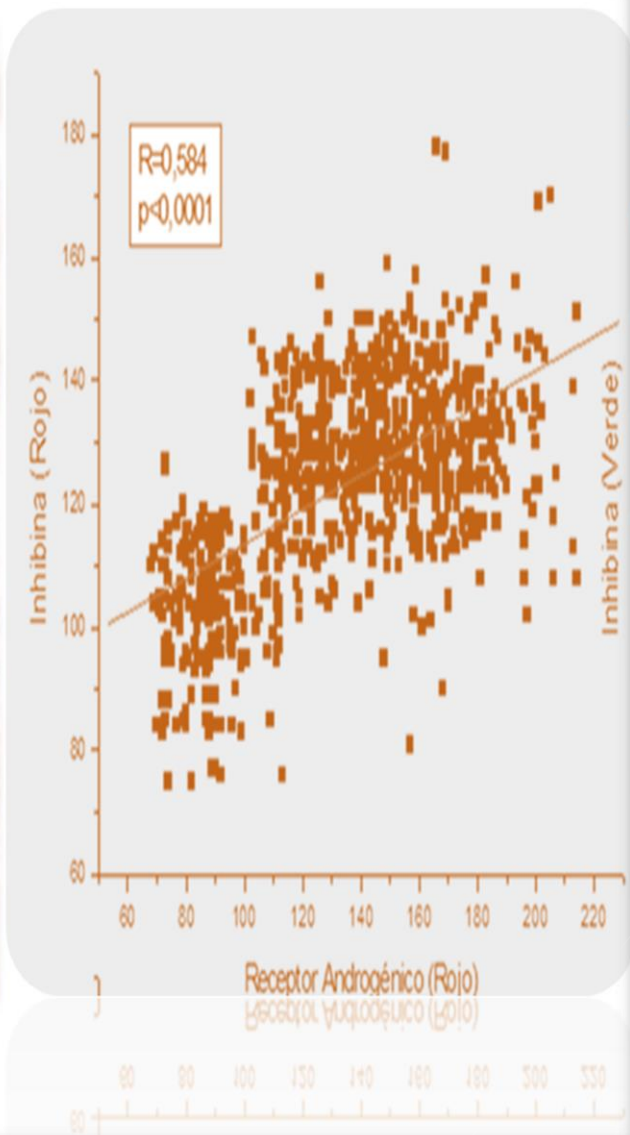
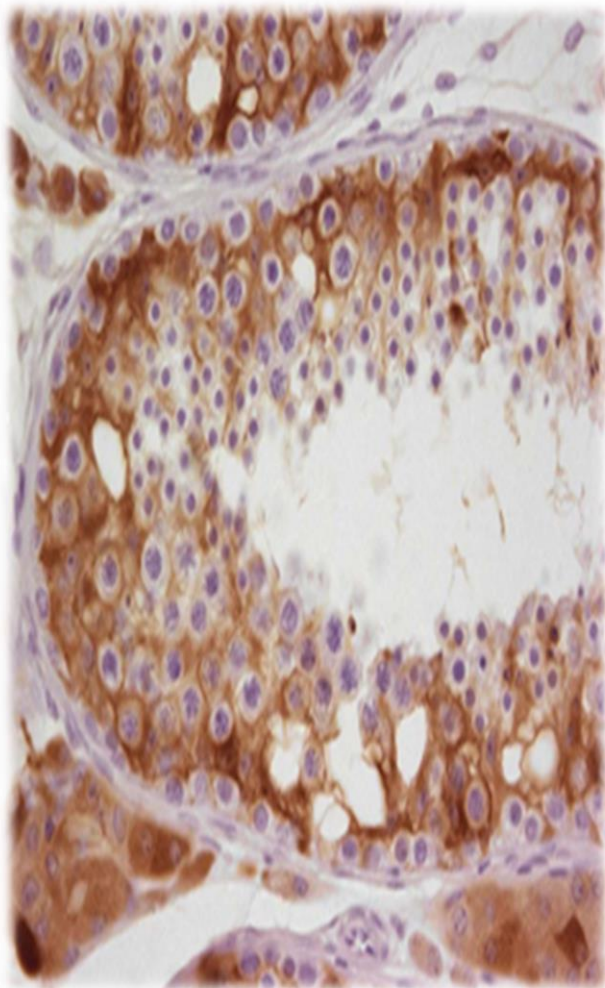


Avances Biomedicina



abril 2019 volumen 8 número 1

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



Depósito Legal: pp1201102ME3935

ISSN: 2477-8369



Sobre la Portada

La portada resalta los hallazgos de Gómez-Pérez R y cols, relacionado con la expresión de inhibina B en testículos criptorquídicos pre y post-puberales

Autoridades ULA

Dr. Mario Bonucci

Rector de la Universidad de los Andes

Dr. Patricia Rosenzweig Levy

Vicerrector Académico

Dr. Manuel Aranguren

Vicerrector Administrativo

Dr. José María Andérez

Secretaría

Dr. Gerardo Tovitto

Decano de la Facultad de Medicina

Dr. 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

Morella Bouchard Pereira, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

Nubia H Silva, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

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

Comité Editorial

Yelibeth Méndez, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

Comisión de Arbitraje

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

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

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

Jesús Alfonso Osuna, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

José H Donis, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

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

Comité de Redacción y Estilo

Astrid Cantor, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

Victoria Bellorín, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela



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

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

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

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

Indizada en:

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

VOLUMEN 8, N°1, ABRIL 2019

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.revencyt.ula.ve>

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

<http://science.thomsonreuters.com>

<https://doaj.org>

<http://journals.indexcopernicus.com>

<http://www.redalyc.org>

<http://www.latindex.org>

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

<https://www.redib.org>

<https://dialnet.unirioja.es>

<http://www.worldcat.org>

<http://sjournals.net>

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

Agradecimiento:

Financiada parcialmente por **CDCHT-ULA**.

Instituto de Inmunología Clínica:

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

Copyright:

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



Tabla de contenido

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 1-11 **Inhibina B y receptor de andrógenos en testículos criptorquídicos pre y post-puberales.**
Inhibin B and androgen in pre/post-puberal cryptorchid testes
Gómez-Pérez Roald, Montañez Cristhofer González-Peramato MP, Osuna Jesus A, Regadera J, Baldonado R, Nistal M.

REVISIONES Y ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA

- 12-20 **Pulsos o megadosis de esteroides: ¿cuándo están indicados?**
Pulses or megadosis of steroids: when are they indicated?
Jorge Luis Velez, Fernando Martinez A
- 21-29 **Fenotipo hipermucoviscoso de *Klebsiella pneumoniae* hipervirulenta: Lo nuevo de un viejo enemigo**
Hypermucosviscous phenotype of hypervirulent Klebsiella pneumoniae: The new of an old enemy
Yasmin Yinec Varela, Indira Labrador, María Araque

CASOS CLÍNICOS

- 30-34 **Cistoadenocarcinoma mucinoso ovárico primario gigante. A propósito de un caso.**
Primary giant ovarian mucinous cystadenocarcinoma. case report
Viorkis Pérez-Ortiz, Eduardo Reyna-Villasmil
- 35-39 **Sífilis congénita, la gran simuladora. Reporte de un caso.**
Congenital syphilis, the great imitator. Case Report
Betania Lourdes Mancilla Subdiaga, Jesús Briceño, Mary Carmen Morales, Carolina Barreto.
- 40-41 **INSTRUCCIONES A LOS AUTORES**
- 42-43 **INSTRUCTIONS FOR AUTHORS**
- 44-45 **ÉTICA DE LAS PUBLICACIONES & DECLARACIÓN DE MALA PRAXIS/ PUBLICATION ETHICS & MALPRACTICE STATEMENT**

Inhibina B y receptor de andrógenos en testículos criptorquídicos pre y post-puberales. (Inhibin B and androgen in pre/post-puberal cryptorchid testes)

Gómez-Pérez Roald¹✉, Montañez Cristhofer², González-Peramato Maria Pilar², Osuna Jesus Alfonso¹, Regadera Javier³, Baldonado Rosamary⁴, Nistal Manuel².

¹ Hospital Universitario de Los Andes, Unidad de Endocrinología, Universidad de Los Andes, Mérida. Venezuela.

² Departamento de Anatomía Patológica, Hospital La Paz. Madrid, España.

³ Departamento de Morfológicas. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid, España.

⁴ Centro Clínico Maestranza, Madrid. España.

Recibido: 28 de Diciembre de 2018.

Aceptado: 20 de Octubre 2019.

Publicado online: 31 de Diciembre 2019.

[Artículo Original]

PII: S2477-9369(19)08001-O

Resumen (español)

Nuestro objetivo fue correlacionar la expresión de Inhibina B y el receptor de andrógenos (RA) en las células de Sertoli y en las células de Leydig en testículo criptorquídico pre y postpuberal. Se dividieron las muestras en 3 grupos, el grupo 1 correspondió a testículos criptorquídicos prepuberales, el grupo 2 testículos criptorquídicos postpuberales y el grupo 3 fueron testículos normales como grupo control. La cuantificación de estas moléculas se realizó mediante la digitalización de las imágenes microscópicas y su valoración microdensitométrica. Grupo 1 n=9 edad promedio 5.7 años, grupo 2 n=17 edad promedio 19.7 años y grupo 3 n=8 edad promedio 51.9 años. En los grupos 1 y 2 se observó baja inmunotinción de Inhibina B y del RA en el compartimiento adluminal de las células de Sertoli próximas al epitelio seminífero de las espermátidas inmaduras, en comparación a las que estaban junto a espermátidas maduras ($p < 0.001$); en las áreas de túbulos con hipoespermatogénesis focal se observó disminución significativa de la expresión de Inhibina B y del RA de las células de Sertoli ($p < 0.0001$). Ambos grupos criptorquídicos mostraron baja inmunotinción de Inhibina B y de RA tanto en células de Sertoli como en células de Leydig, comparados con el grupo control ($p < 0.0001$). En la criptorquidia existe disminución de la expresión de Inhibina B y del RA en las células de Sertoli y Leydig, asociado a hipoespermatogénesis, atrofia tubular y lesiones disgenéticas de los túbulos seminíferos frecuentemente observadas en estos pacientes.

Palabras clave (español)

Criptorquidia, inhibina B, receptor andrógenos

Abstract (english)

The aim of our study was to correlate the immunohistochemical expression of B Inhibin and androgens receptor (AR) in Leydig and Sertoli cells of cryptorchid testes. The samples were divided in three groups, the group 1 was cryptorchid prepuberal testes, the group 2 was cryptorchid postpuberal testes and group 3 was the control (normal testes). The measure of these molecules was performed by the digitization of the microscopic images and microdensitometrical evaluation with a Leica program. Group 1 n=9 mean age 5.7 years, group 2 n=17 mean age 19.7 years, group 3 n=8 mean age 51.9 years. In groups 1 and 2 was observed low inhibin B and AR immunostaining in the adluminal area of Sertoli cells next to the seminiferous epithelium of immature spermatids, in comparison with Sertoli cells next to mature spermatids ($p < 0.001$). Both cryptorchid groups reported low inhibin B and AR immunostaining, even in Sertoli and Leydig cells, in comparison with the control group ($p < 0.0001$). In cryptorchidism, exists a decrease in the expression of B Inhibin and AR of Sertoli and Leydig cells. This find is related to hipoespermatogénesis, frequently associated with atrophy and disgenetic seminiferous tubules in these patients

Keywords (english)

Cryptorchidism, B inhibin, androgen receptor.

Introducción

El descenso testicular es un evento complejo que puede ser influenciado genéticamente, interviniendo a su vez factores hormonales y anatómicos (1,2). Este proceso ocurre en dos fases, la transabdominal y transinguinal (2). En la primera, entre las semanas 12 a la 16, el testículo se desplaza hacia la región inguinal; acción regulada por la hormona anti-Mülleriana (HAM), el factor insulino similar tipo 3 (InsI3) y por la presión intra-abdominal. En la segunda fase, el testículo migra hacia el escroto entre las semanas 26 a la 32, acción regulada por los andrógenos, el nervio genitofemoral, y el péptido relacionado al gen de la calcitonina (CGRP) (3).

La falta del descenso testicular fisiológico es conocida como criptorquidia, la cual puede ser unilateral (80% de los casos, lo que descarta como causa insuficiencia del eje hipotálamo-hipófisis-testículo (4) o bilateral. Además, la criptorquidia está asociada a varios síndromes genéticos por lo que varios autores la consideran una condición endocrino-genética (5-8), la cual junto a la hipospadia, el cáncer testicular y la infertilidad forman parte del denominado "síndrome del testículo disgenético" (9,10). La criptorquidia se puede asociar a semen de mala calidad, concentración baja de espermatozoides y fertilidad alterada (11). La frecuencia de criptorquidia que se ha encontrado en el hospital Universitario de Los Andes (IAHULA) es de 1,7%, siendo mayor en recién nacidos pretérminos, con 10,8% (12).

Aun con tratamiento adecuado (orquidopexia y tratamiento hormonal (5,6)) existe daño celular que compromete la espermatogénesis (13,14). Entre menor sea el diámetro tubular medio, menor células de Sertoli se desarrollarán, lo que disminuye a su vez el índice de fertilidad medio (15,16), lo que en otras palabras significa que, a mayor gravedad de lesiones testiculares en la infancia, menor cantidad y calidad de la espermatogénesis en la vida adulta (17).

Tanto las células de Sertoli, las de Leydig y las células mioideas juegan un papel primordial en la espermatogénesis efectiva (18-20). La Inhibina/activina, regulan la producción y liberación de FSH de la hipófisis anterior, mediante un efecto de retroalimentación o *feedback* de asa larga (21,22). Los inmunoanálisis específicos han permitido demostrar que la inhibina B es la forma circulante producida en el

hombre en la vida fetal y adulta (23-25). En la pubertad, las células de Sertoli parecen ser la fuente celular más probable de la producción de inhibina B, luego de la pubertad su secreción se asocia a la concentración espermática (26).

La síntesis y secreción de la inhibina B por las células de Sertoli están regulados por el receptor de andrógenos (RA) (27), recibiendo señales paracrinas de las células de Leydig y por medio de diferentes cascadas de señalización, regulan la espermatogénesis y la espermiogénesis. En el testículo humano, la inmunoexpresión del RA se observa en las células de Sertoli, Leydig, células mioideas peritubulares y periarteriolares; en contraste, no existe inmunomarcaje para el RA en las células germinales (28,29). En pacientes con criptorquidia unilareral no se observan mutaciones del RA en la mayoría de los casos (28,10,31), lo que contrasta con el estudio de Regadera y cols (31) en donde 63% de los pacientes con testículos localizados en el escroto tenían niveles altos de RA, mientras que en 85% de los pacientes con criptorquidia tenían niveles bajos. Además, en los pacientes con testículos intraabdominales los niveles de RA fueron tan bajos como en el síndrome de insensibilidad a los andrógenos (30,31).

En la presente investigación se analizó la distribución de inmunomarcaje de la inhibina B y el RA en testículos de adultos normales y en testículos criptorquídicos pre y postpuberales, con la finalidad de hallar relaciones entre su expresión y la presencia de criptorquidia.

Materiales y métodos

Las muestras se tomaron del archivo de la Unidad de Histología de la Universidad Autónoma de Madrid (UAM) y del Hospital Universitario La Paz de Madrid, UAM. Se dividieron en 3 grupos, El grupo 1 (criptorquidia prepuberal) correspondió a muestras de testículos de niños con criptorquidia y orquidectomía unilateral, el grupo 2 (criptorquidia postpuberal) fueron muestras de testículos postpuberales con criptorquidia y orquidectomía, el grupo 3 (grupo control) correspondió a muestras de testículos adultos normales.

La mayoría de las piezas obtenidas por orquidectomía se fijaron por inmersión en formol neutro taponado al 4%, durante 72 horas, pero algunas piezas quirúrgicas y las correspondientes a las

biopsias del grupo control se fijaron el líquido de Bouin, fijador habitual de conservación de todas las biopsias testiculares obtenidas en niños y en pacientes adultos para diagnóstico y para evaluación desde el punto de vista de pronóstico de la fertilidad.

Método Inmunohistoquímico para la Detección de Inhibina B y del RA. Se utilizó el método inmunohistoquímico de Estreptavidina-Biotina-Peroxidasa (Complejo SBP), para evaluar la expresión de Inhibina B y del Receptor de Andrógenos (RA) en los diferentes grupos estudiados, mediante los anticuerpos monoclonales anti-Inhibina B (Dako, Glostrup, Denmark), diluido habitualmente a 1:500 y anti-RA (Dako, Glostrup, Denmark), diluido habitualmente a 1:500.

Para realizar el método inmunohistoquímico de detección de la expresión de Inhibina B, se obtuvieron cortes de 5 μm de grosor del material incluido en parafina y se colocaron en portaobjetos tratados previamente con L-polilisina (Sigma, St Louis) durante 24 horas.

Las preparaciones se procesaron con el método de Estreptavidina-Biotina-Peroxidasa (Complejo SBP), siguiendo el método general inmunohistoquímico, con las modificaciones establecidas por nuestro Laboratorio. A continuación se procedió a la inhibición de la peroxidasa endógena de los tejidos mediante peróxido de hidrógeno al 3% a temperatura ambiente, luego se procedió al desmascaramiento del epítipo mediante tratamiento por calor. Posteriormente, las preparaciones se dejaron reposar durante 20 minutos a temperatura ambiente. A continuación se realizó un lavado rápido de dos minutos, en H_2O destilada. Se lavaron las preparaciones en dos pases de 5 minutos en buffer PBS, pH 7.4. Seguidamente se realizó el bloqueo de las inmunoglobulinas inespecíficas de los tejidos con suero bovino normal durante 20 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se añadió el anticuerpo primario anti-Inhibina B (Dako) y anti-RA (Dako); cada uno de ellos a la dilución de 1:500, en una solución de PBS+ BSA al 1%. El anticuerpo primario se incubó durante toda la noche a 4 $^{\circ}\text{C}$ en cámara húmeda. Las secciones se lavaron en tres pases de PBS, de 5 minutos cada uno, a temperatura ambiente. Se añadió a las secciones el complejo biotinilado anti-ratón, con una dilución 1:200, durante 20 minutos a temperatura ambiente. A continuación se lavaron las preparaciones en tres pases de PBS, durante 5 minutos cada pase, a temperatura ambiente. Se incubaron las preparaciones en el complejo Estreptavidina-Biotina-Peroxidasa (SBP) (Zymet, San Francisco, USA) durante 30 minutos a temperatura ambiente. Realizamos tres

lavados en PBS durante 5 minutos. La inmunorreacción se reveló con diaminobencidina (Sigma, St. Louis, USA) (30 mg de diaminobencidina en 10 ml de buffer tris-HCl, a pH 7.4 y con H_2O_2 al 0.015 %). El tiempo de revelado con diaminobencidina fue de 3 minutos. A continuación, se hizo una tinción nuclear con hematoxilina de Harris. Las preparaciones se lavaron con abundante agua destilada, se deshidrataron en etanol, en concentraciones crecientes, y se montaron en la resina sintética DePex (Probus, Badalona).

Medición Microdensitométrica de la expresión de Inhibina B y del RA. Se seleccionó una preparación histológica representativa de cada caso, en la que se comprobó una correcta realización del método inmunohistoquímico para la detección de Inhibina B y de RA. Se fotografiaron entre 25 y 50 campos representativos de las diferentes lesiones encontradas, procurando que la elección de estas lesiones fuera al azar en cada caso. Las imágenes histológicas fueron capturadas con el objetivo de 40X de un microscopio Leica, asociado a una cámara digital Leica CD200. En cada uno de estos campos se tomó mediciones mediante el analizador de imágenes Leica con el programa informático Leica DCViewer. Para lo cual se tomaron las medidas microdensitométricas de alrededor de 20 puntos en cada área del citoplasma de las células de Sertoli inmunoteñido con anti-Inhibina B, y se calculó el valor medio por célula de la intensidad de expresión del RA, esto es, se obtuvo la densidad óptica integrada (DOI) del programa informático Leica Qwin, expresada en unidades arbitrarias, de la expresión del anticuerpo anti-Inhibina B, en relación con las áreas específicas de cada estadio madurativo de la espermatogénesis, o de cada lesión específica del epitelio seminífero. Con respecto al RA, la valoración microdensitométrica se realizó de modo similar, determinado la DOI de la expresión de anti-RA en 20 mediciones por cada núcleo de las células de Sertoli adyacentes a cada lesión específica del epitelio seminífero. Se usó un Microdensitómetro estático Leica que está conectado a una cámara digital Leica en color, de alta precisión, y un analizador de imágenes digitalizadas, con un programa informático específico de Leica para las cuantificaciones densitométricas.

De cada determinación microdensitométrica en cada medida nuclear de la expresión de Inhibina B, se obtuvieron tres registros (canales de color) RGB (rojo, verde y azul); a cada uno de estos canales RGB, el sistema informático le aplicó una escala numérica de 0 a 255, de modo que la mayor intensidad de color de cada canal estaría en el número arbitrario 0 y la mínima intensidad de color para cada registro estaría en 255. Dado que la escala numérica es inversamente

proporcional a la intensidad de color, la altura de las barras de los gráficos se han representado con el número inverso de la cifra microdensitométrica; sin embargo en las tablas se conserva la cifra emitida por el programa informático Leica QWin. De cada fotografía, además de las mediciones de la porción basal y adluminal del citoplasma de las células de Sertoli inmunomarcado, se tomaron 100 mediciones del valor "blanco", esto es, del fondo de la preparación sin tejido; de esto modo esta DOI se consideró como el blanco absoluto microdensitométrico (ausencia de color), y las mediciones celulares se modificaron respecto de este blanco. Con esta modificación se consiguió que en todas las microfotografías se pudiera comparar entre sí la intensidad de expresión de Inhibina B. Puesto que el revelado de la inmunotinción de SBP se realizó con diaminobenzidina que marca la inmunoexpresión de color marrón, se compararon los valores microdensitométricos en los canales rojo y verde que forman este color.

