rubio M, Rodríguez Hermosa JL, Álvarez-Salas JL. EPOC en individuos no fumadores. *Arch Bronconeumol* 2010; 46: 16-21. [\[Google Scholar\]](#)
8. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* 2009; 374:733-43. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
9. Félix Hinojosa E. Enfermedad Pulmonar obstructiva crónica (EPOC). *Acta Med Per* 2009; 26: 188-91. [\[Google Scholar\]](#)
10. Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000; 343:269-80. [\[PubMed\]](#)
11. Dalal AA, Shah M, D'Souza A, Rane P. Costs of COPD exacerbations in the emergency department and inpatient setting. *Respir Med* 2011; 105: 454-60. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
12. Patel JG, Nagar SP, Dalal AA. Indirect cost in chronic obstructive pulmonary disease: a review of the economic burden on employers and individuals in the United States. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; 19: 289-300. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
13. O'Donnell DE. Breathlessness in patients with chronic airflow limitation. Mechanisms and management. *Chest* 1994; 106: 904-12. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
14. Barbera JA, Peces-Barba G, Agustí AGN, Izquierdo JL, Monso E, Montemayor T, Viejo JL. Guía para el diagnóstico y tratamiento de la EPOC. *Arch Bronconeumol* 2001; 37: 297-316. [\[Google Scholar\]](#)
15. Johns DP, Walters JA, Walters EH. Diagnosis and early detection of COPD using spirometry. *J Thorac Dis* 2014; 6: 1557-69. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
16. Mannino DM, Watt G, Hole D, Gillis C, Hart C, McConnachie A, Davey Smith G, Upton M, Hawthorne V, Sin DD, Man SF, Van Eeden S, Mapel DW, Vestbo J. The natural history of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2006; 27: 627-43. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
17. Levy ML, Quanjer PH, Booker R, Cooper BG, Holmes S, Small I; General Practice Airways Group. Diagnostic spirometry in primary care: Proposed standards for general practice compliant with American Thoracic Society and European Respiratory Society recommendations: a General Practice Airways Group (GPIAG)1 document, in association with the Association for Respiratory Technology & Physiology (ARTP)2 and Education for Health3 1 www.gpiag.org 2 www.artp.org 3 www.educationforhealth.org.uk. *Prim Care Respir J*. 2009; 18: 130-47. [\[PubMed\]](#)
18. Jarenbäck L, Ankerst J, Bjermer L, Tufvesson E. Flow-volume parameters in COPD related to extended measurements of lung volume, diffusion, and resistance. *Pulm Med*, 2013; 2013: 782052. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
19. Mahler DA, Weinberg DH, Wells CK, Feinstein AR. The measurement of dyspnea: contents, inter observer agreement and physiologic correlates of two new clinical indexes. *Chest* 1984; 85:751-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
20. Ries AL. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on quality of life: the role of dyspnea. *Am J Med* 2006; 119: 12-20. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
21. Broekhuizen BD, Sachs AP, Hoes AW, Verheij TJ, Moons KG. Diagnostic management of chronic obstructive pulmonary disease. *Neth J Med* 2012; 70: 6-11. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
22. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, Enright P, van der Grinten CP, Gustafsson P, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Viegi G, Wanger J; ATS/ERS Task Force. Standardization of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26:319-38. [\[PubMed\]](#)
23. Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Crapo R, Enright P, van der Grinten CP, Gustafsson P, Hankinson J, Jensen R, Johnson D, MacIntyre N, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pellegrino R, Viegi G. Standardization of the measurement of lung volumes. *Eur*

- Respir J 2005; 26: 511–22. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
24. Macintyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, van der Grinten CP, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Enright P, Gustafsson P, Hankinson J, Jensen R, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Wanger J.. Standardization of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J* 2005; 26: 720-35. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 25. Stocks J, Quanjer PH. Reference values for residual volume, functional residual capacity and total lung capacity. ATS Workshop on Lung Volume Measurements. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1995; 8: 492-506. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 26. Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric Reference Values from a Sample of the General U.S. Population. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 159: 179-87. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 27. Chhabra SK, Gupta AK, Khuma MZ.. Evaluation of three scales of dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Thorac Med* 2009; 4: 128-32. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 28. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J* 2009; 34:648–54. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 29. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, Pinto Plata V, Cabral HJ. The body mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 1005-12. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 30. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, Barnes PJ, Fabbri LM, Martinez FJ, Nishimura M, Stockley RA, Sin DD, Rodríguez-Roisin R. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 187: 347-65. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 31. Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE, Hanania NA, Criner G, van der Molen T, Marciniuk DD, Denberg T, Schönemann H, Wedzicha W, MacDonald R, Shekelle P; American College of Physicians; American College of Chest Physicians; American Thoracic Society; European Respiratory Society. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society and European Respiratory Society. *Ann Intern Med*. 2011; 155:179-91. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 32. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J* 1977; 1: 1645–8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 33. Smith BM, Hoffman EA, Basner RC, Kawut SM, Kalhan R, Barr RG. Not all measures of hyperinflation are created equal: lung structure and clinical correlates of gas trapping and hyperexpansion in COPD: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) COPD Study. *Chest* 2014; 145: 1305-14. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 34. Gould GA, Redpath AT, Ryan M, Warren PM, Best JJ, Flenley DC, MacNee W. Lung CT density correlates with measurements of airflow limitation and the diffusing capacity. *Eur Respir J*. 1991; 4: 141-6. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 35. Rubinfeld AR, Pain MC. How mild is mild asthma? *Thorax* 1977; 32: 177-81. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 36. Kirby JG, Juniper EF, Hargreave FE, Zamel N. Total lung capacity does not change during methacholine-stimulated airway narrowing. *J Appl Physiol* 1986; 61: 2144-7. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 37. Hasegawa M, Nasuhara Y, Onodera Y, Makita H, Nagai K, Fuke S, Ito Y, Betsuyaku T, Nishimura M. Airflow limitation and airway dimensions in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1309-15. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 38. Mahler DA, Weinberg DH, Wells CK, Feinstein AR. The measurement of dyspnea. Contents, interobserver agreement and physiologic correlates of two new clinical indexes. *Chest* 1984; 85: 751-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 39. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54: 581-6. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 40. Fadaei A, Sohrabpour H, Taherkhanchi B, Bagheri B. Association between COPD assessment test (CAT) and disease severity based on reduction of respiratory volumes in chemical warfare victims. *Tanaffos* 2011; 10:38-42. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 41. Jones P, Miravittles M, van der Molen T, Kulich K. Beyond FEV₁ in COPD: a review of patient-reported outcomes and their measurement. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012; 7:697–709. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 42. Jones PW. Health status and the spiral of decline. *COPD* 2009; 6: 59-63. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 43. Agrawal SR, Joshi R, Jain A. Correlation of severity of chronic obstructive pulmonary disease with health-related quality of life and six-minute walk test in a rural hospital of central India. *Lung India* 2015; 32: 233-40. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

Como citar este artículo: Delgado E, Santeliz J. Evidencias del VEF₁ como indicador del compromiso funcional estático y dinámico en pacientes con EPOC. *Avan Biomed* 2015; 4: 100-7.



Homofobia y sexismo en estudiantes del primer año de la carrera de Medicina de la Universidad de Los Andes, en Mérida-Venezuela

(Homophobia and sexism among first year's medical students at the University of Los Andes, in Mérida Venezuela)

Guillermo Terán-Angel ^{1,2} ✉, Sharon Patete-Reinoza ³, Yuliana Ramírez-Sánchez ³, Sofía Quintero-Páez ³, Andrés Fuenmayor ³, Arturo Javier Peñaloza ³, Alejandro Enrique Pereira-Leal ³, Shabely Duran-Galvis ³, Katherine Ferrier ³, Jeny Cuevas ³, José Guillen ², Sergio Guzmán ², Nubia Silva-Gutiérrez ^{1,2}.

¹ Instituto de Inmunología Clínica, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela. ² Sociedad Wills Wilde AC, Mérida, Venezuela. ³ Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.

Recibido: 22 de Junio de 2015.
Aceptado: 21 de Noviembre de 2015.
Publicado online: 24 de Noviembre de 2015

[TRABAJO ORIGINAL]

Resumen (español)

La homofobia es el rechazo hacia las personas homosexuales o que sienten atracción física y emocional por los individuos del mismo sexo. Diversos factores se han asociado a la homofobia, siendo el sexismo, las posturas políticas conservadoras y las religiones ortodoxas las principales desencadenantes. La homofobia y el sexismo inciden negativamente en nuestras sociedades generando estigma y discriminación hacia las personas sexodiversas, limitando el acceso y pleno disfrute de los servicios públicos, principalmente educativos y de salud. En el campo asistencial ha sido ampliamente reconocida la homofobia, traducida en maltrato hacia las personas homosexuales; lo que además de constituir una violación de sus derechos fundamentales, implica una barrera adicional en la lucha contra la epidemia del VIH/sida (por ser aún los homosexuales uno de los grupos vulnerables). El objetivo de este trabajo fue la evaluación de los niveles de homofobia y sexismo en estudiantes del primer año de Medicina de la Universidad de Los Andes en Mérida, Venezuela. Los resultados mostraron un nivel de sexismo del 27% en la población estudiada, el nivel de homofobia fue superior al 40% y el desconocimiento sobre diversidad sexual se ubicó en un 70%. Se encontró que la homofobia estuvo condicionada principalmente por el sexismo, la heterosexualidad y las prácticas religiosas. Los resultados plantean la necesidad de ejecutar intervenciones educativas dirigidas a disminuir la homofobia en los primeros niveles de formación del personal de salud, para evitar el estigma y la discriminación durante la prestación del servicio asistencial por parte de los futuros profesionales.

Palabras clave (español)

Homofobia, sexismo, prejuicio, estigma, estudiantes de medicina

Abstract (english)

Homophobia is the rejection of homosexuals who feel an emotional and physical attraction for individuals of the same sex. Several factors are associated with homophobia, with sexism, conservative political views and orthodox religious beliefs being the principal causes. Homophobia and sexism have a negative impact on society, causing social stigma and discrimination against gender and sexual minorities, limiting their access to and full enjoyment of public services, especially education and health related services. In the field of healthcare, homophobia is widespread and expressed as the mistreatment of homosexuals. In addition to being a violation of human rights, such mistreatment represents a barrier in the fight against the HIV/AIDS epidemic (since homosexuals are still one of the most susceptible groups). The aim of this study was to evaluate the levels of homophobia and sexism among first year's medical students at the University of Los Andes in Mérida Venezuela. The results showed a level of sexism from 27% in the studied population, the level of homophobia was over 40% and ignorance about sexual diversity stood at 70%. Homophobia was primarily driven by sexism, heterosexuality and religious practices. The results suggest a need to implement educational interventions designed to reduce homophobia early on in medical school and other healthcare professional preparation programs, in order to prevent stigma and discrimination in the provision of healthcare services by future professionals.

Keywords (english)

Homophobia, sexism, prejudice, stigma, medical students

Introducción

La edición de 1992 de la guía sobre trastornos mentales y del comportamiento, publicada por la Organización Mundial de la Salud (1), marcó un hito al excluir a la homosexualidad de la lista de enfermedades mentales, estableciéndola como una opción más dentro de la diversidad sexual de las personas. No obstante, la aceptación de la homosexualidad no es igual en todo el mundo, existiendo todavía países en donde la misma es penada con cárcel e incluso con la muerte (2). La homosexualidad ha sido definida históricamente como la orientación en donde la función sexual (física y emocional) se establece entre individuos del mismo sexo, también se ha definido a partir de la afinidad sexual entre individuos con igual identidad de género, lo que supone un avance reciente en el reconocimiento de la diversidad sexual (3).

El rechazo a la homosexualidad reconocido globalmente como homofobia implica una aprensión hacia las personas homosexuales, que es manifestada a través de expresiones de violencia real o simbólica y de violación de derechos humanos, siendo análoga a otras formas de exclusión como el racismo y la xenofobia. (4, 5). En la actualidad el término homofobia, que implica una fobia o miedo irracional, está siendo reemplazado por expresiones como estigma y prejuicio sexual, que implican una actitud negativa hacia los individuos pertenecientes a grupos definidos por la atracción sexual, conductas y orientación de sus miembros, a los que la sociedad les ha otorgado colectiva y racionalmente estatus de

inferioridad y de falta de poder relativo (6). No obstante el término homofobia es aún de uso extendido en la comunidad biomédica de la región (7).

Numerosos factores influyen en la homofobia, entre los cuales destacan el sexismo o discriminación basada en el sexo/género, las posturas políticas conservadoras y fundamentalmente las religiones ortodoxas (8, 9).

Adicionalmente, luego de la aparición del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en la década de los ochenta (10), se crea la percepción equivocada de la homosexualidad masculina como factor de riesgo, señalándose a los homosexuales como las principales fuentes de transmisión del virus (11). Estos desencadenantes han repercutido en que la homofobia se constituya como una barrera al acceso y al pleno disfrute de los servicios de las personas sexodiversas, principalmente en el ámbito educativo y de salud (12, 13), y más aún, como una barrera en la lucha contra la epidemia del VIH/sida (14).

Diversos estudios han demostrado el menoscabo de la atención en los centros de salud hacia las personas homosexuales. En países como Australia o Brasil, la población de lesbianas, gais, bisexuales, transexuales, transgéneros e intersexuales (LGBTI) ha experimentado dificultades en el acceso a los servicios de salud debido a su identidad sexual (15, 16). Un estudio realizado en afroamericanos HSH (hombres que tienen sexo con hombres) demostró también que alrededor del 30% había sufrido estigma y discriminación y que el 50% percibió desconfianza en el personal de salud (17). En los países del África subsahariana, la discriminación en los centros de salud

hacia las personas sexodiversas constituye una de las principales agravantes de la epidemia de VIH/sida (2), no obstante, en estos países se ha demostrado que campañas educativas y entrenamientos de sensibilización en el personal de salud disminuye el estigma y mejora la atención asistencial de la población LGBTTI (18).

En Venezuela, estudios discretos han puesto en evidencia la discriminación y el maltrato hacia la población sexodiversa tanto en laboratorios clínicos como en hospitales (19, 20). En la ciudad de Mérida, un estudio reciente reportó que el 40% de la población HSH y transexuales/transgéneros ha recibido maltratos en los centros de salud, fundamentalmente por parte del personal administrativo y de enfermería (7).

La homofobia y la discriminación está presente en el personal de salud desde su proceso de formación; niveles entre 10 y 30% de homofobia se han hallado tanto en estudiantes de medicina como de enfermería (20, 21), lo que plantea la necesidad de estudiar y conocer los niveles y características de la homofobia en estos estudiantes para poder diseñar las estrategias educativas y de intervención adecuadas, tendientes a minimizar el estigma y la discriminación hacia las personas sexodiversas, principalmente durante la prestación de los servicios asistenciales.

En este estudio se miden los niveles de homofobia y sexismo en estudiantes del primer año de la carrera de Medicina de la Universidad de Los Andes (ULA), estado Mérida, Venezuela. Se evalúan además, como posibles factores condicionantes, algunos descriptores culturales, socioeconómicos, y educativos en dicha población estudiantil.

Materiales y métodos

Población de estudio. Los niveles de homofobia y sexismo se determinaron aplicando una encuesta auto-administrada a 152 estudiantes del primer año de la Escuela de Medicina de la Universidad de Los Andes, en la sede de la ciudad de Mérida, Venezuela, en septiembre del año 2014. Se realizó un muestreo probabilístico (22) a partir de una población de 250 estudiantes, se fijó el riesgo en 5% y el poder estadístico en 95%. La muestra se escogió al azar (usando números aleatorios) a partir de los respectivos listados de alumnos. La participación de los estudiantes fue voluntaria, anónima y ajustada a las normativas éticas vigentes.

Medición de los descriptores socioculturales y los niveles de sexismo, homofobia y conocimiento. Se utilizó un instrumento de recolección de datos

modificado a partir de Seijas y col. (7) el cual fue previamente validado en el entorno social y poblacional de la comunidad a estudiar. La encuesta se estructuró en tres partes: en la primera parte se recogieron los datos de los descriptores de la población evaluada, se indagó sobre sexo (femenino o masculino), edad, orientación sexual (heterosexual, bisexual u homosexual), nivel socioeconómico del entorno familiar (bajo, medio o alto), nivel educativo de padre y madre (ninguno, primaria, bachillerato o universitario), orientación política familiar y personal (oficialistas u opositores), orientación religiosa familiar y personal (creyentes no practicantes, creyentes practicantes o no creyentes) y tipo de institución de educación básica de egreso (pública, privada religiosa y privada no religiosa). Se examinó además la presencia de personas LGBTTI en el entorno familiar y personal.

La segunda parte incluyó preguntas de selección simple que permitieron evaluar el nivel de comprensión sobre diversidad sexual y de género, incluyendo el conocimiento de conceptos como sexo, género, orientación sexual, sexualidad, rol, homosexualidad, bisexualidad, transexualidad, transgenerismo y travestismo.

La última parte se diseñó con preguntas de escala de opinión tipo Likert de cinco opciones (desacuerdo total, desacuerdo parcial, neutral, acuerdo parcial y acuerdo total) sobre enunciados que permitieron medir el sexismo y la homofobia en los individuos encuestados. Las preguntas/enunciados sobre homofobia se dividieron en dos grupos: homofobia tipo I o severa que incluía aspectos sensibles como el matrimonio, la adopción y crianza de niños y los derechos civiles (herencias y sucesiones) por parte de las parejas del mismo sexo/género; y homofobia tipo II o leve que incluía aspectos de convivencia y desempeño cotidiano de las personas sexodiversas como acceso al campo laboral y educativo, liderazgo religioso, inclusión en cuerpos militares, en equipos deportivos y en oficios con estigma sexual (peluquería, diseño de moda, repostería, entre otros).

Además, todas las preguntas sobre homofobia tipos I y II se agruparon como homofobia global. Los niveles de conocimiento, sexismo y homofobia se dicotomizaron con la finalidad de evaluar la asociación entre las diferentes variables medidas, la dicotomización de las respuestas tipo Likert se realizó considerando positividad a partir del desacuerdo parcial.

Análisis estadístico. La asociación estadística se evaluó determinando OR (odds ratios) y aplicando la prueba chi cuadrado con corrección de Yates; la

significancia se consideró para valores de $p < 0,05$. Adicionalmente se realizó un análisis de componentes principales, a partir de la matriz de correlaciones, para visualizar la dispersión de las variables sexismo y homofobia con respecto a los descriptores socioeconómicos, educativos, políticos y religiosos. Los análisis estadísticos se realizaron con el programa SPSS versión 21 (IBM Corporation, New York, US), los gráficos se realizaron con el programa Excel 2010 (Microsoft Corporation, Redmond, US) y el análisis multivariado de componentes principales se realizó con el programa Past v3.06 (23).

Resultados

Se realizó una encuesta sobre conocimiento, homofobia y sexismo a 152 estudiantes del primer año de la Escuela de Medicina de la Universidad de Los Andes. El instrumento aplicado mostró una fiabilidad de 0,76 (Alfa de Cronbach). La edad promedio de los encuestados fue de 19,9 años, con una desviación estándar de 1,5 ($19,9 \pm 1,5$). La muestra estuvo constituida por 95 (62,5%) estudiantes de sexo femenino y 57 (37,5%) de sexo masculino. La distribución de la orientación sexual de los participantes fue 92,3% heterosexual, 6,3% bisexual y 1,4% homosexual. Al relacionar la orientación sexual con el sexo se evidenció que el 91% de las participantes femeninas se identificó como heterosexual, mientras que en los participantes masculinos la proporción de heterosexuales fue ligeramente mayor (94%).

En la tabla 1 se muestran las frecuencias porcentuales de los principales descriptores culturales, socioeconómicos, y educativos de los participantes en el estudio. Se observó que el 91% de la muestra pertenece a un nivel socioeconómico de clase media; el nivel educativo de los padres es mayoritariamente universitario y la tendencia política es principalmente de oposición al gobierno socialista (~90%). Por su parte, las prácticas religiosas mostraron ser importantes tanto a nivel familiar como personal mostrando frecuencias de 67 y 53%, respectivamente. Con respecto a la existencia de personas sexodiversas en el entorno familiar o personal, aproximadamente el 80% manifestó tener amigos LGBTTI, mientras que solo el 30% indicó poseerlos en sus círculos familiares.

En la figura 1 se muestran los resultados obtenidos de la evaluación de los niveles de homofobia, sexismo y conocimiento sobre diversidad sexual y de género. Se evidenció una proporción de

Tabla 1. Frecuencias porcentuales de los principales descriptores culturales, socioeconómicos, y educativos.

Descriptor	Opciones	Porcentaje
Nivel socioeconómico	Alto	8,0
	Medio	91,3
	Bajo	0,7
Nivel educativo del padre	Básico	38,4
	Universitario	61,6
Nivel educativo de la madre	Básico	28,2
	Universitario	71,8
Orientación religiosa familiar	Practicante	66,7
	No practicante	33,3
Orientación religiosa personal	Practicante	53,0
	No practicante	47,0
Orientación política familiar	Oficialista	10,3
	Opositora	89,7
Orientación política personal	Oficialista	3,5
	Opositora	96,5
Familiares LGBTTI	Si	29,5
	No	70,5
Amigos LGBTTI	Si	79,5
	No	20,5

LGBTTI: lesbianas, gays, bisexuales, transexuales, transgéneros e intersexuales.

sexismo moderada (27%) en la población estudiada, igualmente los valores de homofobia global y homofobia leve o tipo II fueron moderados, ubicándose por debajo del 40%; no obstante, los niveles de homofobia severa, relacionada con aspectos como la adopción, el matrimonio y los derechos civiles por parte de las parejas del mismo sexo/género, fueron muy elevados (62%). Igualmente, el desconocimiento generalizado sobre diversidad sexual mostró niveles alarmantes, próximos al 70%.

En las figuras 2 y 3 se presentan los resultados del análisis de componentes principales para las variables sexismo y homofobia, respectivamente. Se observa como el sexismo está determinado por variables como la orientación religiosa y política, mientras que las variables relacionadas con la educación de los padres, el entorno LGBTTI y la orientación sexual no son determinantes del mismo.

En el caso de la homofobia, se evidencia que variables como el sexismo y la orientación religiosa son las determinantes principales, mientras que las variables relacionadas con el entorno LGBTTI y la orientación sexual no son condicionantes.

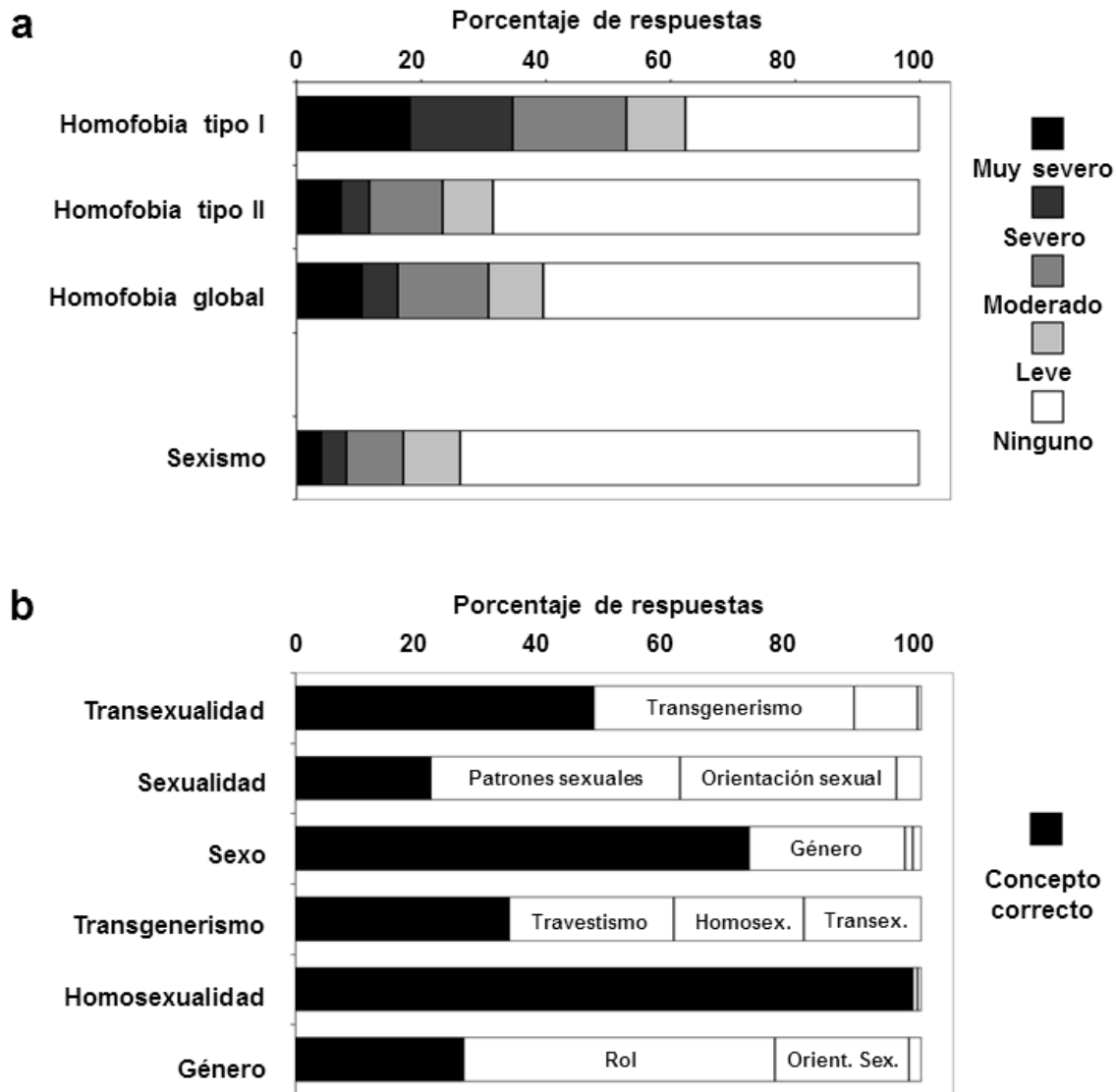


Figura 1. Niveles de homofobia, sexismo y conocimiento en la población evaluada. **1a.** La intensidad de sexismo y homofobia se evaluó con una escala tipo Likert. Se muestra la proporción de respuestas, en porcentaje, luego de la totalización de los diferentes ítems de la encuesta. La homofobia global incluye la totalidad de aspectos considerados tanto en la homofobia tipo I como en la tipo II (ver sección de métodos). **1b.** El nivel de conocimientos sobre diversidad sexual se analizó con preguntas de selección simple. Se muestra la proporción de respuestas correctas para cada concepto evaluado; dentro de cada barra se indican además las opciones incorrectas y sus respectivos porcentajes.

