



Lección de anatomía
del doctor sabañón
José Luis López Galvan
Óleo sobre tela 100x90 cm
2011

Revista Médica MD

Artículo original

Miocardiopatía hipertrófica en el hijo de madre con diabetes

Artículos de revisión

Papel de los microARN en la colitis ulcerosa crónica idiopática

Alteraciones oftalmológicas en el síndrome del niño sacudido

Directorio editorial

Dirección General

Alvaro López Íñiguez

Editor en Jefe

Javier Soto Vargas

Editores por sección

Edición literaria

Norma Gisel de León Peguero

Roberto Miranda de la Torre

Estefanía Vázquez Méndez

Liliana Martínez Vázquez

Luis Daniel Salgado Lozada

Trabajos Originales

Rafael Antonio Cansino

Godhy Elí Hernández González

Rubén Daniel Esqueda Godoy

Jorge Jiménez Bernardino

Medicina Interna

Sarai Delgado Pelayo

Martín Alejandro Gallegos Ríos

Luis Miguel Morfín Plascencia

Jorge Casal Sánchez

Cirugía

Víctor Hugo Sainz Escárrega

Emmanuel Mercado Núñez

Pediatría

Mariana Gómez López

Blanca Fabiola Fajardo Fregoso

Francisco Jaffet Ramírez Ramírez

Claudia Gómez Elías

Ginecología y Obstetricia

Rosa María Hernández Vega

Gonzalo Axtli Medina

Nutrición

María Alejandra Soto Blanquel

Anais Lúa Moreno

Cynthia Yamilka Ramírez Contreras

Edgar Michael Vázquez Castillo

Casos Clínicos

Sulei Bautista González

Diego Antonio Preciado Estrella

Damían Arellano Contreras

Traducción Literaria

Enrique Daniel Gallo Sandoval

Estefanía Vázquez Méndez

Respaldo académico institucional

OPD Hospitales Civiles de Guadalajara

Director General

Dr. Jaime Agustín González Álvarez

Director Hospital Civil de Guadalajara HCFEA

Dr. Rigoberto Navarro Ibarra

Director Hospital Civil de Guadalajara HCJIM

Dr. Benjamín Gálvez Gálvez

Subdirector General de Enseñanza e Investigación

Mtro. Víctor Manuel Ramírez Anguiano

Subdirector de Enseñanza e Investigación del HCFEA

Dr. José Antonio Mora Huerta

Subdirector de Enseñanza e Investigación del HCJIM

Dr. José Víctor Orozco Monroy

Centro Universitario de Ciencias de la Salud

Rector

Dr. Héctor Raúl Pérez Gómez

Secretario Académico

Dr. Salvador Chávez Ramírez

Secretario Administrativo

Mtro. Álvaro Cruz González

Coordinador de la Carrera de Medicina

Dr. Eduardo Gómez Sánchez

REVISTA MÉDICA MD, Año 4, número 3, febrero-abril 2013, es una publicación trimestral editada por Roberto Miranda De La Torre, Sierra Grande 1562 Col. Independencia, Guadalajara Jalisco, C.P. 44340. Tel. 3334674451, www.revistamedicamd.com, md.revistamedica@gmail.com. Editor responsable: Javier Soto Vargas. Reservas de Derecho al Uso Exclusivo No. 04-2011-080210253400-102. ISSN:2007-2953. Licitud de Título y Licitud de Contenido: en Trámite. Responsable de la última actualización de este número Comité Editorial de la Revista Médica MD Sierra Grande 1562 Col. Independencia, Guadalajara, Jalisco, C.P. 44340. Fecha de última modificación 30 de abril de 2013.

Con respaldo académico del OPD Hospitales Civiles de Guadalajara y del Centro Universitario de Ciencias de la Salud de la Universidad de Guadalajara. Miembro de la Asociación Mexicana de Editores de Revistas Biomédicas. Indizada y compilada en el Índice Mexicano de Revistas Biomédicas de Latinoamérica IMBIOMED, en el Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal LATINDEX, Medigraphic Literatura Biomédica y en el Índice de Citaciones Latinoamericanas (INCILAT).