Análisis estadístico. Los datos fueron recolectados a través de una ficha diseñada *ad hoc* para la investigación, se analizaron con el SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) Se consideró como significancia estadística una $p < 0.05$. El análisis de correlación de Pearson fue utilizado para determinar la relación entre dos variables. Una $r \geq 0.5$ fue considerada estadísticamente significativa.

Resultados

Grupo 1 (criptorquidia prepuberal): $n=9$, edad media 5.7 años. Grupo 2 (criptorquidia postpuberal): $n=17$, edad media 19.7 años. Grupo 3 (control): $n=8$, edad media 51.9 años. Se describirá primero el grupo número 3 por ser el grupo con hallazgos normales (grupo control).

A la observación por microscopía de luz, en el grupo 3, los tubos seminíferos con espermatogénesis normal presentan una intensidad de inmunotinción de inhibina B igual en la mayoría de las células de Sertoli. No obstante, las células de Sertoli adyacentes a las áreas tubulares, en las que se observó diferenciación de espermátidas redondas y maduras, presentaron mayor tinción en las zonas en las que la diferenciación germinal se ha completado, esto es, en las que se han diferenciado hasta espermátidas elongadas. El inmunomarcaje con inhibina B delimitó adecuadamente el citoplasma apical de las células de Sertoli. La expresión de inhibina B es mayor en las áreas del citoplasma de las células de Sertoli próximas a la barrera hematotesticular, lo que sugiere

correlación con el grado de expresión de la inhibina B, sobre todo cuando ya se ha completado la segunda división meiótica. En algunas áreas de hipoespermatoogénesis se aprecian áreas vacías en los túbulos (vacuolas del epitelio seminífero), consecuencia de pérdida de pequeñas células germinales; alrededor de estas vacuolas hubo poco marcaje de inhibina B, incluso ausencia de este en la pared de las vacuolas intraepiteliales. Sin embargo, en aquellos túbulos en los que se observa una completa desorganización del epitelio, asociado con descamación de células germinales inmaduras y con múltiple formación de vacuolas, la intensidad de inmunoexpresión de inhibina B está significativamente disminuida; por ello, existe todo un gradiente de inmunotinción de inhibina B, desde áreas con robusto marcaje en el citoplasma de las células de Sertoli, hasta áreas que carecen de inmunotinción (ver figura 1).

El grupo 2 (criptorquidia postpuberal) presentó marcaje de inhibina B adecuado en aquellos túbulos que han experimentado el crecimiento puberal y que incluso tienen diferenciación parcial de células germinales. Contrariamente estudiando los mismos casos, en las áreas formadas por lobulillos con túbulos

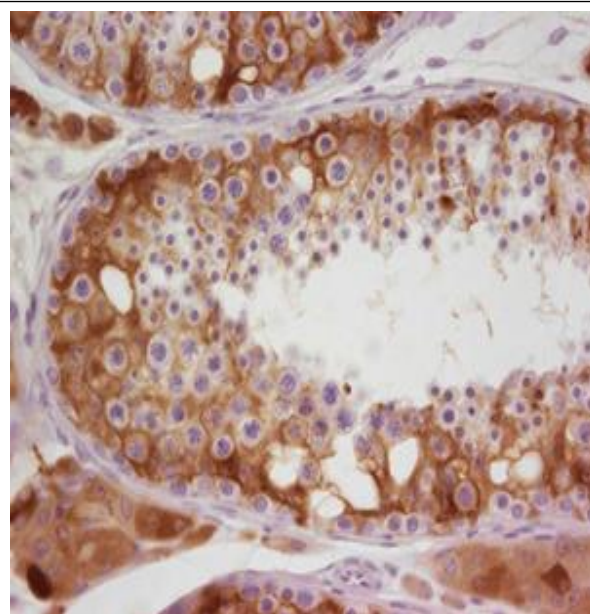


Figura 1. Expresión de inhibina B de testículos normales. Tubos seminíferos bien constituidos, se observa espermatogénesis completa en la mayor parte de la superficie tubular. La expresión de inhibina B es homogénea, con reforzamiento a nivel de las uniones Sertoli-Sertoli. El citoplasma de las células de Leydig muestra expresión de inhibina B.

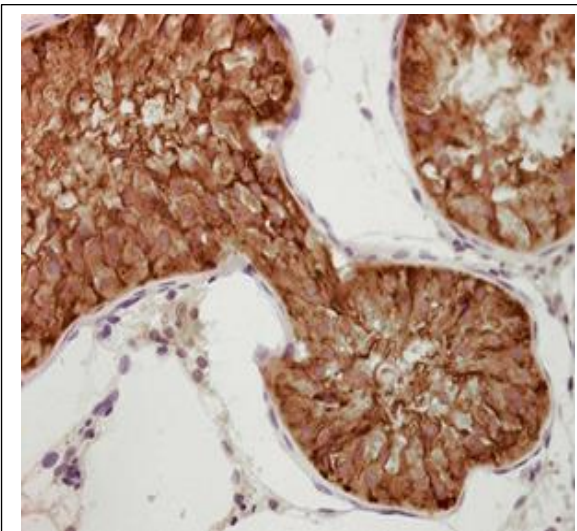


Figura 2. Expresión de inhibina B en testículo criptorquídico postpuberal. Tubo seminífero malformado, de contorno muy irregular constituido por un patrón de solo Sertoli de células disgenéticas. Algunas células de Sertoli presentan expresión filiforme de inhibina B, tipo granular.

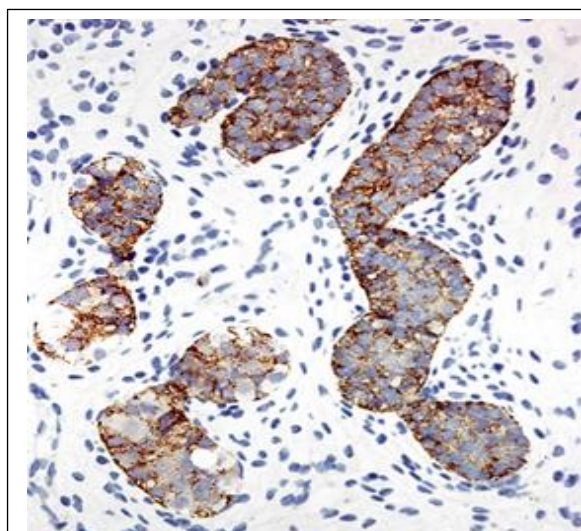


Figura 3. Expresión de inhibina B en el testículo criptorquídico infantil. Tubos seminíferos disgenéticos con hiperplasia de células de Sertoli, la mayoría de las cuales carecen de inhibina B o muy tenue. La mayoría de las células intersticiales son de tipo mesenquimal inmaduras inhibina B negativa.

inmaduros de aspecto disgenético, sólo se observa inmunomarcaje de inhibina B focalmente disminuido y a veces la tinción es muy tenue. En algunos casos se observa tubos seminíferos de moderado tamaño, constituido por un patrón de sólo Sertoli. La expresión de inhibina B en las células de Sertoli es muy irregular, siendo ligeramente mayor en las uniones Sertoli-Sertoli y en el citoplasma perinuclear, (ver figura 2). Por otra parte, las células de Leydig experimentan una muy variable expresión de inhibina B, la cual disminuye muy sensiblemente en los nódulos microadenomatosos de células de Leydig frecuentemente observados en los testículos criptorquídicos postpuberales con fibrosis severa. Estas alteraciones de la expresión de inhibina B también se evidencian, aunque con valores muy variables, en el testículo criptorquídico infantil (Grupo 1). En todos los casos de criptorquidia (Grupos 1 y 2), hemos encontrado niveles de inmunomarcaje más bajos comparados con individuos normales, siendo menor el marcate en los pacientes postpuberales. En cortes histológicos de testículos con criptorquidia prepuberal observamos un intersticio amplio y túbulos seminíferos de reducido tamaño, con células de Sertoli disgenéticas y muy baja tinción de inhibina B; en algunos cortes, se observan células germinales rodeadas de células de Sertoli con moderada

expresión de inhibina B. Además, en la mayoría de los casos las células de Sertoli son disgenéticas, como muestra la figura 3.

Con respecto al RA, en los grupos 1 y 2 tiene un comportamiento en parte semejante al de la inhibina B. El RA se expresa, aunque con una intensidad notoriamente menor, en los túbulos que han experimentado transformación puberal, sin embargo, en los túbulos infantiles con importantes cambios disgenéticos, solo se muestran trazas de RA en algunos núcleos de células de Sertoli, mientras que la mayoría de estos núcleos de células de Sertoli disgenéticas carecen de inmunomarcaje para el RA, (ver figura 4). Estos cambios de la expresión del RA son muy profundos y posiblemente de origen congénito, ya que comienzan a observarse en los testículos criptorquídicos infantiles a partir de los 4 años. También hemos detectado una intensa expresión del RA en todos los núcleos de las células epiteliales y musculares de la vía espermática intra y extra testicular de hombres normales, asimismo, es muy intensa en la vía espermática de los casos con criptorquidia pre y postpuberal, lo que contrasta con la débil tinción de RA en las células de Sertoli de estos mismos casos.

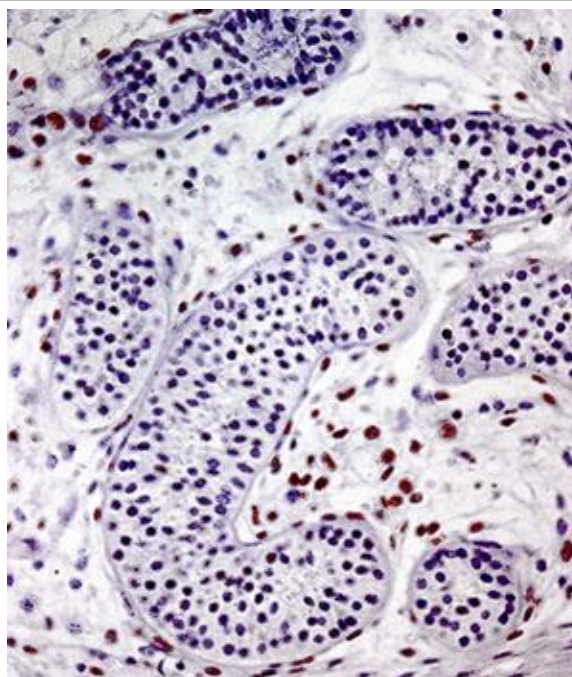


Figura 4. *Expresión del receptor de andrógenos en el testículo criptorquídico infantil. Túbulos seminíferos disgenéticos, contiene células de Sertoli inmaduras de núcleo redondo, las cuales carecen de RA. En el intersticio se observa expresión de RA en los núcleos de las células peritubulares y de las células de Leydig.*

Las cuantificaciones microdensitométricas de la expresión de inhibina B y del RA corroboran y precisan mejor estos cambios que experimentan los testículos criptorquídicos. De hecho, la figura 5a refleja la intensidad de inmunomarcaje de la inhibina B en las células de Sertoli en relación con las alteraciones de hipoespermatogénesis y atrofia relacionadas con la criptorquidia. Se observa una marcada diferencia entre las muestras con criptorquidia y los tejidos de individuos normales, la cual es estadísticamente significativa ($p < 0,0001$). Cuando se comparan los valores densitométricos de la expresión de inhibina B y la del RA en todos los testículos estudiados, se evidencia una correlación positiva y significativa ($p < 0,001$) (ver figuras 5b,c y d). Por último, con respecto a las células de Leydig, la cuantificación de la inhibina B demuestra diferencias significativas en los tres grupos estudiados ($p < 0,001$).

Discusión

En este trabajo se ha centrado en la valoración inmunohistoquímica de la Inhibina B y el RA en el testículo del hombre adulto normal, así como en los cambios que pudiera experimentar en relación con la progresiva atrofia en las lesiones primarias presentes en el testículo criptorquídico de niños y adultos jóvenes.

En el testículo del adulto normal y en relación con los estadios madurativos de la espermatogénesis, las células de Sertoli presentan un inmunomarcaje de RA variable, lo cual está relacionado con los estadios de maduración espermáticos. Datos similares han sido presentados por Suarez-Quian y col. (28) quienes observaron que la intensidad de la tinción fue menor en las etapas V y VI del ciclo del epitelio seminífero que en la etapa III, pero la intensidad de tinción fue mayor que en las etapas I y II. Las determinaciones microdensitométricas corroboraron un inmunomarcaje de mayor intensidad en el testículo humano normal al compararlo con los otros grupos con criptorquidia. Estos hallazgos se observan claramente en los cortes histológicos, donde hay una correlación importante entre la inmuno tinción de los núcleos de las células de Sertoli de túbulos seminíferos con espermatogénesis conservada. Estos resultados en humanos son congruentes con los resultados obtenidos en de modelos experimentales, en los que se ha demostrado que una supresión de andrógenos endógenos provoca un bloqueo temprano en la meiosis, y, contrariamente, la administración concomitante de testosterona, o de uno de sus metabolitos activos, permite la finalización de la meiosis y formación de las espermátidas (32,33).

Los andrógenos podrían actuar bien directamente sobre las células germinales (33) o bien afectar al desarrollo de las células germinales indirectamente al actuar sobre las células testiculares somáticas, como las células de Sertoli y las células mioides de la zona peritubular (34-36). Una acción directa en las células germinales a través de la vía clásica por acción sobre el RA parece poco probable, ya que la mayoría de las pruebas sugieren, en las crías de roedores, después del parto, las células germinales no expresan el RA (37). Como otros estudios, no observamos inmuno marcate de RA en células germinales en ninguno de sus estadios de maduración. Si los andrógenos actúan indirectamente a través de las células somáticas, las células de Sertoli son las candidatas principales a cumplir esta función, dado a

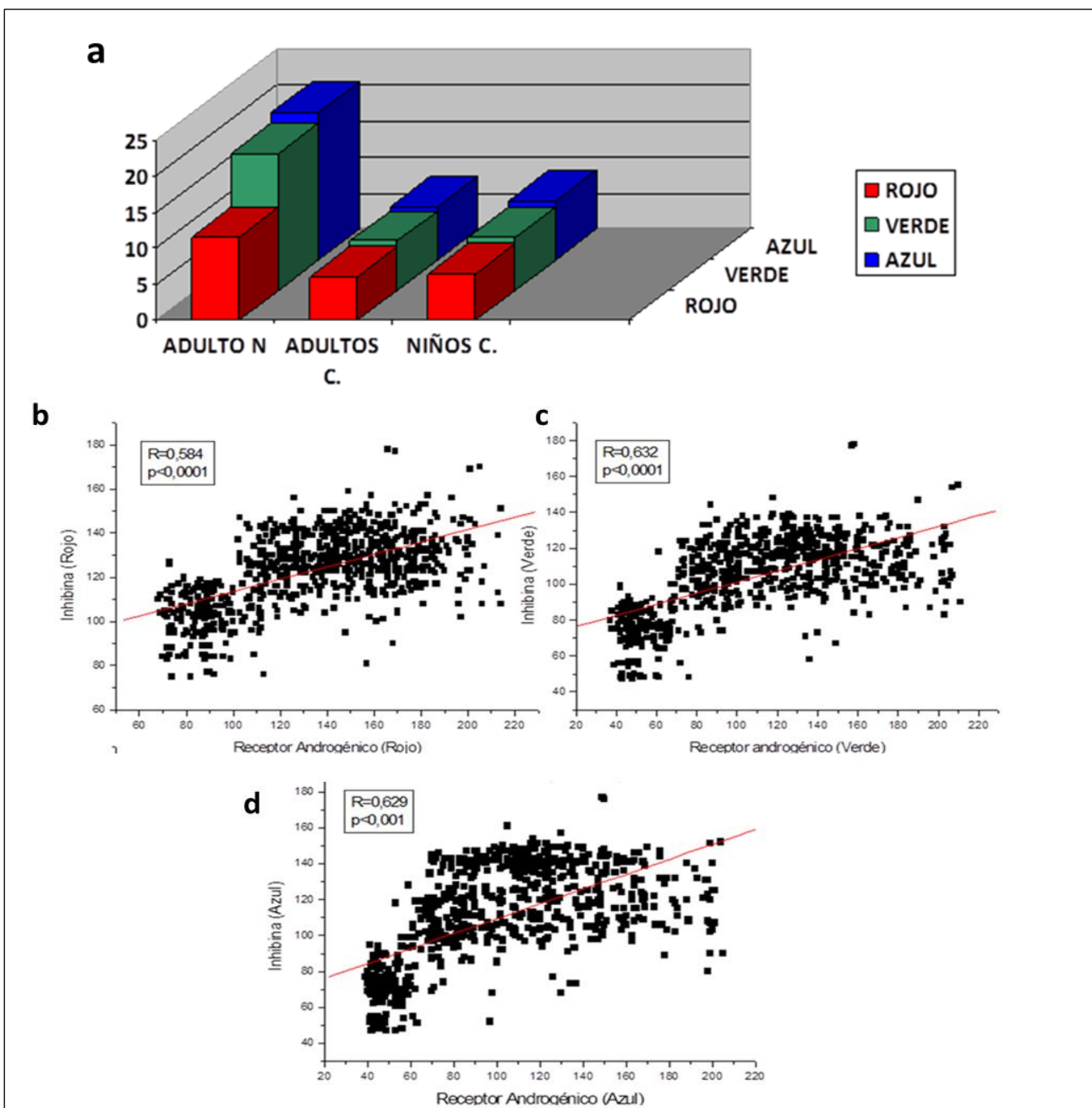


Figura 5. **5a.** Comparación microdensitométrica de inhibina B en células de Sertoli de adultos normales y adultos y niños con criptorquidia, expresados en registros RGB (rojo, verde y azul). Los valores numéricos contenidos en el gráfico son el resultado del valor inverso de la DOI (densidad óptica integrada) por 10-3. * $P < 0.0001$. **5b, c y d.** Relación entre inhibina B y el RA en células de Sertoli, en todos los individuos estudiados. En cada gráfico se muestra la recta de regresión obtenida, según la coloración.

su íntima relación funcional con el desarrollo de las células germinales; las células de Sertoli adultas inequívocamente expresan el RA. Curiosamente, sin embargo, la expresión del RA en las células de Sertoli comienza de forma muy tardía (3-5 días después del parto en las crías de ratas y ratones. En el hombre

después de los 4 años de edad y con un aumento progresivo hasta los 8 años) (38). Esta podría ser la razón por qué no responden a la alta concentración de andrógenos intratesticular existente en la vida fetal y en los primeros años de vida después del parto (39), además de explicar en parte baja expresión de RA a

esa edad. Sin embargo, una vez que la espermatogénesis se ha iniciado, se observan cambios cíclicos en la expresión del RA, tanto en roedores como en humanos, lo que sugiere que la maduración de las células germinales y su respuesta a la acción de los andrógenos está regulada por la concentración del RA en las células de Sertoli (28,37).

El estudio de inhibina B en los hombres normales y en los pacientes andrológicos ha sido un área de activa investigación durante la última década, tras la descripción por varios grupos de investigadores de una relación inversa entre la FSH y la inhibina B (40-42). Esta hormona glicoprotéica se sintetiza fundamentalmente en las células de Sertoli testiculares, con una discreta producción en las células de Leydig. La inhibina B está estrechamente ligada a la función reproductiva y la síntesis de espermatozoides. Hay pruebas sólidas de que la inhibina B puede ser más precisa que la FSH en la predicción de la presencia de espermatozoides en los pacientes con azoospermia no obstructiva (43), y el uso de inhibina B con FSH puede ser el mejor test predictivo para encontrar espermatozoides testiculares, mediante su extracción por aspiración en las pequeñas muestras de tejido testicular obtenido por biopsia, con fines terapéuticos en métodos de reproducción asistida. Los niveles de inhibina B reflejan la función de las células de Sertoli (22,26,43-45).

En el presente estudio, y en relación con los estadios madurativos de la espermatogénesis del varón normal, se ha visto una evidente expresión de inhibina B en el interior del citoplasma de las células de Sertoli en todos los estadios madurativos, si bien existe una ligera variabilidad de intensidad de inmunotinción cuando hemos realizado la cuantificación de la intensidad del marcaje. Ello no debe sorprendernos, ya que existe una íntima regulación paracrina entre los estadios madurativos y funcionales de las células de Sertoli y cada uno de los estadios madurativos de la espermatogénesis de las áreas adyacentes.

El inmunomarcaje con el anticuerpo anti-inhibina B permite visualizar muy bien los perfiles del citoplasma de las células de Sertoli con una intensa coloración marrón, propia del revelado con diaminobencidina del sustrato de la reacción inmunoenzimática de la peroxidasa; de este modo, se aprecia que la superficie de las carillas laterales de las células de Sertoli se adaptan íntimamente a las células espermatogénicas. En los estadios en los que se alcanza una diferenciación de espermátidas elongadas maduras, la inmunoexpresión de inhibina B es mayor que en aquellas asociaciones en las que sólo se ve

diferenciación hasta el estadio de espermátida redonda inmadura. Estos datos sugieren que la maduración completa de la espermatogénesis, incluida la espermiogénesis, viene determinada por una robusta expresión de inhibina B. Y contrariamente, las áreas de los tubos seminíferos sin completar la meiosis se asocian a células de Sertoli con menor inmunomarcaje de inhibina B. Estos datos morfológicos, en parte, se relacionan con los datos bioquímicos de detección de inhibina B en suero, puesto que se ha descrito una relación directa entre las concentraciones de inhibina B en suero y la concentración espermática (46). concluyendo que la inhibina B es un marcador de la función testicular y específicamente de la función de las células de Sertoli; también la determinación de los niveles séricos de inhibina B tiene valor cuando se correlaciona con el grado de espermatogénesis en hombres con azoospermia (40,42).

En el presente estudio se encontró una correlación entre la disminución de la expresión de la inhibina B en las células de Sertoli, situadas adyacente a las áreas de los tubos seminíferos que tenían una hipoespermatogénesis severa, con el grado de atrofia del epitelio germinal. Además, estas células de Sertoli, si bien se inmunomarcaban con el anticuerpo anti-RA, la intensidad de la tinción era muy débil; incluso en las áreas de ausencia completa de línea germinal, las células de Sertoli tenían mínima expresión (solo trazas de marcaje) del RA y de inhibina B. Todos estos datos nos permiten sugerir que en los pacientes jóvenes con oligozoospermia e hipoespermatogénesis severa existe una alteración profunda de la regulación paracrina de las células de Sertoli.