En la tabla 2 se muestra la evaluación de la asociación entre los diferentes factores y su relación con el sexismo y la homofobia en los individuos estudiados. Se presentan sólo las relaciones que mostraron significancia estadística. Los resultados corroboraron lo obtenido en el análisis de componentes principales; factores tales como las prácticas religiosas, el sexismo, el género masculino y la heterosexualidad están asociados directamente con la homofobia y el sexismo, por el contrario factores como la existencia de personas LGBTTI en el entorno

familiar y personal, y las madres con nivel de formación universitario, están asociados inversamente, lo que pudiera reflejar un efecto protector contra la homofobia.

Discusión

En este estudio se midieron los niveles de homofobia y sexismo en estudiantes del primer año de la carrera de Medicina de la ULA-Mérida; se evaluaron

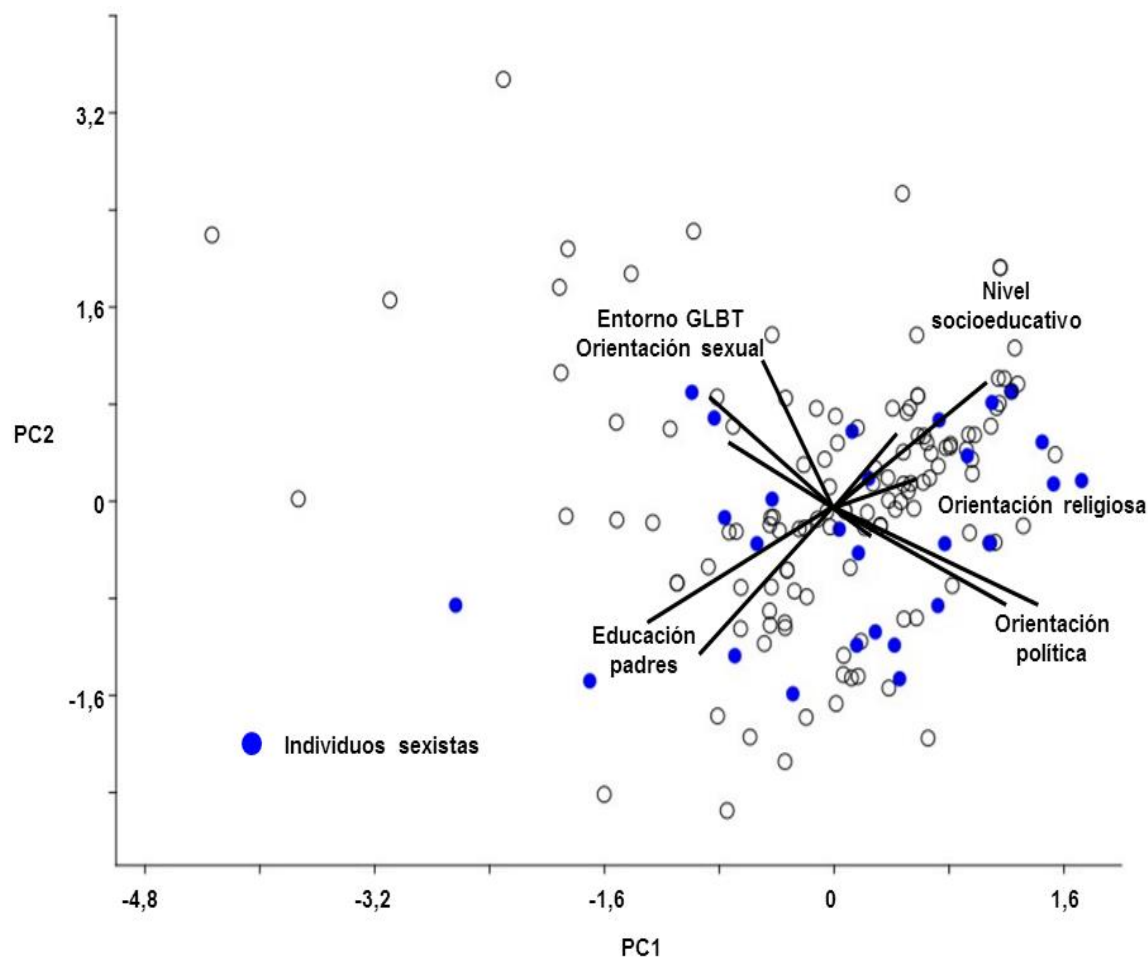


Figura 2. Análisis de componentes principales para el sexismo. Los individuos sexistas se identifican con puntos azules. Se muestran los vectores para cada grupo de variables y la dispersión de los individuos entre cada una de las variables evaluadas. La escala de los ejes de las componentes principales (PC) se representa en eigenvalues.

además algunos factores condicionantes como el nivel socioeconómico familiar, el nivel educativo de los padres, las tendencias políticas y las prácticas religiosas, además de la existencia de personas sexodiversas en el entorno familiar o personal.

Al evaluar la orientación sexual de los participantes se notó que alrededor del 90% se autodefinió como heterosexual, valor similar al reportado previamente en estudiantes de medicina osteopática en Estados Unidos, en donde la heterosexualidad se ubicó alrededor del 85% (24). En el presente estudio, el 6% de los participantes decidió no revelar su orientación sexual, lo que coincide con investigaciones que muestran la percepción de homofobia dentro de la comunidad académica de ciencias de la salud, reflejada por la negativa de los estudiantes sexodiversos para divulgar su orientación por temor al rechazo y al maltrato proveniente de

compañeros y profesores (25, 26). Esta situación recalca la importancia de realizar evaluaciones e intervenciones educativas dirigidas a caracterizar y disminuir la homofobia en los primeros niveles de formación del personal de salud, y evitar de esa manera el establecimiento del estigma y la discriminación durante la prestación del servicio asistencial por parte de los futuros profesionales.

Los resultados demuestran, en la población evaluada, un nivel de homofobia global alrededor del 40%, valor ligeramente superior al de reportes previos que muestran índices de homofobia y discriminación entre 10 y 30% (20, 21, 27, 28).

Al indagar sobre las características de la misma se encontró una marcada distinción entre homofobia leve y homofobia severa: la mayoría (~75%) de los estudiantes acepta y acoge a la población sexodiversa en sus actividades cotidianas (homofobia

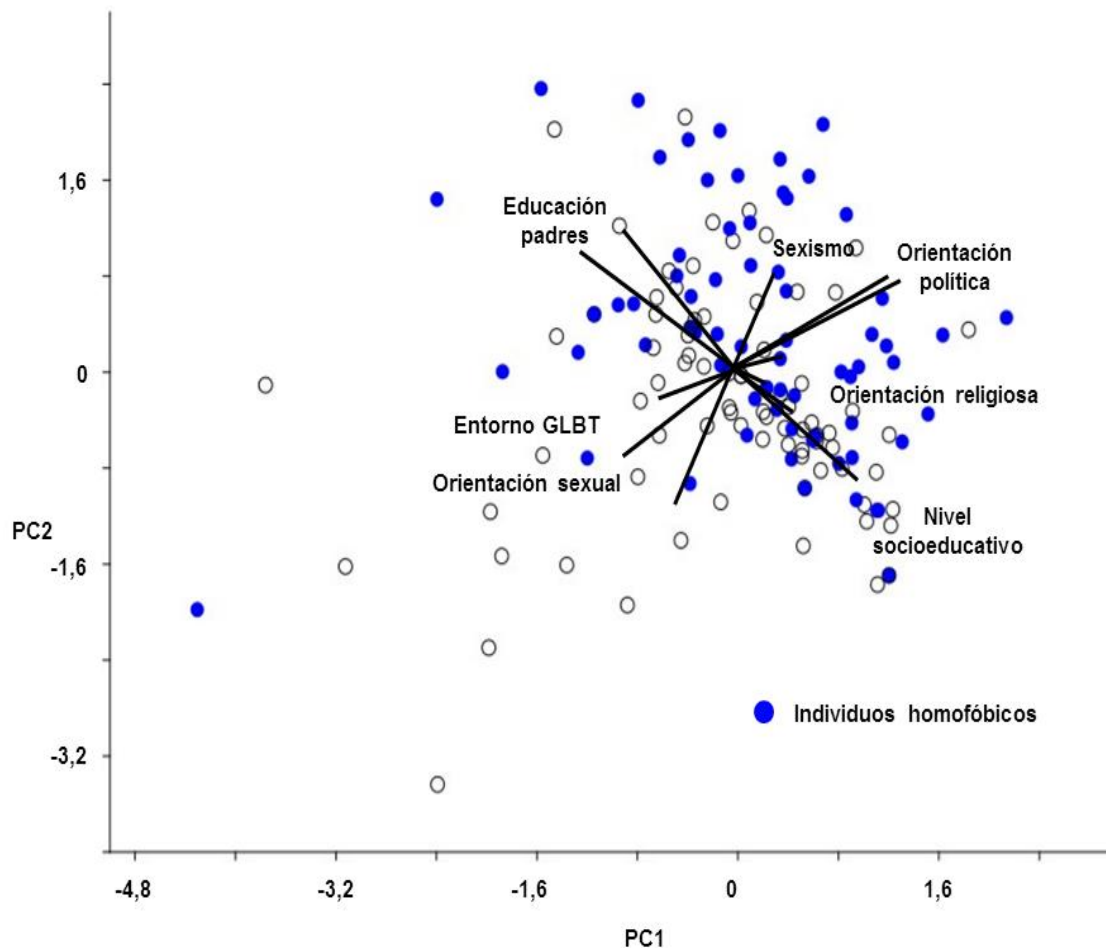


Figura 3. Análisis de componentes principales para la homofobia global. Los individuos homofóbicos se identifican con puntos azules. Se muestran los vectores para cada grupo de variables y la dispersión de los individuos entre cada una de las variables evaluadas. La escala de los ejes de las componentes principales (PC) se representa en eigenvalues.

leve o tipo II), no obstante, el rechazo hacia el matrimonio, la adopción y la adquisición de derechos civiles por parte de las parejas del mismo sexo/género (homofobia severa o tipo I) fue evidente en la mayoría de los encuestados (~62%); de hecho, el 55% de los participantes que no mostró homofobia leve reflejó signos de homofobia severa. Estos hallazgos coinciden con reportes previos en donde se demuestran múltiples visiones en torno a la homofobia por parte de los estudiantes de medicina, con posturas radicales alrededor del 80% (29).

La medición de la homofobia es compleja, dada la naturaleza multifactorial de su origen, por lo tanto es necesario evaluar simultáneamente factores como el sexismo, el nivel socioeconómico, las posturas políticas y las religiosas. En este trabajo, los sujetos encuestados y sus entornos familiares mostraron un patrón conservador, en base a descriptores como nivel socioeconómico medio-alto, nivel de formación de los

padres elevado, profunda religiosidad y posturas políticas antagónicas a las tendencias de izquierda. Adicionalmente, los niveles moderados de sexismo y la elevada falta de conocimiento en materia de diversidad sexual y de género, permiten establecer en conjunto un panorama desfavorable que pudiera estar determinando la presencia de la homofobia. Los análisis de asociación y de correlaciones multivariadas permitieron corroborar este planteamiento, pues la homofobia mostró estar condicionada fundamentalmente por el sexismo, la heterosexualidad y las prácticas religiosas. Adicionalmente y acorde a lo esperado, los análisis evidenciaron cómo la orientación sexual y la presencia de personas sexodiversas en el entorno familiar y personal mostraron un efecto protector contra la homofobia. Estos hallazgos están en consonancia con estudios previos que involucran al sexismo y a la religiosidad como determinantes de la homofobia (28, 30-33).

Tabla 2. Factores de riesgo asociados a sexismo y homofobia.

Factor	Efecto	OR	IC ₉₅	χ^2	p
Asociación directa o causal					
Sexismo	Homofobia tipo II (leve)	3,4	1,4-8,0	6,9	0,008
	Homofobia global	2,6	1,1-6,2	3,9	0,05
	Homofobia tipo I (severa)	3,0	1,1-8,4	3,7	0,05
Práctica religiosa	Homofobia global	2,1	1,1-4,0	4,3	0,03
	Homofobia tipo I (severa)	2,3	1,2-4,5	5,1	0,02
Género masculino	Sexismo	2,8	1,2-6,5	4,6	0,03
Heterosexualidad	Homofobia global	4,7	1-22,6	3,2	0,07
	Homofobia tipo I (severa)	5,9	1,5-23,2	6,0	0,01
Asociación inversa o protectora					
Familiares LGBTTI	Homofobia global	0,3	0,2-0,7	7,2	0,007
	Homofobia tipo I (severa)	0,4	0,2-0,8	5,4	0,01
	Sexismo	0,3	0,1-0,7	6,8	0,009
Amigos LGBTTI	Homofobia tipo II (leve)	0,2	0,1-0,5	14,1	0,0002
	Homofobia global	0,2	0,1-0,6	9,6	0,001
	Homofobia tipo I (severa)	0,2	0,1-0,6	8,1	0,004
Madre universitaria	Homofobia tipo II (leve)	0,4	0,2-0,9	4,1	0,04

LGBTTI: lesbianas, gais, bisexuales, transexuales, transgéneros e intersexuales. OR: odds ratios; IC₉₅: intervalos de confianza al 95%; χ^2 : chi cuadrado con corrección de Yates; se muestran únicamente las asociaciones que resultaron estadísticamente significativas, la significancia se consideró para valores de $p < 0,05$.

La homofobia ha sido reportada ampliamente como una limitante durante la atención médica y como un agravante de la epidemia de VIH/sida (15-18). Recientemente se ha prestado especial atención a la crisis de salud y al aumento descontrolado de infecciones por VIH y muertes por sida en el estado de Mississippi, en los Estados Unidos; los estudios demuestran que tal situación es debida principalmente al deficiente acceso a servicios de salud signados por una gran homofobia y discriminación hacia las personas que viven con VIH (34).

En países caribeños, como Jamaica, se ha demostrado que la homofobia, el estigma y la discriminación, inciden en la falta de motivación de las personas para la realización de la prueba del VIH y para el cumplimiento del adecuado seguimiento médico luego de la infección (35). La situación es similar en los países del África subsahariana, en donde existen los mayores índices de nuevas infecciones por VIH y por otras infecciones de transmisión sexual y en

donde se mantienen políticas de estado homofóbicas que contemplan incluso la pena de muerte (2, 18).

En Venezuela, la epidemia de VIH/sida aun continua siendo un problema de salud pública, se estima que más de 200 mil personas viven con VIH/sida, de las cuales alrededor de 15 mil pudieran estar en el estado Mérida (92 nuevas infecciones durante el primer trimestre de 2015) (36). Aproximadamente el 50% de los casos reportados en el país son personas con edades comprendidas entre 15 y 25 años, con un promedio de años de vida potencialmente perdidos de 50 (36), lo que demuestra que el sector productivo de la nación es el más afectado por la epidemia (37). Esta situación implica la pertinencia de generar acciones preventivas no solo en las poblaciones vulnerables, sino también a los actores o partícipes de la respuesta contra la epidemia, como es el caso del personal de salud.

El presente estudio pone en evidencia la presencia de niveles importantes de homofobia en

estudiantes de medicina de la región, lo que aunado a los reportes de maltrato y discriminación hacia la población LGBTTI en los centros de salud de la ciudad de Mérida, incluso durante las consultas de VIH/sida (7), plantea la necesidad urgente de diseñar estrategias educativas eficientes, tendientes a

minimizar el estigma, el prejuicio y la discriminación tanto en la población estudiantil como profesional del campo de la salud; lo que indudablemente repercutirá en una mayor aceptación de la comunidad sexodiversa, y por extensión en una respuesta más efectiva en contra de la epidemia de VIH/sida.

Referencias

1. World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines: Geneva: World Health Organization; 1992. [\[Google Scholar\]](#)
2. Itaborahy LP, Zhu J. ILGA's state-sponsored homophobia report 2014. Geneva: ILGA, 2014. [\[Google Scholar\]](#)
3. O'Flaherty M, Fisher J. Sexual orientation, gender identity and international human rights law: contextualising the Yogyakarta Principles. *Human Rights Law Review*. 2008; 8: 207-48. [\[Google Scholar\]](#)
4. Madureira AF. The psychological basis of homophobia: cultural construction of a barrier. *Integr Psychol Behav Sci*. 2007; 41: 225-47. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
5. Meyer IH, Ouellette SC, Haile R, McFarlane TA. "We'd Be Free": Narratives of Life Without Homophobia, Racism, or Sexism. *Sex Res Social Policy*. 2011; 8: 204-14. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
6. Herek GM, McLemore KA. Sexual prejudice. *Annu Rev Psychol*. 2013; 64: 309-33. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
7. Seijas C. Implicaciones criminológicas de la violencia y discriminación en población específica masculina con comportamientos sexuales de riesgo de infección por VIH/sida/ITS, en defensa de los derechos humanos [Trabajo Especial de Grado]. Mérida: Universidad de los Andes; 2014.
8. Jackle S, Wenzelburger G. Religion, religiosity, and the attitudes toward homosexuality--a multilevel analysis of 79 countries. *J Homosex*. 2015; 62: 207-41. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
9. Walch SE, Orlosky PM, Sinkkanen KA, Stevens HR. Demographic and social factors associated with homophobia and fear of AIDS in a community sample. *J Homosex*. 2010; 57: 310-24. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
10. Sarngadharan MG, DeVico AL, Bruch L, Schupbach J, Gallo RC. HTLV-III: the etiologic agent of AIDS. *Princess Takamatsu Symp*. 1984; 15: 301-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
11. Strand OA. Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) in homosexual men--a new public health concern. *NIPH Ann*. 1982; 5: 41-9. [\[PubMed\]](#)
12. Butler AH, Alpaslan AH, Strümpher J, Astbury G. Gay and Lesbian Youth Experiences of Homophobia in South African Secondary Education. *Journal of Gay & Lesbian Issues in Education*. 2003; 1: 3-28. [\[Google Scholar\]](#)
13. Mosack KE, Brouwer AM, Petroll AE. Sexual identity, identity disclosure, and health care experiences: is there evidence for differential homophobia in primary care practice? *Womens Health Issues*. 2013; 23: e341-6. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
14. Santos GM, Beck J, Wilson PA, Hebert P, Makofane K, Pyun T, Do T, Arreola S, Ayala G. Homophobia as a barrier to HIV prevention service access for young men who have sex with men. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013; 63: e167-70. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
15. Barbosa RM, Facchini R. Access to sexual health care for women who have sex with women in Sao Paulo, Brazil. *Cad Saude Publica*. 2009; 25 Suppl 2: S291-300. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
16. Koh CS, Kang M, Usherwood T. 'I demand to be treated as the person I am': experiences of accessing primary health care for Australian adults who identify as gay, lesbian, bisexual, transgender or queer. *Sex Health*. 2014; 11: 258-64. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
17. Eaton LA, Driffin DD, Kegler C, Smith H, Conway-Washington C, White D, Cherry C. The role of stigma and medical mistrust in the routine health care engagement of black men who have sex with men. *Am J Public Health*. 2015; 105: e75-82. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
18. van der Elst EM, Smith AD, Gichuru E, Wahome E, Musyoki H, Muraguri N, Fegan G, Duby Z, Bekker LG, Bender B, Graham SM, Operario D, Sanders EJ. Men who have sex with men sensitivity training reduces homophobia and increases knowledge among Kenyan healthcare providers in coastal Kenya. *J Int AIDS Soc*. 2013; 16 Suppl 3: 18748. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
19. Villasana P, Licon K. Aproximación crítica a las representaciones sociales sobre la atención a población sexogénero-diversa en personal de laboratorios clínicos públicos especializados. *Comunidad salud*. 2013; 11: 37-52. [\[Google Scholar\]](#)
20. Villasana P, Sánchez L, Rojas G. Percepción de docentes de la Escuela de Medicina sede Aragua de la Universidad de Carabobo sobre la atención en salud a población sexo-género-diversa. *Revista Comunidad y Salud*. 2013; 11: 51-7. [\[Google Scholar\]](#)
21. Campo-Arias A, Herazo E. Homofobia en estudiantes de medicina: una revisión de los diez últimos años. *Medunab*. 2008; 11: 120-3. [\[Google Scholar\]](#)
22. López Calviño B, Pita Fernández S, Pértega Díaz S, Seoane Pillado T. Determinación del tamaño muestral. *Cad Aten Primaria*. 1996; 3: 138-14. [\[Google Scholar\]](#)
23. Hammer Ø, Harper DAT, Ryan PD. PAST: Paleontological statistics software package for education and data analysis. *Palaeontologia Electronica*. 2001; 4: 9. [\[Google Scholar\]](#)
24. Lapinski J, Sexton P. Still in the closet: the invisible minority in medical education. *BMC Med Educ*. 2014; 14: 171. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
25. Birkett M, Russell ST, Corliss HL. Sexual-orientation disparities in school: the mediational role of indicators of victimization in achievement and truancy because of feeling unsafe. *Am J Public Health*. 2014; 104: 1124-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
26. Risdon C, Cook D, Willms D. Gay and lesbian physicians in training: a qualitative study. *CMAJ*. 2000; 162: 331-4. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
27. Arnold O, Voracek M, Musalek M, Springer-Kremser M. Austrian medical students' attitudes towards male and female homosexuality: a comparative survey. *Wien Klin Wochenschr*. 2004; 116: 730-6. [\[PubMed\]](#)
28. Hon KL, Leung TF, Yau AP, Wu SM, Wan M, Chan HY, Yip WK, Fok TF. A survey of attitudes toward homosexuality in Hong Kong chinese medical students. *Teach Learn Med*. 2005; 17: 344-8. [\[PubMed\]](#)

29. Parker A, Bhugra D. Attitudes of British medical students towards male homosexuality. *Sexual and Relationship Therapy*. 2000; 15: 141-9. [\[Google Scholar\]](#)
30. Harbaugh E, Lindsey EW. Attitudes Toward Homosexuality Among Young Adults: Connections to Gender Role Identity, Gender-Typed Activities, and Religiosity. *J Homosex*. 2015: 1-28. [\[PubMed\]](#)
31. Holland L, Matthews TL, Schott MR. "That's so gay!" Exploring college students' attitudes toward the LGBT population. *J Homosex*. 2013; 60: 575-95. [\[PubMed\]](#)
32. Costa AB, Peroni RO, Bandeira DR, Nardi HC. Homophobia or sexism? A systematic review of prejudice against nonheterosexual orientation in Brazil. *Int J Psychol*. 2013; 48: 900-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
33. Penna-Tosso M. Homofobia en las aulas universitarias. Un meta-análisis. *Revista de Docencia Universitaria*. 2015; 13: 181-202. [\[Google Scholar\]](#)
34. Hrostowski S, Camp A. The Unchecked HIV/AIDS Crisis in Mississippi. *Soc Work Health Care*. 2015; 54: 474-83. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
35. White RC, Carr R. Homosexuality and HIV/AIDS stigma in Jamaica. *Cult Health Sex*. 2005; 7: 347-59. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
36. IAHULA. Situación Epidemiológica del VIH/sida en Merida, Venezuela. Merida: Departamento de Epidemiología del IAHULA, 2015.
37. UNAIDS. UNGASS: Venezuela 2010 country progress report. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS), 2010. [\[Google Scholar\]](#)

Como citar este artículo:

Terán-Angel G, Patete-Reinoza S, Ramírez-Sánchez Y, Quintero-Páez S, Fuenmayor A, Peñaloza AJ, Pereira-Leal AE, Duran-Galvis S, Ferrier K, Cuevas J, Guillen J, Guzmán S, Silva-Gutiérrez N. Homofobia y sexismo en estudiantes del primer año de la carrera de Medicina de la Universidad de Los Andes, en Mérida-Venezuela. *Avan Biomed* 2015; 4: 108-17.