Las opiniones expresadas por los autores no necesariamente reflejan la postura del editor de la publicación. Queda estrictamente prohibida la reproducción total o parcial de los contenidos e imágenes de la publicación sin previa autorización de la Revista Médica MD. Las imágenes en portada y contraportada pertenecen a José Luis López Galván y son usadas con permiso.

	Páginas		Páginas
Editorial		Reporte de caso	
Mensaje del Comité Editorial	149	Cardiopatía isquémica asociada al síndrome antifosfolípidos	192
Glomerulopatías	150	Jorge Eduardo Hernández del Río, Juan Carlos Becerra Martínez, Steven Galindo Gil, Juan Carlos Chávez Alvado, Fernando Petersen Aranguren	
Jorge Fernando Topete Reyes			
Artículos originales			
Miocardiopatía hipertrófica en el hijo de madre con diabetes	151	Síndrome similar a Fanconi-Bickel asociado a enfermedad de la orina de jarabe de arce	197
Jorge Eduardo Hernández del Río, Mónica Teresa Magaña Cardenas, María Santos Hernández Flores		Luis Javier Flores Alvarado, Sergio Alberto Ramírez García, Miriam Bueno Topete, O. Dávalos Rodríguez Nory, Mónica Ayub Ayala, Carmen Gurrola Díaz, Sergio Sánchez Enríquez, Rosalba Ruiz Mejía, Nemesio Villa Ruano, Lorena Ramón Canul	
Donación de órganos y tejidos, experiencia inicial en un hospital de segundo nivel de atención	158	Diagnóstico con biopsia meníngea mediante endoscopia flexible, pronóstico con neuroimagen y terapéutica empleada en un caso de meningitis por coccidioide	204
Gilberto Rojas Hernández, José Luis Medina, Cuauhtémoc Lemus, Francisco Belio, Antonio Salinas, Mario Alcantar, Luis Morales, Raúl Martínez		Luis Fernando Pérez-González, Roberto Rodríguez-DellaVecchia, David Faz-González, Gustavo Anaya-Delgadillo, Kevin Alejandro Hernández-Contreras	
Prevalencia de síndrome metabólico y características clínicas en donadores de sangre	163	Tuberculosis meníngea: reporte de un caso	209
Aaron H. Cruz del Castillo, Rafael García Fierro, María Isabel Hess Moreno, Claudia Alicia Vigil Pérez, José Arturo Córdova Fernández, Marco Polo Chuck Santiago, Santa L. Hernández Cruz, Alain Sánchez Rodríguez		Claudia Georgina Castillo Herrera, Claudia Ivette Cisneros Barajas	
Tabaquismo en estudiantes de medicina: prevalencia y conocimiento de sus consecuencias	170	Imagen clínica	
Alvaro Ismael Calleros Camarena, Nancy Paola Arias González, Jesús Alverto Arenas Lugo, José Carlos Sánchez Casillas		Tuberculosis testicular en SIDA	214
		Álvaro López Íñiguez, Ezequiel Vélez Gómez, Jaime F. Andrade Villanueva	
Artículo de revisión		Flash MD	
Papel de los microARN en la colitis ulcerosa crónica idiopática	174	Cálculo nutrición parenteral en adultos	215
Jorge Luis De León Rendón, Jesús Kazuo Yamamoto-Furusho		Alejandra Soto Blanquel, Anaís Lúa Moreno, Edgar Michael Vázquez-Castillo	
Alteraciones oftalmológicas en el síndrome del niño sacudido	181		
Sarai Delgado Pelayo, Rosa María Delgado Pelayo			
Aspectos básicos de los mecanismos de resistencia bacteriana	186		
Héctor Javier Pérez Cano, Atzín Robles Contreras			



Mensaje del comité editorial

Estimado lector:

La familia de la Revista Médica MD te presenta su más reciente publicación. Este es el 3er número de nuestro 4to año de trabajo continuo. En este, encontraras una editorial realizada por el Dr. Jorge Fernando Topete Reyes donde se presenta un panorama general sobre un conjunto de patologías que condicionan daño renal crónico y son complejas de diagnosticar, las glomerulonefritis.