La criptorquidia es la causa congénita más frecuente de alteración primaria del testículo infantil (17). En la vida adulta, estos hombres con historia de mal descenso testicular uni o bilateral tienen pobre calidad del semen con un recuento bajo de espermatozoides y fertilidad alterada, asociada en ocasiones a cáncer de testículo (17,31,47,48). Con el fin de definir y unificar estos procesos clínicos y patológicos testiculares, desde hace dos décadas se ha propuesto la definición de un completo cuadro denominado Síndrome del testículo disgenético. Esta disgenesia testicular no tiene una causa única y conocida, antes bien, se ha especulado que puede ser debida, entre otras, a factores ambientales y hormonales que actuarían en la vida fetal (9,10,13). Los pacientes con disgenesia testicular cada vez son más susceptibles de entrar en programas de reproducción asistida, aunque los resultados obtenidos dependen muy directamente del grado de lesión

testicular (13). Con todo, está completamente establecido que el tratamiento del testículo anormalmente descendido –presentado como malformación única o bien asociado y formando parte del síndrome de disgenesia testicular- debe ser, en primer lugar, una orquidopexia quirúrgica y en segundo lugar la aplicación de tratamientos hormonales adecuados. La corrección de la criptorquidia no garantiza la recuperación total de la fertilidad, ya que existen daños celulares importantes que no siempre dependen del tiempo de evolución de la criptorquidia.

En la presente investigación se encontraron cambios de inmunomarcaje que experimenta la inhibina B en los testículos criptorquídicos extirpados en adolescentes, los cuales presumiblemente están en consonancia con las lesiones tubulares ya descritas en estudios previos de testículos criptorquídicos. En efecto, en el hombre, el estudio de los testículos mal descendidos muestra que la mayoría de túbulos seminíferos que han experimentado crecimiento postpuberal presentan una variable expresión de inhibina B, pero además presentan un moderado y a veces intenso marcaje del RA (30). Contrariamente, los túbulos con células de Sertoli inmaduras o disgenéticas solo se marcaban tenuemente con el anticuerpo anti-inhibina B y además, en estos casos la expresión del RA estaba significativamente disminuida. Los resultados obtenidos en el presente estudio permiten sugerir que existe una correlación directa entre la disminución de la expresión de RA y de la inhibina B en las células de Sertoli, lo cual se relaciona con la gravedad de las

lesiones disgenéticas del testículo criptorquídico (30).

Estos cambios inmunohistoquímicos del RA y de la inhibina B en las células de Sertoli disgenéticas no son hallazgos aislados; antes bien, está demostrado que en la patología congénita testicular, incluida la criptorquidia, las células de Sertoli también cambian el perfil inmunohistoquímico normal, incrementando los filamentos de vimentina y sobretodo de queratinas de bajo peso molecular y aumentando el número de lisosomas secundarios y de cuerpos residuales, positivos inmunohistoquímicamente para la alfa-1 antitripsina y el CD68. Estos cambios cuando son muy manifiestos, provocan un aspecto histológico granular del citoplasma de las células de Sertoli- denominado células de Sertoli granulares-. Los cambios granulares se producen por una acumulación anormal de gran cantidad de lisosomas secundarios; además, estas células presentan alteraciones del citoesqueleto con disminución de filamentos de vimentina y no muestran inmunoreactividad con anticuerpos anti-inhibina B, lo que sugiere que estas células de Sertoli granulares presentan importantes alteraciones funcionales. Por ello, es posible especular que estas lesiones presentes en algunos testículos criptorquídicos constituyen una anomalía primaria e irreversible de la célula de Sertoli que puede contribuir, entre otros varios factores, al desarrollo de infertilidad en los pacientes criptorquídicos (49).

En conclusión la criptorquidia, la disminución de la expresión de Inhibina B y del RA de las células de Sertoli y de Leydig en comparación con el testículo normal, se relaciona con atrofia tubular y lesiones disgenéticas de los tubos seminíferos frecuentemente observadas en estos pacientes con hipoespermatogénesis, derivando en oligozoospermia y azoospermia, lo que se traduce clínicamente infertilidad de grado variable.

Referencias

1. Longquan R, Mohamed S, Mariko O, Chunmei Li, Gen W, Kazuyoshi T. Effects of experimental cryptorchidism on sperm motility and testicular endocrinology in adult male rats. *J. Reprod Dev* 2006, 52: 219- 28. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
2. Hutson JM, Southwell BR, Li R, Lie G, Ismail K, Harisis G, Chen N. The regulation of testicular descent and the effects of cryptorchidism. *Endocr Rev*. 2013;34:725-52. [\[PubMed\]](#)
3. Hughes IA, Acerini CL. Factors controlling testis descent. *Eur J Endocrinol* 2008;159 Suppl 1: S75-82. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
4. Simoni M, Tüttelmann F, Michel C, Böckenfeld Y, Nieschlag E, Gromoll J. Polymorphisms of the luteinizing hormone/chorionic gonadotropin receptor gene: association with maldescended testes and male infertility. *Pharmacogenet Genomics* 2008;18:193-200. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
5. Kolon T, Herndon A, Baker L, Baskin L, Baxter C, Cheng E, Diaz M, Lee P, Seashore C, Tasian G and Barthold J. Evaluation and Treatment of Cryptorchidism: AUA Guideline *J Urol* 2014; Vol. 192, 337-345 [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
6. Gómez-Pérez R. Criptorquidia importancia del diagnóstico y tratamiento precoz. Revisión. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2004; 2: 14-7. [\[Google Scholar\]](#)
7. Abacı A, Çatlı G, Anık A, Böber E. Epidemiology, Classification and Management of Undescended Testes: Does Medication Have Value in its Treatment? *J Clin Res Pediatr Endocrinol*

- 2013;5(2):65-72. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
8. Ferlin A, Zuccarello D, Garolla A, Selice R, Foresta C. Hormonal and genetic control of testicular descent. *Reprod Biomed Online* 2007;15:659-665. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 9. Asklund C, Jørgensen N, Jensen T and Skakkebaek N. Biology and epidemiology of testicular dysgenesis syndrome. *BJU Int* 2004; 93, sup 3:6 – 11. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 10. Dalgaard M, Weinhold N, Edsgaard D, Silver J, Pers T, Nielsen J, Jørgensen N, Juul A, Gerds T, Giwercman A, Giwercman Y, Cohn-Cedermark G, Virtanen H, Toppari J, Daugaard G, Jensen T, Brunak S, Rajpert-De Meyts E, Skakkebaek N, Leffers H, Gupta R. A genome-wide association study of men with symptoms of testicular dysgenesis syndrome and its network biology interpretation. *J Med Genet* 2012;49:58-65. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 11. Gómez-Pérez R, Osuna JA, Arata-Bellabarba G. Surgical vs. untreated cryptorchidism: effects on fertility. *Arch Androl* 2004;50:19-22. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 12. Chirinos J, Gómez R, Osuna J, Arata-Bellabarba G. Frecuencia de criptorquidia y factores asociados en recién nacidos. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2009; 7 (3): 10-15. [\[Google Scholar\]](#)
 13. Hutchison GR, Scott HM, Walker M, McKinnell C, Ferrara D, Mahood IK, Sharpe RM. Sertoli cell development and function in an animal model of testicular dysgenesis syndrome. *Biol Reprod* 2008; 78:352-360. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 14. Guitton N, Touzalin AM, Sharpe RM, Cheng CY, Pinon-Lataillade G, Méritte H, Chenal C, Jégou B. Regulatory influence of germ cells on Sertoli cell function in the pre-pubertal rat after acute irradiation of the testis. *Intern J Androl* 2000;23:332-339. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 15. Nistal M, Paniagua R, Diez-Pardo JA. Histologic classification of undescended testes. *Hum Pathol* 1980;11:666-674. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 16. Nistal M, González-Peramato P, and Serrano A. *Helpful Data for Evaluating an Undescended Testis in Childhood in Clues in the Diagnosis of Non-tumoral Testicular Pathology*. Springer International Publishing AG 2017: 83-92. [\[Google Scholar\]](#)
 17. Nistal M, Paniagua R. Non-neoplastic diseases of the testis. In: Bostwick DG and Cheng L (eds.). *Urologic Surgical Pathology*. Chap 12. Mosby Elsevier Inc. St Louis, 2008:615-755.
 18. Cheng CY, Mruk DD. A local auto-crine axis in the testes that regulates spermatogenesis. *Nat Rev Endocrinol* 2010; 6:380-395. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 19. Kopera IA, Bilinska B, Cheng CY, Mruk DD. Sertoli-germ cell junctions in the testis: a review of recent data. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2010;365:1593-1605. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 20. Pointis G, Gilleron J, Carette D, Segretain D. Physiological and physiopathological aspects of connexins and communicating gap junctions in spermatogenesis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2010; 365:1607-1620. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 21. Asatiani K, Gromoll J, Eckardstein SV, Zitzmann M, Nieschlag E, Simoni M. Distribution and function of FSH receptor genetic variants in normal men. *Andrologia* 2002;34:172-176. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 22. O'Shaughnessy PJ, Monteiro A, Verhoeven G, De Gendt K, Abel MH. Effect of FSH on testicular morphology and spermatogenesis in gonadotrophin-deficient hypogonadal mice lacking androgen receptors. *Reproduction* 2010;139:177-184. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 23. Archambeault DR, Yao HH. Activin A, a product of fetal Leydig cells, is a unique paracrine regulator of Sertoli cell proliferation and fetal testis cord expansion. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:10526-10531. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 24. Ballescá JL, Balasch J, Calafell JM, Alvarez R, Fábregues F, De Osaba MJ, Ascaso C, Vanrell JA. Serum inhibin B determination is predictive of successful testicular sperm extraction in men with nonobstructive azoospermia. *Hum Reprod* 2000;15:1734-1738. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 25. Bhasin S, Krummen LA, Swerdloff RS, Morelos BS, Kim WH, diZerega GS, Ling N, Esch F, Shimasaki S, Toppari J. Stage dependent expression of inhibin alpha and beta-B subunits during the cycle of the rat seminiferous epithelium. *Endocrinology* 1989;124:987-991. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 26. Myers GM, Lambert-Messerlian GM, Sigman M. Inhibin B reference data for fertile and infertile men in Northeast America. *Fertil Steril* 2009;92:1920-1923. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 27. Zhou X. Roles of androgen receptor in male and female reproduction: lessons from global and cell specific androgen receptor knockout (ARKO) mice. *J Androl* 2010. 31(3):235-43. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 28. Suarez-Quian CA, Martínez-García F, Nistal M, Regadera J. Androgen Receptor distribution in adult human testis. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:350-358. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 29. Zhang C, Yeh S, Chen YT, Wu CC, Chuang KH, Lin HY, Wang RS, Chang YJ, Mendis-Handagama C, Hu L, Lardy H, Chang C. Oligozoospermia with normal fertility in male mice lacking the androgen receptor in testis peritubular myoid cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:17718-17723. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 30. Regadera J, Martínez-García F, González-Peramato P, Serrano A, Nistal M, Suarez-Quian C. Androgen receptor expression in Sertoli cells as a function of seminiferous tubule maturation in the human cryptorchid testis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;186:413-421. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 31. Regadera J, Martínez-García F, Paniagua R, Nistal M. Androgen insensitivity syndrome: An immunohistochemical, ultrastructural and morphometric study. *Arch Pathol Lab Med* 1999;123:225-234. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 32. Wang G, Weng CC, Shao SH, Zhou W, De Gendt K, Braun RE, Verhoeven G, Meistrich ML. Androgen receptor in Sertoli cells is not required for testosterone-induced suppression of spermatogenesis, but contributes to Sertoli cell organization in Utp14bjsd mice. *J Androl* 2009;30:338-348. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 33. Zuccarello D, Garolla A, Ferlin A, Menegazzo M, De Toni L, Carraro M, Veronese C, Foresta C. Androgen receptor is expressed in both X- and Y-carrier human spermatozoa. *Fertil Steril* 2009;91:193-200. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 34. Albrecht M, Rämisch R, Köhn FM, Schwarzer JU, Mayerhofer A. Isolation and cultivation of human testicular peritubular cells: a new model for the investigation of fibrotic processes in the human testis and male infertility. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1956-1960. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 35. Cowan G, Childs AJ, Anderson RA, Saunders PT. Establishment of long-term monolayer cultures of somatic cells from human fetal testes and expansion of peritubular myoid cells in the presence of androgen. *Reproduction* 2010;139:749-757. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 36. Welsh M, Saunders PT, Atanassova N, Sharpe RM, Smith LB. Androgen action

- via testicular peritubular myoid cells is essential for male fertility. *FASEB J* 2009;23:4218-4230. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
37. Verhoeven G, Willems A, Denolet E, Swinnen JV, De Gendt K. Androgens and spermatogenesis: lessons from transgenic mouse models. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2010;365:1537-1556. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
38. Chemes HE, Rey RA, Nistal M, Regadera J, Musse M, González-Peramato P, Serrano A. Physiological androgen insensitivity of the fetal, neonatal, and early infantile testis is explained by the ontogeny of the androgen receptor expression in Sertoli Cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4408-4412. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
39. Sharpe RM, McKinnell C, Kivlin C, Fisher JS. Proliferation and functional maturation of Sertoli cells, and their relevance to disorders of testis function in adulthood. *Reproduction* 2003;125:769-784. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
40. Goulis DG, Polychronou P, Mikos T, Grimbizis G, Gerou S, Pavlidou V, Papanikolaou A, Tarlatzis BC, Bontis IN, Papadimas I. Serum inhibin-B and follicle stimulating hormone as predictors of the presence of sperm in testicular fine needle aspirate in men with azoospermia. *Hormones (Athens)* 2008;7:140-147. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
41. Tsigkou A, Luisi S, Reis FM, Petraglia F. Inhibins as diagnostic markers in human reproduction. *Adv Clin Chem* 2008;45:1-29. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
42. Tunc L, Kirac M, Gurocak S, Yucel A, Kupeli B, Alkibay T, Bozkirli I. Can serum inhibin B and FSH levels, testicular histology and volume predict the outcome of testicular sperm extraction in patients with non-obstructive azoospermia? *Int Urol Nephrol* 2006;38:629-635. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
43. Nagata Y, Fujita K, Banzai J, Kojima Y, Kasima K, Suzuki M, Tanaka K. Seminal plasma inhibin-B level is a useful predictor of the success of conventional testicular sperm extraction in patients with nonobstructive azoospermia. *J Obstet Gynaecol Res* 2005;31:384-388. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
44. Adamopoulos DA, Koukhou EG. Value of FSH and inhibin-B measurements in the diagnosis of azoospermia a clinician's overview. *Int J Androl.* 2010;33:e109-113. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
45. Andersson AM, Skakkebaek NE. Serum inhibin B levels during male childhood and puberty. *Mol Cell Endocrinol* 2001;180: 103-107. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
46. Tsigkou A, Luisi S, Reis FM, Petraglia F. Inhibins as diagnostic markers in human reproduction. *Adv Clin Chem* 2008;45:1-29. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
47. Guzik DS, Overstreet JW, Factor-Litvak P, Brazil CK, Nakajima ST, Couti-faris C, Carson SA, Cisneros P, Stein-kampf MP, Hill JA, Xu D, Vogel DL; National Cooperative Reproductive Medicine Network. Sperm morphology, motility, and concentration in fertile and infertile men. *N Engl J Med* 2001;345:1388-1393. [\[PubMed\]](#)
48. Józsa T, Dienes B, Telek A, Hargitai Z, Pór A, Kiss C. Differential expression of androgen and estrogen receptor of appendix testis in patients with descended and undescended testes. *Int J Urol* 2008;15:171-174. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
49. Nistal M, Regadera J, Winitzky P, Tejerina E, Cheme H. Granular changes in Sertoli cells in children and pubertal patients. *Fertil Steril* 2005;83:1489-1499. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

Como citar este artículo: Gómez-Pérez R, Montañez C, González-Peramato MP, Osuna JA, Regadera J, Baldonado R, Nistal M. Inhibina B y receptor de andrógenos en testículos criptorquídicos pre y post-puberales. *Avan Biomed* 2019; 8: 1-11.



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución -No Comercial -Compartir Igual 3.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista son completamente gratuitos.

Pulsos o megadosis de esteroides: ¿cuándo están indicados? (Pulses or megadosis of steroids: when are they indicated?)

Jorge Luis Velez¹ ✉, Fernando Martinez A. MD²

¹ Facultad de Ciencias Médicas, Servicio de Medicina Crítica – Hospital Pablo Arturo Suárez Quito – Ecuador.

² Medicina Crítica – Pontificia, Universidad Católica del Ecuador Quito – Ecuador.

Recibido: 5 de Mayo del 2019.

Aceptado: 2 de Octubre del 2019.

Publicado online: 30 de Octubre del 2019.

[REVISIÓN]

PII: S2477-9369(19)0802-R

Resumen (español)

Cada vez es más frecuente el ingreso de pacientes a las unidades de cuidado intensivo con enfermedades reumatológicas y autoinmunes descompensadas y con compromiso vital inminente. Además de soportar los fallos orgánicos que amenazan la vida de éstos pacientes, se debe procurar controlar y frenar la catástrofe orgánica establecida, para ello los esteroides son fármacos de primera línea, solos o en conjunto con otros medicamentos inmunomoduladores/inmunosupresores. Sin embargo, ¿cuándo recurrir a los esteroides a dosis convencionales por vía oral/intravenosa o cuándo administrar pulsos (megadosis)? En ésta revisión trataremos de contestar ésta pregunta con la mejor evidencia disponible y entregar una herramienta que permita la toma de decisiones a los médicos que atienden a éstos pacientes.

Palabras clave (español)

Esteroides, reumatología, vasculitis.

Fuente: DECS-BIREME

Abstract (english)

Increasingly, patients with decompensated rheumatologic and autoimmune diseases and with imminent vital commitment to intensive care units are more frequent, in addition to supporting the organic failures that threaten the lives of these patients, care must be taken to control and stop the catastrophe established organic, for this the steroids are first-line drugs, alone, or in conjunction with other immunomodulatory / immunosuppressive drugs. However, when resorting to steroids at conventional doses orally / intravenously or when administering pulses (megadoses)? In this review, we will try to answer this question with the best available evidence and try to deliver a decision-making tool for the physicians who care for these patients

Keywords (english)

Steroids, rheumatology, vasculitis.

Source: MeSH-NLH

Contexto Histórico

En 1929, Hench observó que los pacientes con artritis reumatoidea (AR) que simultáneamente sufrían "hepatitis", o resultaban embarazadas, tenían gran mejoría de las manifestaciones inflamatorias de la AR, esto atribuible a la producción de un "compuesto X" durante estas situaciones. En 1930 se aislaron seis compuestos cristalinos adrenocorticales: A, B, C, D, E y F. El E era el más promisorio. En la Clínica Mayo en 1948 se sintetizó el compuesto E o cortisona y se utilizó por primera vez para el tratamiento de la AR, sin embargo, hubo al poco tiempo decepción dados sus innumerables efectos secundarios. En 1950, Hench, Kendall, Slocumb y Polley recibieron el premio Nobel de Medicina por este magno descubrimiento.

De lo narrado en adelante, los glucocorticoides han sido un pilar farmacológico y tal vez una panacea médica, dada su indudable utilidad en enfermedades autoinmunes y otras, por ejemplo, en el manejo de la insuficiencia suprarrenal del enfermo crítico (antes insuficiencia suprarrenal relativa), su vía de administración va desde la oral hasta la intravenosa en infusión continua o dosis de carga (pulsos).

En este trabajo nos enfocaremos en el uso de pulsos, estrategia iniciada de forma paralela al nacimiento de los trasplantes renales en la década de los 60 del siglo pasado, en donde, estas megadosis fueron usadas para tratar los rechazos y ahora su indicación son los trastornos autoinmunes considerados emergencias reumatológicas.

Introducción

En el contexto de las enfermedades autoinmunes existen situaciones críticas que requieren tratamiento urgente y agresivo. Este escenario se reserva para situaciones agudas que comprometen la vida del individuo o la función de algún órgano, por ejemplo, la hemorragia pulmonar de origen autoinmune, la glomerulonefritis rápidamente progresiva o la anemia hemolítica autoinmune grave en pacientes con lupus eritematoso o vasculitis sistémica.

Los glucocorticoides son fármacos relevantes con propiedades antiinflamatorias e inmunosupresoras. Dichas propiedades son atribuidas a tres efectos distintos: genómicos, no genómicos específicos y no genómicos inespecíficos (1).

Los mecanismos genómicos son los más estudiados y mejor entendidos. Al ser sustancias lipofílicas, atraviesan fácilmente la membrana celular y se unen a receptores citosólicos, éste complejo glucocorticoide-receptor es traslocado al núcleo y se une a sitios específicos de ADN donde se inicia o inhibe la transcripción de genes; de esta manera ocurre la síntesis de proteínas (1).

Los efectos no genómicos no son genéticos, se observan segundos después de la administración de grandes dosis de glucocorticoides (pulsos) (2). Los pulsos de metilprednisolona actúan inhibiendo el ingreso de calcio y sodio a través de la membrana celular (2); así interfieren con la activación de los linfocitos. Tradicionalmente se han utilizado dosis de 40 mg/m²/día (1 mg/Kg/día) de prednisona o 30 mg/kg/dosis de metilprednisolona en niños, o dosis "estandarizadas" máximo de 1 gramo, conocidas como "pulsos de metilprednisolona" (3-4); gracias a ello, conocemos de sus propiedades inmunosupresoras.

Las dosis elevadas de esteroides por vía endovenosa difieren de las dosis orales en calidad y en cantidad. Los máximos efectos de supresión de los linfocitos en cultivos mixtos se alcanzan con concentraciones de 1 a 10 mg/mL de metilprednisolona; a las dos horas de administrar 1 gramo de metilprednisolona en el adulto (5).