Cambios en la función ventricular fetal posterior a la administración de betametasona para maduración pulmonar fetal (Fetal ventricular function changes after betamethasone administration for fetal lung maturity)

Keibis Jiménez-Castillejo¹, Eduardo Reyna-Villasmil¹✉, Duly Torres- Cepeda¹, Yolimar Navarro- Briceño¹, Joel Santos-Bolívar¹, Jorly Mejía-Montilla¹, Nadia Reyna-Villasmil¹

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

Recibido: 24 de Julio de 2015

Aceptado: 26 de Noviembre de 2015

Publicación online: 5 de Diciembre de 2015

[TRABAJO ORIGINAL]

Resumen (español)

El objetivo de la investigación fue demostrar los cambios de la función ventricular fetal producida por la administración de betametasona en dosis para maduración pulmonar fetal. Se realizó una investigación con un diseño tipo cuasi-experimental y una muestra no probabilística intencional de 106 pacientes que acudieron a la Consulta Pe-Natal de Alto Riesgo del Hospital Central "Dr. Urquinaona". A las pacientes seleccionadas se les administró betametasona intramuscular (12 mg) por dos días consecutivos. Se analizaron función ventricular diastólica y sistólica fetal mediante Doppler pulsado. Las mediciones se realizaron en tres ocasiones: (A) antes de la administración de la primera dosis; (B) 24 horas después de la segunda inyección; y (c) siete días luego de la administración de la última dosis de betametasona. Se observaron modificaciones significativas en los parámetros de la función diastólica ventricular fetal en la segunda medición ($p < 0,05$). Durante la tercera medición se encontró que la mayoría de estos parámetros no mostraban diferencias significativas comparados con los valores iniciales ($p = ns$). Con respecto a la función sistólica fetal, en la segunda medición se observó modificaciones significativas de todos los parámetros comparados con la primera ($p < 0,05$), pero estas modificaciones no se encontraron en la mayoría de los parámetros en la tercera medición ($p = ns$). Se concluye que la administración de betametasona para la inducción de la maduración pulmonar fetal produce modificaciones significativas, pero transitorias, en la función ventricular cardiaca fetal.

Palabras clave (español)

Betametasona, maduración pulmonar fetal, función ventricular, feto, corazón.

Abstract (english)

The objective of research was to demonstrate changes of fetal ventricular function produced by betamethasone use in dosage for fetal lung maturity. A quasi-experimental type design was done with an intentional non-probabilistic sample of 106 patients who assisted to High Risk Antenatal Consult at Hospital Central "Dr. Urquinaona". Once patients were selected, two intramuscular injections of betamethasone (12 mg) were administered for two consecutive days. Fetal diastolic and systolic ventricular functions were analyzed by pulsed Doppler. Measurements were done in three occasions: (A) before administration of first dose; (B) 24 hours after second and last injection and (C) seven days later of last dose of betamethasone. There were observed significant modifications in fetal diastolic ventricular function in second measurement ($p < 0.05$). During third measurement there were found that most of parameters did not show significant differences compared with initial values ($p = ns$). In relation to fetal systolic function, in there was observed in second measurement significant modifications of all parameters compared with the first one ($p < 0.05$), but these modifications there were not found in most of parameters in third measurement ($p = ns$). It is concluded that betamethasone use for induction of fetal lung maturity produced significant, but transient, modifications in fetal ventricular cardiac function.

Keywords (english)

Betametasona, lung maturation, ventricular function, fetus, heart.

Introducción

El tratamiento con corticosteroides prenatal es una de las medidas mejores documentadas y más efectivas en la medicina perinatal (1). El régimen de tratamiento recomendado con betametasona consiste en dos dosis de 12 mg administrado por vía intramuscular con 24 horas de diferencia. Diferentes estudios han documentado una mejoría en los recién nacidos pretérminos de madres tratadas antes del nacimiento con corticosteroides al disminuir la incidencia del síndrome de dificultad respiratoria, hemorragia intraventricular y retinopatía de la prematuridad (2,3). El Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos recomienda la administración de corticosteroides prenatales en todas las pacientes con riesgo de parto pretérmino antes de las 34 semanas de gestación (4). Sin embargo, se han descrito algunos efectos adversos neurológicos, como disminución de la circunferencia cefálica al nacer y retraso del desarrollo psicomotor, particularmente en aquellos que han recibido múltiples dosis de corticosteroides prenatales (5).

Además, se han reportado algunos efectos adversos cardíacos (aumento del grosor del septo interventricular y de la pared posterior del ventrículo y disminución del llenado del ventrículo izquierdo) del tratamiento postnatal. Existe poca información sobre estudios prospectivos que investiguen los efectos de la administración de corticosteroides prenatales sobre la función ventricular en los recién nacidos (6,7) y se desconoce los efectos sobre el feto. El objetivo de la investigación fue demostrar los cambios de la función ventricular fetal producida por la administración de betametasona en dosis para maduración pulmonar fetal.

Materiales y métodos

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

Selección de pacientes: Se incluyeron embarazadas entre 18 y 40 años de edad, con embarazos de 24 a 34 semanas de gestación y embarazos de alto riesgo que ameritaron la administración de betametasona para la inducción de la maduración pulmonar fetal. Se excluyeron las embarazadas con polihidramnios, hemorragia del tercer trimestre, sospecha de restricción del crecimiento intrauterino del feto (circunferencia cefálica, circunferencia abdominal y longitud del fémur menor del percentil 10 de referencia), síndrome de HELLP, amenaza de parto pretérmino, alteraciones de la frecuencia cardíaca fetal, gestaciones múltiples, presencia de infección intrauterina o materna activa, enfermedad hipertensiva crónica o gestacional, enfermedad cardíaca, hepática, renal o sistémica crónica, diabetes mellitus pre o gestacional y hábito tabáquico. También se excluyeron a las pacientes con fetos diagnosticados con alteraciones fenotípicas mayores y/o cualquier tipo de cardiopatía estructural y aquellas que recibieron cualquier otro medicamento diferente a la vitaminoterapia y aquellas que se negaron a participar en la investigación.

A todas las gestantes seleccionadas por los investigadores se les explicó el estudio y luego de su consentimiento, se les realizó la historia clínica integral, tomando en cuenta la anamnesis (fecha de la última regla, paridad, edad gestacional), examen físico (peso, talla, índice de masa corporal, frecuencia cardíaca, presión arterial y otros hallazgos) y evaluación eco cardiográfica fetal. Una vez seleccionadas las pacientes se le administraron inyecciones intramusculares de betametasona (12 mg) por dos días consecutivos.

Evaluación de la función ventricular diastólica y sistólica fetal: Se utilizó un sistema de ultrasonido digital ALOKA® SSD-6500 (Tokio, Japón) con ecografía de dos dimensiones, Doppler de onda pulsado y escáner de imágenes Doppler tisulares. La evaluación fue realizada a través de la pared abdominal con un transductor de 3,5 – 5,0 MHz. Todas las evaluaciones se realizaron en ausencia de movimientos respiratorios fetales. Las imágenes se obtuvieron por visión sagital del tórax fetal con visión de 4 cámaras del corazón fetal, los volúmenes fueron colocados en posición lateral a cada uno de los elementos valorados. El haz ultrasónico del Doppler se

alineara en forma paralela o en un ángulo $< 60^\circ$ de cada pared miocárdica.

Las mediciones de los ventrículos se realizaron a través de las válvulas tricúspide, mitral, pulmonar y aórtica. Para realizarlas la ventana Doppler se redujo a un tamaño mínimo (1 milímetro) y se colocó en el centro de cada válvula o cercano a las puntas de esta en diástole para poder detectar los movimientos de la válvula. Para las mediciones de la arteria pulmonar y la aorta el haz de sonido se colocó más allá de la válvula. Los "clics" de las válvulas fueron evidentes en el flujo Doppler y ayudaron a definir la apertura y cierre de las válvulas. El transductor de ultrasonido fue colocado para que el sonido fuese tan paralelo con la dirección del flujo sanguíneo como fuera posible y siempre menos de 30° . Para las mediciones de la velocidad los parámetros del equipo fueron corregidos por el ángulo de insonación si este no estaba verdaderamente paralelo.

La determinación para evaluar las imágenes Doppler tisulares se limitó y coordinó con la figura cardíaca fetal completa. Los datos de la válvula mitral y tricúspide se establecieron por la repetición de la frecuencia de pulso desde 1,5 a 5,0 Khz y una tasa de reproducción de 100 a 2000 / segundo de por lo menos 3 segundos dependiendo de la frecuencia cardíaca fetal. Todos los datos fueron almacenados digitalmente para un análisis posterior usando la aplicación Pyramid 3.1® (Maryland, EE.UU). Este software permite determinar y mostrar en forma simultánea las diferentes velocidades y periodos de las diferentes localizaciones.

El llenado ventricular se estimó en ambos ventrículos al evaluar el llenado ventricular temprano y el llenado ventricular tardío para poder establecer la Integral llenado ventricular. La primera fase temprana de flujo pasivo se consideró cuando el corazón se relaja en diástole y el llenado ventricular tardío producto del llenado activo por la contracción de la aurícula. La duración de la función diastólica y la relación flujo pasivo / contracción auricular en diástole fueron medidas desde el momento de cierre a la apertura de las válvulas. Los movimientos de las válvulas aurículo-ventriculares en el trazado Doppler se usaron como marcas para calcular relación flujo pasivo / contracción auricular en diástole, tiempo de desaceleración del ventrículo en el llenado temprano y tiempo de contracción iso-volumétrico. Para evaluar la función sistólica ventricular se midieron la Integral tiempo velocidad, velocidad del pico de flujo y tiempo aceleración-eycción del flujo sistólico de la arteria pulmonar y la aorta fetal.

Análisis estadístico: Los datos se expresaron como valores absolutos y relativos, y otros como media aritmética +/- desviación estándar y son presentados en tablas. Se utilizará la prueba de ANOVA con post-test de Dunnet tomando como control los valores iniciales. Se consideró $p < 0,05$ como nivel de confiabilidad estadística.

Resultados

Se incluyeron 106 pacientes que fueron sometidas a inyecciones de betametasona para inducir la maduración pulmonar fetal. La edad promedio de las pacientes fue de 22,6 +/- 5,1 años y la edad gestacional al momento del tratamiento fue de 31,8 +/- 3,0 semanas.

En la tabla 1 se muestran los valores de los diferentes parámetros de la función ventricular fetal. Se observó un aumento significativo en el llenado ventricular temprano en ambos ventrículos en la segunda medición (2,94 +/- 0,30 cm/seg para el ventrículo derecho y 2,71 +/- 0,39 cm/seg para el ventrículo izquierdo) comparado con los valores iniciales (2,21 +/- 0,24 cm/seg para el ventrículo derecho y 2,19 +/- 0,32 cm/seg para el ventrículo izquierdo; $p < 0,01$). En la tercera medición también se observaron aumentos significativos en los valores promedio comparado con los valores iniciales (2,30 +/- 0,25 cm/seg para el ventrículo derecho y 2,31 +/- 0,32 cm/seg para el ventrículo izquierdo; $p < 0,05$). Al analizar el llenado ventricular tardío, se observó disminución significativa en los valores promedios en la segunda medición (3,69 +/- 0,47 cm/seg para el ventrículo derecho y 3,23 +/- 0,41 cm/seg para el ventrículo izquierdo;) comparado con los valores iniciales (3,85 +/- 0,41 cm/seg para el ventrículo derecho y 3,03 +/- 0,35 cm/seg para el ventrículo izquierdo; $p < 0,05$). Los valores promedio de la tercera medición no presentaron diferencias estadísticamente significativas al compararlo con los valores iniciales ($p = ns$). No se encontraron diferencias significativas en la segunda y tercera medición de la integral de llenado ventricular al compararlo con los valores iniciales ($p = ns$).

Al analizar relación flujo pasivo / contracción auricular en diástole (tabla 1), se encontró un aumento relativo en los valores promedio de ambos ventrículos en la segunda medición (0,93 +/- 0,10 para el ventrículo derecho y 0,75 +/- 0,05 para el ventrículo izquierdo) comparado con los valores iniciales (0,66 +/- 0,07 para el ventrículo derecho y 0,73 +/- 0,05 para el ventrículo izquierdo; $p < 0,05$). En la tercera medición

Tabla 1. Modificaciones de la función diastólica fetal posterior a la administración de betametasona.

n = 106	Primera medición (antes de la primera dosis)	Segunda medición (24 horas después de la segunda dosis)	Tercera medición (7 días después de la segunda dosis)
Llenado ventricular temprano (cm/seg)			
Ventrículo derecho	2,21 +/- 0,24	2,94 +/- 0,30**	2,30 +/- 0,25*
Ventrículo izquierdo	2,19 +/- 0,32	2,71 +/- 0,39**	2,31 +/- 0,32*
Llenado ventricular tardío (cm/seg)			
Ventrículo derecho	3,85 +/- 0,41	3,69 +/- 0,47*	3,83 +/- 0,42
Ventrículo izquierdo	3,03 +/- 0,35	3,23 +/- 0,41*	3,07 +/- 0,35
Integral llenado ventricular (cm/seg)			
Ventrículo derecho	6,25 +/- 1,14	6,49 +/- 1,18	6,26 +/- 0,94
Ventrículo izquierdo	5,53 +/- 0,87	5,78 +/- 0,92	5,59 +/- 1,00
Relación flujo pasivo / contracción auricular en diástole			
Ventrículo derecho	0,66 +/- 0,07	0,93 +/- 0,10**	0,70 +/- 0,08**
Ventrículo izquierdo	0,73 +/- 0,05	0,75 +/- 0,05*	0,73 +/- 0,06
Tiempo de desaceleración del ventrículo en el llenado temprano (mseg)			
Ventrículo derecho	104,40 +/- 6,12	103,26 +/- 7,59	104,74 +/- 6,52
Ventrículo izquierdo	103,42 +/- 7,02	105,97 +/- 6,29**	103,16 +/- 6,65
Tiempo de relajación iso-volumétrico (mseg)			
Ventrículo derecho	43,39 +/- 5,37	40,41 +/- 6,87**	43,43 +/- 5,49
Ventrículo izquierdo	46,82 +/- 4,80	59,15 +/- 5,51**	48,72 +/- 4,74*

* p < 0,05 comparado con los valores iniciales. ** p < 0,01 comparado con los valores iniciales.

solo se observó aumento significativo de los valores promedio de la medición en el ventrículo derecho (0,70 +/- 0,08; p < 0,01). Con relación al tiempo de desaceleración del ventrículo en el llenado temprano, se observó que en la segunda medición solo se observó un aumento significativo en los valores del ventrículo izquierdo al compararlo con los valores iniciales en la segunda medición (105,97 +/- 6,29 mseg comparado con 103,42 +/- 7,02 mseg; p < 0,01). No se encontraron diferencias significativas en los dos ventrículos en la tercera medición comparado con la primera medición (p = ns). Con respecto al tiempo de relajación iso-volumétrico. Se observó disminución en el ventrículo derecho al momento de la segunda medición (40,41 +/- 6,87 mseg comparado con 43,39 +/- 5,37 mseg; p < 0,01) y aumento en el ventrículo izquierdo (59,15 +/- 5,51 mseg comparado con 46,82 +/- 4,80 mseg; p < 0,01). En la tercera medición solo se observó el aumento del valor promedio en el ventrículo izquierdo (48,72 +/- 4,74 mseg; p < 0,05).

Al analizar la función sistólica (tabla 2), se observó que el integral tiempo velocidad disminuyó significativa en los valores de la arteria pulmonar en la segunda medición (7,74 +/- 0,91 cm) y un aumento en los valores promedio en la aorta ascendente (7,22 +/- 1,03 cm) comparado con los valores iniciales (8,70 +/- 0,90 cm para la arteria pulmonar y 6,51 +/- 0,55 cm para la aorta ascendente; p < 0,01). No se observaron diferencias significativas en la tercera medición (p = ns). En cuanto a la velocidad del pico de flujo se observó disminución significativa de los valores promedio de la arteria pulmonar (61,76 +/- 5,46 cm/seg) y la aorta ascendente (49,19 +/- 5,3 cm/seg) en la segunda medición comparada con la primera medición (71,22 +/- 4,87 cm/seg para la arteria pulmonar y 51,20 +/- 5,36 para la aorta ascendente; p < 0,05). No se observaron cambios significativos en la tercera medición (p = ns). El tiempo aceleración eyección fue de 0,23 +/- 0,04 seg para la arteria pulmonar y 0,33 +/- 0,07 seg para la aorta ascendente en la segunda medición. Ambos valores mostraron ser

Tabla 2. Modificaciones de la función diastólica fetal posterior a la administración de betametasona.

	Primera medición (antes de la primera dosis)	Segunda medición (24 horas después de la segunda dosis)	Tercera medición (7 días después de la segunda dosis)
Integral tiempo velocidad (cm)			
Arteria pulmonar	8,70 +/- 0,90	7,74 +/- 0,91**	8,59 +/- 0,93
Aorta ascendente	6,51 +/- 0,55	7,22 +/- 1,03**	6,69 +/- 0,84
Velocidad del pico de flujo (cm/s)			
Arteria pulmonar	71,22 +/- 4,87	61,76 +/- 5,46**	69,81 +/- 5,00
Aorta ascendente	51,20 +/- 5,36	49,19 +/- 5,3*	50,86 +/- 5,76
Tiempo aceleración eyección (seg)			
Arteria pulmonar	0,17 +/- 0,04	0,23 +/- 0,04**	0,19 +/- 0,05**
Aorta ascendente	0,30 +/- 0,06	0,33 +/- 0,07**	0,31 +/- 0,07

* p < 0,05 comparado con los valores iniciales. ** p < 0,01 comparado con los valores iniciales.

estadísticamente más elevados que los valores iniciales (0,17 +/- 0,04 seg para la arteria pulmonar y 0,30 +/- 0,06 para la aorta ascendente; p < 0,05). En la tercera medición solo la arteria pulmonar mostró diferencias significativas con los valores iniciales (0,19 +/- 0,05 seg; p < 0,05).

Discusión

En la presente investigación, se observó que durante la segunda medición luego de la administración de betametasona, la función ventricular, tanto derecha como izquierda, presentó modificaciones significativas en los parámetros evaluados. Sin embargo, la mayoría de estas modificaciones desaparecen luego de 7 días de la administración de la última dosis de betametasona. En la actualidad no se conocen datos que evalúen en forma específica los efectos de los corticosteroides sobre los parámetros de función ventricular fetal.

El miocardio fetal tiene una baja capacidad de distensibilidad y el ventrículo derecho es menos eficiente que el izquierdo. Durante la vida fetal, ambos ventrículos funcionan bombeando sangre a la circulación sistémica (8). Aproximadamente 70% del aporte sanguíneo altamente oxigenado de ventrículo izquierdo se dirige a miocardio y cerebro, mientras 90% del flujo sanguíneo derecho parcialmente oxigenada se dirige a órganos abdominales y extremidades inferiores, que luego pasa a la placenta para ser oxigenado (9). El retorno venoso tiene un patrón diferente, debido a que 70% de la sangre del ventrículo izquierdo alcanza el derecho a través de la vena cava superior - aurícula derecha y la sangre del

ventrículo derecho se dirige al foramen oval - ventrículo izquierdo, así como a la aurícula derecha - ventrículo derecho (8,9). El volumen de precarga del ventrículo derecho es producto del retorno venoso de la vena cava superior y 60% del flujo de sangre que de la vena cava inferior se dirige a la aurícula derecha - ventrículo derecho, mientras que el volumen de precarga de ventrículo izquierdo lo constituye 40% del flujo de sangre que de la vena cava inferior que se dirige por el foramen oval al ventrículo izquierdo y en un porcentaje mínimo del retorno venoso de las venas pulmonares. La presencia de los tres cortocircuitos que existen in utero: foramen oval, ductus venoso y ductus arterioso, son elementos clave en la circulación fetal (8).

El mecanismo de los efectos de los corticoides sobre el corazón y su correlación clínica aún están bajo investigación (10). En el feto de oveja, el aumento de la presión arterial al final de la gestación normal es abolido por la adrenalectomía y restaurado por la suplementación de cortisol (11), apoyando el papel clave de la secreción de los esteroides endógenos para lograr una función circulatoria normal. Los corticosteroides facilitan el cierre del ductus venoso al inhibir la actividad de la prostaglandina E2 (12). También son efectivos en el tratamiento de la hipotensión sistémica refractaria en recién nacidos pretérminos, tanto solos como en combinación con otros agentes cronotropicos o expansores de volumen (13).

Los cambios que produce la betametasona observados en esta investigación pueden deberse al aumento de la resistencia de los vasos placentarios y los cambios en la circulación cerebral que produce alteraciones del flujo de la vena umbilical con

disminución del aporte a los ventrículos, causando alteraciones de los parámetros de eyección (14). Los cambios en la resistencia de la circulación cerebral secundarios al uso de corticosteroides también producen alteraciones en la post-carga en el ventrículo izquierdo. Los parámetros ecocardiográficos de función del ventrículo derecho se afecta de forma más marcada que el izquierdo, ya que existe aumento del volumen de sangre de la cava inferior que pasa por el foramen oval junto a un incremento en la resistencia en el ductus arterioso (15). Del volumen de eyección del ventrículo derecho, 90% pasa a través del ductus arterioso a la aorta descendente, de lo cual la mitad se dirige a la circulación umbilical (16). Por lo tanto, la post-carga del ventrículo derecho depende en gran parte de la resistencia placentaria y esta es alterada por el uso de corticosteroides (14,16).

Otra posible explicación a los hallazgos de la presente investigación es la respuesta a la activación de los beta-adrenoreceptores cardiacos que se ha descrito como un efecto secundario de los corticosteroides en estudios experimentales. Los corticosteroides reduce la sensibilidad de los barorreceptores en ovejas (17), bloquea la respuesta al estrés en los niños (18) y, en las ratas, suprime en forma permanente la respuesta de las suprarrenales al estrés (19). También incrementa la actividad nerviosa simpática renal y las concentraciones plasmáticas de catecolaminas, por lo que se ha sugerido que estos efectos producen un incremento generalizado de la excitación simpática (18). Se ha demostrado previamente en ratas que los corticosteroides no afectan la densidad de los adrenoreceptores pero aumentan los elementos de señalización, especialmente de la adenilatociclasa (19). La presión arterial fetal, un estímulo bien conocido de la maduración miocárdica, aumenta posterior a la administración de corticosteroides exógenos, produciendo más confusión en la interpretación de los datos. En estudios en ratas y ovejas, estos inducen un aumento en el peso del corazón fetal que ha sido interpretado como hipertrofia de los cardiomiocitos sin proliferación (20).

La posibilidad de analizar la función diastólica y sistólica suministra nueva evidencia sobre estos aspectos y permite la evaluación directa de la función miocárdica en fetos normales y con patologías cardiacas. La evaluación con imágenes Doppler tisulares es menos dependiente de las condiciones de carga que los estudios con Doppler convencional y no son tan afectados por la frecuencia cardiaca fetal, además de permitir mediciones más precisas de la función diastólica (21). Dada la orientación

longitudinal de las fibras musculares del ventrículo izquierdo en las capas sub-endocárdicas y subepicárdicas (las primeras son las más susceptibles a la disminución del flujo de las arterias coronarias) por lo que se ha propuesto que este método es sensible para identificar anomalías en la función miocárdica (22-24)

Debido a que la administración de corticosteroides puede alterar la función cardiaca fetal, complicando la interpretación de los parámetros ecocardiográficos fetales habitualmente usados en la evaluación de fetos sanos, con restricción del crecimiento intrauterino u otras complicaciones del embarazo en los cuales su uso se está estudiando en la actualidad, es importante documentar los cambios que ocurre. Aparte de un pequeño estudio con 5 fetos con restricción del crecimiento intrauterino y 5 fetos controles en los cuales se encontró una mejoría en la función cardiaca transitoria después del uso de esteroides en el grupo de casos (25), se desconoce si existe alguna otra experiencia que evalué los efectos de la administración de corticosteroides sobre la función ventricular fetal.