En la sección de trabajos originales, presentamos dos publicaciones que analizan diversos aspectos de la donación de órganos en nuestro país. Siendo un tópico del que afortunadamente, cada vez contamos con mayor información y experiencia. Además presentamos un trabajo realizado en el Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde en el que se analiza la prevalencia y las características de los recién nacidos con miocardiopatía hipertrofica hijos de madres diabéticas.

También, presentamos las alteraciones oftalmológicas que se presentan en el síndrome del niño maltratado y un análisis del papel de los microARN en la colitis ulcerosa crónica. En esta ocasión presentamos el reporte de un paciente con una variante de la enfermedad de orina de jarabe de arce no descrita previamente teniendo deficiencia de dos enzimas.

Además te hacemos la invitación a conocer nuestra nueva página de Internet donde encontraras un acceso más sencillo a todos los artículos y contenido actual sobre la investigación nacional e internacional. La dirección electrónica es: www.revistamedicamd.com. Nos despedimos, invitándote a participar activamente con nosotros como lector y autor de trabajos de publicación.

"En la investigación científica los detalles metódicos son de la mayor importancia."

Claude Bernard

ATENTAMENTE
Comité Directivo y Editorial





Glomerulonefritis

Jorge Fernando Topete Reyes

Médico Internista y Nefrólogo adscrito al Hospital General de Zona No. 46 del Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco MX.
Estudiante del doctorado en ciencias rama Inmunología del Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara. Correo electrónico: fernando.topete@live.com.mx

Las glomerulonefritis son la segunda causa más frecuente de enfermedad renal crónica con necesidad de tratamiento sustitutivo, únicamente por debajo de la nefropatía diabética; sin embargo en la mayoría de los casos no se detecta oportunamente, debido a la ausencia de manifestaciones clínicas significativas. La expresión de la enfermedad en forma inicial suele ser proteinuria y en algunas ocasiones hematuria. El edema se presenta cuando la proteinuria alcanza rangos nefróticos, es decir superior a 3.5 g en 24 horas. Tal evolución insidiosa complica la identificación temprana de dicho grupo de entidades. Cuando se sospecha en forma oportuna, la biopsia renal permite el diagnóstico preciso, puede orientar hacia el tratamiento más conveniente e incluso tiene valor pronóstico.

Las enfermedades glomerulares comparten mecanismos patogénicos, principalmente autoinmunidad que se expresa por la formación y depósito de complejos antígeno-anticuerpo, activación del complemento, citocinas y quimiocinas que causan inflamación y fibrosis, así como la participación de células inmunes.

Entre estas entidades se incluyen la enfermedad de cambios mínimos que se caracteriza por proteinuria nefrótica debida a la fusión de los procesos podócitos, sólo evidente al microscopio electrónico, y responde al tratamiento con esteroides; en la glomeruloesclerosis focal y segmentaria, que en su patogenia se ha vinculado a la presencia de un factor circulante siendo frecuente la progresión a insuficiencia renal crónica

terminal; la nefropatía membranosa que destaca por la presencia de depósitos de complejos inmunes en el espacio subepitelial, en la que recientemente se han identificado sustratos antigénicos como el receptor de fosfolipasa A2 y muestra una evolución variable; la glomerulonefritis membranoproliferativa tipo I que se debe a la unión de IgM a la IgG de los complejos inmunes con activación del complemento, en la tipo II los depósitos densos que se observan son consecuencia de mutaciones del factor H del complemento; la nefropatía mesangial proliferativa por IgA es la forma más frecuente de enfermedad glomerular y se produce por IgA glucosilada de forma anormal probablemente en consecuencia de un superantígeno bacteriano o por respuestas aberrantes de células T, teniendo afortunadamente un pronóstico favorable; la glomerulonefritis postestreptocócica que se presenta debido a la liberación de la exotoxina B a la circulación por parte de estreptococos, luego se forman complejos inmunes que llegan a los glomérulos y es una causa frecuente de síndrome nefrítico; la enfermedad de Goodpasture se debe a la formación de anticuerpos contra la cadena $\alpha 3$ del colágeno tipo IV que se encuentra en los glomérulos y alveolos permitiendo la activación del complemento, se reclutan células inmunes y es frecuente la presencia de medias lunas celulares; vasculitis asociadas a ANCA se expresan por lesión glomerular necrotizante segmentaria y se pueden presentar en varios tipos de vasculitis.