Mecanismos de acción

Los efectos clínicos inmunosupresores observados cuando se administran dosis altas de glucocorticoides por vía intravenosa ocurren demasiado rápido para ser explicados solamente por el mecanismo de acción clásico (genómico). La evidencia sugiere que los altos niveles in vivo de esteroides obtenido por terapia de pulsos tienen efectos farmacológicos cualitativamente diferentes que los producidos en dosis más bajas. Dosis altas de inhiben la acción del factor de transcripción nuclear kappa Beta (transrepresión) sólo por las concentraciones obtenidas dentro de la célula por las dosis más altas orales o intravenosas (6).

Se han postulado 3 efectos de los glucocorticoides en las células resultantes de diferentes concentraciones: (a) bajas concentraciones median los efectos vía genómica; (b) concentraciones medias se unen también a receptores de la superficie celular que activan la transmisión de señal de membrana para eventos intracelulares genómicos y no

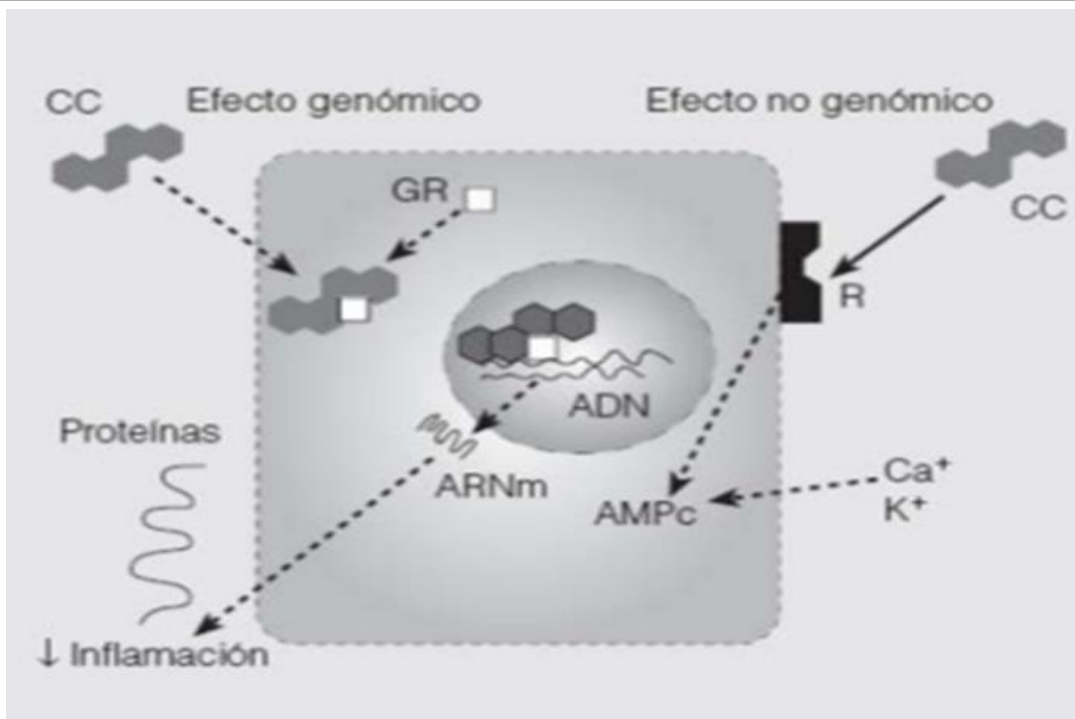


Figura 1. Esquema de los mecanismos genómicos y no genómicos de los esteroides, notese la ubicación del receptor intracelular para el mecanismo genómico y el receptor superficial para el mecanismo no genómico. (Modificado de Oscanoa T. <https://es.slideshare.net/DiegoAraya2/farmaco-42-broncodilatadores-dr-oscanao-2012a>)

genómicos; y (c) concentraciones muy altas se disuelven en la membrana de la célula dando como resultado una mayor estabilidad de la membrana y una función celular no genómica reducida (6).

Una sola dosis alta de glucocorticoides tiene un fuerte efecto debido a la saturación del 100% de los receptores citosólicos; sin embargo, el efecto duraría sólo por un corto período de tiempo porque la ocupación del receptor vuelve rápidamente al valor original a menos que se administre una nueva dosis (7); por lo tanto, una sola dosis alta es poco probable que tenga un efecto sostenido.

En general, parece que los efectos de los pulsos incluyen la regulación a la baja de la activación de la respuesta inmune y de la producción de citoquinas proinflamatorias, llevando a la expresión reducida de moléculas de adhesión (ICAM – VCAM) y movimiento reducido de neutrófilos a los sitios de inflamación. Estos efectos son cualitativamente similares a aquellos vistos con terapia anti-factor de necrosis tumoral-alfa (anti TNF alfa) (8).

A continuación detallamos el mecanismo de acción tanto genómico como no genómico de los esteroides (Figura 1).

Acciones genómicas de los glucocorticoides

Las acciones genómicas clásicas de los glucocorticoides están mediadas por el receptor intracelular de glucocorticoides (GR). En ausencia de hormonas, el GR reside predominantemente en el citoplasma de las células como parte de un gran complejo de múltiples proteínas que incluye proteínas chaperonas (hsp90, hsp70 y p23) e inmunofilinas (FKBP51 y FKBP52) (9). El complejo de múltiples proteínas mantiene el GR en una conformación que favorece la unión de ligandos de alta afinidad (10). Al unirse al ligando, el GR experimenta un cambio conformacional, lo que resulta en la disociación del complejo multiproteico. Esto conduce a una reorganización estructural del GR que expone las 2 señales de localización nuclear, y el GR unido al ligando se transloca rápidamente en el núcleo a través de los poros nucleares. Una vez dentro del núcleo, el GR se une directamente a los elementos de respuesta a glucocorticoides (GRE) y estimula la expresión del gen objetivo.

La expresión génica inducida por glucocorticoides es con frecuencia específica del tipo de célula y solo una pequeña proporción de genes se activan comúnmente entre diferentes tejidos (11). Se

ha demostrado que la activación del gen diana específico del tejido por los glucocorticoides depende de la accesibilidad al sitio de unión al GR, que a su vez está determinado por la metilación del ADN y las estructuras de cromatina de orden superior, como los bucles de cromatina de largo alcance. Por lo tanto, la activación del gen objetivo puede determinarse por el paso de cromatina específica, que influye en la unión de los GR a los elementos de ADN afines (12-13).

Este complejo inhibe la expresión de genes involucrados en la respuesta inflamatoria, reduce las moléculas de adhesión intracelular, e interfiere con la función de los leucocitos, fibroblastos, células endoteliales, etc, pero también estimula la expresión de genes relacionados con los efectos adversos de los glucocorticoides (14-15). Estudios sugieren que este efecto puede estar potencialmente saturado, ya que no hay evidencia de un aumento notorio de la modulación de la transcripción génica con dosis superiores a 30 mg de prednisona o equivalente. El efecto de esta vía requiere al menos 30 minutos para comenzar, y al menos 4-6 horas para alcanzar el efecto completo. Es importante resaltar que el efecto mencionado puede desencadenarse con dosis inferiores a 30 mg de prednisona o similar (9). Una singularidad de este camino es que el receptor citoplasmático se expresa en todas las células del cuerpo lo que explica la variedad de efectos adversos de los glucocorticoides que afectan a casi todos los tejidos y sistemas (14-15).

Acciones no genómicas de los glucocorticoides

Las acciones rápidas o no genómicas están mediadas por interacciones fisicoquímicas con el GR citosólico o el GR unido a membrana, no requieren síntesis de proteínas, y se producen en cuestión de segundos a minutos desde la activación del GR (16). Creciente evidencia sugiere que las funciones rápidas no genómicas del GR utilizan la actividad de varias quinasas, como la fosfoinositida 3-quinasa, AKT y las proteínas quinasas activadas por mitógeno (MAPK) (17). La unión de glucocorticoides al GR no solo activa el receptor, sino que también libera proteínas accesorias que participan en cascadas de señalización secundarias. Por ejemplo, cuando se libera del complejo inactivo de la proteína del GR, c-Src activa las cascadas de señalización que inhiben la actividad de la

fosfolipasa A2, fosforila la anexina 1 y perjudica la liberación de ácido araquidónico (18-19). En los timocitos, el GR activado se transloca a mitocondrias y regula la apoptosis (20). Además se ha informado que el GR se localiza en caveolas (invaginaciones de la membrana plasmática) y la activación mediada por glucocorticoides de este GR asociado a la membrana regula la comunicación intercelular de la unión gap y la proliferación de células progenitoras neurales (21-22). Por lo tanto, la señalización rápida no genómica del GR agrega mayor complejidad y diversidad a las acciones biológicas dependientes de glucocorticoides.

Se cree que la vía no genómica se activa por dosis mayores de 100 mg de prednisona o su equivalente. El inicio del efecto es más rápido (segundos a minutos). Esta vía es especialmente sensible a metilprednisolona (MTP) y dexametasona (DXM), que tienen un efecto antiinflamatorio hasta cinco veces más poderoso que a través de la vía genómica para los mismos compuestos. Esta respalda el uso de estos medicamentos en forma de administración de pulso, lo que significa el uso de dosis altas por cortos períodos de tiempo, particularmente para episodios severos o resistentes de enfermedades autoinmunes (23-24).

Pulsos de glucocorticoides en el paciente crítico

Las dosis altas de corticoides intravenosos han llegado a ser utilizados en una variedad de condiciones. Un estudio Latinoamericano de cohorte retrospectivo multicéntrico que incluyó 164 pacientes que recibieron pulsos de metilprednisolona en tres hospitales diferentes en Uruguay observó que las indicaciones más frecuentes fueron las neuroinmunes y autoinmunes sistémicas (25) (Tabla 1)

La dosis media para lograr una respuesta completa fue de 3.2 g (DE: 1.5); la dosis media en aquellos pacientes con efectos adversos fue de 3.4 g (DE 1.5) y la dosis mediana para aquellos que no experimentaron efectos adversos fue de 3.3 g (DE: 1.3) ($p > 0.05$). Los efectos adversos más frecuentes fueron infecciosos (22/164, 13.4%). Se encontró que los diabéticos tienen la mayor incidencia de efectos adversos (13/16, 81%) en comparación con los no diabéticos, $p < 0.05$ (25).

Tabla 1. . Indicaciones más frecuentes de pulsos de esteroides. Modificado de Danza A y cols (25).

INDICACIÓN	NÚMERO DE PACIENTES (n: 164)	PORCENTAJE %
Enfermedades neuroinmunes	92	56.1
Enfermedades autoinmunes sistémicas	29	17.5
Enfermedades hematológicas	15	9.1
Enfermedades nefrológicas	12	7.3
Otras indicaciones	16	9,9

La administración de pulsos de glucocorticoides se reserva para la enfermedad activa con compromiso vital, el fallo de otras terapéuticas y la reactivación de la enfermedad tratada con corticoides orales, indicaciones que se discuten a continuación.

Hemorragia alveolar difusa

Históricamente, se ha sugerido que los corticoides en dosis altas son la terapia principal para la Hemorragia Alveolar Difusa (HAD) para neutralizar el insulto inflamatorio que se considera una causa subyacente de la hemorragia (26), las estrategias de tratamiento varían ampliamente y el beneficio de las dosis altas de corticoides en pacientes con HAD críticamente enfermos sigue sin definirse (26-27). Metcalf y colaboradores (28), por primera vez informaron retrospectivamente varias dosis de esteroides y sus resultados en HAD (n= 63), y encontraron una mejor supervivencia en pacientes que recibieron >30 mg/día de metilprednisolona en comparación con ningún esteroide. Otro estudio de Rathi y colaboradores (29), estudiaron retrospectivamente a 37 pacientes con HAD con dosis variables de esteroides, pero a la inversa no encontraron diferencias significativas en la supervivencia entre los grupos de dosificación de esteroides.

Anemia hemolítica autoinmune

Los mecanismos fisiopatológicos de la anemia hemolítica autoinmune (AHA) incluyen una serie de pasos complejos que implican múltiples interacciones inmunológicas. Los corticoesteroides continúan siendo la primera línea de tratamiento contra anemia hemolítica autoinmune primaria por anticuerpos

calientes; aunque su uso se basa en la experiencia más que en estudios clínicos sólidos. De hecho, existe poca información publicada sobre su efectividad (4-5). Por lo general se prescribe prednisona, a dosis inicial de 1.0-1.5 mg/kg/día de una a tres semanas hasta alcanzar concentraciones de hemoglobina superiores a 10 g/dL, en caso de cumplimiento deficiente de la administración oral, se utiliza metilprednisolona intravenosa (0,8-1,6 mg / kg / día); en casos graves, se puede indicar una dosis inicial más alta, es decir, metilprednisolona intravenosa 1–2 mg / kg cada 6–8 horas durante 1–3 días (4-27). La terapia con dosis de corticosteroides para la AHA se ha descrito esencialmente como informes de casos (28). Se espera que la terapia de primera línea con corticosteroides proporcione una respuesta en 70 a 85% de los pacientes; sin embargo, sólo 1 de cada 3 casos permanece en remisión a largo plazo una vez que se suspende el medicamento, otro 50% requiere dosis de mantenimiento y aproximadamente 20-30% necesita terapias adicionales de segunda línea. No se sabe cuántos pacientes adultos se curan sólo con esteroides, pero se estima que esto ocurre en menos del 20%.

Vasculitis.

Los pulsos de metilprednisolona en dosis altas fueron uno de los principales tratamientos para las vasculitis (AAV) asociadas a autoanticuerpos citoplasmáticos anti-neutrófilos (ANCA) (30). La justificación de pulsos de metilprednisolona se relacionó con sus rápidos efectos antiinflamatorios y contribuir a una rápida reducción de las células plasmáticas productoras de ANCA (30). El único estudio aleatorio de pulsos de metilprednisolona (1000 mg por pulso por 3 pulsos) fue en el contexto del ensayo MEPEX, donde se comparó con la

plasmaféresis como terapia complementaria a los corticosteroides orales y la ciclofosfamida oral (31). En ese ensayo, los pulsos de metilprednisolona fueron menos eficaces que la plasmaféresis para preservar la función renal. En otro estudio retrospectivo, cuyo objetivo fue analizar los efectos de las dosis altas de pulsos de metilprednisolona en pacientes chinos con AAV con lesión renal grave, así como conocer los factores que pueden afectar los efectos de los pulsos de metilprednisolona. Los resultados mostraron que la terapia con metilprednisolona intravenosa de 500 mg/d durante 3 días podría mejorar el resultado a largo plazo, en términos de independencia de diálisis en una mediana de seguimiento de 31 meses en estos pacientes. Además, no hubo diferencia en la mortalidad ($p=0.056$) y eventos adversos entre grupos (32).

Lupus eritematoso sistémico.

El Lupus Eritematoso Sistémico es la enfermedad autoinmune humana prototípica, es un caleidoscopio de autorreactividades, con indicaciones claras tanto de una base genética como ambiental. De hecho, es una enfermedad que puede manifestarse en prácticamente todos los tejidos y órganos. Una de las principales causas de morbimortalidad en el lupus sigue siendo la nefritis por lupus y ha habido un esfuerzo y estímulo significativos para comprender la patogénesis, la clasificación histológica renal y el uso de protocolos terapéuticos para inducir y mantener la remisión de la nefritis lúpica. Los pulsos de metilprednisolona siguen siendo el protocolo estándar para el tratamiento de la nefritis lúpica durante décadas sólo o administrados en conjunto con otros inmunosupresores como el micofenolato mofetilo o azatioprina (utilizados para el control de la nefritis lúpica en estadios avanzados III-IV). La posibilidad de administrar corticosteroides en dosis altas por vía intravenosa se desarrolló bajo la evidencia de prevenir la insuficiencia renal en pacientes con rechazo de aloinjerto (5). Esto condujo a un estudio en el que los pulsos de metilprednisolona intravenosa (30 mg / kg de peso corporal / día, no superior a 1 g / día) se administró a siete pacientes con nefritis lúpica en un esfuerzo por abrogar el deterioro agudo de la función renal (31). En cuanto a la eficacia en pacientes con nefritis lúpica, administrar pulsos de metilprednisolona (31), puede mejorar el pronóstico a largo plazo, sin mayor incidencia de efectos adversos. Las dosis de metilprednisolona que deben utilizarse, no están definidas, datos recientes sugieren que dosis inferiores

a 1.000 mg/día son igual de efectivas en brotes graves de lupus con una menor frecuencia de infecciones asociadas (34).

A continuación presentamos una tabla con diversas situaciones clínicas que tienen indicación de uso de pulsos de esteroides. (Tabla 2).

¿Qué dosis se recomienda basada en la evidencia?

Hasta el momento no existe un consenso claro con respecto a las dosis y tiempo de administración de los glucocorticoides (31). No hay ningún estudio concluyente que compare diferentes dosis de glucocorticoides y menos en la variedad de patologías utilizadas. Hallazgos no tan recientes sugieren que 30 mg por día de prednisona proporciona beneficios terapéuticos similares a los del plan clásico de 1 mg / kg / día, con menos efectos adversos (40). Existen dudas similares con respecto al uso de metilprednisolona (MTP); la dosis en la cual la relación riesgo-beneficio es óptima aún se desconoce (40-41). Las recomendaciones y guías sugieren planes de MTP que varía de 125-250 mg / día durante 3 días, hasta 5 g a una tasa de 1 g por día. Por otro lado, hay informes que sugieren que la administración de pulsos MTP de más de 1.5 g podría ser igualmente eficaz pero con mayor riesgo de infecciones, incluso infecciones graves (41-42). Además los tres pulsos, más que tener un sustento científico coherente, podría basarse en el simbolismo de "totalidad". Lo cierto es que la experiencia clínica muestra en forma reiterada que no hay base para usar un número determinado de pulsos (43).

Por lo tanto, la dosis de 1 mg / kg / día de prednisona, así como pulsos MTP de 1 g por día durante 3-5 días son básicamente empíricos, sin ninguna base de evidencia sólida hasta el momento, pero con uso difundido a nivel global.

Antes de la administración de altas dosis de esteroides se debería solicitar una analítica inicial con determinación de glicemia, perfil lipídico y hepático, niveles de creatinfosfocinasa (CPK), hormonas tiroideas y un hemograma completo.

Tabla 2. Indicaciones para el tratamiento con pulsos de corticoides.

Sistema	Indicación frecuente	Indicación poco frecuente
Enfermedades musculoesqueléticas	Artritis Reumatoide. Artritis reumatoide juvenil (1).	Artritis psoriásica. Espondilitis anquilosante (1)
Enfermedades vasculares del colágeno.-	Lupus eritematoso sistémico. Dermatomiositis sistémica (polimiositis) (33). Formas severas de vasculitis (32)	Esclerosis sistémica. Enfermedad de Kawasaki. Púrpura de Schönlein de Henoch (30)
Enfermedades renales	Síndrome nefrótico esteroide resistente. Nefritis lúpica. Glomerulonefritis crescentica. Vasculitis con nefritis activa. Rechazo agudo de aloinjerto (6-32)	Síndrome nefrótico esteroide sensible.
Enfermedades dermatológicas	Pénfigo vulgaris. Dermatitis bullosa herpetiforme. Psoriasis severa. Alopecia total (35)	Síndrome de Stevens-Johnson severo. Pioderma gangrenoso. Vitiligo con enfermedad rápidamente progresiva. Dermatitis exfoliativa (35)
Enfermedades oftalmológicas	Neuritis óptica. Uveítis en la esclerosis múltiple. Rechazo de aloinjerto corneal (36)	Neuropatía óptica traumática. enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada. Uveítis del segmento posterior en la enfermedad de Behçet (30)
Trastornos hematológicos	Anemia hemolítica adquirida (autoinmune). Púrpura trombocitopénica idiopática (4-27)	Anemia aplásica adquirida (4-27)
Enfermedades neurológicas	Encefalomielitis aguda diseminada. Exacerbaciones agudas de la esclerosis múltiple (37).	Miastenia gravis.
Enfermedades pulmonares	Hemorragia alveolar difusa (26)	
Enfermedades gastrointestinales.	Rechazo celular hepático agudo (38)	Colitis ulcerativa grave (35)
Enfermedades neoplásicas		Manejo paliativo de la leucemia aguda. Linfoma no Hodgkin (39)

Conclusión

El uso de pulsos de esteroides es una medida farmacológica efectiva, rápida y que es capaz de

controlar emergencias reumatológicas que comprometen la vida del paciente, su mecanismo no genómico definitivamente es quién determina éste comportamiento, pero también no está exento de efectos secundarios graves como: la miopatía, la

intolerancia a la glucosa, los trastornos psiquiátricos y el aumento de la susceptibilidad a las infecciones. En ésta revisión se ha tratado de esclarecer en que situaciones deben ser indicados, sin embargo queda

claro que su uso debe ser determinado por el criterio clínico del médico, después de un análisis riesgo – beneficio.