Una de las fortalezas de la investigación fue la evaluación de la correlación inter-observador, lo cual se logró debido a que todas las evaluaciones fueron realizadas por el mismo investigador. Además, la evaluación de función ventricular del corazón fetal fue limitada por el ángulo del haz de ultrasonido y los movimientos fetales. Esta investigación se circunscribió a la estimación de las velocidades ventriculares en la visión de 4 cámaras, debido a la alta confiabilidad y reproductibilidad de los estudios ecográficos fetales.

Los estudios en modelos animales suministran información valiosa que apoya el efecto de programación de las dosis tempranas o excesivas de corticosteroides en el sistema cardiovascular fetal (26,27). La activación excesiva del sistema nervioso simpático, debido al uso indiscriminado de betametasona, puede producir arritmias, fibrilación e infartos y el aumento crónico de esta actividad puede llevar a insuficiencia cardiaca (28). Mientras que los estudios de los efectos del tratamiento prenatal con betametasona sobre los factores cardiovasculares se han enfocado sobre la presión arterial, cortisol plasmático, lípidos y sensibilidad a la insulina (29); sin embargo, la respuesta al estrés y la activación del sistema nervioso no han sido investigadas. Un punto interesante es el mecanismo por el cual la administración de betametasona produce modificaciones en los índices cardiacos evaluados en esta investigación al igual que lo hace en el

tratamiento post-natal. Los hallazgos observados en la función de los ventrículos en esta investigación son intrigantes y debe continuar investigándose.

Se concluye que los hallazgos de la presente investigación demuestran que la administración de

betametasona para la inducción de la maduración pulmonar fetal produce modificaciones significativas, pero transitorias, en la función ventricular cardiaca fetal.

Referencias

1. Cavalieri RL, Cohen WR. Antenatal steroid therapy: have we undervalued the risks? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2006; 19: 265-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
2. Lee BH, Stoll BJ, McDonald SA, Higgins RD; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Adverse neonatal outcomes associated with antenatal dexamethasone versus antenatal betamethasone. *Pediatrics.* 2006; 117: 1503-10. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
3. Ying GS, Quinn GE, Wade KC, Repka MX, Baumritter A, Daniel E; e-ROP Cooperative Group. Predictors for the development of referral-warranted retinopathy of prematurity in the telemedicine approaches to evaluating acute-phase retinopathy of prematurity (e-ROP) study. *JAMA Ophthalmol.* 2015; 133: 304-11. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
4. Smrcek JM, Schwartz N, Kohl M, Berg C, Geipel A, Krapp M, Diedrich K, Ludwig M. Antenatal corticosteroid therapy in premature infants. *Arch Gynecol Obstet.* 2005; 271: 26-32. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
5. Liu J, Feng ZC, Li J, Wang Q. Antenatal dexamethasone has no adverse effects on child physical and cognitive development: a long-term cohort follow-up investigation. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012; 25: 2369-71. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
6. Zecca E, Papacci P, Maggio L, Gallini F, Elia S, De Rosa G, Romagnoli C. Cardiac adverse effects of early dexamethasone treatment in preterm infants: a randomized clinical trial. *J Clin Pharmacol.* 2001; 41: 1075-81. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
7. Bensky AS, Kothadia JM, Covitz W. Cardiac effects of dexamethasone in very low birth weight infants. *Pediatrics.* 1996; 97: 818-21. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
8. Finnemore A, Groves A. Physiology of the fetal and transitional circulation. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2015; 20: 210-6. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
9. Kiserud T. Physiology of the fetal circulation. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2005; 10: 493-503. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
10. Yoder B, Martin H, McCurnin DC, Coalson JJ. Impaired urinary cortisol excretion and early cardiopulmonary dysfunction in immature baboons. *Pediatr Res.* 2002; 51: 426-32. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
11. Segar JL, Van Natta T, Smith OJ. Effects of fetal ovine adrenalectomy on sympathetic and baroreflex responses at birth. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2002; 283: R460-7. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
12. Quinn D, Cooper B, Clyman RI. Factors associated with permanent closure of the ductus arteriosus: a role for prolonged indomethacin therapy. *Pediatrics.* 2002; 110: e10. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
13. Ibrahim H, Sinha IP, Subhedar NV. Corticosteroids for treating hypotension in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011: CD003662. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
14. Hashima JN, Rogers V, Langley SM, Ashraf M, Sahn DJ, Ohtonen P, Davis LE, Hohimer AR, Rasanen J. Fetal ventricular interactions and wall mechanics during ductus arteriosus occlusion in a sheep model. *Ultrasound Med Biol.* 2015; 41: 1020-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
15. Bahtiyar MO, Copel JA. Cardiac changes in the intrauterine growth-restricted fetus. *Semin Perinatol.* 2008; 32: 190-3. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
16. Morrison JL, Botting KJ, Soo PS, McGillick EV, Hiscock J, Zhang S, McMillen IC, Orgeig S. Antenatal steroids and the IUGR fetus: are exposure and physiological effects on the lung and cardiovascular system the same as in normally grown fetuses? *J Pregnancy.* 2012; 2012: 839656. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
17. Segar JL, Bedell KA, Smith OJ. Glucocorticoid modulation of cardiovascular and autonomic function in preterm lambs: role of ANG II. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2001; 280: R646-54. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
18. Karamaker R, Karamaker JM, Kavelaars A, Tersteeg-Kamperman M, Baerts W, Veen S, Samsom JF, van Bel F, Heijnen CJ. Effects of neonatal dexamethasone treatment on the cardiovascular stress response of children at school age. *Pediatrics.* 2008; 122: 978-87. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
19. Shoener JA, Baig R, Page KC. Prenatal exposure to dexamethasone alters hippocampal drive on hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in adult male rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2006; 290: R1366-73. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
20. Segar JL, Roghair RD, Segar EM, Bailey MC, Scholz TD, Lamb FS. Early gestation dexamethasone alters baroreflex and vascular responses in newborn lambs before hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2006; 291: R481-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
21. Adigun AA, Wrench N, Seidler FJ, Slotkin TA. Neonatal dexamethasone treatment leads to alterations in cell signaling cascades controlling hepatic and cardiac function in adulthood. *Neurotoxicol Teratol.* 2010; 32: 193-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
22. Moss TJ, Nitsos I, Harding R, Newnham JP. Differential effects of maternal and fetal betamethasone injections in late-gestation fetal sheep. *J Soc Gynecol Invest.* 2003; 10: 474-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
23. Bahlmann F, Krummenauer F, Spahn S, Gallinat R, Kampmann C. Natriuretic peptide levels in intrauterine growth-restricted fetuses with absent and reversed end-diastolic flow of the umbilical artery in relation to ductus venosus flow velocities. *J Perinat Med.* 2011; 39: 529-37. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
24. Larsen LU, Sloth E, Petersen OB, Pedersen TF, Sorensen K, Ulbjerg N. Systolic myocardial velocity alterations in the growth-restricted fetus with cerebroplacental redistribution. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009; 34: 62-7. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
25. Hodges R, Edwards A, Teoh M, Ramkrishna J, Wallace E. IUGR and betamethasone: blink and you'll miss it. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2011; 51: 472-475.
26. Kiserud T, Ebbing C, Kessler J, Rasmussen S. Fetal cardiac output, distribution to the placenta and impact of placental compromise. *Ultrasound*

- Obstet Gynecol. 2006; 28: 126-36. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
27. Reynolds RM. Glucocorticoid excess and the developmental origins of disease: two decades of testing the hypothesis--2012 Curt Richter Award Winner. Psychoneuroendocrinology. 2013; 38: 1-11. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
28. Esler M. The sympathetic nervous system in hypertension: back to the future? Curr Hypertens Rep. 2015; 17: 11. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
29. de Vries WB, Karemaker R, Mooy NF, Strengers JL, Kemperman H, Baerts W, Veen S, Visser GH, Heijnen CJ, van Bel F. Cardiovascular follow-up at school age after perinatal glucocorticoid exposure in prematurely born children: perinatal glucocorticoid therapy and cardiovascular follow-up. Arch Pediatr Adolesc Med. 2008; 162: 738-44. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

Como citar este artículo: Jiménez-Castillejo K, Reyna-Villasmil E, Torres- Cepeda D, Navarro- Briceño Y, Santos-Bolívar J, Mejía-Montilla J, Reyna-Villasmil N. Cambios en la función ventricular fetal posterior a la administración de betametasona para maduración pulmonar fetal. *Avan Biomed* 2015; 4: 118-25.

Nef- VIH-1 como principal orquestador de la disfunción celular durante la inmunopatogenia de la infección por el VIH-1 (Nef- HIV-1 as the main orchestrator of the cellular dysfunction in the immunopathogenesis of the HIV-1 infection)

Siham Salmen^{1✉}, Juan C. Gabaldon-Figueira¹, Guillermo Teran-Angel¹

¹ Instituto de Inmunología Clínica, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes. Mérida. Venezuela

Recibido: 10 de Octubre de 2015.

Aceptado: 26 de Enero de 2016.

Publicado online: 7 de Febrero de 2016

[ARTÍCULO DE REVISIÓN]

Resumen (español)

El virus de la inmunodeficiencia humana-1 (VIH-1) es uno de los agentes infecciosos más estudiado en las últimas tres décadas, lo que ha permitido un avance en la profundización en sus mecanismos patogénicos y extrapolarlos al de otras enfermedades virales, sin embargo y a pesar de los avances en este campo aún existen muchas interrogantes por resolver, en especial aquellas que están asociadas con la evasión de la respuesta inmune y en el papel de las proteínas accesorias como Nef. En esta revisión se abordaran los aspectos más recientes de la inmunopatogenia de la infección y además el papel de Nef como modulador de la respuesta inmune basados en sus dominios funcionales.

Palabras clave (español)

Nef, dominios funcionales, VIH-1

Abstract (english)

Human immunodeficiency virus-1 (HIV-1) is one of the most studied viruses during the past three decades, their characterization has allowed to deepen in their pathogenic mechanisms and extrapolate to other viral infectious diseases, however their pathogenic mechanisms, and the knowledge of immune system dysfunction, remain unclear yet. Despite of the advances in this field there are still many unanswered questions, especially those that are associated with the immune response evasion mechanisms and the role of accessory proteins, such as Nef. In this review we show the most recent findings of the immunopathogenic mechanism of the infection and the role of Nef as a modulator of the immune response based on their functional domains.

Keywords (english)

Nef, functional domains, HIV-1

Introducción

Durante la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana-1 (VIH-1) se generan eventos complejos en el que se ven afectados los elementos de la respuesta inmune del hospedador tanto innata como adaptativa. La infección inicial puede concretarse fundamentalmente en células que

expresan tanto CD4+ y CCR5+, receptores necesarios para que el virus logre interiorizarse, por lo que principalmente los linfocitos y los monocitos/macrófagos son los más susceptibles en las primeras etapas de la infección (1). Los modelos actuales sugieren, que el primer foco de infección lo forman los linfocitos T CD4+ CCR5+ ubicados en la mucosa por donde entró el virus. Seguidamente, la reacción inflamatoria secundaria a su entrada recluta

✉ **Autor de correspondencia:** Siham Salmen Halabi. Instituto de Inmunología Clínica, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes. Edificio Louis Pasteur, Av 16 de Septiembre, diagonal al IAHULA, Mérida. Venezuela. E-mail: sihamsa@ula.ve. salmensiham9@gmail.com.

nuevas células que pueden infectarse y extender la infección a otros microambientes. Eventualmente, algunos de los linfocitos infectados abandonan la mucosa y se dirigen a los nódulos linfoides, donde pueden aislarse células infectadas unas 48 horas tras el contacto inicial (2). A través de la vía linfática el virus se disemina también a múltiples órganos, donde en cuestión de una a dos semanas comienza a replicarse activamente, provocando una viremia importante y en ocasiones, las manifestaciones agudas inespecíficas de la infección, así como un descenso importante en los niveles de linfocitos T CD4+, sobre todo los encontrados en las mucosas; probablemente debido a la lisis directa de los mismos, constituyendo esta la fase de expansión (2, 3). Tanto en la fase aguda como en el estadio crónico de la infección se ponen en juego numerosos mecanismos comandados por un lado por el sistema inmunitario del hospedador y por el otro por propio virus. El primero busca controlar la diseminación viral y controlar la infección, mientras que el segundo, para tratar de evadir la respuesta efectora del hospedador, enfrentamiento que en la gran mayoría de los casos el virus logra vencer, ya que el virus se vale de múltiples mecanismos para evadir la respuesta inmunitaria, gran parte atribuidos a las proteínas accesorias, dentro de las cuales la más resaltante es Nef del VIH-1. En esta revisión se abordarán los aspectos más actuales de la inmunopatogenia de la infección por VIH y el papel de Nef como una de las proteínas adaptadoras más importantes de VIH-1 y su función en la regulación de la respuesta inmune.

¿Cuáles son sus mecanismos de entrada? y cómo se establece el primer contacto con las células del hospedador?

Usualmente, el primer contacto se establece a través de las mucosas y si bien cualquier mucosa es una puerta de entrada potencial, se considera que la anal y la vaginal son las más importantes en individuos adultos, mientras que la oral y la gastrointestinal lo son en niños (2, 4). El modelo más estudiado es la entrada del virus en la mucosa vaginal (2), pero en general se ha concluido que la eficiencia de transmisión en este territorio es baja, requiriendo dosis infectantes bastante altas (5). Esta resistencia puede deberse en parte a la presencia de moco cervical, capaz de detener mecánicamente los viriones infectantes, y a las altas concentraciones de inmunoglobulinas y otras sustancias microbicidas presentes en la mucosa vaginal (6). Igualmente importante es la gruesa capa epitelial que suele tener

la vagina de las mujeres en edad reproductiva y que dificulta el acceso del virus a sus objetivos celulares, ubicados por lo general en capas más profundas, de hecho las mujeres que han sido sometidas a histerectomía son más susceptibles a la infección por adelgazamiento de la mucosa vaginal (2). Sin embargo, todos estos elementos sufren cambios cíclicos dependientes del nivel hormonal, que pueden modificar la efectividad de la mucosa para repeler la entrada viral (7).

Independientemente de las características hormonales, se ha observado que tras unos 60 minutos los viriones suelen ser capaces de atravesar la capa de células escamosas, asociándose a la superficie de células dendríticas (DCs) o células de Langerhans (LC) (2) a través de su interacción con diversos receptores: "Dendritic Cell-Specific Intercellular adhesion molecule-3-Grabbing Non-integrin" (DC-SIGN o CD209) en las DCs o CD1a y HLA-DR en las LC (8-10). Estos receptores permiten la formación de vesículas que contienen los viriones, que si bien no infectan a las DC, tampoco son degradados de manera efectiva (11). La resistencia de las DCs al VIH-1 se explica en parte por la alta producción de "SAM domain and HD domain 1" (SAMHD1), una fosfohidrolasa que degrada los desoxinucleótidos (dNTP) celulares, limitando la capacidad de síntesis de la transcriptasa inversa viral (12).

Tradicionalmente se ha aceptado que estas células movilizan los virus hasta zonas profundas de la mucosa, donde favorecen el contacto con los linfocitos TCD4+ (9). Sin embargo, se considera que algunas células T CD4+, CCR5+ de memoria, residentes en el epitelio pudiesen ser infectadas directamente, particularmente en situaciones que favorezcan la movilización de las mismas a las capas epiteliales más superficiales, tal como ocurre en las primeras etapas de la infección por el VIH-1 o en pacientes con coinfecciones otras enfermedades de transmisión sexual (ITS) (13). Esta etapa inicial de siembra en la mucosa intestinal y sitio de suministro viral, permite la amplificación de la infección en etapas iniciales en la que el virus debe evadir la respuesta inmunitaria para evitar su erradicación, de elevada replicación a nivel de las mucosas para lograr amplificarse, pero con baja detección sistémica, constituye la fase de eclipse de la infección aguda (3) y juega un papel fundamental en el establecimiento de los reservorios virales (14).

¿Cómo ocurre la infección de los linfocitos T CD4+?

La internalización es favorecida por la formación de la sinapsis inmunológica (IS), formada

entre la célula presentadora de antígenos (APC) y el linfocito T, y en la que participan múltiples proteínas, siendo particularmente importantes las proteínas virales gp120 (superficial) y gp41 (transmembranal) que en conjunto forman la glicoproteína de envoltura (Env), estableciendo en reposo un complejo trimérico en el que el dominio de fusión de gp41 no se encuentra expuesto (15, 16). Durante el contacto entre la APC y los linfocitos T CD4+CCR5+, gp120 interactúa con integrinas que favorece la unión de la LFA-1 linfocitaria con las ICAM-1 de la superficie de la APC, acercando ambas células hasta un punto en que pueden darse las interacciones entre gp120 con el complejo CD4 y correceptores como CCR5 o CXCR4 (9, 17). Específicamente la región V3 del bucle de gp120, interactúa con el segundo bucle extracelular de cualquiera de los dos correceptores, lo que finalmente permite que los dominios C1, C2 y C4 de gp120 entren en contacto con la región N-terminal del correceptor (18). Secundario a esto, se desencadenan cambios conformacionales en gp41, exponiendo un dominio de fusión en su extremo N-terminal que se inserta en la membrana linfocitaria y tras la unión del segmento C-terminal al complejo, se alcanza un estado un estado conformacional energéticamente favorable que permite la fusión de la membrana celular con la envoltura viral y la interiorización del virus (15). Este proceso en el cual una célula con el virus en su superficie pero no infectada e infecta a otra se conoce como infección trans (19).

Es importante destacar que un proceso similar al descrito anteriormente, pero desarrollado entre un linfocito T infectado y otro sano ha sido observado in vivo e in vitro (19). El mecanismo es similar e implica la formación de una estructura análoga a la IS llamada sinapsis viral (VS) para cuya formación se secuestran los mecanismos de transporte citoesqueléticos de la célula infectada, enriqueciendo una zona particular de la membrana con altas cantidades de las proteínas virales Env y Gag. Paralelamente, la zona de la membrana de la célula receptora que forma parte de la VS expresa grandes cantidades de CXCR4 y CD4 (20). A pesar de ser similares estructuralmente, la IS y la VS no son iguales. Entre las diferencias más importantes destaca el hecho de que los viriones deben ensamblarse antes de poder ser transferidos por la VS, proceso para el cual es vital la interacción entre el dominio MA de Gag y el dominio citoplásmico de Env; igualmente a diferencia de la IS, las interacciones con los correceptores no son necesarias para la transferencia de los viriones, aunque sí para la correcta fusión de la membrana celular con la

envoltura viral y la infección exitosa del linfocito receptor (20).

Si bien es cierto que la interiorización puede estar mediada tanto por CCR5, como por CXCR4, las cepas que utilizan el primero (R5) son más importantes en las etapas iniciales y crónicas de la infección, de hecho la integridad de este correceptor es tan importante en el desarrollo inicial de la infección que los individuos homocigotos con la mutación CCR5 Δ 32, y pacientes infectados que han recibido trasplantes de individuos con la misma han demostrado una importante resistencia a la infección y un control a largo plazo de esta, respectivamente. Igualmente la producción de ligandos de CCR5, como RANTES (CCL5), MIP-1 α y MIP-1 β se relaciona con bloqueo de la entrada de los virus a la célula. Por otro lado, en entre un 40 y un 50% de los pacientes infectados, el progreso a las etapas tardías de la enfermedad va precedido de un cambio en la especificidad de correceptor, apareciendo viriones que se unen preferentemente a CXCR4 (X4) o a ambos (R5X4). Este cambio, aumenta el tropismo de los virus a más tipos celulares y por tanto se asocia a una progresión más agresiva de la enfermedad (18).

Algunas variantes virales con mutaciones en las regiones V3 de gp120 pueden además emplear correceptores distintos como: CCR1, CCR2b, CCR3, CCR8, CX3CR1, CXCR6, FPRL1, GPR1, GPR15, APJ, STRL33 y D6 (21). Si bien no se conoce con exactitud el rol que estos receptores juegan en las infecciones por VIH, se ha evidenciado que mutaciones en el CCR5 de algunas especies de simios, generan cambios en el SIV que lo llevan a emplear estas proteínas al momento de la internalización (18)

¿Como es el enfrentamiento entre el virus y los componentes de la respuesta inmunitaria del hospedador?

Es probable que la formación de VS juegue un rol importante en la rápida distribución orgánica del virus (20). Eventualmente comienza la fase de contención en la que se desarrolla una respuesta específica contra el virus, mediada principalmente por linfocitos TCD8, producción de citocinas proinflamatorias y anticuerpos neutralizantes que controlan momentáneamente la infección (3, 22).

Los anticuerpos son parcialmente importantes, evidenciándose que en aproximadamente un 20% de los pacientes infectados, la mayor parte se unen a los dominios de unión de gp120 con el CD4 y a pesar de poder bloquear

parcialmente la entrada de viriones libres a las células, son insuficientes para contener la infección, debido a la presencia de barreras físicas y cinéticas que aparecen en las sinapsis inmunológicas y virológicas, así como a la alta mutagenicidad y flexibilidad de las proteínas Env (19). De manera similar, una vez infectadas las células, el virus sigue evadiendo su activación inmunitaria; tal como se describió anteriormente, un gran porcentaje del ADN producido por la transcriptasa inversa se mantiene a nivel citoplásmico (23), expuesto a los distintos receptores intracelulares que deberían captarlo y disparar entre otras cosas, la producción de IFN de tipo I. Sin embargo, esto no ocurre, debido en parte a la capacidad que tiene el virus de estimular la actividad de una exonucleasa citosólica conocida como TREX1, la cual digiere el exceso de ADN viral citoplásmico incapaz de unirse a la integrasa viral, reduciendo así su concentración hasta niveles incapaces de estimular una respuesta inmunitaria (24).

Paradójicamente, el VIH manipula la respuesta innata y adaptativa de manera tal, que condiciona una activación crónica y extensa de la respuesta inmunitaria, pero asegurándose de que la misma sea poco efectiva en su control. Es esta activación la que caracteriza la fase crónica de la infección y la que termina agotando el sistema inmune del hospedador, provocando el desarrollo del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) (25). Entre las evidencias que reflejan el papel de esta activación crónica en la patogenia del SIDA se incluyen la elevada síntesis de citocinas pro inflamatorias como IFN α y TNF α durante la infección, el aumento en la fracción de linfocitos T CD8+ activados que expresan CD38+ (26) o el estado generalizado de estrés oxidativo asociado a la infección (27). Está claro que el estado de sobreactivación y no los efectos citopáticos directos del virus, lo que finalmente condiciona el marcado descenso en las poblaciones de linfocitos T CD4+. Evidencias de esto se encuentran en la progresión más lenta del SIDA en pacientes con infección por el VIH-2, que a pesar de tener una capacidad citolítica idéntica a la del VIH-1, induce una activación mucho más débil de la respuesta inmune durante el transcurso de la infección. De manera similar, se ha observado que la infección por SIV en especies de primates que no desarrollan una respuesta inmune efectora intensa, son mucho más benignas que en especies con altos niveles de activación, aún cuando en ambos casos se observan altas cargas virales (26).

Durante este enfrentamiento, las células NK componentes de la inmunidad innata se ven afectadas

durante la infección por el VIH-1, aún cuando no son infectadas activamente por el virus, provocan un control inadecuado tanto de los linfocitos T CD4+ infectados por el propio VIH, como de otros grupos celulares afectados por múltiples agentes infecciosos o por el desarrollo de tumores (28). Estos cambios se deben a una importante expansión de un subtipo de células NK altamente anérgicas identificadas por ser CD56neg, probablemente originadas como consecuencia del estado de inflamación crónica asociado a la enfermedad y la consecuente estimulación inadecuada de sus precursores, más que por su infección directa por el VIH (28).

La respuesta citotóxica mediada por linfocitos T CD8+ tampoco es efectiva para controlar la infección, debido a que van enfocadas a un grupo muy estrecho de células infectadas que expresan epítopes inmunodominantes, lo que favorece el escape viral al infectar otros linfocitos ignorados por los CD8; por otro lado, la activación inmunitaria crónica termina agotando la respuesta dependiente de CD8 y finalmente, el correcto funcionamiento de este grupo celular depende de la indemnidad de los linfocitos T CD4+, que son los más drásticamente afectados por el virus (29).