Es notoria la heterogeneidad de los factores subyacentes en estas enfermedades, sin embargo las medidas terapéuticas, independientemente de fármacos inmunosupresores son

eficientes en limitar la progresión, se requieren en la mayoría de los casos, acciones para minimizar la proteinuria y en este sentido el plan de alimentación con restricción de proteínas a 0.7 g/Kg de peso, así como contraregular el sistema renina-angiotensina-aldosterona (incluso bloqueo dual) son efectivos, el estricto control de la presión arterial a fin de lograr cifras inferiores a 125/75 mmHg es otra intervención necesaria, también es recomendable limitar el empleo de fármacos con potencial nefrotóxico.

La prevalencia de enfermedad renal crónica en latinoamérica se estima superior a 50 millones de individuos que se encuentran en alguno de los cinco estadios y en más de un millón de pacientes en tratamiento sustitutivo, si bien la nefropatía diabética es la causa más frecuente, las glomerulopatías conforman la segunda etiología, sin embargo, la realización de una biopsia para clasificar con exactitud la enfermedad glomerular, en muchas ocasiones no es posible debido a que los cambios morfológicos renales en cuanto a tamaño y relación córtico-medular limitan su beneficio e incrementan el riesgo de complicaciones como sangrado.

Es recomendable el escrutinio más generalizado para enfermedad renal mediante realización de examen general de orina para la detección temprana de los pacientes y así optimizar estrategias de tratamiento y preservación de la función renal.

Referencias bibliográficas

- Cusumano AM, González Bedat MC. Chronic kidney disease in Latin America: time to improve screening and detection. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008 Mar;3(2): 594-600
- Siddall EC, Radhakrishnan J. The pathophysiology of edema formation in the nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 2012 Sep;82(6):635-42.

Miocardopatía hipertrófica en el hijo de madre con diabetes

Jorge Eduardo Hernández-Del Río, Mónica Teresa Magaña-Cárdenas y María Santos Hernández-Flores.

Autor para correspondencia

Jorge Eduardo Hernández del Río. Servicio de Cardiología y Cardiopediatría, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Domicilio: Hospital 278, Guadalajara, Jalisco, CP 44280, Teléfono: +52 333 5776 671, correo electrónico: drjorgehdez@hotmail.com.

Palabras clave: Diabetes, embarazo, hemoglobina glucosilada materna, macrosomía fetal, miocardopatía hipertrófica.

Keywords: Diabetes, pregnancy, maternal glycosylated hemoglobin, fetal macrosomia, hypertrophic miocardiopathy



Miocardopatía hipertrófica en el hijo de madre con diabetes

Hernández-del Rio JE^a, Magaña Cárdenas MT^b, Hernández-Flores MS^c

Resumen

Introducción

La diabetes mellitus constituye la alteración metabólica más frecuentemente asociada al embarazo. Se calcula que cada año nacen aproximadamente 150,000 neonatos hijos de madres con diabetes. Una complicación frecuentemente relacionada con estos pacientes es la presencia de miocardopatía hipertrófica; clínicamente puede presentarse con datos de dificultad respiratoria, cianosis, insuficiencia cardíaca y dependiendo del grado de obstrucción al tracto de salida del ventrículo izquierdo puede presentarse muerte súbita. Está demostrado que a medida que se optimiza el manejo de la diabetes gestacional, disminuye la incidencia y severidad de esta patología.