Referencias

- Buttgereit F, Brand MD, Burmester GR. Equivalent doses and relative drug potencies for non-genomic glucocorticoid effects: A novel glucocorticoid hierarchy. *Biochem Pharmacol.* 1999;58: 363-8. [[Google Scholar](#)]
- Buttgereit F, Wehling M, Burmester GR. A new hypothesis of modular glucocorticoid actions: Steroid treatment of rheumatic diseases revisited. *Arthritis Rheum.* 1998; 41: 757-61. [[Google Scholar](#)]
- Buttgereit F, Da Silva JPA, Boers M, et al. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: Current questions and tentative answers in rheumatology. *Ann Rheum Dis.* 2002;61: 718-22. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Barrios V., Cortés J., McLean, K. Anemia Hemolítica por Anticuerpos Calientes: Reporte de Caso. *Revista Médico Científica.* 2010. 19 : 85-91. [[Google Scholar](#)]
- Hirschberg H, Pfeffer P, Hirschberg T, Randazzo B. Effects of methylprednisolone on the in vitro generation of human secondary cytotoxic lymphocytes. *Transplantation.* 1980; 29: 413-7. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Stahn C, Löwenberg M, Hommes DW, Buttgereit F. Molecular mechanisms of glucocorticoid action and selective glucocorticoid receptor agonists. *Mol Cell Endocrinol.* 2007;275(1-2): 71-8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Longui CA. Glucocorticoid therapy: minimizing side effects. *J Pediatr (Rio J).* 2007; 83(5 Suppl): S163-77. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Dietrich D, Gabay C. IL-36 has proinflammatory effects in skin but not in joints. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;10: 639-40. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Grad I, Picard D. The glucocorticoid responses are shaped by molecular chaperones. *Mol Cell Endocrinol.* 2007; 275:2–12. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Pratt WB, Toft DO. Steroid receptor interactions with heat shock protein and immunophilin chaperones. *Endocr Rev.* 1997; 18:306–60. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Lamberts SW, Huizenga AT, de Lange P, de Jong FH, Koper JW. Clinical aspects of glucocorticoid sensitivity. *Steroids.* 1996; 61: 157–60. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- John S, Sabo PJ, Thurman RE, Sung MH, Biddie SC, Johnson TA, Hager GL, Stamatoyannopoulos JA. Chromatin accessibility pre-determines glucocorticoid receptor binding patterns. *Nat Genet.* 2011; 43: 264–8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Reddy TE, Gertz J, Crawford GE, Garabedian MJ, Myers RM. The hypersensitive glucocorticoid response specifically regulates period 1 and expression of circadian genes. *Mol Cell Biol.* 2012; 32:3756–67. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids– new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med* 2005; 353: 1711–1723. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Buttgereit F, Straub RH, Wheling M, Burmester GR. Glucocorticoids in the treatment of rheumatic diseases: An update on the mechanisms of action. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3408–3417. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Groeneweg FL, Karst H, de Kloet ER, Joels M. Mineralocorticoid and glucocorticoid receptors at the neuronal membrane, regulators of nongenomic corticosteroid signaling. *Mol Cell Endocrinol.* 2012; 350:299–309. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Samarasinghe RA, Wittchell SF, DeFranco DB. Cooperativity and complementarity: synergies in non-classical and classical glucocorticoid signaling. *Cell Cycle.* 2012; 11:2819–27. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Croxtall JD, Choudhury Q, Flower RJ. Glucocorticoids act within minutes to inhibit recruitment of signaling factors to activated EGF receptors through a receptor-dependent, transcription independent mechanism. *Br J Pharmacol.* 2000; 130:289–98. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Solito E, Mulla A, Morris JF, Christian HC, Flower RJ, Buckingham JC. Dexamethasone induces rapid serine-phosphorylation and membrane translocation of annexin 1 in a human folliculostellate cell line via a novel nongenomic mechanism involving the glucocorticoid receptor, protein kinase C, phosphatidylinositol 3-kinase, and mitogen-activated protein kinase. *Endocrinology.* 2003; 144:1164–74. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Boldizar F, Talaber G, Szabo M, Bartis D, Palinkas L, Nemeth P, Berki T. Emerging pathways of non-genomic glucocorticoid (GC) signalling in T cells. *Immunobiology.* 2010; 215: 521–526. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Matthews L, Berry A, Ohanian V, Ohanian J, Garside H, Ray D. Caveolin mediates rapid glucocorticoid effects and couples glucocorticoid action to the antiproliferative program. *Mol Endocrinol.* 2008; 22:1320–30. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Samarasinghe RA, Di Maio R, Volonte D, Galbiati F, Lewis M, Romero G, DeFranco DB. Nongenomic glucocorticoid receptor action regulates gap junction intercellular communication and neural progenitor cell proliferation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011; 108:16657–62. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Lipworth BJ. Therapeutic implications of non-genomic glucocorticoid activity. *Lancet* 2000; 356: 87–89. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Matteson EL, Buttgereit F, Dejaco C, Dasgupta B. Glucocorticoids for management of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2016; 42: 75–90. [[Google Scholar](#)]
- Danza A, Borgia I, Narváez JI, et al. Intravenous pulses of methylprednisolone to treat flares of immune-mediated diseases: how much, how long? *Lupus.* 2018;27(7):1177-1184. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Buendía-Roldán I, Navarro C, Rojas-Serrano J. Hemorragia alveolar difusa: causas y desenlaces en un instituto de tercer nivel. *Reumatol Clin.* 2010;6(4):196-198. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- García SM, Svarch E, Bales ED. Aplasia medular. Actualización. *Rev Cuba Hematol Inmunol y Hemoter.* 1999;15(2):79-90. [[Google Scholar](#)]
- Metcalf, J. P., Rennard, S. I., Reed, E. C., Haire, W. D., Sisson, J. H., Walter, T., & Robbins, R. A. Corticosteroids as

- adjunctive therapy for diffuse alveolar hemorrhage associated with bone marrow transplantation. *Am J Med*. 1994; 96(4), 327–334. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
29. Rathj, N. K., Tanner, A. R., Dinh, A., Dong, W., Feng, L., Ensor, J., ... Nates, J. L. . Low-, medium- and high-dose steroids with or without aminocaproic acid in adult hematopoietic SCT patients with diffuse alveolar hemorrhage. *Bone Marrow Transplant*, 2014, 50(3), 420–426. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
30. Rúa-Figueroa Fernández de Larrinoa I, Erausquin Arruabarrena C. Tratamiento de las vasculitis sistémicas asociadas a ANCA. *Reumatol Clin*. 2010;6(3):161-172. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
31. Illei GG, Iii HAA, Crane M, Collins L, Gourley MF, Yarboro CH. Combination Therapy with Pulse Cyclophosphamide plus Pulse Methylprednisolone Improves Long-Term Renal Outcome without. *Ann Intern Med*. 2001; 135: 248-57. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
32. Ma Y, Han F, Chen L, et al. The impact of intravenous methylprednisolone pulses on renal survival in anti-neutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis with severe renal injury patients: A retrospective study. *BMC Nephrol*. 2017;18: 1-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
33. Van de Vlekkert J, Hoogendijk JE, de Haan RJ, et al. Oral dexamethasone pulse therapy versus daily prednisolone in sub-acute onset myositis, a randomised clinical trial. *Neuromuscul Disord*. 2010; 20:382-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
34. Calvo-Alén J, Silva-Fernández L, Úcar-Angulo E, et al. Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en el lupus eritematoso sistémico. *Reumatol Clin*. 2013;9: 281-96. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
35. Gans L, Kligman E. Re-emergence of topical retinol in dermatology. *J Dermatolog Treat*. 2002;11: 47-52. [\[Google Scholar\]](#)
36. Philip R, Saran S, Gutch M, Agroyia P, Tyagi R, Gupta K. Pulse dexamethasone therapy versus pulse methylprednisolone therapy for treatment of Graves's ophthalmopathy. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013; 17: 157. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
37. Ciccone A, Beretta S, Brusaferrri F, Galea I, Protti A, Spreafico C. Corticosteroids for the long-term treatment in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; 23. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
38. Sgourakis G, Radtke A, Fouzas I, et al. Corticosteroid-free immunosuppression in liver transplantation: A meta-analysis and meta-regression of outcomes. *Transpl Int*. 2009; 22: 892-905. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
39. Barton S, Hawkes EA, Cunningham D, et al. Rituximab, gemcitabine, cisplatin and methylprednisolone (R-GEM-P) is an effective regimen in relapsed diffuse large B-cell lymphoma. *Eur J Haematol*. 2015; 94: 219-226. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
40. Franchin G, Diamond B. Pulse steroids: How much is enough? *Autoimmun Rev* 2006; 5: 111–3. [\[PubMed\]](#)
41. Badsha H, Edwards CJ. Intravenous pulses of methylprednisolone for systemic lupus erythematosus. *Sem Arthritis Rheum* 2003; 32: 370–7. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
42. Badsha H, Kong KO, Lian TY, Chan SP, Edwards CJ, Chng HH. Low-dose pulse methylprednisolone for systemic lupus erythematosus flares is efficacious and has decreased risk of infectious complications. *Lupus* 2002; 11: 508–13. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
43. Hernández-Bautista, Victor; Yamazaki-Nakashimada, Marco Antonio ¿Por qué tres pulsos de metilprednisolona? *Acta Pediátrica de México*. 2005; 26: 297-8. [\[GoogleScholar\]](#)

Como citar este artículo: Velez JL, Martínez F. Pulsos o megadosis de esteroides: ¿cuándo están indicados? *Avan Biomed* 2019; 8: 12-20.



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución -No Comercial -Compartir Igual 3.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista son completamente gratuitos.

Fenotipo hipermucoviscoso de *Klebsiella pneumoniae* hipervirulenta: Lo nuevo de un viejo enemigo

(Hypermucoviscous phenotype of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*: The new of an old enemy.)

Yasmin Yinec Varela¹✉, Indira Labrador¹, María Araque¹

¹Laboratorio de Microbiología Molecular. Departamento de Microbiología y Parasitología. Facultad de Farmacia y Bioanálisis. Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.

Recibido: 29 de Septiembre del 2019.

Aceptado: 01 de Enero del 2020.

Publicado online: 06 de Enero del 2020.

[REVISIÓN]

PII: S2477-9369(19)0803-R

Resumen (español)

El incremento de los aislamientos de la variante emergente de *Klebsiella pneumoniae* hipervirulenta (Kphv) la ha convertido en una especie bacteriana de gran interés clínico-epidemiológico, debido a su capacidad de causar infecciones severas y potencialmente mortales en pacientes sanos e inmunocompetentes, se asocia a neumonías, infecciones del tracto urinario, bacteremias, abscesos hepáticos, endoftalmítis entre otras infecciones. El éxito patogénico de Kphv se debe la presencia de factores de virulencia como sistemas de captación de hierro, vías del metabolismo de la alantoína, porinas, sistemas de expulsión, fimbrias kpc, producción de polisacárido capsular y lipopolisacárido, además de la adquisición de genes que median la resistencia a los antimicrobianos. El fenotipo hipermucoviscoso de Kphv se caracteriza por la presencia de cápsula y lipopolisacárido como elementos de virulencia de gran importancia, los cuales favorecen el incremento de material capsular y la producción de biopelícula permitiéndole al microorganismo evadir de manera efectiva el sistema inmunológico del hospedero susceptible. La correlación del polisacárido capsular con el lipopolisacárido juega un rol fundamental en la virulencia y patogenicidad de Kphv, aunado a estos la convergencia de genes que median la resistencia antimicrobiana hace imperiosamente necesaria la vigilancia, el análisis y desarrollo de blancos terapéuticos a fin de evitar la dispersión de clones hipervirulentos y multirresistentes asociados a altas tasas de morbi-mortalidad.

Palabras clave (español)

Klebsiella pneumoniae hipervirulenta, hipermucoviscoso, factores virulencia

Abstract (english)

The increase in isolates of the emerging, hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* variant (Kphv), has made it a bacterial species of great clinical-epidemiological interest due to its ability to cause severe and life-threatening infections in healthy and immunocompetent patients. It is associated with pneumonia, urinary tract infections, bacteremia, liver abscesses and endophthalmitis, among other infections. The pathogenic success of Kphv is due to the presence of virulence factors such as iron uptake systems, allantoin metabolism pathways, porins, expulsion systems, kpc fimbriae, production of capsular

polysaccharide and lipopolysaccharide, in addition to the acquisition of genes that mediate antimicrobial resistance. The hypermucoviscous Kphv phenotype is characterized by the presence of capsule and lipopolysaccharide as virulence elements of great importance, which favor the increase of capsular material and the production of biofilm, allowing the microorganism to effectively evade the immune system of the susceptible host. The correlation of the capsular polysaccharide with the lipopolysaccharide plays a fundamental role in the virulence and pathogenicity of Kphv. Also, the convergence of genes that mediate antimicrobial resistance makes monitoring, analysis and development of therapeutic targets imperatively necessary to avoid dispersion of hypervirulent and multiresistant clones associated with high morbidity and mortality rates.

Keywords (english)

Hypervirulent Klebsiella pneumoniae, hypermucoviscous, virulence factors.

Introducción

Klebsiella pneumoniae es un bacilo Gram negativo, ubicuo en la naturaleza que puede encontrarse de manera asintomática en el tracto intestinal, piel, nariz y faringe de individuos sanos (1-3). Sin embargo, su comportamiento como patógeno oportunista ha posicionado a esta bacteria como el segundo agente causal de infecciones asociadas a la atención de salud, especialmente cuando está involucrada en patologías que afectan pacientes inmunocomprometidos, ancianos y neonatos (2,4-7).

K. pneumoniae posee un gran genoma accesorio conformado por plásmidos y loci de genes cromosómicos que divide a esta bacteria, además de patógeno oportunista, en cepas multirresistentes e hipervirulentas. De hecho, la amplia resistencia de *K. pneumoniae* a los antibióticos beta-lactámicos se debe a la producción de enzimas cromosomales, las cuales son las responsables de la resistencia natural de este microorganismo a las aminopenicilinas y carboxipenicilinas (8,9). También posee beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) y carbapenemasas del tipo *K. pneumoniae* Carbapenemasa (KPC) producto de la presencia de elementos genéticos móviles transferibles (10).

La variante hipervirulenta de *K. pneumoniae* (Kphv) posee características fenotípicas y genotípicas particulares, así como múltiples factores de virulencia que favorecen la colonización, invasión y diseminación en el hospedero susceptible y son causantes de infecciones graves como abscesos hepáticos, septicemias y meningitis. (10,11). Es por ello, que diferentes cepas de *K. pneumoniae* pueden colonizar el tracto gastrointestinal, pero el genoma accesorio es el que determinará si una cepa colonizadora permanecerá como saprófita o desarrollará una patología infecciosa (3,12).

Aspectos generales de Kphv

La habilidad de las bacterias para modificar su virulencia y diseminarse en el hospedero es parte de un proceso evolutivo (1,13). De manera que las cepas clásicas de *K. pneumoniae* (cKp), incrementaron su poder virulento gracias a la adquisición de plásmidos de 180-220 Kb que portaban genes codificantes de un gran número de factores de virulencia. En las cepas de Kphv el potencial de patogenicidad se encuentra asociado a la expresión de diversos mecanismos de virulencia y combinaciones genéticas que incluyen: sistemas de captación de hierro, vías del metabolismo de alantoína, porinas, sistemas de expulsión, fimbrias kpc, presencia del polisacárido capsular y síntesis del lipopolisacárido (14,15). Por lo tanto, la composición fisicoquímica y estructural de la superficie celular de *K. pneumoniae*, constituye un factor importante en la patogenicidad de esta especie, ya que estos componentes son los primeros en interactuar con los factores del sistema inmunitario humoral y celular del hospedero, las matrices extracelulares de los tejidos, así como con las células que esta bacteria infecta (16).

Por otra parte, Kphv exhibe un fenotipo hipermucoviscoso, originado por una abundante producción de material capsular (1,3,14). Esta característica de hipermucoviscosidad se ha relacionado con la adquisición de plásmidos que contienen los genes *rmpA* y *rmpA2* (*del inglés: regulator of the mucoïd phenotype*), los cuales codifican reguladores transcripcionales que activan la biosíntesis capsular del fenotipo mucoide tipo A (1,3,4,7,14).

Factores de virulencia del fenotipo hipermucoviscoso de Kphv

Los principales factores de virulencia relacionados directamente con el fenotipo hiper mucoviscoso de Kphv se encuentran mediados por la cápsula y el lipopolisacárido.

Cápsula (CPS). La producción de CPS constituye uno de los factores de virulencia más importantes de *K. pneumoniae*; éste recubre a la bacteria y se encuentra formado por repeticiones de oligosacáridos de 4 a 6 subunidades de azúcares neutros: manosa, ramnosa, galactosa, piruvato y residuos de fucosa, además de ácidos urónicos en distintas combinaciones (17,18), lo que le ofrece mayor robustez a la bacteria favoreciendo el incremento de material capsular y la capacidad de producción de biopelícula (1,3,19).

Fenotípicamente, las cepas de Kphv presentan una apariencia hiper mucoviscosa con colonias amplias, brillantes, de bordes indefinidos, de aspecto chicloso que demuestra positividad al "String Test" (prueba del estiramiento mucoide); es decir, que las colonias bacterianas en contacto con el asa bacteriológica producen filamentos mucoviscosos de más de 5 mm (figura 1) (1).

La variabilidad estructural del CPS ha permitido la clasificación de 77 tipos capsulares cuyo grado de virulencia varían de acuerdo al contenido de manosa y/o ramnosa (1-3,18,20-22). Se ha descrito que K1 y K2 son los serotipos capsulares con mayor resistencia a la fagocitosis mediada por neutrófilos, debido a un incremento en la producción CPS, además constituyen el 70% de los aislamientos de Kphv; si bien, los serotipos K5, K16, K20, K54 y K57 también son hipervirulentos, éstos no presentan la formación de una hipercápsula como la desarrollada por K1 y K2 (3,7,17,23-27).

La estructura genética y molecular del CPS involucra un grupo de genes que median la biosíntesis, transporte y ensamblaje de la cápsula en *K. pneumoniae*. Estos genes se encuentran en el loci *cps*,

sintetizados por el operón *cps* (2,18). Por otra parte, el gen *magA* de localización cromosomal, asociado a hiper mucoviscocidad y necesario para la producción de la CPS, codifica una polimerasa capsular específica del serotipo K1 (1,3,11,19).

La cápsula varía en composición entre los diferentes serotipos de Kphv, de manera que, algunas cepas pueden modificar la composición capsular para prevenir la activación del sistema de complemento. Estos cambios han sido reportados en cepas del serotipo capsular K2, las cuales presentan una composición alterada de los carbohidratos capsulares con carencia de manosa o ramnosa, azúcares necesarios para la activación del complemento por la vía lectina (3,17). Las cepas con poco contenido de polisacárido capsular presentan en su superficie altos niveles de C3b, lo que favorece la fagocitosis por células epiteliales del pulmón e inhibe la virulencia relacionada con la resistencia al suero (17,24).

En los serotipos K1 y K2 los genes *rmpA* y *rmpA2* son de localización plasmídica. Estos genes codifican la proteína RmpA, responsable de la expresión de fenotipo hiper mucoviscoso y cuya función es activar y regular la transcripción de los genes *cps* ubicados en el cromosoma bacteriano (1,2,3,11). Lin *et al.*, en el 2017, describen la contribución de los genes *cps* localizados en una región conservada del cromosoma de Kphv. Estos investigadores dilucidaron la función de 6 genes conservados (*galF*, *acidPPC*, *wzi*, *wza*, *wzb* y *wzc*) del locus *cps* de una cepa serotipo capsular K20 generando mutantes por complementación (sustitución con genes homólogos) con el serotipo capsular K1. Estas cepas K20/k1 mostraron resultados interesantes, tales como:

- Los mutantes recombinantes con el gen *acidPPC* de K1, restauraron la virulencia en el tipo silvestre K20, evitando la fagocitosis y la muerte por el suero de ratones infectados (17,28).
- Los genes *galF* y *acidPPC* regulados por el promotor P1 no tenían efecto sobre la virulencia. Sin embargo, la delección de los genes *wzi*, *wza*, *wzb* y *wzc* controlados por el promotor P2, afectaron la capacidad de virulencia en las cepas analizadas, haciéndolas susceptibles a la fagocitosis por neutrófilos y al suero. Por lo tanto, estos genes tienen influencia sobre la virulencia, de acuerdo al promotor al que estén asociados o al rol que tengan en la síntesis de la cápsula (17). Por consiguiente, la presencia de una cápsula gruesa en la superficie celular protege a Kphv del sistema inmunológico del hospedero de la siguiente manera (figura 2):
- Evita la opsonización y fagocitosis por macrófagos, neutrófilos y células dendríticas (3,12,29).

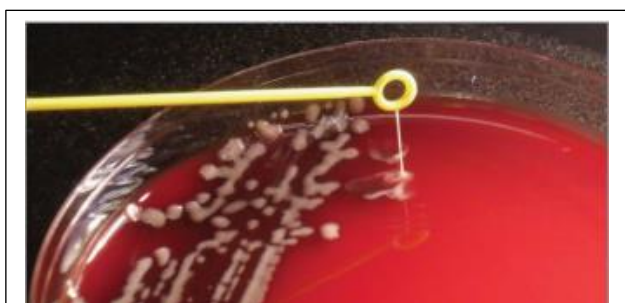


Figura 1. "String Test" (prueba del estiramiento mucoide) positivo (1). Tomado de Shon *et al.*, 2013

- Suprime la respuesta inflamatoria temprana, la cual se encarga de reconocer y activar señales que producen moléculas antimicrobianas mediante la inhibición la expresión de la interleucina 8 (2,3).

- Contribuye con la resistencia contra el sistema de complemento, evitando el acceso de péptidos antimicrobianos en el interior de la bacteria (2,3).

- Inhibe la maduración de las células dendríticas y por consiguiente, la reducción de la producción de citocinas pro-Th1, tales como IL-12 y TNF- α afectando la presentación de antígenos por parte de estas células e inhibiendo la migración de las células asesinas naturales (NK) (2,3).

De este modo la bacteria logra evadir las defensas del hospedero susceptible y se multiplica *in vivo* de manera más eficiente y fácil (2,3).

Lipopolisacárido (LPS). El LPS constituye el principal componente de la membrana celular externa en Kphv, al igual que en el resto de las bacterias Gram negativas comprende tres dominios estructurales:

- Lípido A: se encuentra anclado en la membrana celular externa, es altamente conservado e hidrófobo y está constituido principalmente por un glucofosfolípido que ancla las moléculas de LPS a la membrana externa, a través de interacciones hidrofóbicas con las cadenas de acilo de fosfolípidos que constituyen la capa interna de esta membrana (2,3,30).

- El oligosacárido de núcleo: se encuentra vinculado al lípido A y proporciona el lugar de unión para el polisacárido de cadena larga o antígeno "O" con el lípido A (2,3).

- El polisacárido de cadena larga o antígeno "O": es el componente exterior del LPS, altamente variable y constituye la parte inmunodominante de LPS, por lo tanto es el blanco principal de la respuesta humoral del hospedero (2,3,30,31).

En cKp el lipopolisacárido juega un papel importante en la estabilidad y protección contra el medio externo y su modificación favorece la adaptación y supervivencia de la bacteria al medio ambiente (1,3,7,24,32).