Como se mencionó anteriormente, el incremento en los niveles de ROS es otro de los factores asociado al estado de activación crónica del sistema inmune durante, y se ha demostrado además que es capaz de incrementar la tasa de replicación del virus (30), en parte por estimular la producción de NF- κ B, factor de transcripción necesario para su replicación y asociado también a la expresión de múltiples citocinas proinflamatorias (31). El aumento en la producción de ROS en pacientes infectados por VIH ocurre en neutrófilos (32), monocitos (33), células endoteliales (34), hepatocitos (35), y se ha relacionado con un incremento en la peroxidación lipídica, el daño membranar y la reducción en la actividad de la SOD, glutatión-peroxidasa y otras enzimas antioxidantes. Todos estos mecanismos terminan induciendo la apoptosis de múltiples líneas celulares, entre ellas los linfocitos T CD4+ (31). Entre las proteínas virales que pudiesen inducir este estado de estrés oxidativo destacan gp120 y Tat. Gp120 ha demostrado ser capaz de favorecer la producción de ROS en el SNC, mediante vías dependientes de CPY y NOX, conduciendo a daño en la barrera hematoencefálica y a muchas de las manifestaciones neuropsiquiátricas que aparecen en pacientes con SIDA (31), mientras que Tat modula la expresión de Nox2 y Nox4 en incrementa la producción de ROS en las microglías (36). Nef-VIH-1, es un importante factor de virulencia

del VIH que también ha demostrado ser capaz de inducir producción de ROS y será discutido más adelante.

Otro de los eventos que favorecen el estado de activación crónica del sistema inmune, es el aumento en la translocación de productos bacterianos como los LPS a través de las mucosas, secundario a la marcada destrucción de linfocitos T CD4⁺ Th17 que ocurre en este micromambiente (37-39). Estas células secretan IL-17 y otras sustancias vitales para el mantenimiento de las barreras mucosas (40). Estudios recientes sugieren que las células Th17 son más susceptibles a la infección por cepas tanto R5 como X4 de VIH, pues los pacientes infectados sufren una depleción mucho mayor de este subtipo de linfocitos que de otros como los Th1. Entre los mecanismos que explican esta susceptibilidad está la mayor expresión de integrinas $\alpha 4\beta 7$, CD4 y CXCR4 en presencia de IL-1 β e IL-23, interleukinas necesarias para el desarrollo de la polarización de la respuesta hacia el patrón Th17. Igualmente, aunque la expresión de CCR5 es igual en este subgrupo a como lo es en otros, la producción de sus ligandos es escasa, especialmente MIP-1 β y MIP-1 α , que en contraste son producidos por casi un 50% de los linfocitos Th1 (41). Otro mecanismo que pudiese favorecer la depleción de células Th-17 es la expresión de IDO1 por las APC en presencia de infección por VIH, pues uno de los metabolitos de esta enzima, el ácido 3-hidroxiantranílico ha demostrado ser capaz de invertir la relación Th17/Treg por mecanismos aún desconocidos (39).

Aparte de esto, algunos linfocitos T CD4⁺ infectados no permiten el desarrollo de una infección efectiva en su interior, siendo capaces de detener el proceso de replicación del virus en las primeras etapas de la transcripción inversa. Se considera que esta resistencia podría estar relacionada con niveles particularmente altos de SAMHD1, tal como ocurre en las DC (42). El desarrollo incompleto del virus probablemente previene una activación eficaz de TREX1, permitiendo que el poco ADN viral que logra sintetizarse dispare la producción de IFN tipo I, mediante la activación de IFI16, un sensor de ADN citoplásmico (43). Las proteínas virales gp41 y gp120 también han demostrado capacidad para fomentar la fusión de las membranas de las células infectadas, condicionando la formación de sincitios y la puesta en marcha de cascadas mitocondriales y citoplásmicas que activan vías apoptóticas dependientes tanto de caspasas como de p53 (44). Todos estos mecanismos terminan contribuyendo a la importante depleción de linfocitos TCD4, lo que eventualmente lleva al desarrollo del SIDA.

¿Cuál es el papel de Nef en la inmunopatogenia de la infección?

Nef es una de las proteínas accesorias más importantes del VIH-1, es indispensable para la replicación viral y juega un papel fundamental en la inmunopatogenia de la infección y el desarrollo del SIDA (45, 46). La pérdida de la función de Nef genera un retardo o la no progresión hacia la fase SIDA (47), sin embargo sus mecanismos aún no están del todo comprendidos. Nef VIH-1 es una proteína multifuncional de 27-35 kDa, miristilada, codificada por los lentivirus de primates (VIH-1, VIH-2 y SIV), requerida para la patogenicidad del virus. Aunque Nef no tiene actividad enzimática intrínseca, se ha evidenciado que su capacidad de modular la respuesta inmune se debe principalmente a su función de proteína adaptadora que le permite establecer interacciones con múltiples vías de señalización. Su distribución subcelular es principalmente citoplasmática aunque parte de ella es reclutada a las membranas celulares, lo que le permite interferir con múltiples rutas de señalización (45).

Dentro de las primeras funciones descritas y mejor caracterizadas que directamente están involucradas en los mecanismos de evasión de la respuesta inmunitaria, está la disminución de la expresión de la molécula de histocompatibilidad de clase I (MHC-I), el reciclaje y endocitosis del receptor CD4, y la activación y formación del complejo con 21-activated protein kinase 2 (PAK2) (48). Las consecuencias de estos efectos son: 1) Al reducir la expresión de MHC-I, interfiere con la respuesta citotóxica del hospedador (49, 50), 2) Al disminuir la expresión de CD4 en superficie (51), incrementa la producción y gemación de las partículas virales (52) y 3) Al establecer su interacción con PAK2, incrementa la activación celular y como consecuencia la replicación viral (53).

Las actividades de Nef no se restringen a estas funciones, recientemente se ha demostrado su participación en otras vías de activación celular. Nef no solo es capaz de inducir cambios funcionales en los linfocitos T CD4⁺, sino también puede modular a los elementos de la inmunidad innata afectando sus funciones y acentuando el compromiso de la respuesta inmune durante la progresión de la enfermedad (27, 54). Como se mencionó anteriormente, uno de los eventos que están asociados con la activación crónica del sistema inmune es la excesiva producción de ROS, recientemente Nef ha sido implicado en la reorganización de componentes del complejo NADPH

oxidasa en los polimorfonucleares y es capaz de establecer una interacción directa con p22-phox uno de los componentes del complejo NADPH oxidasa; pudiendo relacionarse con el incremento en la producción de ROS descrito en estas células frente a la infección (55, 56). Además, también afecta la actividad funcional de monocitos/macrófagos y astrocitos, ejemplo de ello es que Nef modula la supervivencia de macrófagos infectados (57), la migración de monocitos (58), la disminución de la expresión de MHC de clase II en las APC (59), y la inhibición de la autofagia (60), e incrementa la liberación de IL-6 e IL-8 en los astrocitos, a través de la activación de las MAPK y PI3K, evento relacionado con la demencia asociada a la infección por VIH-1 (61).

En los linfocitos T Nef puede incrementar la expresión de Foxp3 en las células infectadas favoreciendo y el desarrollo de una respuesta supresora al incrementar la diferenciación de células T reguladoras (Treg) (62). Adicionalmente, puede inhibir la expresión de una de las principales moléculas co-estimuladoras como CD28, lo que potencia la aparición de una respuesta efectora de tipo regulador (63). Como se explicó anteriormente, como parte del ciclo de replicación viral la gemación de las partículas viral es requerida para infectar nuevas células blanco, para ello se requiere que Nef además de disminuir la presencia de CD4 en la superficie de la membrana donde se está llevando el proceso de gemación, también necesita reducir a los correceptores de quimiocinas, tales como CCR5 y CXCR4 y favorecer el secuestro en compartimientos intracelulares de la teterina (64, 65), todos estos eventos incrementan, la tasa de gemación, la infectividad y hace la difusión viral más eficiente del VIH-1 (66).

Durante el proceso de transferencia de partículas virales la formación de exosoma y nanotubulos contribuyen a hacer más eficiente la infección de células vecinas. Estudios recientes indican que Nef está involucrado en la formación de los exosomas, por su asociación con una familia de proteínas encargadas de modular la exocitosis, conocidas como: EXOC1, EXOC2, EXOC3, EXOC4, y EXOC6, que es un complejo octamerico encargado de la unión de las vesículas a la membrana plasmática, y que además regula la polarización de la exocitosis y la formación de los nanotubulos, estructuras fundamentales para la transferencia viral (67). La modulación de la maquinaria exocítica incluye además interacción con miembros del polycomb y la mimetización de las señales de las integrinas, a través de la fosforilación de paxilin, mediado por el reclutamiento de PAK2 y activación de ERK1/2. Todos

estos eventos conducen a la formación del complejo denominado NAKC o complejo de proteínas asociadas a Nef, que participan en el transporte y liberación de los exosomas o de vesículas extracelulares y traslado de Nef a los raft lipídicos (68).

¿Cuáles son los principales dominios funcionales de Nef?

En general, Nef contiene varios dominios y motivos estructuralmente importantes (ver figura 1): a) un dominio de miristilación; b) un dominio de poliprolina de unión a dominios SH3; c) dos dominios de unión a PAK2 y d) un dominio de dimerización. Adicionalmente, Nef contiene una porción transmembrana que incluye una región conservada del core y un asa C-terminal flexible que es clivada después de su anclaje a la membrana (69). Todas estas porciones y secuencias han sido asociadas con funciones moduladoras e involucradas en su interacción directa con proteínas del hospedador (ver tabla 1), dentro de los que se pueden resaltar: 1) En la porción N-terminal el residuo de miristilación de Nef constituido por la secuencia MGxxxS 1-6 es requerido para su asociación con las membranas celulares (70) y los rafts lipídicos, y se cree que esto esencial para gran parte de sus funciones efectoras (71); sin embargo, no todo Nef se encuentra en la membrana, hay también una cantidad significativa citosólico, por lo que es probable que tanto las formas miristiladas, como citosólicas contribuyen con su actividad biológica (64); 2) El motivo hidrófobo compuesto por W13, V16, y M20 interactúa con la proteína μ -1A, que es una subunidad de AP-1, y está involucrado con la disminución de la expresión de MHC-I (72); 3) Seguidamente hay otra secuencia CAWLEA 55-60, que corresponde a un sitio de reconocimiento para la proteasa viral, quien escinde la porción amino terminal generando una isoforma soluble de Nef (73), 4) La presencia de 10 residuos hidrófobos que abarcan los aminoácidos: WL57-58, G96, R106, y IL109-110, interactúan con la cola citoplásmica de CD4 (74); 5) El motivo poliprolina PQVPLR 72-77, es importante para establecer las interacciones con los dominios SH3 presentes diversas proteínas celulares (75), tales como las tirosina quinasas miembros de la familia Src, la cola citoplásmica de CD4, Hck y Vav, todas fundamentales para inducir la activación de linfocitos T (76, 77). Las regiones adyacentes a este dominio, son también críticas para favorecer la interacción proteína-proteína, por ejemplo el segmento PVRPQVPLRP 69-78 está contenida en la hélice de unión a los dominios SH3, y su mutación inhibe la interacción poliprolina/SH3 (48). Adicionalmente para la

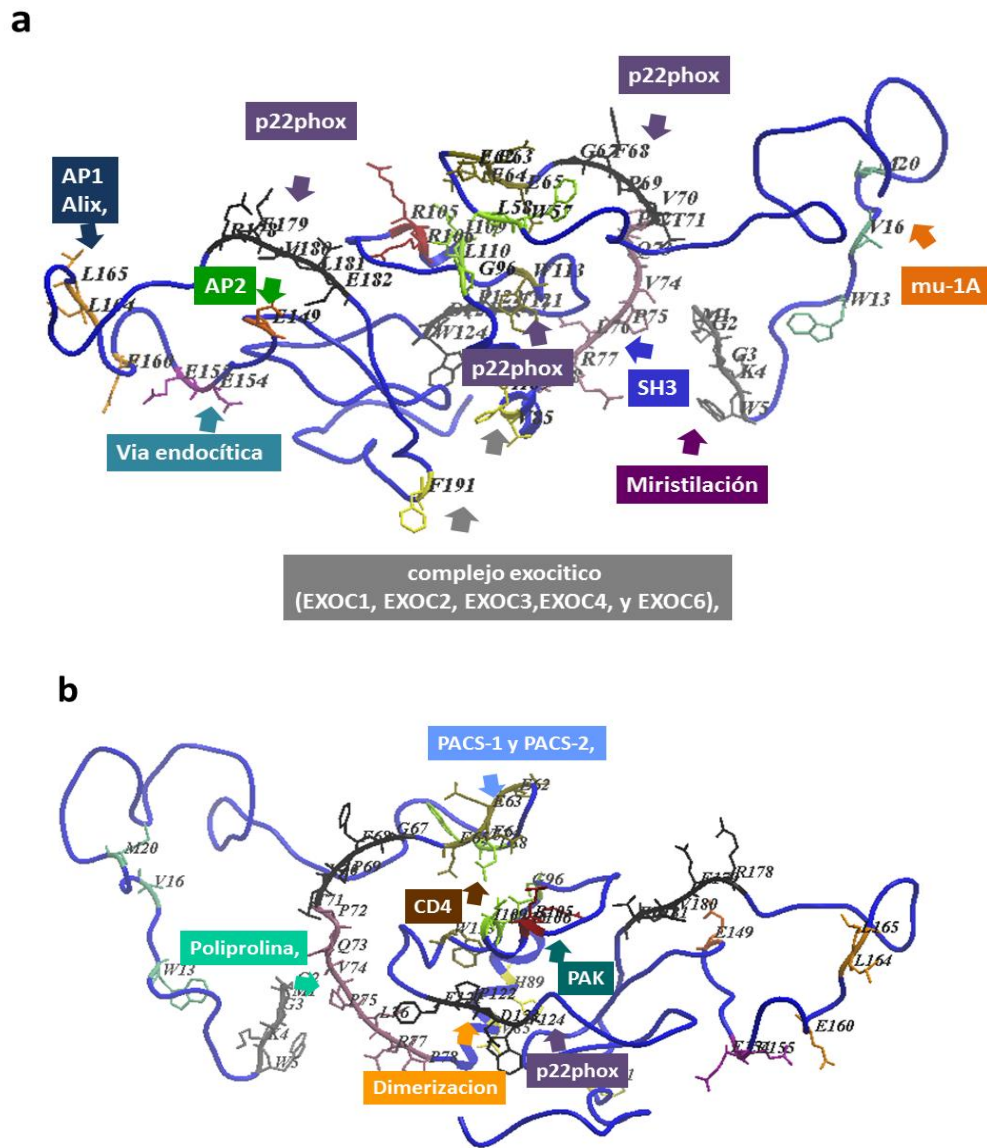


Figura 1. Dominios funcionales de Nef y sus interacciones con las proteínas del hospedador.

activación de PAK2 y la formación del complejo Nef/PAK2 se requiere de las zonas flanqueantes del dominio de interacción SH3 (78). La presencia de estas regiones en Nef, altera el reclutamiento de p56lck, kinasas involucrada en las fases tempranas de activación del TCR, a la membrana plasmática debido a su secuestro en el trans-Golgi, manteniéndola alejada de la membrana plasmática, esto conduce a la disrupción de las señales del TCR (79) y tiene efecto inhibitorio en la formación y organización de la sinapsis inmunológica (80), afectando drásticamente la asociación entre SLP76 y LAT (81) y finalmente la activación de los linfocitos T; 6) El motivo ubicado en el

asa central correspondiente a los aminoácidos 149-179, se unen a la subunidad $\alpha 1$ y $\alpha 2$ de la proteína AP-2 que funciona como adaptadora de clatrina y media la regulación negativa de la expresión de CD4 (51); 7) Varios motivos a base de leucina ubicados en E/D160 xxxLL165 y en E154 y E155, que se encuentra en el asa flexible de Nef en la porción C-terminal, están involucrados en el reclutamiento de la proteína adaptadora asociada a clatrina (AP1), y la proteína Alix, ambas participan en el transporte vesicular dentro de la vía endocítica, (82-86); 8) Se ha descrito también un sitio bipartita presente en Nef formado por la secuencia EEEE 62-65 en el dominio N-terminal y

Tabla 1. Dominios funcionales de Nef que participan en la interacción con proteínas del hospedador

Dominios en Nef	Proteínas del hospedador	Función que modula	Ref
W57, L58, G96, R106, I109 y L110	Tallo citoplasmático de CD4	Reciclaje de CD4 en superficie celular	[74]
Aminoácidos 149-179	Subunidad α y $\alpha 2$ de la proteína AP2	Regulación negativa de la expresión de CD4	[51]
Ácidos glutámico ubicados en E154 y E155		Modulan la vía endocítica	[86]
EEEE 62-65 y el aminoácido W113	PACS-1 y PACS-2	Retención de MHC-I en el trans-Golgi	[87]
E/D ₁₆₀ XXXLL ₁₆₅	Reclutamiento de la proteína adaptadora asociada a clathrina (AP1), y la proteína Alix	Transporte vesicular dentro de la vía endocítica	[82, 83, 85]
El residuo de miristilación N-terminal	Membrana rafts lipídicos	Modulación de las plataformas de señalización	[71]
Pak2, (F85L, F89H, H191F y A72P, A75P)	Complejo exocítico (EXOC1, EXOC2, EXOC3, EXOC4, y EXOC6)	Formación de los exosomas	[93]
PQVPLR ₇₂₋₇₇	Interacciones con los dominios SH3	Interacción con la cola citoplásmica de CD4, Hck y Vav	[75]
P 69 VRPQVPLRP 78	Interactúa con dominios SH3 de p56lck	Conduce a la disrupción de las señales del TCR, Efecto inhibitorio en la formación y organización de la sinapsis inmunológica afectando drásticamente la asociación entre SLP76 y LAT	[48, 80, 81]
R105, R106) y el motivo PxxP	Interacción con PAK		[96]
Trp13, val16, y Met20	mu-1A		[72]
GFPVT 68-72, FPDW 121-124 y REVLE 179-183)	P22phox	Producción de superóxido	[92]
PQVPLR	Necesario para la formación de complejos PAK2/Nef y	Modula la expresión de MHC-I	[48]
LI100-101, R105-106, I109, LW 112-113, y H116	Dominios de dimerización		[45]
HTQGYFPDW 116-124	T epítipo específicas	Resuesta CTL específica, presente en no progresores o progresores lentos	[95]

el aminoácido W113 ubicado en el dominio central, ambos son críticos para interactuar con PACS-1 y PACS-2 y es parte de los eventos que median la retención de MHC-I en el trans-Golgi (87); 9) En el core se ubican igualmente varios dominios de interacción a PAK2, uno de ellos es el motivo di-arginina RR105-106 y el otro los dominios no canónicos ubicados en la cara dorsal hidrofóbica del core: L85, H89, S187, R188 y F191 (88); 10) Otra de las características Nef y que juegan un papel relevante en su actividad funcional, es su propiedad de formar monómeros y oligómeros. En la región del core se encuentra un dominio descrito recientemente como facilitador de la oligomerización de Nef, el motivo RRQDIL 105-110. La existencia de múltiples conformeros pudiera potenciar y expandir las funciones de esta importante proteína reguladora (89). Recientemente se han identificado otras secuencias F 121 y D 123 (90, 91) presentes en la porción FPDW 121-124 que también participan en la dimerización de Nef y que además median la regulación de la producción de superóxido (92) y la regulación negativa de la expresión de MHC-I (89); 11) Parte del dominio de unión a Pak2, FL 84-85, H89,

F191 y AP 71-72, AP 74-75, también está implicado en la formación de los exosomas, por su asociación con el complejo exocítico (EXOC1-6), encargado de la unión de las vesículas a la membrana plasmática y permite la incorporación de Nef a los exosomas que se forman en el membrana plasmática (93), polarización de la exocitosis y formación de los nanotubulos, estructuras fundamentales para la transferencia viral (68); y 12) Las secuencias (GFPVT 68-72, FPDW 121-124 y REVLE 179-183) sobre Nef son críticas para su interacción con p22-phox, y en particular FPDW 121-124 es la secuencia involucrada en la producción de superóxido (56). Los residuos GPF 68-70 que establecen el contacto con p22-phox (92) están próximos al dominio de proliprolina PQVPLR, también son necesarios para la formación de complejos PAK2/Nef y modular la expresión de MHC-I (48). Adicionalmente, los residuos G68 y F70 son parte de una curva en Nef que permite que la hélice de poliprolina colocarse en la conformación espacial adecuada para aproximarse y unirse el dominio YXXL de AP-1 y así mediar inhibición de la expresión de MHC-I. Estos residuos (GPF 68-70) son altamente conservados en la estructura de Nef y

forman un bucle entre la hélice y el segmento de poliprolina (PQVPLR) y tetra glutamato (EEEE 62-65) (48, 94).

Los dominios presente en Nef no solo se han involucrado en establecer interacciones directas con proteínas intracelulares, sino que además estas pueden activar la respuesta inmunitaria y determinar la progresión o no hacia la fase de SIDA, de especial interés es la secuencia HTQGYFPDW 116-124 contenida en la porción que modula la producción de superóxido (92) y en la regulación negativa de MHC-I, activa la respuesta CD8 específica en los no progresores, mientras que esta respuesta se pierde en los progresores hacia la fase de SIDA, sugiriéndose que

la preservación de la respuesta de células T epítipo específicas a esta porción de nef (HTQGYFPDW 116-124), se asocia con un curso clínico más benigno de la infección (95).

Entender en detalle la diversidad de dominios descritos en Nef con capacidad de interacción proteína/proteína y modulación funcional de la respuesta inmune la hace un potencial blanco terapéutico, por lo que el estudio de sus mecanismos de acción que permitan para las complejas interacciones entre Nef y las múltiples proteínas de la célula hospedadora permitirá proponer nuevas estrategias para atacar la patogénesis del VIH.