Objetivo

Determinar la prevalencia de miocardopatía hipertrófica en hijos de madres diabéticas y conocer el control materno en el embarazo al realizar medición de HbA1c en madres de neonatos con diagnóstico de miocardopatía hipertrófica.

Material y métodos

Se realizó un estudio descriptivo transversal, en el periodo comprendido de diciembre de 2010 a diciembre de 2011 en los niños hospitalizados; ya fuera por causas propias o por causas maternas, en los servicios de cuidados intensivos o intermedios neonatales del área de Neonatología del Antiguo Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.

Resultados

Se incluyeron un total de 36 pacientes hijos de madres diabéticas, prevaleciendo en el estudio la diabetes materna de tipo gestacional, encontrando un alto grado de complicaciones en estos pacientes que se asemejan a los datos reportados en la literatura, exceptuando el síndrome de dificultad respiratoria que tuvo una incidencia del 63.8%. De esta muestra de pacientes, siete de ellos (19.4%) desarrollaron miocardopatía hipertrófica.

Conclusiones

Existe una clara asociación reportada previamente entre hijo de madre diabética que presenta macrosomía fetal y miocardopatía hipertrófica, encontrando en este estudio que al comparar los niveles de Hemoglobina glucosilada materna (HbA1C) de los pacientes macrosómicos que no desarrollaron miocardopatía hipertrófica de las que si lo desarrollaron existió una correlación significativa entre niveles más altos de HbA1c y el riesgo de desarrollar Miocardopatía Hipertrófica.

Palabras clave: diabetes, embarazo, hemoglobina glucosilada materna, macrosomía fetal, miocardopatía hipertrófica.

a. Servicio de Cardiología del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, MX

b. Servicio de Pediatría del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, MX

c. Servicio de Cardiología pediátrica del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, MX

Autor para correspondencia:

Jorge Eduardo Hernández del Río. Servicio de Cardiología y Cardiopediatría, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Domicilio: Hospital 278, Guadalajara, Jalisco, CP 44280, Teléfono: +52 333 5776 671, correo electrónico: drjorgehdez@hotmail.com.

Hypertrophic myocardopathy on a child of a mother with diabetes

Abstract

Introduction

The diabetes mellitus constitutes the most frequent metabolic alteration associated to pregnancy. It is estimated that each year 150,000 newly born from mothers with diabetes. A frequent complication related to these patients is the presence of hypertrophic myocardopathy; clinically it may present with data of respiratory difficulty, cyanosis and even cardiac failure, depending on the grade of obstruction on the exiting tract of the left ventricle may present sudden death. It is proven that through the optimization on the handling of gestational diabetes, the incidence and severity of this pathology is reduced.

Objective

To determine the prevalence of hypertrophic myocardopathy on children of diabetic mothers and to know the control during the pregnancy when performing HbA1c measuring on newly borns' mothers diagnosed with hypertrophic myocardopathy.

Material and methods

A descriptive cross-sectional study during the period from december 2010 to december 2011 on hospitalized children, either for own causes of maternal. On the services of intensive or medium newly-born care in the area of neonatology of the Fray Antonio Alcalde Civil Hospital of Guadalajara.

Results

A total of 36 diabetic mother's children patients, prevalecting on the study the maternal diabetes of gestational type, finding a high grade of complications on these patients that are similar to the data reported on the literature, excepting the respiratory difficulty syndrome with an incidence of 63.8%. From this sample of patients, 7 of them (19.4%) developed hypertrophic myocardopathy.

Conclusions

There is a clear previously reported association between child and diabetic mother presenting fetal macrosomia and hypertrophic myocardopathy, finding in this study that when comparing the levels of glycosylated hemoglobin (HbA1c) of the macrosomic patients who did not developed hypertrophic myocardopathy with the ones who developed it there was a significant correlation between the highest level of HbA1c and the risk of developing hypertrophic myocardopathy.