Durante el transporte del lípido A hacia la membrana externa bacteriana, ocurren modificaciones covalentes del mismo que son catalizadas por varias enzimas involucradas en la virulencia (2). Es así como, los cambios del lípido A en cepas de Kphv contribuyen en la resistencia contra los mecanismos de las defensas innatas del hospedero (3,29). Inmunológicamente, las variaciones del lípido A, afecta la capacidad de éste para estimular el receptor tipo Toll 4 (TLR4) presente en varias células del sistema inmunológico, inhibiendo la activación celular, la

producción de citoquinas y la interacción del LPS con el sistema del complemento (24,32).

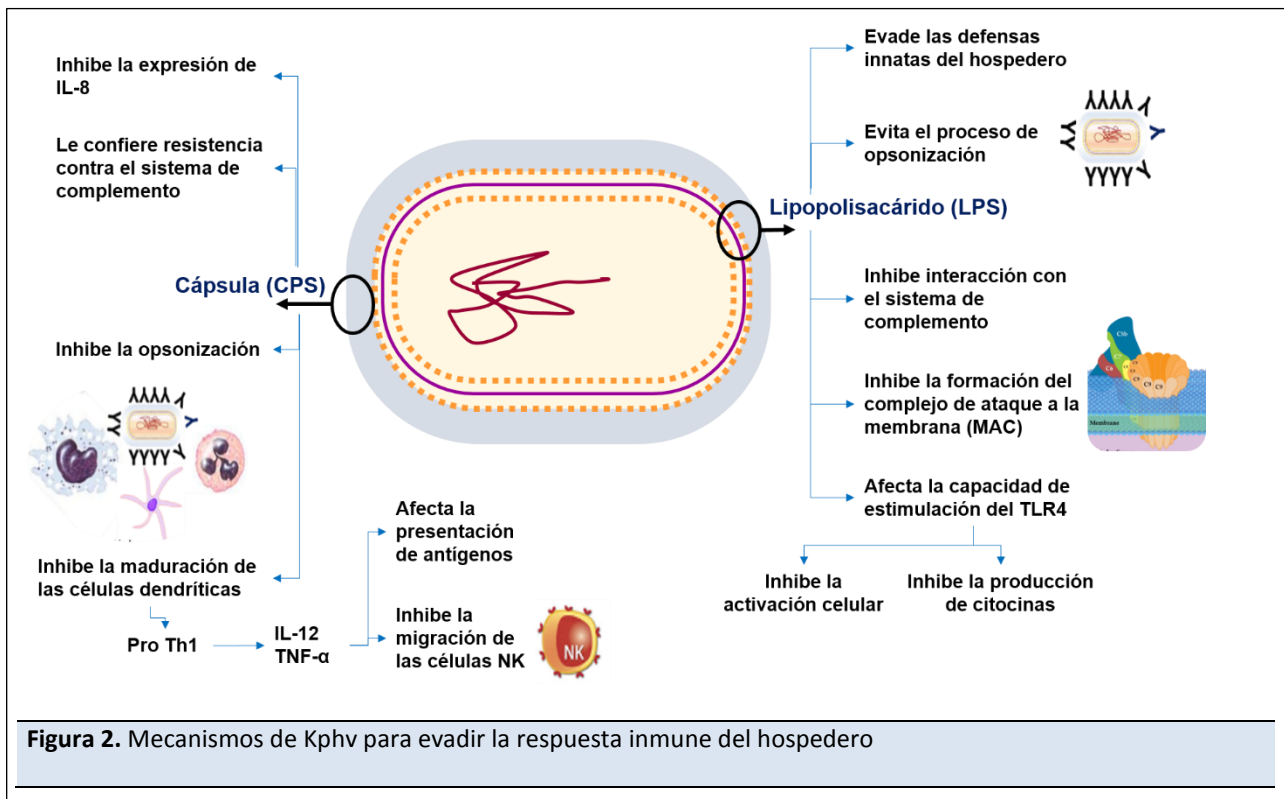
Por otra parte, la estructura del antígeno "O" (unidades repetidas de carbohidratos), le confiere a Kphv un fenotipo antigénico específico que la protege contra los componentes del sistema de complemento en los procesos de opsonización y formación del complejo de ataque a la membrana (1,3). Existen cerca de 9 grupos antigénicos (O1, O2, O2ac, O3, O4, O5, O7, O8 y O12), cuya biosíntesis se encuentra mediada por las enzimas codificadas por un grupo de seis genes que forman el cluster *wb*: *wzm*, *wzt*, *wbbM*, *glf*, *wbbN* y *wbbO*; este cluster tiene una organización genética conservada, con una variabilidad química en los diferentes grupos de antígenos O (1,2,3). Si bien, el LPS es el principal medio de protección contra el sistema de complemento, cKp se caracteriza por activar las tres vías del complemento: la clásica, la alternativa y la vía de la lectina. Sin embargo, la heterogeneidad de las vías que se activan dependen de la longitud del antígeno "O".

Genéticamente la ausencia del gen *uge*, que codifica una UDP-galacturonasa-4-epimerasa, genera como resultado un lipopolisacárido rugoso donde el antígeno "O" tiene cadenas truncadas o ausentes que activan la vía clásica y muestran susceptibilidad al reconocimiento y muerte por las proteínas del sistema de complemento, independientemente de la presencia de cápsula (3). Por el contrario, las cepas con lipopolisacárido liso son más resistentes al sistema del complemento evitando la unión de la proteína C1q, C3b, anticuerpos y la formación del complejo de ataque a la membrana (MAC) (24).

En Kphv la correlación del LPS con el CPS, juega un papel importante en la virulencia y patogenicidad de este microorganismo, razón por la cual, el conocimiento de las estructuras que emplea esta bacteria para evadir y protegerse del sistema inmunitario del hospedero constituyen las dianas para el desarrollo de opciones terapéuticas novedosas, rápidas y eficientes (3,29,33).

Rol de los sideróforos en la virulencia del fenotipo hipermucoviscoso de Kphv

El hierro constituye una molécula de vital importancia para determinados metabolismos celulares tanto en bacterias como en humanos, en éstos la biodisponibilidad se encuentra mediada y coordinada por un grupo de proteínas séricas que limitan la accesibilidad para los microorganismos. Sin embargo, bacterias patógenas como *K. pneumoniae* poseen genes codificantes de moléculas quelantes de



hierro denominadas sideróforos, las cuales le permiten obtener el hierro a partir del hospedero susceptible (34,35).

Los sideróforos son sintetizados de manera intracelular en *K. pneumoniae* y exportados al exterior de ésta. Una vez fuera, los sideróforos se unen a las moléculas de hierro de bajo peso molecular y los transportan nuevamente al interior de la célula bacteriana, otorgándole al microorganismo las concentraciones micromolares necesarias para su crecimiento, supervivencia y por ende, el éxito patogénico en el desarrollo y progresión de la infección (8,34-36,).

Kphv puede producir cuatro sideróforos: enterobactina, yersiniabactina, salmochelina y aerobactina, cuya afinidad con el hierro es variable (34). La presencia de estas moléculas ha sido observada en cepas cKp y Kphv, ambos patotipos codifican de manera cromosomal enterobactina y a menudo yersiniabactina. Sin embargo, la secreción de salmochelina y aerobactina se encuentran asociadas a elementos móviles transferibles en el patotipo hipervirulento (3,34,37).

El aprovechamiento del hierro durante el proceso infeccioso es necesario para la patogénesis de *K. pneumoniae*. Si bien, la enterobactina constituye el sideróforo principal utilizado por *K. pneumoniae*, éste es inhibido por la Lipocalina-2 (proteína multifuncional

con actividad antimicrobiana que es liberada por diferentes tipos celulares incluyendo los neutrófilos). Esta proteína tiene funciones pro-inflamatorias y su incremento en el hospedero conduce a un aumento significativo del reclutamiento de neutrófilos al lugar de la infección, probablemente mediado por la producción de IL-8 (3,36).

La expresión de otros sideróforos diferentes a la aerobactina favorece la toma de hierro evitando la afectación por la Lipocalina-2, es así como la conformación estructural diferente que posee yersiniabactina permite que *K. pneumoniae* se desarrolle y produzca infecciones como las pulmonares. No obstante, la actividad de la yersiniabactina estará determinada por la concentración sérica de transferrina (3). A pesar de que la salmochelina es una forma de enterobactina c-glucosilada, ésta modificación conformacional evita la unión de Lipocalina-2, impidiendo así la neutralización del sideróforo y la inducción de inflamación dependiente de lipocalina-2, lo que favorece la colonización de Kphv en la nasofaringe, siendo estas las cepas de mayor potencial hipervirulento. (3).

Estudios recientes demuestran que la aerobactina desempeña un papel importante en la gravedad de la infección, invasividad y metástasis de la infección, de manera que en el fenotipo

hipermucoviscoso de Kphv se extienden más allá de la simple adquisición de hierro (36,38).

Importancia clínica de Kphv

La descripción del patotipo hipervirulento de *K. pneumoniae* es conocido en la comunidad médica desde 1986 como causante de infecciones severas y metastásicas que ponían en riesgo la vida de pacientes inmunocompetentes provenientes de la comunidad (35,36). La capacidad de diseminación de Kphv en las superficies mucosas del hospedero, se encuentra mediada por su variabilidad genotípica y diversidad en la expresión de los factores de virulencia (7,8,30). El análisis de variabilidad genética ha permitido determinar la presencia exclusiva del gen *magA* en cepas de Kphv del serotipo K1 y su asociación en infecciones como septicemias, bacteriemias, neumonías, abscesos hepáticos, metástasis oculares e infecciones del sistema nervioso central (22,23,29,39) (tabla 1). En cepas provenientes de infecciones del tracto urinario (ITU) y biliares se ha observado que *magA* se encuentra ausente, pero el gen *rpmA* si está presente (22,23,39). No obstante, la hipermucoviscosidad producto de la asociación entre *magA* y *rmpA* se ha relacionado con cepas causantes de síndromes invasivos (4,22,40). K1 y K2 constituyen los serotipos capsulares más hipervirulentos, siendo K2 el serotipo más frecuente en los aislamientos de pacientes con neumonía, bacteriemias e ITU (19,23). El análisis de la estructura del lipopolisacárido, ha determinado que el antígeno "O" contribuye al incremento de la bacteriemia y adhesión de Kphv a las células uroepiteliales, mientras que el lípido A y el oligosacárido de núcleo favorecen la resistencia a la fagocitosis en macrófagos de los alvéolos pulmonares de modelos murinos, desempeñando de esta manera un papel importante en la evasión de las defensas del hospedero (2).

Las perspectivas actuales orientadas hacia la nuevas dianas terapéuticas se han fundamentado en el análisis y evaluación de terapias con anticuerpos

monoclonales. De hecho, infecciones producidas por *K. pneumoniae* multirresistentes, han sido controladas satisfactoriamente con terapia monoclonal, lo que también podría ser una opción efectiva para combatir las cepas hipervirulentas (41).

Debido a la amplia dispersión que ha experimentado este patotipo de *K. pneumoniae*, resulta imperiosamente necesario la realización investigaciones que permitan dilucidar los mecanismos fisiopatogénicos que las variantes hipermucoviscosas de Kphv emplean para protegerse de la respuesta inmunitaria del hospedero, así como la distribución y características genéticas que permitan comprender la interacción entre el microorganismo y hospedero a fin de tomar las medidas necesarias para su control.

Conclusión

La convergencia de los genes de virulencia y la creciente resistencia antimicrobiana en cepas hipervirulentas, ha incrementado la aparición de infecciones invasivas prácticamente intratables. Dicha situación es actualmente preocupante desde el punto de vista clínico-epidemiológico, debido a la dispersión de clones hipervirulentos y multirresistentes que se encuentran asociados a altas tasas de mortalidad en todo el mundo. Por tal motivo, el interés global que suscita las variantes fenotípicas hipermucoviscosas de Kphv, radica principalmente en el contenido genético de este microorganismo y su capacidad eficiente de evadir la respuesta inmunológica del hospedero. En consecuencia, es necesario fortalecer el desarrollo de investigaciones orientadas en el conocimiento de los mecanismos de virulencia para el desarrollo de herramientas diagnósticas que permitan determinar de manera certera cepas hipermucoviscosas de Kphv, así como encontrar alternativas terapéuticas novedosas dirigidas no solo a las clonas multirresistentes, sino también a las variantes hipervirulentas.

Tabla 1. Principales patologías causadas por el fenotipo hiper mucoviscoso de *Klebsiella pneumoniae* hipervirulenta

Sistema	Patología	Descripción	Epidemiología
Infeción ocular	Endoftalmitis	- Afectación bilateral. - Causa de ceguera irreversible.	Prevalente en el sudeste asiático, con una creciente incidencia en otras regiones del mundo (7,43).
Infeción del Sistema Nervioso Central	Meningitis	- Altas tasas de shock séptico. - Focos infecciosos extra-meníngeos: ventriculitis, empiema subdural y absceso epidural.	Afecta a la comunidad Asiática sin antecedentes neuroquirúrgicos o traumáticos, con algunos reportes fuera de las costas del pacífico (7,8,48)
Infeción musculoesquelética y tejidos blandos	Fascitis necrotizante	- Absceso intramuscular. - Absceso de psoas no tuberculoso. - Pioniositis y osteomielitis.	Frecuente en Taiwán (7,34).
Infeción del Tracto Urinario	Infeción urinaria	- Afecta riñones y próstata por diseminación hematogena. - Formación de abscesos locales.	Prevalente en el continente asiático (7).
Infeción del Tracto respiratorio	Neumonía	- Neumonías asociadas a la comunidad. - Insuficiencia respiratoria, shock séptico, compromiso lobular bilateral. - Empiema, absceso pulmonar y embolia séptica pulmonar	Descripción de brotes intrahospitalarios asociados a ventilación mecánica en China (34) e Irán (49). Prevalente en la comunidad de Taiwán (7,34).
Bacteriemia		- Producto de un proceso infeccioso localizado. - Secuelas como: tromboembolismos sépticos, pulmonares y yugulares internos.	Reportes en Asia (7) y Europa (22).
Absceso hepático piogénico		- Se asocia con complicaciones metastásicas en individuos con función biliar y hepática normal. - Bacteriemia.	Frecuente en Asia, con un comportamiento endémico regiones de Taiwán (7), con difusión en Europa (42-46), América del Norte (7), América latina (47) y el Caribe (48)

Referencias

- Shon A, Bajwa R, Russo T. Hypervirulent (hypermucoviscous) *Klebsiella pneumoniae* A new and dangerous breed. Virulence. 2013; 4: 107–18. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Li B, Zhao Y, Liu Ch, Chen Z, Zhou D. Molecular pathogenesis of *Klebsiella pneumoniae*. Future Microbiol. 2014; 9: 1071-81. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Paczosa M, Meccas J. *Klebsiella pneumoniae*: Going on the Offense with a Strong Defense. Microbiol Mol Biol Rev. 2016; 80: 629–61. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Chang L, Bastian I, Warner M. Survey of *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia in two South Australian hospitals and detection of hypermucoviscous phenotype and *magA/rmpA* genotypes in *K. pneumoniae* isolates. J Infection. 2013; 41: 559–63. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Liu Y, Li B, Zhang Y, Zhang W, Shen H, Li H, Cao B. Clinical and Molecular Characteristics of Emerging Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infections in Mainland China. Antimicrob Agents Chemother. 2014; 58: 5379–85. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Ramirez M, Traglia G, Lin D, Tran T, Tolmashy M. Plasmid-Mediated Antibiotic Resistance and Virulence in Gram-negatives: the *Klebsiella pneumoniae* Paradigm. Microbiol Spectr. 2014; 2: 1–15. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Russo TA, Marr CM. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. Clin Microbiol Rev. 2019; 32: 1-42. [\[PubMed\]](#)
- Lee Ch, Lee J, Park K, Jeon J, Kim Y, Cha C, Jeong B, Lee S. Antimicrobial resistance of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*: epidemiology, hypervirulence-associated determinants, and resistance mechanisms. Front Cell Infect Microbiol. 2017; 7: 1-13. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Lam M, Wyres K, Duchêne S, Wick R, Judd L, Gan Y, Hoh C, Archuleta S, Molton J,

- Kalimuddin S, Koh T, Passet V, Brisse S, Holt K. Population genomics of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* clonal-group 23 reveals early emergence and rapid global dissemination. *Nat Commun.* 2018; 9: 1-10. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Wyres K, Wick R, Judd L, Froumine R, Tokolyi A, Gorrie C, Lam M, Duchêne S, Jenney A, Holt K. Distinct evolutionary dynamics of horizontal gene transfer in drug resistant and virulent clones of *Klebsiella pneumoniae*. *PLoS Genet.* 2019; 15: 1-25. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Luo Y, Wang Y, Ye L, Yang J. Molecular Epidemiology and Virulence Factors of Pyogenic Liver Abscess Causing *Klebsiella pneumoniae* in China. *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20: 818-24. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Alcántar M, Girón J. *Klebsiella pneumoniae* and the pyogenic liver abscess: implications and association of the presence of *rpmA* genes and expression of hypermucoviscosity. *Virulence.* 2015; 6: 407-9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Beceiro A, Tomás M, Bou G. Antimicrobial Resistance and Virulence: a Successful or Deleterious Association in the Bacterial World?. *Clin Microbiol Rev.* 2013; 26: 185-230. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Arena F, De Angelis L, D'Andrea M, Cannatelli A, Fossati L, Di Pilato V, Giani T, Cavallo R, Rossolini G. Infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* with hypermucoviscous phenotype: A case report and literature review. *Virulence.* 2017; 8: 1900-8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
15. Russo T, Olson R, Fang C, Stoesser N, Miller M, MacDonald U, Hutson A, Barker J, La Hoz R, Johnson J, for the Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* Investigator Group (HVKPIG). Identification of biomarkers for differentiation of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* from classical *K. pneumoniae*. *J Clin Microbiol.* 2018; 56: 1-12. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Loraine J, Heinz E, De Sousa Almeida J, Milevskyy O, Voravuthikunchai S, Srimanote P, Kiratisin P, Thomson N, Taylor P. Complement susceptibility in relation to genome sequence of recent *Klebsiella pneumoniae* isolates from Thai hospitals. *mSphere.* 2018; 3: 1-15. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Soo K. The contribution of capsule polysaccharide genes to virulence of *Klebsiella pneumoniae*. *Virulence.* 2017; 8: 485-6. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Pereira P, Picão R, Vespero E, Pelisson M, Zuleta L, Almeida L, Gerber A, Vasconcelos A, Gales A, Nicolás M. Pyrosequencing-based analysis reveals a novel capsular gene cluster in a KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* clinical isolate identified in Brazil. *BMC Microbiol.* 2012; 12: 2-12. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Gu D, Huang Y, Ma J, Zhou H, Fang Y, Cai J, Hu Y, Zhang R. Detection of Colistin Resistance Gene *mcr-1* in Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* Isolates from an Infant with Diarrhea in China. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016; 60: 5099-100. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
20. Brisse S, Passet V, Björk A, Babosan A, Kassis N, Struve C, Decré D. *wzi* gene sequencing, a rapid method for determination of capsular type for *Klebsiella* strains. *J Clin Microbiol.* 2013; 51: 4073-8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Struve C, Roe C, Stegger M, Stahlhut S, Hansen D, Engelthaler D, Andersen P, Driebe E, Keim P, Krogfelt K. Mapping the Evolution of Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. *MBio.* 2015; 6: 00630-15. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
22. Cubero M, Grau I, Tubau F, Pallarés R, Dominguez M, Liñares J, Ardanuy C. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* clones causing bacteraemia in adults in a teaching hospital in Barcelona, Spain (2007-2013). *Clin Microbiol Infect.* 2016; 22: 154-60. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
23. Amraie H, Shakib P, Rouhi S, Bakhshandeh N, Zamanzad B. Prevalence assessment of *magA* gene and antimicrobial susceptibility of *Klebsiella pneumoniae* isolated from clinical specimens in Shahrekord, Iran. *Iran J Microbiol.* 2014; 6: 311-6. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
24. Doorduijn D, Rooijackers S, van Schaik W, Bardeel B. Complement resistance mechanisms of *Klebsiella pneumoniae*. *Immunobiology.* 2016; 221: 1102-9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
25. Osman K, Hassan H, Orabi A, Abdelhafez A. Phenotypic, antimicrobial susceptibility profile and virulence factors of *Klebsiella pneumoniae* isolated from buffalo and cow mastitic milk. *Pathog Glob Health.* 2014; 108: 191-9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
26. Tan TY, Cheng Y, Ong M, Ng L. Performance characteristics and clinical predictive value of the string test for detection of hepato-virulent *Klebsiella pneumoniae* isolated from blood cultures. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2014; 78: 127-8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
27. Wang L, Shen D, Wu H, Ma Y. Resistance of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* to both intracellular and extracellular killing of neutrophils. *PLoS ONE.* 2017; 12: 1-10. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
28. Lin C, Chen F, Huang L, Chang J, Chen J, Tsai Y, Chang F, Lin J, Siu L. Effect in virulence of switching conserved homologous capsular polysaccharide genes from *Klebsiella pneumoniae* serotype K1 into K20. *Virulence.* 2017; 8: 487-93. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
29. Li W, Sun G, Yu Y, Li N, Chen M, Jin R, Jiao Y, Wu H. Increasing Occurrence of Antimicrobial-Resistant Hypervirulent (Hypermucoviscous) *Klebsiella pneumoniae* Isolates in China. *Clin Infect Dis.* 2014; 58: 225-32. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
30. Caroff M, Novikov A. LPS Structure, Function, and Heterogeneity. In *Endotoxin Detection and Control in Pharma, Limulus, and Mammalian Systems*, Williams K (Ed.), 2019. ISBN: 978-3-030-17147-6. [[Google Scholar](#)]
31. Hsieh P, Lin T, Yang F, Wu M, Pan Y, Wu S, Wang J. Lipopolysaccharide O1 antigen contributes to the virulence in *Klebsiella pneumoniae* causing pyogenic liver abscess. *PLoS ONE.* 2012; 7: 1-13. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
32. Llobet E, Martínez V, Moranta D, Dahlström K, Regueiro V, Tomás A, Cano V, Pérez-G C, Frank C, Fernández-C H, Insua J, Salminen T, Garmendia J, Bengoechea J. Deciphering tissue-induced *Klebsiella pneumoniae* lipid A structure. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015; 112:E6369-78. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
33. Diago N, Calatayud B, Sun D, Khairallah C, Mann I, Ulacia H, Sheridan B, Shi M, Fries B. Antibody-Based Immunotherapy To Treat and Prevent Infection with Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. *Clin Vaccine Immunol.* 2017; 24: e00456-16. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