Referencias

1. Shattock RJ, Moore JP. Inhibiting sexual transmission of HIV-1 infection. *Nat Rev Microbiol.* 2003; 1: 25-34. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
2. Xu H, Wang X, Veazey RS. Mucosal immunology of HIV infection. *Immunol Rev.* 2013; 254: 10-33. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
3. Borrow P. Innate immunity in acute HIV-1 infection. *Curr Opin HIV AIDS.* 2011; 6: 353-63. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
4. Ruprecht RM, Baba TW, Liska V, Ray NB, Martin LN, Murphey-Corb M, Rizvi TA, Bernacki BJ, Keeling ME, McClure HM, Andersen. Oral transmission of primate lentiviruses. *J Infect Dis.* 1999; 179: S408-S12. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
5. Hughes JP, Baeten JM, Lingappa JR, Magaret AS, Wald A, de Bruyn G, Kiarie J, Inambao M, Kilembe W, Farquhar C, Celum C; Partners in prevention hsv/hiv transmission study team. determinants of per-coital-act HIV-1 infectivity among African HIV-1-serodiscordant couples. *J Infect Dis.* 2012; 205: 358-65. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
6. Shukair SA, Allen SA, Cianci GC, Stieh DJ, Anderson MR, Baig SM, Gioia CJ, Spongberg EJ, Kauffman SM, McRaven MD, Lakounga HY, Hammond C, Kiser PF, Hope TJ. Human cervicovaginal mucus contains an activity that hinders HIV-1 movement. *Mucosal Immunol.* 2013; 6: 427-34. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
7. Poonia B, Walter L, Dufour J, Harrison R, Marx PA, Veazey RS. Cyclic changes in the vaginal epithelium of normal rhesus macaques. *J Endocrinol.* 2006; 190: 829-35. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
8. Turville SG, Cameron PU, Handley A, Lin G, Pöhlmann S, Doms RW, Cunningham AL. Diversity of receptors binding HIV on dendritic cell subsets. *Nat Immunol.* 2002; 3: 975-83. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
9. Piguet V, Steinman RM. The interaction of HIV with dendritic cells: outcomes and pathways. *Trends Immunol.* 2007; 28: 503-10. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
10. Baribaud F, Pohlmann S, Doms RW. The role of DC-SIGN and DC-SIGNR in HIV and SIV attachment, infection, and transmission. *Virology.* 2001; 286: 1-6. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
11. Arrighi JF, Pion M, Garcia E, Escola JM, van Kooyk Y, Geijtenbeek TB, Piguet V. DC-SIGN-mediated infectious synapse formation enhances X4 HIV-1 transmission from dendritic cells to t cells. *J Exp Med.* 2004; 200: 1279-88. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
12. Sunseri N, O'Brien M, Bhardwaj N, Landau NR. Human immunodeficiency virus type 1 modified to package Simian immunodeficiency virus Vpx efficiently infects macrophages and dendritic cells. *J Virol.* 2011; 85: 6263-74. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
13. Haase AT. Early events in sexual transmission of HIV and SIV and opportunities for interventions. *Annu Rev Med.* 2011; 62: 127-39. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
14. Cohen MS, Shaw GM, McMichael AJ, Haynes BF. Acute HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 2011;364:1943-54. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
15. Chan DC, Kim PS. HIV entry and its inhibition. *Cell.* 1998; 93:681-4. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
16. Postler TS, Desrosiers RC. The tale of the long tail: the cytoplasmic domain of HIV-1 gp41. *J Virol.* 2013; 87: 2-15. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
17. Arthos J, Cicala C, Martinelli E, Macleod K, Van Ryk D, Wei D, Xiao Z, Veenstra TD, Conrad TP, Lempicki RA, McLaughlin S, Pascuccio M, Gopaul R, McNally J, Cruz CC, Censoplano N, Chung E, Reitano KN, Kottlilil S, Goode DJ, Fauci AS. HIV-1 envelope protein binds to and signals through integrin alpha4beta7, the gut mucosal homing receptor for peripheral T cells. *Nat Immunol.* 2008; 9: 301-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
18. Gorry PR, Ancuta P. Coreceptors and HIV-1 Pathogenesis. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2011; 8: 45-53. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
19. Schiffner T, Sattentau QJ, Duncan CJ. Cell-to-cell spread of HIV-1 and evasion of neutralizing antibodies. *Vaccine.* 2013; 31: 5789-97. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
20. Dale BM, Alvarez RA, Chen BK. Mechanisms of enhanced HIV spread through T-cell virological synapses. *Immunol Rev.* 2013;251: 113-24. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
21. Gorry PR, Dunfee RL, Mefford ME, Kunstman K, Morgan T, Moore JP, Mascola JR, Agopian K, Holm GH, Mehle A, Taylor J, Farzan M, Wang H, Ellery P, Willey SJ, Clapham PR, Wolinsky SM, Crowe SM, Gabuzda D. Changes in the V3 region of gp120 contribute to unusually broad coreceptor usage of an HIV-1 isolate from a CCR5 Delta32 heterozygote. *Virology.* 2007; 362: 163-78. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
22. Hasse AT. Perils at mucosal front lines for HIV and SIV and their hosts. *Nat Rev Immunol.* 2005; 5: 783-92. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

23. Goff SP. Host factors exploited by retroviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2007;5: 253-63. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
24. Hasan M, Yan N. Safeguard against DNA sensing: the role of TREX1 in HIV-1 infection and autoimmune diseases. *Front Microbiol.* 2014;5: 193. doi: 10.3389/fmicb.2014.00193. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
25. Appay V, Sauce D. Immune activation and inflammation in HIV-1 infection: causes and consequences. *J Pathol.* 2008; 214: 231-41. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
26. Miedema F, Hazenberg MD, Tesselaar K, van Baarle D, de Boer RJ, Borghans JA. Immune activation and collateral damage in AIDS pathogenesis. *Front Immunol.* 2013; 4: 298. doi: 10.3389/fimmu.2013.00298. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
27. Salmen S, Berrueta L. Immune modulators of HIV infection: The role of reactive oxygen species. *J Clin Cell Immunol.* 2012; 3: 121. [\[Google Scholar\]](#)
28. Lugli E, Marcenaro E, Mavilio D. NK Cell Subset Redistribution during the Course of Viral Infections. *Front Immunol.* 2014; 5: 390. doi: 10.3389/fimmu.2014.00390. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
29. Munier CM, Kelleher AD, Kent SJ, De Rose R. The Role of T cell immunity in HIV-1 Infection. *Curr Opin Virol.* 2013;3:438-46. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
30. Pyo CW, Yang YL, Yoo NK, Choi SY. Reactive oxygen species activate HIV long terminal repeat via post-translational control of NF-kappaB. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008; 376: 180-5. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
31. Reshi ML, Su YC, Hong JR. RNA viruses: ROS-mediated cell death. *Int J Cell Biol.* 2014; 2014:467452. doi: 10.1155/2014/467452. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
32. Jarstrand C, Akerlund B. Oxygen radical release by neutrophils of HIV-infected patients. *Chem Biol Interact.* 1994; 91: 141-6. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
33. Olivetta E, Pietraforte D, Schiavoni I, Minetti M, Federico M, Sanchez M. HIV-1 Nef regulates the release of superoxide anions from human macrophages. *Biochem J.* 2005; 390: 591-602. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
34. Wang T, Green LA, Gupta SK, Kim C, Wang L, Almodovar S, Flores SC, Prudovsky IA, Jolicœur P, Liu Z, Clauss M. Transfer of intracellular HIV Nef to endothelium causes endothelial dysfunction. *PLoS One.* 2014;9:e91063. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
35. Park IW, Fan Y, Luo X, Ryou MG, Liu J, Green L, He JJ. HIV-1 Nef is transferred from expressing T cells to hepatocytic cells through conduits and enhances HCV replication. *PLoS One.* 2014; 9:e99545. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
36. Jadhav VS, Krause KH, Singh SK. HIV-1 Tat C modulates NOX2 and NOX4 expressions through miR-17 in a human microglial cell line. *J Neurochem.* 2014; 131:803-15. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
37. Cecchinato V, Trindade CJ, Laurence A, Heraud JM, Brenchley JM, Ferrari MG, Zaffiri L, Trynieszewska E, Tsai WP, Vaccari M, Parks RW, Venzon D, Douek DC, O'Shea JJ, Franchini G. Altered balance between Th17 and Th1 cells at mucosal sites predicts AIDS progression in simian immunodeficiency virus-infected macaques. *Mucosal Immunol.* 2008; 1: 279-88. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
38. Favre D, Lederer S, Kanwar B, Ma ZM, Proll S, Kasakow Z, Mold J, Swainson L, Barbour JD, Baskin CR, Palermo R, Pandrea I, Miller CJ, Katze MG, McCune JM. Critical Loss of The Balance between Th17 and T Regulatory Cell Populations in Pathogenic SIV Infection. *PLoS Pathog.* 2009; 5: e1000295. doi: 10.1371/journal.ppat.1000295. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
39. Favre D, Mold J, Hunt PW, Kanwar B, Loke P, Seu L, Barbour JD, Lowe MM, Jayawardene A, Aweeka F, Huang Y, Douek DC, Brenchley JM, Martin JN, Hecht FM, Deeks SG, McCune JM. Tryptophan Catabolism by Indoleamine 2,3-Dioxygenase 1 Alters the Balance of TH17 to Regulatory T Cells in HIV Disease. *Sci Transl Med.* 2010; 2: 32ra36. doi: 10.1126/scitranslmed.3000632. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
40. Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. IL-17 and Th17 Cells. *Annu Rev Immunol.* 2009; 27: 485-517. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
41. Alvarez Y, Tuen M, Shen G, Nawaz F, Arthos J, Wolff MJ, Poles MA, Hioe CE. Preferential HIV Infection of CCR6+ Th17 Cells Is Associated with Higher Levels of Virus Receptor Expression and Lack of CCR5 Ligands. *J Virol.* 2013; 87: 10843-54. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
42. Baldauf HM, Pan X, Erikson E, Schmidt S, Daddacha W, Burggraf M, Schenkova K, Ambiel I, Wabnitz G, Gramberg T, Panitz S, Flory E, Landau NR, Sertel S, Rutsch F, Lasitschka F, Kim B, König R, Fackler OT, Keppler OT. SAMHD1 restricts HIV-1 infection in resting CD4(+) T cells. *Nat Med.* 2012; 18: 1682-7. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
43. Monroe KM, Yang Z, Johnson JR, Geng X, Doitsh G, Krogan NJ, Greene WC. IFI16 DNA sensor is required for death of lymphoid CD4 T cells abortively infected with HIV. *Science.* 2014;343: 428-32. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
44. Garg H, Mohl J, Joshi A. HIV-1 induced bystander apoptosis. *Viruses.* 2012;4: 3020-43. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
45. Abraham L, Fackler OT. HIV-1 Nef: a multifaceted modulator of T cell receptor signaling. *Cell Commun Signal.* 2012; 10:39 doi: 10.1186/1478-811X-10-39. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
46. Das SR, Jameel S. Biology of the HIV Nef protein. *Indian J Med Res.* 2005; 121: 315-32. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
47. Schindler M, Münch J, Kutsch O, Li H, Santiago ML, Bibollet-Ruche F, Müller-Trutwin MC, Novembre FJ, Peeters M, Courgnaud V, Bailes E, Roques P, Sodora DL, Silvestri G, Sharp PM, Hahn BH, Kirchhoff F.. Nef-mediated suppression of T cell activation was lost in a lentiviral lineage that gave rise to HIV-1. *Cell.* 2006; 125: 1055-67. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
48. Kuo LS1, Baugh LL, Denial SJ, Watkins RL, Liu M, Garcia JV, Foster JL. Overlapping effector interfaces define the multiple functions of the HIV-1 Nef polyproline helix. *Retrovirology.* 2012; 9: 47. doi: 10.1186/1742-4690-9-47. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
49. Collins K, Chen B, Kalams S, Walker B, Baltimore D. HIV-1 Nef protein protects infected primary cells against killing by cytotoxic T lymphocytes. *Nature.* 1998; 391: 397-401. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
50. Tomiyama H, Akari H, Adachi A, Takiguchi M. Different effects of Nef-mediated HLA class I down-regulation on human immunodeficiency virus type 1-specific CD8(+) T-cell cytolytic activity and cytokine production. *J Virol.* 2002; 76: 7535-43. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
51. Ren X, Park SY, Bonifacino JS, Hurley JH. How HIV-1 Nef hijacks the AP-2 clathrin adaptor to downregulate CD4. *eLife.* 2014;3:e01754. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
52. Lundquist CA, Tobiume M, Zhou J, Unutmaz D, Aiken C. Nef-mediated downregulation of CD4 enhances human immunodeficiency virus type 1 replication in primary T lymphocytes. *J Virol.* 2002; 76: 4625-33. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
53. Olivieri KC, Mukerji J, Gabuzda D. Nef-mediated enhancement of cellular activation and human immunodeficiency virus type 1 replication in primary T cells is dependent on association with p21-activated kinase 2. *Retrovirology.* 2011; 8:64. doi: 10.1186/1742-4690-8-64. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

54. Salmen S, Guillermo C, Colmenares M, Barboza L, Goncalves L, Terán G, Alfonso N, Montes H, Berrueta L. Role of human immunodeficiency virus in leukocytes apoptosis from infected patients. *Invest Clin.* 2005;46: 289-305. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
55. Salmen S, Montilla D, London M, Velázquez D, Berrueta L. Localización y distribución celular de p22-phox y p47-phox en neutrófilos humanos de pacientes infectados con VIH. *Rev Invest Clin.* 2012; 64: 40-51. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
56. Salmen S, Colmenares M, Peterson D, Reyes E, Rosales J, Berrueta L. HIV-1 Nef associates with p22-phox, a component of the NADPH oxidase protein complex. *Cell Immunol.* 2010;263:166-71. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
57. Ghiglione Y, Turk G. Nef performance in macrophages: the master orchestrator of viral persistence and spread. *Curr HIV Res.* 2011;9:505-13. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
58. Lehmann MH, Walter S, Ylisastigui L, Striebel F, Ovod V, Geyer M, Gluckman JC, Erfle V. Extracellular HIV-1 Nef increases migration of monocytes. *Exp Cell Res.* 2006; 312: 3659-68. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
59. Chaudhry A, Verghese DA, Das SR, Jameel S, George A, Bal V, Mayor S, Rath S. HIV-1 Nef promotes endocytosis of cell surface MHC class II molecules via a constitutive pathway. *J Immunol.* 2009; 183:2415-24. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
60. Saribas S, Khalili K, Sariyer IK. Dysregulation of Autophagy by HIV-1 Nef in Human Astrocytes. *Cell Cycle.* 2015;0. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
61. Liu X, Kumar A. Differential signaling mechanism for HIV-1 Nef-mediated production of IL-6 and IL-8 in human astrocytes. *Sci Rep.* 2015; 5: 9867. doi: 10.1038/srep09867. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
62. Valencia JC, Terán-Ángel G, Barboza L, Peterson DL, Berrueta L, Salmen S. NEF-HIV-1 incrementa la expresión del factor de transcripción FOXP3 en monocitos humanos. *Avan Biomed* 2014; S1: 56. [\[Google Scholar\]](#)
63. Mlcochova P, Apolonia L, Kluge SF, Sridharan A, Kirchhoff F, Malim MH, Sauter D, Gupta RK. Immune evasion activities of accessory proteins Vpu, Nef and Vif are conserved in acute and chronic HIV-1 infection. *Virology.* 2015; 482: 72-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
64. Lamers SL, Fogel GB, Singer EJ, Salemi M, Nolan DJ, Huysentruyt LC, McGrath MS. HIV-1 Nef in macrophage-mediated disease pathogenesis. *Int Rev Immunol.* 2012; 31: 432-50. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
65. Sauter D, Kirchhoff F. Tetherin antagonism by primate lentiviral nef proteins. *Curr HIV Res.* 2011;9: 514-23. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
66. Toyoda M, Ogata Y, Mahiti M, Maeda Y, Kuang XT, Miura T, Jessen H, Walker BD, Brockman MA, Brumme ZL, Ueno T. Differential ability of primary HIV-1 Nef isolates to down-regulate HIV-1 entry receptors. *J Virol.* 2015; 89: 9639-52 [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
67. Mukerji J, Olivieri KC, Misra V, Agopian KA, Gabuzda D. Proteomic analysis of HIV-1 Nef cellular binding partners reveals a role for exocyst complex proteins in mediating enhancement of intercellular nanotube formation. *Retrovirology.* 2012; 9: 33. doi: 10.1186/1742-4690-9-33. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
68. Lee JH, Wittki S, Bräu T, Dreyer FS, Krätzel K, Dindorf J, Johnston IC, Gross S, Kremmer E, Zeidler R, Schlötzer-Schrehardt U, Lichtenheld M, Saksela K, Harrer T, Schuler G, Federico M, Baur AS. HIV Nef, paxillin, and Pak1/2 regulate activation and secretion of TACE/ADAM10 proteases. *Mol Cell.* 2013; 49: 668-79. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
69. Lee C-H, Saksela K, Mirza U, Chait B, Kuriyan J. Crystal structure of the conserved core of HIV-1 Nef complexed with a Src family SH3 domain. *Cell.* 1996; 85; 931-42. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
70. Geyer M, Fackler OT, Peterlin BM. Structure-function relationships in HIV-1 Nef. *EMBO Rep.* 2001; 2: 580-5. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
71. Giese SI, Woerz I, Homann S, Tibroni N, Geyer M, Fackler OT. Specific and distinct determinants mediate membrane binding and lipid raft incorporation of HIV-1(SF2) Nef. *Virology.* 2006; 355: 175-91. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
72. Iijima S, Lee YJ, Ode H, Arold ST, Kimura N, Yokoyama M, Sato H, Tanaka Y, Strebel K, Akari H. A noncanonical mu-1A-binding motif in the N terminus of HIV-1 Nef determines its ability to downregulate major histocompatibility complex class I in T lymphocytes. *J Virol;* 2012; 86: 3944-51. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
73. Freund J, Kellner R, Konvalinka J, Wolber V, Kräusslich H, Kalbitzer H. A possible regulation of negative factor (Nef) activity of human immunodeficiency virus type 1 by the viral protease. *Eur J Biochem.* 1994; 223: 589-93. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
74. Grzesiek S, Stahl S, Wingfield P, Bax A. The CD4 determinant for downregulation by HIV-1 Nef directly binds to Nef. Mapping of the Nef binding surface by NMR. *Biochemistry.* 1996; 35: 10256-61. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
75. Haller C, Rauch S, Fackler OT. HIV-1 Nef employs two distinct mechanisms to modulate Lck subcellular localization and TCR induced actin remodeling. *PLoS One.* 2007; 2: e1212. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
76. Fackler OT, Alcover A, Schwartz O. Modulation of the immunological synapse: a key to HIV-1 pathogenesis? *Nat Rev Immunol.* 2007; 7: 310-7. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
77. Fackler OT, Luo W, Geyer M, Alberts AS, Peterlin BM. Activation of Vav by Nef induces cytoskeletal rearrangements and downstream effector functions. *Mol Cell.* 1999; 3: 729-39. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
78. Manninen A, Hiipakka M, Vihinen M, Lu W, Mayer B, Saksela K. SH3-Domain binding function of HIV-1 Nef is required for association with a PAK-related kinase. *Virology.* 1998; 250: 273-82. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
79. Pan X, Rudolph JM, Abraham L, Habermann A, Haller C, Krijnse-Locker J, Fackler OT. HIV-1 Nef compensates for disorganization of the immunological synapse by inducing trans-Golgi network-associated Lck signaling. *Blood.* 2012; 119: 786-97. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
80. Thoulouze MI, Sol-Foulon N, Blanchet F, Dautry-Varsat A, Schwartz O, Alcover A. Human immunodeficiency virus type-1 infection impairs the formation of the immunological synapse. *Immunity.* 2006; 24: 547-61. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
81. Abraham L, Bankhead P, Pan X, Engel U, Fackler OT. HIV-1 Nef limits communication between linker of activated T cells and SLP-76 to reduce formation of SLP-76-signaling microclusters following TCR stimulation. *J Immunol.* 2012; 189:1898-910. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
82. Bresnahan PA, Yonemoto W, Ferrell S, Williams-Herman D, Gelezianas R, Greene WC. A dileucine motif in HIV-1 Nef acts as an internalization signal for CD4 downregulation and binds the AP-1 clathrin adaptor. *Curr Biol.* 1998; 8: 1235-38. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
83. Craig HM, Pandori MW, Guatelli JC. Interaction of HIV-1 Nef with the cellular dileucine-based sorting pathway is required for CD4 down-regulation and optimal viral infectivity.

- Proc Natl Acad Sci USA. 1998; 95:11229–34. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
84. Greenberg M, DeTulleo L, Rapoport I, Skowronski J, Kirchhausen T. A dileucine motif in HIV-1 Nef is essential for sorting into clathrin-coated pits and for downregulation of CD4. *Curr Biol.* 1998; 8: 1239-42. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
85. Amorim NA, da Silva EM, de Castro RO, da Silva-Januário ME, Mendonça LM, Bonifacino JS, da Costa LJ, daSilva LL. Interaction of HIV-1 Nef protein with the host protein Alix promotes lysosomal targeting of CD4 receptor. *J Biol Chem.* 2014;289: 27744-56. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
86. Piguet V, Gu F, Foti M, Demareux N, Gruenberg J, Carpentier JL, Trono D. Nef-induced CD4 degradation: a diacidic-based motif in Nef functions as a lysosomal targeting signal through the binding of beta-COP in endosomes. *Cell.* 1999; 97: 63-73. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
87. Dikeakos JD, Thomas L, Kwon G, Elferich J, Shinde U, Thomas G. An interdomain binding site on HIV-1 Nef interacts with PACS-1 and PACS-2 on endosomes to down-regulate MHC-I. *Mol Biol Cell.* 2012; 23: 2184-97. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
88. Aandahl EM, Aukrust P, Skålhegg BS, Müller F, Frøland SS, Hansson V, Taskén K. Protein kinase A type I antagonist restores immune responses of T cells from HIV-infected patients. *FASEB J.* 1998 12: 855-62. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
89. Kwak YT, Raney A, Kuo LS, Denial SJ, Temple BR, Garcia JV, Foster JL. Self-association of the Lentivirus protein, Nef. *Retrovirology.* 2010; 7: 77. doi: 10.1186/1742-4690-7-77. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
90. Liu LX, Heveker N, Fackler OT, Arold S, Le Gall S, Janvier K, Peterlin BM, Dumas C, Schwartz O, Benichou S, Benarous R. Mutation of a conserved residue (D123) required for oligomerization of human immunodeficiency virus type 1 Nef protein abolishes interaction with human thioesterase and results in impairment of Nef biological functions. *J Virol.* 2000; 74: 5310–19. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
91. Poe JA, Smithgall TE. HIV-1 Nef dimerization is required for Nef-mediated receptor downregulation and viral replication. *J Mol Biol.* 2009; 394: 329-42. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
92. Teran-Angel G, Montes-Berrueta D, Valencia-Molina JC, Gabaldon-Figueira JC, Bastidas-Azuaje A, Peterson DL, et al. Identification and functional characterization of Nef-HIV-1 domains involved in p22-phox interaction and superoxide production. *submitted.* 2016.
93. Lenassi M, Cagney G, Liao M, Vaupotic T, Bartholomeeusen K, Cheng Y, Krogan NJ, Plemenitas A, Peterlin BM. HIV Nef is secreted in exosomes and triggers apoptosis in bystander CD4+ T cells. *Traffic.* 2010; 11: 110-22. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
94. O'Neill E, Kuo LS, Krisko JF, Tomchick DR, Garcia JV, Foster JL. Dynamievolution of the human immunodeficiency virus type 1 pathogenic factor, Nef. *J Virol.* 2006;80: 1311-20. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
95. Navis M, Schellens IM, van Swieten P, Borghans JA, Miedema F, Kootstra NA, van Baarle D, Schuitemaker H. A nonprogressive clinical course in HIV-infected individuals expressing human leukocyte antigen B57/5801 is associated with preserved CD8+ T lymphocyte responsiveness to the HW9 epitope in Nef. *J Infect Dis.* 2008; 197: 871-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
96. Fackler OT, Lu X, Frost JA, Geyer M, Jiang B, Luo W, Abo A, Alberts AS, Peterlin BM. P21-activated kinase 1 plays a critical role in cellular activation by Nef. *Mol Cell Biol.* 2000;20:2619–27 [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

Como citar este artículo: Salmen S Gabaldon-Figueira JC, Teran-Angel G. Nef- VIH-1 como orquestador de la disfunción celular durante la inmunopatogenia de la infección por el Virus de la inmunodeficiencia humana. *Avan Biomed* 2015; 4: 126-37.

Pielonefritis xantogranulomatosa. Reporte de caso (Xanthogranulomatous pyelonephritis. Case report)

José Prieto Montaña¹, Anny Cuevas-González¹, Eduardo Reyna-Villasmil²✉

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

Recibido: 24 de Julio de 2015.

Aceptado: 19 de Octubre de 2015.

Publicación online: 16 de Noviembre de 2015

[CASO CLÍNICO]

Resumen (español)

La pielonefritis xantogranulomatosa es una condición infecciosa, inflamatoria, crónica e inusual que afecta el parénquima renal. La identificación y tratamiento temprano de esta condición relativamente benigna y poco común es importante para minimizar la morbilidad y mortalidad. Aunque tiene hallazgos característicos en la evaluación con ultrasonido y tomografía, el diagnóstico clínico es posible ocasionalmente. El tratamiento definitivo es la nefrectomía. Se reporta un caso en paciente femenina de 58 años de edad por presentar dolor lumbar y en flanco derecho. En el examen de orina se observó hematuria al igual que piuria y se detectó *Escherichia coli* en el cultivo de orina. La tomografía abdominal reveló tumoración renal derecha, hidronefrosis y lesión inflamatoria de la grasa perirenal. La paciente fue sometida a nefrectomía. Los hallazgos microscópicos del riñón revelaron infiltración de linfocitos, histiocitos y macrófagos llenos de lípidos correspondiendo a pielonefritis xantogranulomatosa.

Palabras clave (español)

Pielonefritis, xantogranulomatosa, nefrectomía

Abstract (english)

Xanthogranulomatous pyelonephritis is a chronic and unusual infectious inflammatory condition involving the renal parenchyma. Early identification and prompt treatment of this relatively benign and uncommon condition is important to minimize morbidity and mortality. Although it has characteristic findings on sonography and CT scan, a clinical diagnosis is seldom possible. The definite treatment is nephrectomy. We report a case of a 58-years-old woman who presented lumbar and right flank pain. Urinalysis showed hematuria together with pyuria, and *Escherichia coli* was detected in urine culture. Abdominal CT revealed right renal mass, hydronephrosis and perirenal fat inflammatory lesion. The patient underwent nephrectomy. Microscopic findings of the kidney revealed infiltration of lymphocytes, histiocytes and lipid-laden macrophages corresponding to xanthogranulomatous pyelonephritis

Keywords (english)

Pyelonephritis, Xanthogranulomatous, Nephrectomy

Introducción

La pielonefritis xantogranulomatosa es una forma de infección urinaria alta crónica (incidencia menor al 1%) que se describe como un desorden inflamatorio e infeccioso renal, con un curso crónico y

severo, caracterizado por un granuloma que invade y destruye el parénquima renal comprometiendo el sistema excretor (1). El parénquima renal es invadido por células espumosas (macrófagos lipídicos o células xantogranulomatosas), formando granulomas que dotan un color amarillento al tejido. Se describe un

caso de pielonefritis xantogranulomatosa con clínica característica de la patología.