Keywords: Diabetes, pregnancy, maternal glycosylated hemoglobin, fetal macrosomia, hypertrophic myocardopathy

Introducción

La Diabetes Mellitus (DM) constituye la alteración metabólica que más frecuentemente se asocia al embarazo, aproximadamente el 1% de las mujeres embarazadas presenta DM antes de la gestación y hasta un 12%. Dependiendo de la estrategia diagnóstica empleada, presentará DM en el transcurso del embarazo, calculando que al año nazcan aproximadamente 150,000 neonatos hijos de madre diabética (HMD), siendo estos recién nacidos una de las poblaciones de mayor riesgo para presentar complicaciones importantes, tanto en la etapa fetal, perinatal y neonatal inmediata.^{1,2} Una de las complicaciones que frecuentemente se asocian con este tipo de pacientes es la presencia de miocardiopatía hipertrófica, teniendo una incidencia de hasta un 30%. Clínicamente pudiera presentarse con datos de dificultad respiratoria o cianosis e incluso en un 10-20% de los casos se acompaña de insuficiencia cardíaca (ICC) y, dependiendo del grado de obstrucción al tracto de salida del ventrículo izquierdo pudiera presentar muerte súbita; está demostrado que a medida que se optimiza el manejo de la diabetes gestacional, disminuye la incidencia y severidad de esta patología.³

Objetivo

Determinar la prevalencia de miocardiopatía hipertrófica en hijos de madre diabética y conocer el control materno en el embarazo al realizar medición de HbA1c en madres de neonatos con diagnóstico de miocardiopatía hipertrófica.

Material y métodos

Se realizó un estudio descriptivo transversal, en el periodo comprendido de diciembre de 2010 a diciembre de 2011 en los niños hospitalizados; ya fuera por causas propias o por causas maternas, en los servicios de cuidados intensivos o intermedios neonatales (UTIN y UCIN) del área de Neonatología del Antiguo Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.

Población

Se incluyeron a los neonatos hijos de madre diabética, tanto pregestacional como gestacional que tuvieron alguna complicación y fueron ingresados al área de UCIN o UTIN, así como a todos los recién nacidos que presentaron un peso mayor a la percentila 90 según su edad gestacional al

momento del nacimiento y que posteriormente fueron diagnosticados como HMD.

Se excluyeron a todos aquellos pacientes hijos de madres diabéticas que no hayan ameritado el ingreso a UCIN o UTIN y a aquellos pacientes macrosómicos que al realizar el screening materno de diabetes, éste haya salido negativo.

Miocardiopatía

Se investigó la prevalencia de miocardiopatía hipertrófica (MCH) a través de ecocardiografía doppler color definiendo como hipertrofia a las paredes y tabique interventricular mayor a 5 mm. Se investigó la existencia de asociación entre la presencia de miocardiopatía hipertrófica con los niveles de hemoglobina glucosilada materna al momento del nacimiento, así como su relación con el grado de obstrucción al tracto de salida del ventrículo izquierdo (VI) reportado por el ecocardiograma doppler color al evidenciar una hipertrofia septal asimétrica con relación septum/pared posterior mayor de 1.3:1 y movimiento anterior de la válvula mitral.

Análisis estadístico

Se utilizaron medidas de tendencia y dispersión central y se presentaron en tablas y gráficos.

Resultados

En total obtuvimos una muestra de 36 pacientes HMD que tuvieron alguna complicación y requirieron ser ingresados al servicio de UTIN o UCIN. De esos 36 pacientes, 16 (44%) eran HMD Pregestacional, 10 (28%) HMD con diabetes gestacional (DG) conocida previo al nacimiento del paciente, y 10 más (28%) HMD con diabetes gestacional diagnosticada posterior al nacimiento al observar datos de sospecha en el recién nacido; dando un total de 56% de madres con DG (Tabla 1). De éstas, el 61% recibió tratamiento con insulina durante la gestación, mientras que el 11% fueron manejadas con dieta y un 28% no recibió ningún tipo de tratamiento. En un 56% las madres diabéticas pertenecieron a una clasificación de White tipo A, un 31% al tipo B y un 13% tipo C.