34. Choby JE, Howard-Anderson J, Weiss DS. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* – clinical and molecular perspectives. J Intern Med. 2019;1-18. [PubMed] [Google Scholar]
35. Bailey DC, Alexander E, Rice MR, Structural and functional delineation of aerobactin biosynthesis in hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. J Biol Chem. 2018; 293: 7841–7852. [PubMed] [Google Scholar]
36. Martin RM, Bachman MA. Colonization, infection, and the accessory genome of *Klebsiella pneumoniae*. Front. Cell. Infect. Microbiol. 2018; 8:1-15. [PubMed] [Google Scholar]
37. Russo TA, Olson R, MacDonald U, Beanan J, Davidson BA. Aerobactin, but not yersiniabactin, salmochelin, or enterobactin, enables the growth/survival of hypervirulent (hypermucoviscous) *Klebsiella pneumoniae* ex vivo and in vivo. Infect Immun. 2015; 83: 3325–33. [PubMed] [Google Scholar]
38. Liu and Guo. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* (hypermucoviscous and aerobactin positive) infection over 6 years in the elderly in China: antimicrobial resistance patterns, molecular epidemiology and risk factor. Ann Clin Microbiol Antimicrob (2019) 18:4 2-11. [Google Scholar]
39. Bachman M, Breen P, Deornellas V, Mu Q, Zhao L, Wu W, Cavalcoli J, Mobley H. Genome-Wide Identification of *Klebsiella pneumoniae* Fitness Genes during Lung Infection. mBio. 2015; 6: 1-9. [PubMed] [Google Scholar]
40. Compain F, Babosan A, Brisse S, Genel N, Audo J, Ailloud F, Kassis-C N, Arlet G, Decré D. Multiplex PCR for Detection of Seven Virulence Factors and K1/K2 Capsular Serotypes of *Klebsiella pneumoniae*. J Clin Microbiol. 2014; 52: 4377-80. [PubMed] [Google Scholar]
41. Babb R, Pirofski L. Help is on the way: Monoclonal antibody therapy for multi-drug resistant bacteria. Virulence. 2017; 8: 1055-8. [PubMed] [Google Scholar]
42. Rossi B, Gasperini ML, Leflon-Guibout V, Gioanni A, de Lastours V, Rossi G, Dokmak S, Ronot M, Roux O, Nicolas-Chanoine MH, Fantin B, Lefort A. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* in Cryptogenic Liver Abscesses, Paris, France. Emerg Infect Dis. 2018; 24: 221-229. [PubMed] [Google Scholar].
43. Pichler C, Büchsel M, Rossen JW, Vavra M, Reuter S, Kern WV, Thimme R, Mischnik A. First report of invasive liver abscess syndrome with endophthalmitis caused by a K2 serotype ST2398 hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* in Germany, 2016. New Microbes New Infect. 2017; 17: 77-80. [PubMed] [Google Scholar]
44. Roulston KJ, Bharucha T, Turton JF, Hopkins KL, Mack DJF. A case of NDM-carbapenemase-producing hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* sequence type 23 from the UK. JMM Case Rep. 2018; 5: e005130. [PubMed] [Google Scholar].
45. Pereira A, Petrucci T, Simões MJ. *Klebsiella pneumoniae* from K1 and Hypervirulent Clone ST23: First Documented Case in Portugal. Acta Med Port. 2017; 30: 496-9. [PubMed] [Google Scholar]
46. Gundestrup S, Struve C, Stahlhut SG, Hansen DS. First Case of Liver Abscess in Scandinavia Due to the International Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* Clone ST23. Open Microbiol J. 2014; 8:22-4. [PubMed] [Google Scholar]
47. Coutinho RL, Visconde MF, Descio FJ, Nicoletti AG, Pinto CL, Da Silva A, Rodrigues C, Gales A, Hurtado G. Community-acquired invasive liver abscess syndrome caused by a K1 serotype *Klebsiella pneumoniae* isolate in Brazil: a case report of hypervirulent ST23. Mem. Inst. Oswaldo Cruz. 2017; 109: 970-971. [PubMed] [Google Scholar]
48. Melot B, Brisse S, Breurec S, Passet V, Malpote E, Lamaury I, Thiery G, Hoen B. Community-acquired meningitis caused by a CG86 hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* strain: first case report in the Caribbean. BMC Infect Dis. 2016; 16: 1-3, [PubMed] [Google Scholar]
49. Mohammad Ali Tabrizi A, Badmasti F, Shahcheraghi F, Azizi O. Outbreak of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* harbouring blaVIM-2 among mechanically-ventilated drug-poisoning patients with high mortality rate in Iran. J Glob Antimicrob Resist. 2018; 15:93–98. [PubMed] [Google Scholar]

Como citar este artículo: Varela YY, Labrador I, Araque M Fenotipo hiper mucoviscoso de *Klebsiella pneumoniae* hipervirulenta: Lo nuevo de un viejo enemigo. *Avan Biomed* 2019; 8: 21-30.



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución -No Comercial -Compartir Igual 3.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista son completamente gratuitos.

Cistoadenocarcinoma mucinoso ovárico primario gigante. A propósito de un caso. (Primary giant ovarian mucinous cystadenocarcinoma. case report)

Viorkis Pérez-Ortiz¹, Eduardo Reyna-Villasmil²✉.

¹ Facultad de Medicina, Universidad Técnica de Manabí, Portoviejo, Ecuador. ² Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Venezuela.

Recibido: 15 de Mayo de 2018.

Aceptado: 10 de Julio de 2019.

Publicado online: 01 de Septiembre de 2019.

[CASO CLÍNICO]

PII: S2477-9369(19)0804-CC

Resumen (español)

El cistoadenocarcinoma mucinoso ovárico es un tipo de tumor infrecuente del grupo de los adenocarcinomas ováricos, el cual se origina del tejido glandular con una estructura encapsulada y células productoras de material mucoso. Se presenta el caso de cistoadenocarcinoma mucinoso ovárico primario gigante en una paciente de 59 años con dolor abdominal difuso acompañado de disnea, astenia y pérdida de peso. La ecografía demostró una tumoración solido-quística que llegaba hasta el reborde costal. La resonancia abdomino-pélvica reporta tumoración bien definida y de gran tamaño con septos y áreas solidas que ocupaba casi el abdomen. El valor de CA-125 fue de 75 UI/mL. También se realizó endoscopia alta y colonoscopia que fueron normales. La radiografía simple y tomografía computarizada de tórax mostraron que ambos campos pulmonares estaban libres sin tumoraciones ni evidencia de enfermedad metastásica. Se realizó laparotomía exploratoria encontrando tumoración de ovario izquierdo el cual fue extirpado y medía 45 x 40 x 30 centímetros con un peso de 14 kilogramos. El diagnóstico histológico demostró evidencia de cistoadenocarcinoma mucinoso ovárico primario, ya que la inmunohistoquímica reveló que el tejido era positivo para citoqueratina 7 y negativo para citoqueratina 20, confirmando así la el origen epitelial de la lesión.

Palabras clave (español)

Cistoadenocarcinoma mucinoso; Carcinoma de ovario; Ovarios; Neoplasias malignas.

Abstract (english)

Ovarian mucinous cystadenocarcinoma is a uncommon tumor type of the ovarian adenocarcinoma group, which originates from glandular tissue with an encapsulated structure and cells that produce mucoid material. The case of primary giant ovarian mucinous cystadenocarcinoma in a 59-year-old patient with diffuse abdominal pain accompanied by dyspnea, asthenia and weight loss is presented. The ultrasound showed solid-cystic tumor that reached to the costal margin. The abdomino-pelvic resonance reported a well-defined, large tumor with septa and solid areas that almost occupied the abdomen. CA-125 value was 75 IU / mL. Upper endoscopy and colonoscopy were also performed, which were normal. Plain radiography and computed tomography of the thorax showed that both lung fields were free without tumors or evidence of metastatic disease. Exploratory laparotomy was performed, finding a left ovarian tumor which was removed and measured 45 x 40 x 30 centimeters with a weight of 14 kilograms. The histological diagnosis showed evidence of primary ovarian mucinous cystadenocarcinoma, since immunohistochemistry revealed that the tissue was positive for cytokeratin 7 and negative for cytokeratin 20 thus confirming the epithelial origin of the lesion.

Keywords (english)*Mucinous cystadenocarcinoma; Ovarian carcinoma; Ovaries; Malignant neoplasms.***Introducción**

El cistoadenocarcinoma mucinoso es un tumor del grupo de los cistoadenocarcinomas que se origina del tejido glandular con una estructura encapsulada y células productoras de material mucoide (1). Aparece más frecuente en el grupo etario de 45 - 65 años y por lo general son masas quísticas multiloculares, unilaterales o de gran tamaño que contienen secreciones acuosas o viscosas con cápsulas blancas lisas de 18 a 22 centímetros de diámetro. Pueden presentar áreas sólidas con focos de hemorragia y necrosis (1,2). Microscópicamente muestran áreas papilares complejas o glándulas alineadas una detrás de otra revestidas por células pleomórficas e invasión del estroma (2).

Los cistoadenocarcinomas mucinosos ováricos (CMO) pueden surgir de novo o transformarse a partir de un cistoadenoma mucinoso benigno, que se ha descrito ocurre en aproximadamente el 12% de los casos (2). Aproximadamente 70% de las pacientes presentan metástasis gastrointestinales y a distancia porque generalmente las pacientes confunden los síntomas con otros trastornos menores de tracto gastrointestinal (1,3). Se presenta el caso de un cistoadenocarcinoma mucinoso ovárico primario gigante.

Caso Clínico

Se trata de una paciente de 59 años quien consultó por presentar dolor abdominal difuso, sin irradiación ni factores agravantes, acompañado de

aumento del perímetro abdominal de aproximadamente 7 meses de evolución acompañado de disnea, astenia y pérdida ponderal de aproximadamente 12 kilogramos en ese periodo. La paciente refería 4 partos eutócicos y ausencia de menstruaciones, que no presentaron alteraciones previas, desde hacía 8 años. Negaba antecedentes personales o familiares de importancia, al igual que antecedentes de cirugías.

Al examen físico, el abdomen estaba globuloso y distendido, con tumoración palpable con contornos bien definidos, móvil, central, y no dolorosa a la movilización que alcanzaba el reborde costal izquierdo. Al examen ginecológico el cuello estaba cerrado y central con útero móvil no palpable

En la ecografía abdominal se observó tumoración hipocogénica, solido-quística de 43 x 32 x 30 centímetros, que ocupaba casi toda la pelvis, desplazaba el útero en dirección anterior con hipercogenicidad interna, excrecencias y tabiques gruesos de 12 milímetros. En la ecografía Doppler, el índice de resistencia de la lesión fue de 0,36. El útero tenía contornos regulares y medía 10 x 8 centímetros. No se pudo identificar los ovarios y apéndice cecal. También se observó moderada cantidad de líquido en fondo de Saco de Douglas. Los valores de los marcadores tumorales fueron CA-125 75 UI/mL, antígeno carcinoembriogénico 25 mUI/L y CA-19.9 de 130 UI/mL. La resonancia abdomino-pélvica demostró tumoración bien definida y de gran tamaño con septos y áreas solidas que ocupa gran parte de la cavidad abdominal (figura 1). También se realizó endoscopia superior y colonoscopia, que no mostró hallazgos anormales. La radiografía simple y tomografía



Figura 1. Resonancia magnética en planos axial y sagital en secuencia T2. Voluminosa tumoración abdominopélvica, hiperintensa y bien delimitada, que desde la pelvis menor se extiende al resto de la cavidad abdominal (flechas).

Figura 2. Pieza quirúrgica. Tumor de ovario con material mucoide y capsula lisa.

computarizada de tórax mostraron que ambos campos pulmonares estaban libres, sin tumoraciones ni evidencia de enfermedad metastásica. En vista de todos los hallazgos se realizó el diagnóstico de tumoración quística ovárica compleja gigante.

Se realizó laparotomía exploratoria en la que se encontró tumor con contenido solido-quístico, de superficie lisa y sin áreas de necrosis capsular. Se procedió a extirpar la tumoración (figura 2) junto con la trompa de Falopio con corte y ligadura de los respectivos ligamentos. La biopsia intra-operatoria demostró evidencias de CMO que se originaba del ovario izquierdo con múltiples prolongaciones papilomatosas intra-quísticas. La citología por aspiración con aguja fina del lavado peritoneal solo demostró grupos de células mesoteliales. En vista de los hallazgos quirúrgicos se procedió a realizar lavado peritoneal, histerectomía abdominal 2 ; salpingooforectomía bilateral, linfadenectomía pélvica y para-aórtica, apendicetomía y omentectomía.

El examen de anatomía patológica describió tumor de ovario izquierdo que medía 45 x 40 x 30 centímetros y con un peso de 14 kilogramos, junto a trompa de Falopio de 25 centímetros de largo. La capsula era lisa y no mostraba signos de isquemia o ruptura. Al corte se observó múltiples cavidades quísticas llenas de material mucinoso con algunas porciones sólidas mostrando evidencia de hemorragia y necrosis. El grosor de la pared de la tumoración variaba de 6 a 12 milímetros. Se observó células focos de adenocarcinoma mucinoso moderadamente diferenciados. Los quistes presentaban epitelio columnar secretorio de mucina, con varios grados de atipia e infiltraciones focales poco diferenciadas e invasión expansiva e infiltrativa del estroma ovárico y la capsula (figura 3). La coloración inmunohistoquímica

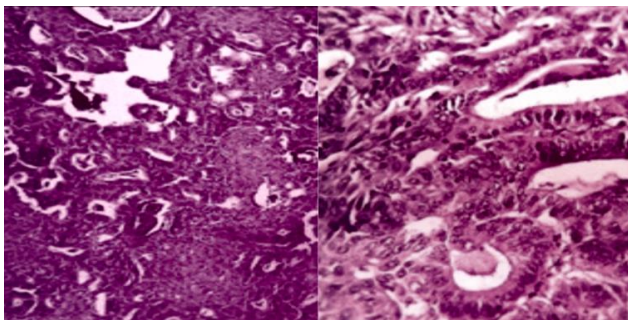


Figura 3. Examen microscópico del cistoadenocarcinoma mucinoso ovárico primario. Se observan zonas con proliferación glandular rodeadas por células epiteliales columnares productoras de mucina con varios grados de atipia. Coloración hematoxilina – eosina (A) 100x; (B) 400x.

mostró que era positivo para citoqueratina de alto y bajo peso molecular, citoqueratina 7, antígeno de membrana epitelial con algunas células coloreadas débilmente para CDX-2. La determinación de vimentina, citoqueratina 20, factor 8, CD34, receptores de estrógenos, progesterona y p16 fueron negativas. La trompa y ovario derecho, útero, endometrio y epiplón mostraron que la serosa estaba cubierta por material mucinoso. De igual forma, la evaluación del apéndice cecal no mostró alteraciones. Los ganglios linfáticos no mostraron signos de enfermedad neoplásica. El diagnóstico final fue de CMO.

El periodo postoperatorio cursó sin complicación y fue dada de alta a los tres días. Posteriormente fue remitida al servicio de oncología de otra institución para su tratamiento y seguimiento.

Discusión

Se considera que el cistoadenocarcinoma mucinoso ovárico pueden surgir en muchos tipos diferentes de tejido, incluidos ovario, apéndice, páncreas, vía biliar, mama y riñones a partir de vestigios de elementos intestinales dentro de la lesión. Tienen su origen posiblemente en inclusiones e invaginaciones del epitelio celómico ovárico, persistencia de células de Müller, epitelio de Wolff y teratomas (3,4).

Los CMO tienen presentación clínica inespecífica como dolor abdominal, malestar general, aumento de volumen abdominal y ascitis. Generalmente se descubren de forma secundaria en pacientes con dolor abdominal crónico o tumoración palpable en el abdomen. Los pacientes también pueden experimentar anomalías en la función endocrina con alteraciones de las concentraciones de hormonas sexuales, lo cual conduce a infertilidad, alteraciones de la función renal y una variedad de síntomas inespecíficos (5,6).

Los estudios de imágenes se pueden utilizar principalmente para localizar la extensión de la tumoración y detectar signos de enfermedad invasiva. La tomografía computada puede mostrar alta atenuación en algunas secciones debido al alto contenido de proteína en el material mucoide. En las imágenes de resonancia magnética, la intensidad de señal de la mucina en las imágenes potenciadas en T1 varía según el grado de concentración de material mucoide. En las imágenes ponderadas en T1, las secciones con mucina menos densa tienen Intensidad de señal menor que aquellas con mucina más espesa. Las imágenes ponderadas en T2, las intensidades de señal correspondientes se invierten, de modo que los

acúmulos con mucina tienen una intensidad de señal alta y los lóculos con mucina más gruesa aparecen ligeramente hipointensos (5).

Los marcadores tumorales son una herramienta esencial en el diagnóstico de cánceres de ovario (6). El CA-125 es utilizado como marcador de tumores epiteliales de ovario; sin embargo, su utilidad es discutible. Aunque se han encontrado concentraciones séricas elevadas (> 35 UI/mL) en más del 80% de los pacientes con cáncer de ovario, solo el 50% de los pacientes con enfermedad en estadio I tienen concentraciones elevadas. Además, también se produce en aproximadamente el 1% de sujetos sanos, pacientes con patologías como cirrosis hepática, endometriosis, embarazo en el primer trimestre, enfermedad inflamatoria pélvica, pancreatitis y en 40% de pacientes con neoplasias malignas intraabdominal no ováricas avanzadas. Por lo tanto, los resultados siempre deben interpretarse con precaución junto a la clínica y a los estudios por imágenes (7).

El diagnóstico histológico de los CMO se basa en la presencia de focos invasivos, invasión angiolinfática o invasión perineural. El epitelio de los quistes es generalmente cilíndrico y mono o multiestratificado y el epitelio cuboidal se debe a la presión dentro del quiste. Las células clásicas muestran un citoplasma claro y un núcleo hiperromático en la base de la célula (3). Los tumores mucinosos rara vez pueden coexistir con otros tumores como teratoma quístico maduro, tumores serosos, tumores de Brenner o tecomoma. La incidencia de tumores mucinosos que coexisten con el teratoma es solo del 3% - 8% (4).

En ocasiones es difícil distinguir entre los CMO primarios y metastásicos. En general, ambos son principalmente quísticos o multi-quísticos con tabiques delgados. Se ha informado que los adenocarcinomas colorrectales que metastatizan al ovario pueden imitar a las neoplasias mucinosas ováricas primarias, ya que pueden ser quísticas y sin evidencia de necrosis superficial o interna (6, 8). Se han propuesto algunos parámetros para definir los tumores ováricos como metastásicos (8): ubicación bilateral, afección microscópica superficial por células epiteliales (implantes superficiales) y patrón infiltrante de invasión del estroma. Por otro lado, los hallazgos sugestivos de lesión ovárica primaria son patrón de invasión papilar complejo "expansivo". Los hallazgos que son comunes y dificultan la diferenciación son apariencia macroscópica quística, grades áreas macroscópicas papilares, necróticas o hemorrágicas, naturaleza del contenido del quiste, presencia de mucina en el estroma celular, patrones de crecimiento

cribiforme, vellosa o sólida, áreas focales que se asemejan al carcinoma típico de colon, presencia de células caliciformes y zonas con diversos grados de tumor. En este caso, los tumores ováricos bilaterales y la presencia de implantes de superficie pueden ser un indicador más fuerte de carcinoma metastásico, ya que se ha informado que 75% de los CMO metastásicos son unilaterales y aquellos metastásicos de tumores primarios gastrointestinales muestran componentes sólidos y quísticos, con una superficie lisa (2,8). La inmunohistoquímica puede ser útil para distinguir los tumores ováricos primarios de los tumores metastásicos. En la mayoría de los casos, las neoplasias ováricas primarias muestran tinción positiva para citoqueratina 7 y tinción negativa para citoqueratina 20, mientras que los tumores colorrectales son más frecuentemente negativos para citoqueratina 7 y positivos para citoqueratina 20 (9).

La resección quirúrgica se considera como el tratamiento de primera línea, pero los casos de CMO se asocian con mayor riesgo de recurrencia, por lo que el tratamiento recomendado en estos casos es la combinación de cirugía y quimioterapia. El tratamiento óptimo con quimioterapia en estos casos no ha sido establecido. Se han analizado el uso de la quimioterapia adyuvante con varios regímenes que van desde el uso de un único agente, como carboplatino, hasta el régimen de múltiples agentes para el tratamiento de neoplasmas ováricos malignos con resultados variables. Las combinaciones de diferentes agentes quimioterapéuticos se han utilizado con relativo éxito, ya que generalmente estos tumores son resistentes al tratamiento basado en platino (10).

El pronóstico de los pacientes es pobre, en especial cuando son metastásicos, ya que la mayoría de las pacientes muere en los 12 meses siguientes al diagnóstico. Se han reportado casos ocasionales con supervivencia prolongada (5). Los factores de mal pronóstico incluyen diseminación tumoral, invasión de la pared del quiste, ascitis, ruptura espontánea o accidental y presencia de adherencias (3).

El CMO es una neoplasia poco común. Sin embargo, siempre deben tenerse en cuenta, especialmente en casos con tumoraciones pélvicas o abdominales y concentraciones normales de CA-125. Dado que los signos y síntomas son vagos, la paciente a menudo se presenta en forma tardía y en una etapa avanzada de la enfermedad. La distinción entre lesiones benignas, limítrofes y malignas solo es posible por el examen histopatológico e inmunohistoquímico, los cuales desempeñan un papel importante en el diagnóstico y tratamiento preciso de estas pacientes. Los hallazgos del estudio proporcionan aprendizaje

clínico que el examen físico integral es necesario para establecer con seguridad el origen de la tumoración. La evaluación detallada y cuidadosa ayudará en el manejo y seguimiento adecuado.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto.