Caso clínico

Se trata de paciente femenina de 58 años de edad, con antecedentes personales de nefrolitiasis hace 5 años, que consultó por presentar dolor en región lumbar y hemiflanco derecho, de aparición progresiva y con intensidad moderada sin irradiación. En forma concomitante presentó fiebre no cuantificada y escalofríos. La paciente negaba antecedentes personales o familiares de importancia y solo refería consumo habitual de vitaminas. Al examen físico se observó abdomen distendido y doloroso, con masa palpable en hemiflanco derecho.

En los exámenes de laboratorio se pudo observar leucocitosis ($32.400 \times \text{mm}^3$), con neutrofilia (75%) y concentraciones elevadas de creatinina (570 mol/L). El uroanálisis se encontró piocitos incontables y hematuria macroscópica, con un cultivo positivo a *Escherichia coli*, sin evidencia de alguna célula maligna. La tomografía reveló una masa heterogénea de 12 x 11 x 10 centímetros que se originaba en la superficie posterior del riñón derecho, hidronefrosis derecha con aumento de volumen y cálices renales dilatados con cambios inflamatorios de la grasa perinéfrica (figura 1a).

Durante la cirugía se observó una tumoración de grasa perineal localizada en riñón derecho, de color amarillento y con zonas de necrosis, hemorragia y abscesos (figura 1b), se procedió a realizar nefrectomía derecha. Se indicó tratamiento con tazobactam y piperacilina. La paciente evolucionó de manera satisfactoria por lo que fue dada de alta y ha

permanecido sin episodios de infección urinaria por más de 6 meses.

En el examen anatomopatológico se observó dilatación de la pelvis renal con presencia de cálculo de Staghorn. La evaluación microscópica encontró leucocitos polimorfonucleares, macrófagos llenos de lípidos, histiocitos, linfocitos y células gigantes multinucleadas (figura 2) rodeado de parénquima normal, confirmando el diagnóstico de pielonefritis xantogranulomatosa.

Discusión

Existen varias teorías sobre la etiología de pielonefritis xantogranulomatosa que incluyen la presencia de litiasis renal (asociado a 80% de los casos), obstrucción del tracto urinario e infecciones recurrentes del tracto urinario (30-40 % de los casos causados por *Escherichia coli* y *Proteus mirabilis*). Sin embargo, la causa exacta es desconocida. En la mayoría de los casos son diagnosticados durante la cirugía, ya que los hallazgos clínicos y radiológicos son poco concluyentes. Tiene baja prevalencia, pero afecta predominantemente a mujeres de mediana edad (aproximadamente el 70%) (2).

La pielonefritis xantogranulomatosa por lo general es difusa (85%) afectando todo el parénquima. La afección focal o segmentaria es poco frecuente (15%) y la lesión bilateral tiene mal pronóstico (2). Por lo general, la lesión es limitada al riñón afectado pero puede extenderse a tejidos adyacentes. De acuerdo a la extensión de la lesión, se han propuesto 3 fases: fase I solo el parénquima está afectado; fase II la afección incluye parénquima y tejido adiposo adyacente; y fase III la lesión se extiende hasta tejido

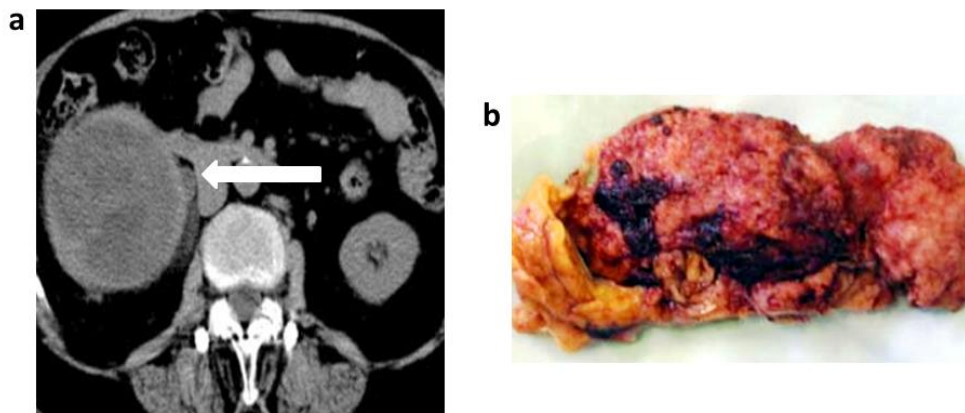


Figura 1. 1a. Tomografía axial computada de abdomen. La flecha indica la presencia de una masa heterogénea que se origina del parénquima renal; **1b** Vista macroscópica del riñón derecho. Se observa superficie irregular y aspecto atrófico.

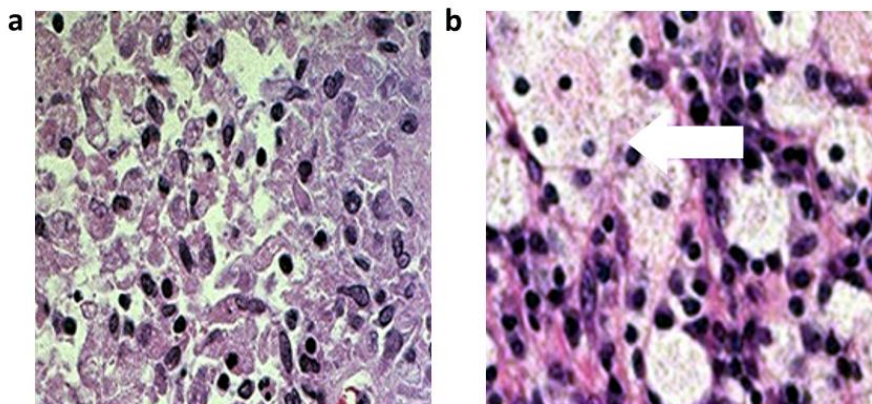


Figura 2. Apariencia microscopía de la pielonefritis xantogranulomatosa. 2a. Coloración de hematoxilina – eosina a 40X. **1b.** Coloración de hematoxilina – eosina a 100 X. La flecha señala un macrófago espumoso en el parénquima renal con marcada inflamación

graso perirenal y retroperitoneo (3).

Los síntomas de pielonefritis xantogranulomatosa por lo general son inespecíficos, siendo los más comunes: fiebre, dolor en los flancos abdominales, pérdida de peso, astenia, anorexia e síntomas de infección del tracto urinario. Los exámenes de laboratorio e imágenes que se observaron en este caso son propios de esta patología: piuria y concentraciones elevadas de creatinina sérica (insuficiencia renal). Su detección temprana y tratamiento oportuno minimiza los rangos de mortalidad y morbilidad de la enfermedad (4). El diagnóstico se realiza principalmente por histología, con el hallazgo clásico de macrófagos espumosos cargados de lípidos acompañado de células mediadoras de inflamación (5).

El diagnóstico diferencial incluye: tumor de Wilms, carcinoma renal, absceso renal, cistitis infecciosa, tuberculosis renal, malacoplaquia y carcinoma de células transitorias. La pielonefritis xantogranulomatosa focal generalmente puede ser confundida con carcinoma renal y es necesaria la biopsia renal para confirmar el diagnóstico (2).

Algunos de los hallazgos radiológicos en pacientes con pielonefritis xantogranulomatosa incluyen aumento de tamaño del riñón afectado y disminución de la función con presencia de cálculos simples o de Staghorn (3,5). La tomografía axial

computada es la técnica más útil para el diagnóstico del cuadro. Éstos hallazgos incluyen cálculos (75-86%), aumento de tamaño (55-60%), pielonefrosis (80%), áreas hipodensas por destrucción del parénquima, presencia de abscesos y compromiso extra-renal (1,5). En la forma difusa se pueden observar el signo de la pata de oso, producto de la dilatación de los cálices renales; el parénquima renal es reemplazado por múltiples áreas hipodensas, de forma ovoidal que representan la dilatación y absceso de las cavidades. Las imágenes suelen revelar extensión de la lesión al tejido peri-paranéfrico, músculo psoas, bazo y formación de fistulas nefrocólicas y/o nefrocutáneas (6).

La antibioticoterapia se utiliza como única medida y de forma temporal mientras se realizan las pruebas diagnósticas antes de la cirugía para controlar el proceso infeccioso y evitar compromiso sistémico (6) La nefrectomía total es el tratamiento de elección, con la excepción de pacientes con compromiso bilateral, en los cuales se debe realizar la nefrectomía parcial o enucleación (5). Se puede considerar el uso de nefrostomía percutánea antes de la nefrectomía para facilitar la cirugía, ya que permite reducir el tamaño de la masa renal y favorece el acceso al riñón al momento de la cirugía (6,7).

Referencias

1. Leoni FA, Kinleiner P, Revol M, Zaya A, Odicio A. Xanthogranulomatous pyelonephritis: Review of 10 cases. Arch Esp Urol. 2009; 62: 259-71. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
2. Richardson K, Henderson SO. Xanthogranulomatous pyelonephritis presentation in the ED: a case report. Am J Emerg Med. 2009; 27: 1175.e1-3. [\[PubMed\]](#)
3. Malaki M, Jamshidi M, Ilkhchooyi F. Xanthogranulomatous pyelonephritis presenting with thrombocytopenia and renal mass. Urol Ann. 2012; 4: 51-4. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

4. Zaid UB, Porten SP, Cinman NM, Sanford TH, Breyer BN. Xanthogranulomatous pyelonephritis presenting with a left flank mass. *Case Rep Med.* 2013; 2013: 362194. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
5. Joshi P, Lele V, Shah H. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography findings in a case of xanthogranulomatous pyelonephritis. *Indian J Nucl Med.* 2013; 28: 49-50. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
6. Bel Haj Salah R, Triki W, Derouiche A, Ben Moussa M, Chebil M, Zaouche A. Left xanthogranulomatous pyelonephritis revealed by a psoas abscess fistulized to the buttock. *Tunis Med.* 2012; 90: 498-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
7. Goyal S, Gupta M, Goyal R. Xanthogranulomatous pyelonephritis: A rare entity. *N Am J Med Sci.* 2011; 3: 249-50. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

Como citar este artículo: Prieto Montaña J, Cuevas-González A, Reyna-Villasmil E. Pielonefritis xantogranulomatosa. Reporte de caso. *Avan Biomed* 2015; 4: 138-41.

Cáncer gástrico perforado hacia pericardio (Gastric cancer perforated into the pericardium)

José Prieto Montaña¹, Eduardo Reyna-Villasmil²✉

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

Recibido: 24 de Julio de 2015.

Aceptado: 20 de Diciembre de 2015.

Publicación online: 1 de Enero de 2016

[CASO CLÍNICO]

Resumen (español)

La perforación del cáncer gástrico hacia el pericardio es de aparición rara, representando menos de 1% de todos los casos de este cáncer. El pronóstico es malo, especialmente cuando se asocia con retraso en el diagnóstico. El carcinoma gástrico no se sospecha como la causa de la perforación antes de la laparotomía de emergencia y el diagnóstico de neoplasia maligna generalmente se realiza solo en la evaluación anatomopatológica postoperatoria. Se presenta un caso de una paciente de 70 años, 19 años después de una cirugía gástrica, quien es hospitalizada por dolor epigástrico. La tomografía con contraste reveló perforación del estómago al corazón. Durante la cirugía, se observó que la mucosa gástrica estaba invadida por tejido neoplásico, adherido al diafragma con invasión del pericardio y protusión de la punta del corazón en la cavidad gástrica. Se realizó cierre de la perforación.

Palabras clave (español)

Cáncer gástrico; perforación; endoscopia.

Abstract (english)

Gastric cancer perforation to pericardium is a rare occurrence, accounting for less than 1% of all cases of this cancer. The prognosis is poor, especially when it is associated with delay in diagnosis. Gastric carcinoma is not suspected as the cause of perforation prior to emergency laparotomy and the diagnosis of malignancy is often made only on postoperative pathology examination. We present a case of a 70-year-old female patient, 19 years after gastric surgery, was admitted for epigastric pain. Tomography with contrast revealed a perforation from the stomach to the heart. At surgery, the gastric mucosa was invaded by neoplastic tissue, adherent to the diaphragm, with invasion of the pericardium and protrusion of the cardiac tip into the gastric cavity. Closure of perforation was carried out.

Keywords (english)

Gastric cancer; perforation; endoscopy.

Introducción

La perforación del carcinoma gástrico es una condición rara que representa menos del 1% de todos los cánceres. Se ha reportado que 10 – 16% de todas las perforaciones son causadas por carcinomas (1). La

comunicación gástrica hacia el pericardio es aún más rara y la mortalidad es mayor del 50% siendo el antecedente más común la cirugía gastro-esofágica previa (2). Se presenta el caso de un adenocarcinoma gástrico perforado hacia pericardio.

Caso clínico

Se trata de paciente femenina de 70 años que fue ingresada por presentar dolor epigástrico de varias horas de evolución. También refería pérdida de 20 kilogramos de peso en los últimos 4 meses y anorexia de aproximadamente un mes, sin hematemesis o melena. Entre sus antecedentes personales destacan: cirugía gástrica por causa no especificada hace 19 años.

El examen físico fue normal excepto por la presencia de edema en miembros inferiores. La frecuencia cardiaca era de 105 latidos por minuto y la presión arterial fue de 105/76 mm de Hg. Los exámenes de laboratorio presentaron valores normales y no se observaron alteraciones en el electrocardiograma, radiografía de tórax y enzimas cardíacas. La tomografía computada con contraste demostró la presencia de lesión focal que sobresalía de la cavidad gástrica a través de la pared posterior con engrosamiento del pericardio adyacente, sin evidencia de salida del contraste (ver figura 1).

Se realizó un abordaje trans-torácico a través de sexto espacio intercostal, observándose el pericardio estaba engrosado y adherido al diafragma. Se encontraron adherencias en la parte superior de la curva menor y la superficie posterior del estómago. El tejido de la mucosa estaba fusionado en una masa indurada en el fondo del estómago, adherido al diafragma con invasión pericárdica y protusión de la pared cardíaca y punta del corazón en la cavidad gástrica, por lo que se procedió a realizar liberación gastro-diafragmática mediante pericardiotomía circunferencial a 1 centímetro de distancia de la fistula, cierre de la perforación y colocación de parche con epiplón. No se observaron erosiones en la superficie de miocardio. Se realizó la lisis de las adherencias inflamatorias entre el pericardio y el

corazón. El diafragma intacto se utilizó como barrera entre la curvatura menor del estómago y el pericardio.

El examen histopatológico del material quirúrgico reportó la presencia de un adenocarcinoma moderadamente diferenciado de origen tubular intestinal (figura 2) con invasión focal de la capa muscular y serosa junto metástasis de los ganglios linfáticos intraparenquimatosos y para-esofágicos. El tejido pericárdico presentaba fibrosis y necrosis parcial con glándulas gástricas bien diferenciadas y células del adenocarcinoma gástrico. Después de la cirugía la paciente fue trasladada a la unidad de cuidados intensivos para ventilación mecánica. Las condiciones de la paciente se deterioraron rápidamente y progresado hacia coagulopatía intravascular diseminada y síndrome de dificultad respiratoria del adulto, muriendo a los 4 días de la cirugía.

Discusión

La comunicación entre estómago, diafragma y pericardio es una entidad de rara presentación clínica –tal vez excepcional- que se puede presentar posterior a úlcera péptica, neoplasias malignas o traumatismos como una complicación tórpida de larga evolución y en pacientes ancianos (3,4). La mayoría de los pacientes son diagnosticados como abdomen agudo. El único hallazgo preoperatorio que puede guiar a un diagnóstico de neoplasia es la edad, ya que generalmente el carcinoma gástrico perforado ocurre en mayores de 65 años, en contraste con una edad promedio de 51 años en pacientes con úlceras pépticas perforadas (1). Existirían tres elementos que facilitarían la penetración del cáncer gástrico en pericardio: localización en la parte alta del estómago o en el interior de una hernia hiatal, existencia de adherencias fibrosas entre estómago, diafragma y pericardio y/o presencia de un lóbulo hepático

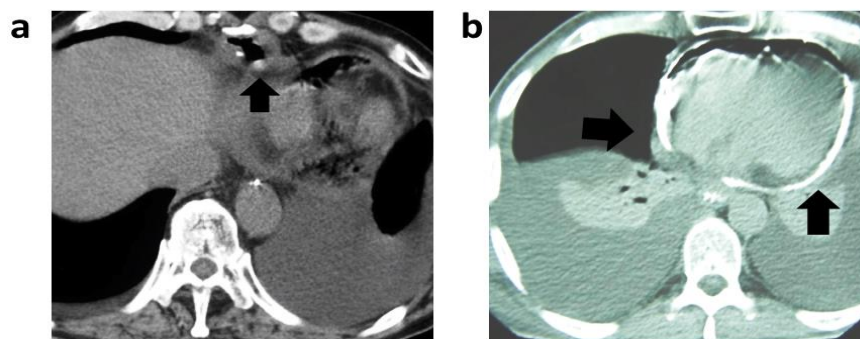


Figura 1. Tomografía axial computada de tórax. La flecha señala: **1a** la perforación gástrica hacia el pericardio y **1b** presencia de aire y contraste en el pericardio.

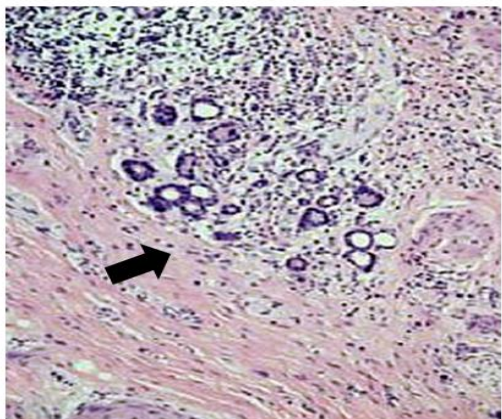


Figura 2. Imagen microscópica del adenocarcinoma gástrico. La flecha señala la invasión focal de la submucosa (Coloración de Hematoxilina-eosina, 200X).

izquierdo pequeño, que favorecería el contacto entre el estómago y el diafragma (5,6).

Se ha descrito que una úlcera péptica excavada puede tener un adenocarcinoma en sus bordes y si se encuentra en el fondo gástrico puede hacerla más propensa a la perforación debido a la fibrosis y degeneración grasa de la pared gástrica y del pericardio subyacente (7). En la paciente del presente caso no había diagnóstico preoperatorio de úlcera péptica, aunque se registraban antecedentes de cirugías gástricas que, asociadas con la presencia del adenocarcinoma, permitieron el desarrollo de la úlcera con posterior perforación hacia el pericardio, diagnosticada por endoscopia y confirmada luego en la cirugía.

Las perforaciones gástricas secundarias a cáncer son generalmente manifestaciones de estadios avanzados con invasión de serosa (55-82%) y metástasis a los ganglios linfáticos (57-67%). Sin embargo, se pueden observar perforaciones en etapas tempranas (8). La perforación puede ser reforzada por factores infecciosos e isquémicos secundarios a la neovascularización tumoral, lo cual resulta en extensión del proceso neoplásico. Durante la cirugía puede ser difícil caracterizar el tipo de lesión, por lo que se debe hacer la biopsia ya que la determinación histológica es fundamental para seleccionar el tipo de intervención.

El tratamiento de elección aún está en debate. El tipo de cirugía más frecuentemente realizado es cierre simple o el uso de parches de epiplón, algunas veces asociado con gastroenteroanastomosis, la cual tiene una alta tasa de mortalidad relacionada al procedimiento, pero es preferida debido a que el tiempo de cirugía es mínimo en pacientes débiles o en tumores no resecables (2). Lehnert y col. (9) han propuesto la gastrectomía radical en dos fases como tratamiento de elección. Este tipo de cirugía propone evitar procedimientos quirúrgicos mayores al realizar cierre simple o resección gástrica parcial y luego, una gastrectomía electiva con parámetros oncológicos. Sin embargo, esta forma de tratamiento tiene desventajas como presencia de adherencias post-operatorias y retraso del inicio de la quimio-radioterapia (10).

Referencias

1. Jwo SC, Chien RN, Chao TC, Chen HY, Lin CY. Clinicopathological features, surgical management, and disease outcome of perforated gastric cancer. *J Surg Oncol.* 2005; 91: 219-25. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Kotan C, Sumer A, Baser M, Kızıltan R, Carparlar MA. An analysis of 13 patients with perforated gastric carcinoma: A surgeon's nightmare? *World J Emerg Surg.* 2008; 3: 17. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Heimrath G, Lehne B, Junge U, Dumke K. Perforation of a stomach ulcer into the left heart ventricle. Case report and review of the literature. *Z Gastroenterol.* 1987; 25: 593-8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Oosterbosch L, Vandebroek A, Holvoet J, Vaerenberg M, Nagler J. Benign ulcer in a hiatus hernia complicated with a pericardial fistula. *Acta Gastroenterol Belg.* 1996; 59: 248-50. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Rodríguez Montes JA, Iglesias A, Simal J, Paniagua JR. Úlcera gástrica perforada en ventrículo izquierdo. Aportación de un caso y revisión de la literatura. *Rev Esp Cardiol.* 1986;39:385-7. [[PubMed](#)]
6. Maa J, Lubbock C, Harrison M, Corvera C. Perforated ulcer mimicking a spontaneous pneumothorax in a patient with congenital diaphragmatic hernia. *Am Surg.* 2009; 75: 354-6. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Saito Y, Yamakawa Y, Niwa H, Kiriya M, Fukai I, Kondo S, Fuji Y. Left diaphragmatic hernia complicated by perforation of an intrathoracic gastric ulcer into the aorta: report of a case. *Surg Today.* 2000;30:63-5. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Maurer CA, Lindemann W, Schilling MK. Stomach carcinoma as a surgical emergency. *Swiss Surg.* 2002; 8: 56-60. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Lehnert T, Buhl K, Dueck M, Hinz U, Herfarth C. Two-stage radical gastrectomy for perforated gastric cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2000; 26: 780-4. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Tan KK, Quek TJ, Wong N, Li KK, Lim KH. Emergency surgery for perforated gastric malignancy: An institution's experience and review of the literature. *J Gastrointest Oncol.* 2011; 2: 13-8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

Como citar este artículo: Prieto Montaña J, Reyna-Villasmil E. Cáncer gástrico perforado hacia pericardio. *Avan Biomed* 2015; 4: 142-44.



Angiomiolipoma renal. Reporte de un caso (Renal angiomyolipoma. Case report)

Arlett Juárez Rivas¹, Pierina Petrosino², Asmiria Arenas de Sotolongo², Malvy Maldonado Alviarez³✉, Miguel Brito Rodríguez³

¹ Servicio de Urología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Mérida, Venezuela. ² Unidad de Anatomía Patológica de la Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela. ³ Facultad de Medicina de la Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela.

Recibido: 12 de Noviembre de 2015.

Aceptado: 13 de Enero de 2016.

Publicación online: 24 de Enero de 2016.

[CASO CLÍNICO]

Resumen (español)

El Angiomiolipoma Renal es un tumor benigno constituido por células de músculo liso, tejido adiposo y vasos sanguíneos anormales. Es poco frecuente y constituye sólo el 1% y 2% de todos los tumores en el riñón y tiene una incidencia de 0.3-3% aproximadamente. La mayoría de los casos de Angiomiolipoma Renal se presentan aislados (aproximadamente el 80%) y se diagnostican normalmente en adultos con una edad media de 40 años, presentándose predominantemente en el sexo femenino con una relación 4:1 con respecto al masculino. Generalmente, los pacientes permanecen asintomáticos cuando la neoplasia es menor de 4 cm y su diagnóstico es incidental; es infrecuente que la tríada de dolor en región lumbar, masa palpable y hematuria estén presentes. El tratamiento para los Angiomiolipomas Renales menores a 4 cm, en la mayoría de los casos, es conservador y para aquellos mayores a 4 cm ó que han tenido una presentación sintomática se recomienda embolización arterial selectiva o nefrectomía parcial o radical. El objetivo de este trabajo es describir un caso clínico de una paciente con Angiomiolipoma Renal, puesto que en la revisión de la literatura científica regional y nacional no se encontraron reportes lo que motivó el interés en presentarlo.

Palabras clave (español)

Angiomiolipoma renal, neoplasia benigna, dolor lumbar, hematuria, embolización arterial selectiva, nefrectomía.