Referencias

1. Roy S, Mukhopadhyay S, Gupta M, Chandramohan A. Mature Cystic Teratoma with Co-existent Mucinous Cystadenocarcinoma in the same Ovary-A Diagnostic Dilemma. *J Clin Diagn Res.* 2016;10:ED11-ED13. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Kukreja P, Yeshvanth SK, Shrinivas T, Agrawal T, Shetty JK. Mucinous Cystadenocarcinoma Co-Existing with Mature Cystic Teratoma: A Rare Case Report. *J Clin Diagn Res.* 2015;9:ED07-8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Schmoeckel E, Kirchner T, Mayr D. SATB2 is a supportive marker for the differentiation of a primary mucinous tumor of the ovary and an ovarian metastasis of a low-grade appendiceal mucinous neoplasm (LAMN): A series of seven cases. *Pathol Res Pract.* 2018;214:426-30. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Vang R, Gown AM, Zhao C, Barry TS, Isacson C, Richardson MS, Ronnett BM. Ovarian mucinous tumors associated with mature cystic teratomas: morphologic and immunohistochemical analysis identifies a subset of potential teratomatous origin that shares features of lower gastrointestinal tract mucinous tumors more commonly encountered as secondary tumors in the ovary. *Am J Surg Pathol.* 2007;31:854-69 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Clark ME, Will MD. Intestinal-Type Adenocarcinoma Arising in a Mature CysticTeratoma of the Ovary. *Int J Gynecol Pathol.* 2016;35:352-6. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Gilks CB, Kommos F. Synchronous tumours of the female reproductive tract. *Pathology.* 2018;50:214-221. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Arie S. Routine testing for women with ovarian cancer. *BMJ.* 2014;348:g1200. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Gouy S, Saidani M, Maulard A, Bach-Hamba S, Bentivegna E, Leary A, Pautier P, Devouassoux-Shisheboran M, Genestie C, Morice P. Characteristics and Prognosis of Stage I Ovarian Mucinous Tumors According to Expansile or Infiltrative Type. *Int J Gynecol Cancer.* 2018;28:493-9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Mahalingam M, Richards JE, Selim MA, Muzikansky A, Hoang MP. An Immunohistochemical comparison of cytokeratin 7, cytokeratin 15, cytokeratin 19, CAM 5.2, carcinoembryonic antigen, and nestin in differentiating porocarcinoma from squamous cell carcinoma. *Hum Pathol.* 2012;43:1265-72. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Webber K, Friedlander M. Chemotherapy for epithelial ovarian, fallopian tube and primary peritoneal cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017;41:126-38. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

Como citar este artículo: Pérez-Ortiz V, Reyna-Villasmil E. Cistoadenocarcinoma mucinoso ovárico primario gigante. A propósito de un caso. *Avan Biomed* 2019; 8: 30-4.



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución -No Comercial -Compartir Igual 3.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista son completamente gratuitos.

Sífilis congénita, la gran simuladora. Reporte de un caso. (*Congenital syphilis, the great imitator. Case Report*)

Betania Lourdes Mancilla Subdiaga¹✉, Jesús Briceño², Mary Carmen Morales³, Carolina Barreto³.

¹ Postgrado de Puericultura y Pediatría de la Universidad de Los Andes, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes, Merida, Venezuela,

² Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes, Merida, Venezuela

³ Emergencia Pediátrica, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Merida, Venezuela

Recibido: 8 de Septiembre de 2019.

Aceptado: 31 de Diciembre de 2019.

Publicado online: 06 de Enero de 2020.

[CASO CLÍNICO]

PII: S2477-9369(19)0805-CC

Resumen (español)

La sífilis es una infección de transmisión sexual, causada por el *Treponema pallidum* y adquirida por el neonato vía trasplacentaria de una madre que padece sífilis durante el embarazo en un 70-90% de los casos. En este trabajo se presenta el caso de un lactante menor con lesiones de piel de 30 días de evolución, generalizadas en sacabocado, no ulceradas y pero necróticas en regiones acras; a pesar de antibioticoterapia, progresa deterioro clínico, hasta su muerte. Estudios serológicos confirman el diagnóstico de sífilis congénita. Adicionalmente presenta antecedente materno prenatal de lesiones hiperqueratinizantes en piel de manos y pies en el séptimo mes de gestación, que mejoran con ketoconazol aunado a prueba treponémica (VDRL) negativa en suero materno. La sífilis congénita es una enfermedad controversial, ya que en 60% de los casos están asintomáticos al nacer y la clínica aparece durante los 3 primeros meses de vida. Frecuentemente se conoce el antecedente materno de padecer sífilis, bien por clínica o mediante el escrutinio prenatal mediante pruebas no treponémicas como el VDRL, sin embargo la progenitora puede ser asintomática o no presentar síntomas claros de la enfermedad. Las lesiones dermatológicas son un síntoma frecuente, pero el presente caso manifiesta una evolución no usual. Así, el escrutinio prenatal, mediante estudios serológicos y ecográficos, se recomienda que los neonatos hijos de mujeres a riesgo, debe realizarse el tamizaje mediante pruebas serológicas y si se acompaña de lesiones cutáneas debe considerarse la posibilidad diagnóstica de sífilis congénito.

Palabras clave (español)

Sífilis congénita, sífilis cutánea, treponema pallidum.

Abstract (english)

Syphilis is a sexually transmitted infection; it is caused by *Treponema pallidum* and transmitted by the transplacental to neonate, of a mother with syphilis during pregnancy in 70-90% of cases. One clinical expression is dermatological lesions that appear in 60% of cases; and it should generate neonatal death by 40%. A minor nursing with skin lesions of 30 days evolution includes generalized puncture, non-ulcerated lesions and necrotic lesions in distal regions, despite antibiotic therapy, clinical deterioration progresses until his death. Serological studies confirm the diagnosis of congenital syphilis. Additionally, it presents a prenatal maternal history of hyperkeratinizing lesions on the skin of the hands and feet in the seventh month of gestation, which improve with ketoconazole furthermore with a treponemic test (VDRL) negative in

maternal serum. Congenital syphilis is a controversial disease, since in 60% of cases they are asymptomatic at birth and the clinic appears during the first 3 months of life. Frequently the maternal history of syphilis is known, either by clinic or by prenatal scrutiny through non-treponemic tests such as VDRL, however the mother may be asymptomatic or she have not clear symptoms of this disease. Dermatological lesions are a frequent symptom, but this case presents an unusual evolution. Spotlight the importance of prenatal scrutiny, through serological and ultrasound studies, also it is recommended that neonates who are children of mothers exposed to risk, screening by serological tests should be performed and if accompanied by skin lesions the diagnostic of congenital syphilis should be considered.

Keywords (english)

Congenital syphilis, cutaneous syphilis, treponema pallidum.

Introducción

Las infecciones de transmisión sexual en especial la sífilis siguen siendo un problema de salud pública tanto en Venezuela como a nivel mundial, a pesar de las múltiples campañas informativas, su desconocimiento genera daños que en muchos casos son irreparables afectando el producto del embarazo (1). La sífilis es causada por el *Treponema pallidum* adquirida por el neonato vía trasplacentaria de una madre que padece sífilis durante el embarazo; y una de sus expresiones son las lesiones dermatológicas que aparecen en el 60% de los casos (2). La probabilidad de infección sífilítica en el feto depende del estadio de la enfermedad de la madre y el momento de la aparición; la infección fetal no puede suceder antes de la semana 16 de gestación debido a que la capa de langhans del corión ejerce efecto de barrera y si la infección materna es de larga evolución (sífilis latente) es menos probable la afectación del feto (2). La tasa de transmisión es de un 70-90% durante la fase secundaria de la infección, con un 40% de abortos o

mortinatos y disminuye lentamente en etapas más avanzadas de la infección materna, el riesgo de transmisión es mayor en el tercer trimestre de embarazo; la infección congénita puede manifestarse, según su severidad, como muerte neonatal en un 40%, pudiendo desarrollar secuelas tardías (3). Sin embargo, nuevas técnicas de diagnóstico como PCR en líquido amniótico o en tejido fetal han demostrado el paso transplacentario de *T. pallidum* en la semana 9-10 gestación (4). En este trabajo se presenta un caso de sífilis congénita mortal en un lactante, de esta manera resaltar el hecho que esta patología debe no debe ser obviada en nuestro medio.

Caso Clínico

Se presente un lactante menor de 1mes, 27 días, quien es traído por madre a la emergencia pediátrica, por presentar lesiones de piel de 30 días de evolución, tipo rosetas planas en cuello, región subcostal derecho y ambos pies; consulta a facultativo donde indican nopucid y realiza baños con plantas



Figura 1a y 1b. Muestra lesiones generalizadas en piel tipo rosetas planas en cuello, región subcostal derecho y ambos pies

“rabo de ratón”, ante no mejoría de la clínica, consulta nuevamente, por lo que es hospitalizado administrando Amikacina y Penicilina G, adicionalmente se indico baños con ácido acético. Como antecedentes relevantes se evidencio que la Madre era 30 Años, producto de IV Gesta, III Partos. El parto fue por cesárea. Fue un embarazo controlado en 6 oportunidades, y la madre fue VDRL no reactivo. Al nacer fue hospitalizado en Unidad de alto riesgo neonatal por dificultad respiratoria durante 2 días. El niño presento a los 7 meses lesiones hiperqueratinizadas en manos y pies, por lo que recibió Ketaconazol con mejoría. Al examen físico: FC: 93lpm, FR: 60rpm, TA: 109/64mmHg (P90-95) piel: lesiones en sacabocado, no ulceradas en cuello, maxilar inferior, torso, abdomen, genitales, miembros superiores e inferiores, lesiones necrotizantes en dedos de los pies y anular de mano izquierda (ver figuras 1a y 1b). Normocéfalo, fontanela normotensa, ORL: secreción hialina posterior del pabellón auricular izquierdo, lesión ulcerada de fondo blanquecino en paladar duro de 1cm de diámetro. Cuello móvil sin adenomegalias, tórax simétrico, normoexpansible, sin agregados, ruidos cardiacos rítmicos, sin soplo, abdomen blando, depresible, no doloroso, genitales masculinos normoconfigurados, miembros eutróficos, sin edema. Neurológico: vigil, irritable, Glasgow 15/15pts. Se indica antibioticoterapia: Oxacilina asociada a Penicilina cristalina. Estudios realizados: Hematología completa, química sanguínea, serología HIV no reactivo, VDRL reactivo en 1/64 diluciones. (ver tabla 1) y ultrasonido doppler de miembros inferiores: Cambios hemodinámicos moderados en arterias interdigitales bilaterales de miembros inferiores. No se evidencian signos ecográficos sugestivos de trombosis venosa. El paciente fue valorado por servicio de



Figura 2. Lesiones necróticas en miembros inferiores posteriores a la limpieza quirúrgica

traumatología realizando limpieza quirúrgica sin debridación de lesiones necróticas (ver figura 2). Se solicito FTA- ABS, confirmando el diagnóstico de sífilis congénita (ver figura 3). El paciente fallece debido a un deterioro acelerado de sus condiciones.

Discusión

La Sífilis congénita se presenta en un 40-70% de los neonatos y hasta dos tercios de los recién nacidos infectados están asintomáticos al nacer; la clínica suele aparecer durante los 3 primeros meses de vida (5). La incidencia de la infección se ven por igual tanto en niños como niñas. La edad de presentación materna donde se diagnosticaron más casos de sífilis materna fue durante las edades 18-34 años edad se da un inicio de relaciones sexuales y una mayor tasa de natalidad (6). En nuestro caso la presentación por edad neonatal y materna, concuerda con lo referido por otros autores, puesto que el recién nacido no presentaba estigmas de la enfermedad al momento del nacimiento, sin embargo en los antecedentes prenatales la progenitora refiere la presencia de lesiones al en piel, que iniciaron en el tercer trimestre de gestación, pero no evidenciamos al ingreso de la hospitalización del paciente.

Por otro lado, *Treponema pallidum* subespecie pallidum cuya incidencia mundial es de 12 millones de casos por año aproximadamente; de estos, más de dos millones se presentan en mujeres gestantes, siendo la sífilis congénita la complicación más grave; es detectado con frecuencia VDRL (Venereal Disease Research Laboratory), reacción en cadena de polimerasa (PCR) y la de reagina plasmática rápida (Rapid Plasma Reagin, RPR), siendo la PCR

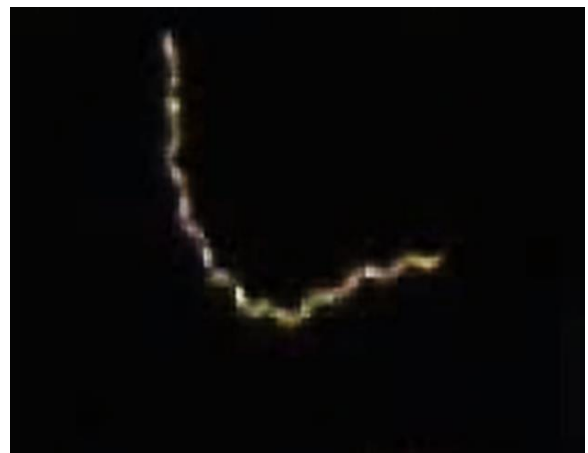


Figura 3. Imagen de la detección de anticuerpos anti-T pallidum presentes en el suero del paciente y detectado por inmunofluorescencia (FTA-ABS)

Tabla 1. Estudios complementarios realizados al paciente durante su hospitalización.

	Química sanguínea			Hematología completa						Serología		
	Urea	Creat	Glic	Leu	Neu	Linf	Mon	Eo	Hb	Plt	HIV	VDRL
Ingreso hospitalario	13,3	1,15	90,9	24,050	20%	74%	4%	2%	7,98	---	No reactivo	Reactivo 1/64dil
Perimorten	44,8	1	—	8500	35%	65%	—	—	5,3	11500	—	—

anidada como una alternativa de diagnóstico molecular promisorio para el diagnóstico de sífilis congénita (7). En la opinión de varios autores la pruebas no treponemas como el RPR y VDRL, pueden arrojar falsos negativo, esto se conoce como fenómeno prozone y se debe al exceso de anticuerpos séricos impiden la formación del complejo antígeno-anticuerpo necesario para hacer reactiva la prueba, sin embargo esto ocurre en 1-2% de los casos (8). Un factor que generó confusión en el caso estudiado fue el resultado materno no reactivo al VDRL en su control prenatal, sin embargo esto se pudiera atribuirse en parte a la baja sensibilidad de la prueba utilizada.

Por otro lado puede realizarse diagnóstico prenatal mediante ecografía con signos sugestivos de fetopatía, entre los más frecuentes figuran la hepatomegalia y placentomegalia, seguido de ascitis, edema cutáneo y polihidramnios (9). En nuestro caso en el USG prenatal no se evidencio malformaciones.

En cuanto a las lesiones mucocutáneas, ocurren en un 60% de los afectados, comprenden lesiones clásicas maculopapular pero se vuelve de color cobre con descamación principalmente en manos y pies; también puede desarrollarse una erupción ampollosa conocida como pénfigo sifilítico y menos frecuente se generan placas elevadas, planas y húmedas conocidas como condilomatalata en mucosas de los labios, lengua y paladar (10). Las lesiones mucocutaneas clásicas de la sífilis concuerdan con la presentación clínica del inicio las cuales constituyen un eritema maculopapular, así como lesiones

descamativas de inicio en región palmo plantar, sin embargo el curso clínico de la enfermedad las lesiones en sacabocado y lesiones necróticas en regiones acras no fueron referidas en la bibliografía consultada, esto fue motivo de desorientación al momento de establecer una conclusión diagnóstica, ante la simulación de otras infecciones dermatológicas.

Finalmente, el presente caso muestra una presentación genuina de sífilis congénito, debido a sus antecedentes prenatales, cuya madre no presenta síntomas claros de la enfermedad, aunado a fenómeno Prozone. El recién nacido asintomático presenta clínica mes después, con lesiones de piel con evolución poco usual, que tiende a simular otras enfermedades comunes en los recién nacidos. Esto abre un nuevo horizonte en el estudio de la evolución clínica de esta enfermedad. También se destaca la importancia del escrutinio prenatal, mediante estudios serológicos y ecográficos, así mismo se recomienda que los neonatos hijos de mujeres con factores de riesgo, debe realizarse el tamizaje mediante pruebas serológicas específicas y si se acompaña de lesiones cutáneas debe considerarse la posibilidad diagnóstica de sífilis congénito.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto.

Referencias

- Oletta J, Carvajal A. Sífilis congénita: Un problema de salud continuo, pero decudado. *Med Interna (Caracas)* 2010; 26: 236-51 [[Google Scholar](#)]
- Pérez K, Mena C, Bahena M. Sífilis congénita, la gran simuladora. *Dermatol Rev Mex* 2014; 58: 40-7.
- Bencomo A, Barboza L, Chacín L, L Chacín L, Niño M, Ortiz J. Sífilis ósea congénita. *Pseudoparalisis de Parrot*. A propósito de un caso. *Investigación Clínica*. 2017, 58 (Sup. 1): 771 - 82, [[Google Scholar](#)]
- Mejía C, Campos B, Robles A. Sífilis y embarazo: una enfermedad reemergente.

Mancilla- Subdiaga B, y cols. Sífilis congenita.

- Reporte de un caso. *Lux médica*, 2019; 40. [\[Google Scholar\]](#).
5. Barnusell B, Voltá F, Puiggrós D. Bilbao A. Infecciones congénitas. *Pediatr Integral* 2014; XVIII: 356-66 [\[Google Scholar\]](#)
 6. Segreda O, Segreda A. Análisis descriptivo de la sífilis congénita en el servicio de neonatología del Hospital San Juan de Dios Quinquenio 2006-2010. *REVCOG* 2013; 18:: 47-54. [\[Google Scholar\]](#)
 7. Pinilla G, Campos L, Durán A. Navarrete J, Muñoz L. Detección de *Treponema pallidum* subespecie *pallidum* para el diagnóstico de sífilis congénita mediante reacción de cadena de la polimerasa anidada. *Biomédica* 2018; 38: 128-35. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 8. Ávila-Reyes R, Masud Yunes-Zárraga JL, Méndez-López EC, Cadena-Gutiérrez Fa, Camacho-Ramírez RI, Fonz-Aguilar CA, Velázquez-Quintana NI. "Sífilis congénita. Comunicación de un caso." *Enfermedades Infecciosas y Microbiología* 2001; 4: 115. [\[Google Scholar\]](#)
 9. Johnson CT., Sheffield JS. Congenital Syphilis. *Obstetric Imaging: Fetal Diagnosis and Care*. 2018; 688-92. [\[Google Scholar\]](#)
 10. Cooper JM., Sánchez PJ. Congenital syphilis. *Seminars in perinatology*. 2018; 42 [\[Google Scholar\]](#)

Como citar este artículo: Mancilla Subdiaga BL, Briceño J, Morales MC, Barreto C. Sífilis congénita, la gran simuladora. Reporte de un caso. *Avan Biomed* 2019; 8: 35-9.



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución -No Comercial -Compartir Igual 3.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista son completamente gratuitos.

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.
- **Resumen en inglés:** En el caso de los manuscritos en español aceptados, los autores deben enviar una **Certificación del idioma inglés del abstract** en un plazo menor a dos semanas, emitido por la escuela de idiomas de una universidad de reconocida trayectoria del país al que pertenece o de un instituto de reconocimiento internacional.
- **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 (250 palabras máx.) y palabras clave (máx. 5), Abstract (250 palabras máx.) y 10 keywords, Introducción, Metodología, Resultados, Discusión, Agradecimientos, Referencias, y Leyenda de las Figuras. Los resultados y discusión pueden combinarse. Número máximo de palabras del cuerpo del manuscrito que incluye: Resumen o abstract, Introducción, Metodología, Resultados, Discusión y Agradecimientos, es de 3000. En Metodología, debe incluir una cláusula de aprobación por el comité de ética correspondiente. Máximo 4 figuras y/o tablas.
- **Cartas al editor** manuscrito de máximo 1.000 palabras y sus referencias.

Referencias:

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

Revistas:

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

Libros:

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

Sitio web:

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

Declaración de los autores y transferencia de derechos

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

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 está 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 determinarán 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

AVANCES EN BIOMEDICINA

Publicación Oficial del Instituto de Inmunología Clínica

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.

**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 (not to exceed 250 words) 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, English and Spanish (not to exceed 250 words) 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 (not to exceed 250 words) 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 (not to exceed 250 words) 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 4 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., It should be sent when submitting the manuscript to the journal

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 no 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 existen.

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

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 1-11 **Inhibina B y receptor de andrógenos en testículos criptorquídicos pre y post-puberales.**
Inhibin B and androgen in pre/post-puberal cryptorchid testes
Gómez-Pérez Roald, Montañez Cristhofer González-Peramato MP, Osuna Jesus A, Regadera J, Baldonado R, Nistal M.

REVISIONES Y ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA

- 12-20 **Pulsos o megadosis de esteroides: ¿cuándo están indicados?**
Pulses or megadosis of steroids: when are they indicated?
Jorge Luis Velez, Fernando Martinez A
- 21-29 **Fenotipo hipermucoviscoso de *Klebsiella pneumoniae* hipervirulenta: Lo nuevo de un viejo enemigo**
Hypermucosviscous phenotype of hypervirulent Klebsiella pneumoniae: The new of an old enemy
Yasmin Yinec Varela, Indira Labrador, María Araque

CASOS CLÍNICOS

- 30-34 **Cistoadenocarcinoma mucinoso ovárico primario gigante. A propósito de un caso.**
Primary giant ovarian mucinous cystadenocarcinoma. case report
Viorkis Pérez-Ortiz, Eduardo Reyna-Villasmil
- 35-39 **Sífilis congénita, la gran simuladora. Reporte de un caso.**
Congenital syphilis, the great imitator. Case Report
Betania Lourdes Mancilla Subdiaga, Jesús Briceño, Mary Carmen Morales, Carolina Barreto.
- 40-41 **INSTRUCCIONES A LOS AUTORES**
- 42-43 **INSTRUCTIONS FOR AUTHORS**
- 44-45 **ÉTICA DE LAS PUBLICACIONES & DECLARACIÓN DE MALA PRAXIS/ PUBLICATION ETHICS & MALPRACTICE STATEMENT**