Abstract (english)

Renal angiomyolipoma is a benign tumor composed of smooth muscle cells, adipose tissue and abnormal blood vessels. It is a rare tumor, representing only 1% to 2% of all tumors in the kidney with an incidence of approximately 0.3-3%. Most cases are sporadic (approximately 80%) and is usually diagnosed in adults with an average age of 40 years. It affects predominantly females with a female to male ratio of 4:1. In tumors less than 4 cm, the majority of patients are asymptomatic and the diagnosis is incidental. The triad including lower back pain, palpable mass and hematuria is infrequently present. The treatment of renal angiomyolipomas measuring less than 4 cm, in most cases, is conservative. In symptomatic patients and in tumors greater than 4 cm, selective arterial embolization or partial/ radical nephrectomy is recommended. The objective of this article is to describe the clinical and pathological features of renal angiomyolipomas since our review of the regional and national scientific literature did not revealed much information about this interesting tumor.

Keywords (english)

Renal angiomyolipoma, benign tumors, lumbar pain, hematuria, selective arterial embolization, nephrectomy.

✉ **Autor de correspondencia:** Maldonado Malvy. Facultad de Medicina de la Universidad de Los Andes, Av. Don Tulio Febres Cordero, Mérida, Venezuela. Teléfono: 58412-7855010. Telefax: 58274-2623214. E-mail: malvyelena@hotmail.com.

Introducción

El Angiomiolipoma Renal (AMLR) es un tumor benigno constituido por células de músculo liso, tejido adiposo y vasos sanguíneos anormales. Es poco frecuente y constituye sólo el 1% y 2% de todos los tumores en el riñón y tienen una incidencia de 0.3-3% aproximadamente (1). Generalmente, los pacientes permanecen asintomáticos, el 50% de los casos son diagnosticados de manera ocasional y pueden ser detectados a través de un ultrasonido (US) abdominal o por tomografía axial computarizada (TC) (2). Sin embargo, algunos pacientes presentan tumoración de localización lumbar, dolor y hematuria; con frecuencia esto ocurre cuando el tumor es de gran tamaño (mayor a 4 cm). El tamaño del AMLR puede variar desde unos pocos milímetros a más de 20 cm (3). La mayoría de los casos de AMLR se presentan aislados (aproximadamente el 80%) y se diagnostican normalmente en adultos con una edad media de 40 años, presentándose predominantemente en el sexo femenino con una relación 4:1 con respecto al masculino (4). El predominio en el sexo femenino puede explicarse por la posible participación de hormonas femeninas en la iniciación y progresión del tumor (5-7).

El 20% de los AMLR se presentan en pacientes que padecen de esclerosis tuberosa y el 80% de los que tienen esclerosis tuberosa, presentan AMLR (8).

La OMS, en el 2004, clasifica dos tipos de AMLR: clásica y epitelioides. La clásica es una neoplasia benigna que se compone de diferentes proporciones de células de músculo liso, tejido adiposo y vasos sanguíneos; y la epitelioides, la cual se constituye principalmente de un gran número de células epitelioides y el porcentaje de adipocitos maduros tiende a ser menor del 5%; una diferencia importante es que este tipo tiene potencial maligno (9, 10).

Con respecto al tratamiento, los AMLR menores a 4 cm, generalmente es conservador, debido a su buen comportamiento y por ser menos propenso a generar hemorragias. Aquellos AMLR mayores a 4 cm ó que han tenido una presentación sintomática se recomienda embolización arterial selectiva o nefrectomía parcial o radical (11, 12).

El objetivo del presente trabajo es describir un caso clínico de una paciente con AMLR, cuyo principal diagnóstico diferencial es el cáncer de riñón.

Caso clínico

Paciente femenina de 48 años de edad, consulta por dolor lumbar derecho de 2 meses de evolución, de tipo urente, irradiado a fosa lumbar contralateral, de moderada intensidad; concomitantemente parestesia en miembros inferiores. Motivo por el cual se realizan estudios de imagen diagnosticándose tumor renal derecho T1A N0 M0, por lo que se decide su ingreso. Como antecedentes personales refiere excéresis de glándula mamaria supernumeraria y esterilización quirúrgica. Antecedentes familiares de importancia: dos hermanos con diabetes mellitus. Al examen físico: paciente en buenas condiciones generales, afebril, hidratada con buena coloración mucocutánea; abdomen blando depresible, puntos ureterales superiores: derecho doloroso, izquierdo no doloroso; puntos ureterales medios no dolorosos, puño percusión negativa.

Exámenes de laboratorio: Hemoglobina 13 g/dl, hematocrito 37.4%, leucocitos 9.900/mm³, Segmentados neutrófilos 72%, linfocitos 18%, segmentados eosinófilos 10%, plaquetas 308.000/mm³, creatinina 1.0 mg/dl, urea 27 mg/dl, ácido úrico 3.1 mg/dl. Orina: examen químico: densidad 1.025, ph 6.5, sangre negativo, proteína negativo, bilirrubina negativo, glucosa normal, hemoglobina negativo, nitritos negativos. Examen microscópico: células epiteliales escasas, piocitos ausentes, cilindro hialino 0-1 x campo, leucocitos 0-3 x campo, cristales ausentes, bacterias escasas, eritrocitos 0-2 x campo, hilos mucosos escasos, protozoarios no se observan.

Se realizó ecosonograma abdominal evidenciando riñones de forma y tamaño conservados, con buena diferenciación córtico medular, siendo la cortical hipoeoica en toda su extensión, manteniendo las medidas normales tanto en la zona polar como en el área interpolar. A nivel del polo inferior renal derecho se aprecia una imagen isoeoica que mide 3.35 cm. No se observan ectasias pielocaliciales.

La urotomografía con contraste mostró los siguientes hallazgos: **Fase basal:** Riñones de forma, tamaño y situación normal. En el polo inferior y región interpolar del riñón derecho se observa imagen cortical de forma ovalada y contornos regulares, heterogénea predominantemente hiperdensa con áreas centrales hipodensas, presentando valores de atenuación promedio de 47 a 58 Unidades Hounsfield (UH), con áreas centrales que presentan valores de atenuación que oscilan entre los 2 y 20 UH. Mide 3.7

cm de longitud por 3.3 cm de anteroposterior x 2.5 cm de transverso. Parénquima renal izquierdo sin evidencia de lesiones focales o difusas. Sistemas pielocaliciales no dilatados, sin imágenes patológicas en su interior. Riñón derecho mide: 10.3 cm x 4.5 cm de diámetro. Riñón izquierdo mide: 10 cm x 4.5 cm de diámetro. *Fase corticomedular:* Relación corticomedular conservada. Se observa acentuado realce heterogéneo de la masa descrita a nivel del polo inferior y región interpolar del riñón derecho con área central hipocaptante. Se observa arteria renal derecha única, de trayecto y calibre normal y doble arteria renal izquierda como variante anatómica normal. *Fase Nefrográfica:* Se observa persistencia del realce de la masa a nivel del polo inferior y región interpolar del riñón derecho con áreas centrales persistentes hipocaptantes. *Fase excretora:* Sistemas pielocaliciales de configuración normal, con eliminación simétrica y sincrónica bilateral. Pelvis extrarenales como variante normal. Uréteres de trayecto y calibre normal. Uniones uretero-vesicales normales. Se observa lavado del contraste de la masa descrita en el riñón derecho. Vejiga urinaria plenificada, de paredes lisas, no engrosadas, sin imágenes patológicas en su interior. Incidentalmente se observa a nivel de la pared lateral del útero masa isodensa, de forma redondeada y contornos regulares, de 7.9 cm x 7.8 cm de diámetro en relación a mioma uterino panmural (Figura 1).

Con el diagnóstico clínico de tumor renal derecho T1A N0 Mo, se decide llevar a mesa operatoria para realizar nefrectomía radical, abordando retroperitoneo a través de incisión

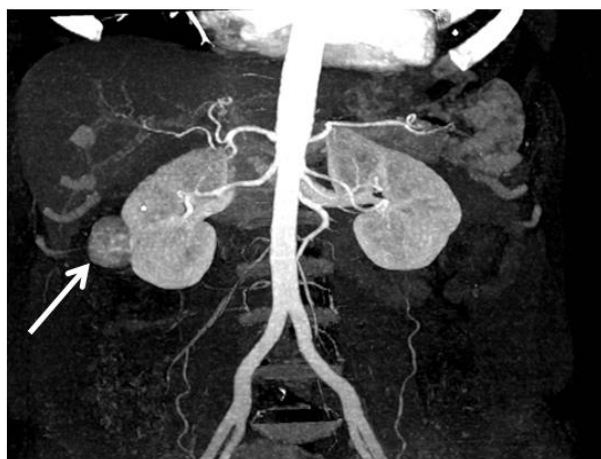


Figura 1. Urotomografía con contraste, en la cual se observa en el polo inferior y región interpolar del riñón derecho imagen cortical de forma ovalada y contornos regulares, heterogénea predominantemente hiperdensa con áreas centrales hipodensas (indicado por la flecha)..

paracostal derecha, evidenciándose masa renal en polo inferior de riñón derecho. La pieza quirúrgica fue enviada para estudio anatomopatológico.

Informe anatomopatológico: *Descripción macroscópica.* Pieza quirúrgica correspondiente a riñón derecho, por nefrectomía total, rodeada por escasa grasa perirrenal. Una vez retirada la misma se aprecia riñón de 9.5 x 7 x 2.5 cm. La superficie externa es irregular, lubulada. La cápsula se desprende con facilidad y se observa masa de aspecto tumoral sobreelevada, pardo-oscuro, que mide 4x3 cm. Al corte por el eje mayor del riñón, se evidencia masa de aspecto tumoral que corresponde con la descrita en la superficie del parénquima renal, el cual conserva su relación córtico-medular, y localizada entre el nivel del lóbulo medio e inferior. El límite entre el tumor y el parénquima renal circundante es nítido. El tumor propiamente dicho es color pardo-claro y aspecto arremolinado. A la exploración de la pelvis y del hilio renal se aprecia de aspecto conservado, con discreta dilatación del sistema pielocalicial. Se identifica segmento de uréter de 4 cm de longitud x 0.6 cm de diámetro; la grasa perirrenal es escasa, en conjunto mide 5 x 4 cm y no se observa en ella alteraciones macroscópicas. No se identifica ganglios linfáticos (Figura 2).

Descripción microscópica: Los cortes histológicos del material examinado, muestran neoplasia benigna de estirpe mesenquimática, caracterizada por grupos y nidos de adipocitos típicos, maduros, regulares en forma y tamaño, agrupados en pseudolóbulos, alternando con bandas de tejido fibroconectivo vascularizado, haces de fibras musculares lisas, con una disposición irregular y proliferación de vasos sanguíneos de pequeño y mediano tamaño, de paredes engrosadas y acentuada congestión vascular, con separación neta del parénquima renal (Figura 3).

Estudio de Inmunohistoquímica: Mediante la técnica de Avidina-Estreptavidina y utilizando el método de recuperación de antígenos se realizó la investigación de CD99, VIM, S-100, HHF35, EMA, HMB45. Se observó inmunomarcaje en las células neoplásicas con VIM, HHF35, HMB45, CD99, CD34 y HHF35 en los vasos. Diagnóstico: Angiomiolipoma renal. El estudio inmunohistoquímico confirma el diagnóstico.

Discusión

El AMLR es una neoplasia benigna, poco frecuente, constituida por células de músculo liso,



Figura 2. Pieza quirúrgica correspondiente a riñón derecho, se observa que la superficie externa es irregular, lubulada y que se encuentra una masa de aspecto tumoral sobreelevada, pardo-oscuro, que mide 4x3 cm localizada entre el nivel del lóbulo medio e inferior.

tejido adiposo y vasos sanguíneos anormales (1); la tumoración que presentaba la paciente, según la clasificación de la OMS en el 2004 (9, 10), corresponde a la categoría de AMLR tipo clásica, debido a que en el estudio anatomopatológico no se observaron células epitelioides y por el predominio de adipocitos maduros.

Es infrecuente que la tríada de dolor en región lumbar, masa palpable y hematuria estén presentes en los pacientes con AMLR (2), como se evidenció en esta paciente, quién sólo presentó dolor en flanco derecho.

La tomografía axial computarizada es uno de los modos más eficaces y eficientes para diagnosticar tumores renales; su aplicación con medio de contraste yodado intravenoso es clave para determinar si una masa renal es quirúrgica o no; los resultados que arroja, más los datos histopatológicos, permiten diferenciar las lesiones benignas de las malignas. En la tomografía axial computarizada se considera realce positivo cuando la masa incrementa sus coeficientes de atenuación por encima de 20 UH; realces menores a 10 UH son sometidos a control y seguimiento para su valoración (13). En este caso, la tumoración presentaba valores de atenuación promedio de 47 a 58 UH; por otro lado, la cercanía del tumor con el sistema colector renal derecho, lo cual fue evidenciado en la fase excretora de la urotomografía, hacía correr el

riesgo de presentar complicaciones postoperatorias como fístula reno cutánea o urinoma al dejar 2 cm de margen de seguridad. Si bien, según la clasificación TNM del American Joint Committee on Cancer (14), la tumoración pertenecía a la categoría T1a, la cual se confirmó en el transoperatorio y posteriormente por biopsia, el tamaño de la lesión era de 4 cm de longitud y según se reporta en la literatura (15) los tumores susceptibles a nefrectomía parcial son los menores de 3 cm; por todo lo anterior descrito se justifica la decisión de realizar nefrectomía radical.

La ruptura espontánea de los AMLR es la complicación más frecuente y puede poner en peligro la vida de los pacientes ocasionando hemorragia retroperitoneal, conocida como síndrome de Wunderlinch; constituye la forma de presentación más temida, encontrándose hasta en el 10% de los casos; por lo que, tanto el tratamiento quirúrgico como la embolización arterial selectiva son recomendados para dichas lesiones (2, 16). El tratamiento tiene como objetivo la preservación de la mayoría del parénquima renal y depende principalmente del tamaño, sintomatología y condición general del paciente. Es de destacar, que la embolización arterial selectiva es un

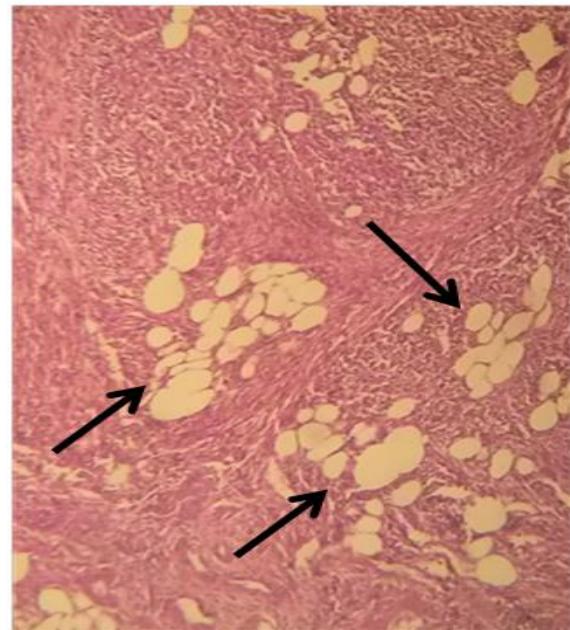


Figura 3. Corte histológico donde se observa grupos y nidos de adipocitos típicos, maduros, regulares en forma y tamaño, agrupados en pseudolóbulos (indicadas por las flechas), alternando con bandas de tejido fibroconectivo vascularizado, haces de fibras musculares lisas, con una disposición irregular y proliferación de vasos sanguíneos de pequeño y mediano tamaño. Tinción con hematoxilina-eosina. 65X.

tratamiento ventajoso en los casos de sangrados retroperitoneales secundarios a AMLR, que ha demostrado una tasa de éxito del 70 al 100% y es el tratamiento de elección en AMLR con alto riesgo de sangrado (17). Otra forma de complicación del AMLR es la presencia de hipertensión arterial y anemia (2).

El AMLR cuando se asocia a esclerosis tuberosa tiende a ser de mayor tamaño, multicéntricos,

con hemorragia retroperitoneal más frecuente y con una velocidad de crecimiento mayor (2).

El AMLR es un tumor benigno poco frecuente; en la revisión de la literatura científica nacional y regional no se encontraron reportes previos de AMLR, lo que motivó el informe del presente caso.

Referencias

1. Andersen PE, Thorlund MG, Wennevik GE, Pedersen RL, Lund L. Interventional treatment of renal angiomyolipoma: immediate results and clinical and radiological follow-up of 4.5 years. *Acta Radiol Open* 2015; 4: 2058460115592442. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Castillo C Octavio, Fonerón V Alejandro, Vidal M Ivar, Tapia M Carlos. Nefrectomía parcial laparoscópica en angiomiolipoma gigante. *Rev Chil Cir* 2008; 60: 442-6. [[Google Scholar](#)]
3. Al-Thani H, El-Menyar A, Al-Sulaiti M, El-Mabrok J, Hajaji K, Elgohary H, Al-Malki A, Tabeb A. Clinical Presentation, Management, and Outcome of Patients with Incidental Renal Angiomyolipoma in Qatar. *Oman Med J* 2014; 29: 419-24. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Sivalingam S, Nakada SY. Contemporary minimally invasive treatment options for renal angiomyolipomas. *Curr Urol Rep* 2013; 14: 147-53. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Nelson CP, Sanda MG. Contemporary diagnosis and management of renal angiomyolipoma. *J Urol* 2002; 168: 1315-25. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Martignoni G and Amin MB, "Angiomyolipoma," in *World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs*, J. N. Eble, G. Sauter, J. I. Epstein, and I. A. Sesterhenn, Eds., pp. 65-7, IARC Press, Lyon, France, 2004.. [[Google Scholar](#)]
7. Katabathina VS, Vikram R, Nagar AM, Tamboli P, Menias CO, Prasad SR. Mesenchymal neoplasms of the kidney in adults: imaging spectrum with radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2010; 30: 1525-40. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Rakowski SK, Winterkorn EB, Paul E, Steele DJ, Halpern EF, Thiele EA. Renal manifestations of tuberous sclerosis complex: Incidence, prognosis, and predictive factors. *Kidney Int* 2006; 70: 1777-82. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Halpenny D, Snow A, McNeill G, Torreggiani WC. The radiological diagnosis and treatment of renal angiomyolipoma-current status. *Clin Radiol* 2010; 65: 99-108. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Huang KH, Huang CY, Chung SD, Pu YS, Shun CT, Chen J. Malignant Epithelioid Angiomyolipoma of the Kidney. *J Formos Med Assoc* 2007; 106: S51-4. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Ramon J, Rimon U, Garniek A, Golan G, Bensaid P, Kitrey ND, Nadu A, Dotan ZA. Renal angiomyolipoma: long-term results following selective arterial embolization. *Eur Urol* 2009; 55: 1155-61. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Stephenson AJ, Hakimi AA, Snyder ME, Russo P. Complications of radical and partial nephrectomy in a large contemporary cohort. *J Urol* 2004; 171: 130-4. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Fernández Mena J, Zuluaga Gómez A, Valle Díaz de la Guardia F. Caracterización por la imagen de las masas renales: Atlas por la imagen. *Actas Urol Esp* 2009; 33: 482-98 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz AG, Balch CM, Haller DG, et al., editor. *AJCC cancer staging manual*. 6th ed. New York (NY): Springer, 2002.
15. Ljungberg B, Cowan N, Hanbury DC, Hora M, Kuczyk MA, Merseburger AS, Mulders PFA, Patard JJ, Sinescu IC. Guía clínica sobre el carcinoma renal. 2010 [[Google Scholar](#)]
16. Bestard Vallejo JE, Trilla Herrera E, Celma Domenech A, Pérez Lafuente M, de Torres Ramírez I, Morote Robles J. Angiomiolipomas renales: presentación, tratamiento y resultado de 20 casos. *Actas Urol Esp* 2008; 32: 307-15. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Andrade C, Bergero M, Dantur A, Galarza G, García Marchiñena P, Jurado A, Peralta O, Damia O, García Mónaco R, Gueglio G. Embolización renal selectiva en angiomiolipomas. *Rev Arg de Urol* 2014; 79: 71-6. [[Google Scholar](#)]

Como citar este artículo: Juárez Rivas A, Petrosino P, Arenas de Sotolongo A, Maldonado Alviarez M, Brito Rodríguez M. Angiomiolipoma renal. Reporte de un caso. *Avan Biomed* 2015; 4: 145-9.

Instrucciones a los autores

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

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

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

Tipos de publicación y distribución:

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

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

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

Referencias:

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

Revistas:

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

Libros:

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

Sitio web:

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

Declaración de los autores y transferencia de derechos

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

Sistema de arbitraje

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

AVANCES EN BIOMEDICINA

Publicación Oficial del Instituto de Inmunología Clínica

Licencia Creative Commons Atribución-
NoComercial-CompartirIgual 3.0 Venezuela.



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

Instructions for authors

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

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

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

Types of publication and distribution:

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

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

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

References:

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

Journals:

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

Books:

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

Web site:

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

Author's declaration and Copyright transfer

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

Arbitrage system

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

AVANCES EN BIOMEDICINA

Publicación Oficial del Instituto de Inmunología Clínica

Creative Commons Atribución-No
Comercial-CompartirIgual 3.0 Venezuela License



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

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

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

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

De conformidad con estas normas:

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

Los autores deben: 1) Plantearse trabajos conducidos de una manera ética y responsable, y debe cumplir con todas las normativas

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

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

Publication Ethics & Malpractice Statement

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

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

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

In accordance with these rules:

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

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

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

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



Tabla de contenido

EDITORIAL

- 99 **Florecer en noche oscura.....Morir al amanecer**
Jesús Alfonso Osuna C

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 100-107 **Evidencias del VEF1 como indicador del compromiso funcional estático y dinámico en pacientes con EPOC**
Evidence of FEV1 as an indicator of functional static and dynamic impairment in patients with COPD
Elodia Delgado, Joanna Santeliz
- 108-117 **Homofobia y sexismo en estudiantes del primer año de la carrera de Medicina de la Universidad de Los Andes, en Mérida-Venezuela**
Homophobia and sexism among first year's medical students at the University of Los Andes, in Mérida Venezuela
Guillermo Terán-Angel, Sharon Patete-Reinoza, Yuliana Ramírez-Sánchez, Sofía Quintero-Páez, Andrés Fuenmayor, Arturo Javier Peñalosa, Alejandro Enrique Pereira-Leal, Shabely Duran-Galvis, Katherine Ferrier, Jeny Cuevas, José Guillen, Sergio Guzmán, Nubia Silva-Gutiérrez
- 118-125 **Cambios en la función ventricular fetal posterior a la administración de betametasona para maduración pulmonar fetal**
Fetal ventricular function changes after betamethasone administration for fetal lung maturity
Keibis Jiménez-Castillejo, Eduardo Reyna-Villasmil, Duly Torres- Cepeda, Yolimar Navarro-Briceño, Joel Santos-Bolívar, Jorly Mejia-Montilla, Nadia Reyna-Villasmil

REVISIONES Y ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA

- 126-137 **Nef- VIH-1 como principal orquestador de la disfunción celular durante la inmunopatogenia de la infección por el VIH-1**
Nef- HIV-1 as the main orchestrator of the cellular dysfunction in the immunopathogenesis of the HIV-1 infection
Siham Salmen, Juan C. Gabaldon-Figueira, Guillermo Teran-Angel

CASOS CLÍNICOS

- 138-141 **Pielonefritis xantogranulomatosa. Reporte de caso**
Xanthogranulomatous pyelonephritis. Case report
José Prieto Montaña, Anny Cuevas-González, Eduardo Reyna-Villasmil
- 142-144 **Cáncer gástrico perforado hacia pericardio**
Gastric cancer perforated into the pericardium



Avances en Biomedicina
Publicación Oficial del Instituto de Inmunología Clínica
Mérida-Venezuela
Volumen 4(3), Diciembre 2015
Copyright: © ULA 2015
Depósito Legal: PPI201102ME3935
ISSN: 2477-9369

José Prieto Montaña, Eduardo Reyna-Villasmil

- 145-149 **Angiomiolipoma renal. Reporte de un caso**
Renal angiomyolipoma. Case report
Arlett Juárez Rivas, Pierina Petrosino, Asmiria Arenas de Sotolongo, Malvy Maldonado Alvarez,
Miguel Brito Rodríguez
- 150-151 **INSTRUCCIONES A LOS AUTORES**
- 152-153 **INSTRUCTIONS FOR AUTHORS**
- 154-155 **ÉTICA DE LAS PUBLICACIONES & DECLARACIÓN DE MALA PRAXIS/ PUBLICATION ETHICS & MALPRACTICE STATEMENT**