De los 36 neonatos ingresados al servicio, no se encontró prevalencia de sexo, manteniéndose en un 50% hombres:mujeres; según la edad gestacional 72% fueron de término, contra un 28% pretérmino, de los cuales el 80% fueron de entre 34-36.6 semanas. Dentro del ingreso uno de los datos más significativos a valorar fue el trofismo, encontrando que el 53% de los pacientes se encontraban por arriba de la percentila 90 para la edad gestacional catalogándose como hipertróficos, 44% eutróficos y solamente un paciente (3%) se encontró por debajo de la percentila 10 catalogándose como hipotrófico.

Se analizaron los motivos principales de ingreso a las salas de cuidados intensivos o intermedios neonatales, encontrando como principal causa de ingreso el síndrome de dificultad respiratoria (SDR) en un 61%, seguido de hipoglucemia con un 25%, encontrando en menor porcentaje de entre un 3-6% ingresos por síndrome icterico, asfixia perinatal, cianosis y policitemia. Se evaluó también la

incidencia de complicaciones presentadas en HMD en el transcurso de su hospitalización. De los 36 pacientes, 23 (63.8%) presentaron SDR; de éstos el 91% el SDR fue secundario a Taquipnea Transitoria del RN (TTRN) y un 9% fue secundario a enfermedad de membrana hialina (EMH); en igual proporción 23 pacientes (63.8%) presentaron hiperbilirrubinemia, 16 pacientes en total presentaron datos de hipoglucemia (44.4%), 12 pacientes (33.3%) presentaron cardiopatías congénitas de las cuales el 41.6% se trataron de comunicación interventricular (CIV), 33.3% comunicación interauricular (CIA), el 8.3% presentó persistencia del conducto arterioso (PCA), 8.3% Canal AV completo y un 8.3% más presentó CIA + CIV; 7 pacientes (19.4%) presentaron MCH, cuatro pacientes (11.1%) desarrollaron hipocalcemia, dos pacientes (5.5%) tuvieron lesiones asociadas al trabajo de parto, mientras que en la misma proporción, 2.7% presentaron malformaciones congénitas, restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), asfixia perinatal y policitemia.

A los 36 pacientes evaluados se les realizó ecocardiografía Doppler Color, encontrando que un 19.4% concluyó el diagnóstico de MCH. El tipo de diabetes materna que presentaron los pacientes que desarrollaron MCH fue en 3 pacientes (42.8%) DG no diagnosticada previo al nacimiento, en 2 pacientes (28.5%) DG diagnosticada previo al nacimiento y en 2 pacientes más (28.5%) diabetes pregestacional, en los dos casos se trató de diabetes materna tipo 1.

Se buscó también corroborar la asociación de MCH y macrosomía, encontrando la presencia de ésta en el 100% de

Tabla 1. Distribución porcentual de madres de acuerdo al tipo y tratamiento de la diabetes mellitus

Características de la diabetes mellitus	N (%)
Tipo de Diabetes	
Gestacional conocida	10 (28)
Pregestacional	16 (44)
Gestacional dx posterior nacimiento	10 (28)
Tratamiento durante la gestación	
Insulina	22 (61)
Dieta	4 (11)
Ninguno	10 (28)
Clasificación de White	
A	20 (56)
B	11 (31)
C	5 (13)

nuestros pacientes; con el 57% de los pacientes con un peso al nacimiento de 4001-4500 g, en un 29% peso de 3501-4000 g y en un 14% peso de 4501-5000 g, presentando también el 100% de ellos rasgos fenotípicos de fetopatía diabética. Evaluamos también los niveles de glicemia maternos al nacimiento del paciente con datos de MCH, encontrando que en 5 pacientes (71.4%) las madres presentaron glicemias por arriba de 120 mg/dL a la hospitalización, mientras que el 28.5% mantuvo rangos de glicemia dentro de lo normal.

Se determinó el rango de hemoglobina glucosilada materna al momento del nacimiento, o la última evaluación de no más de 1 mes previo al nacimiento, tomando en cuenta también días posteriores al nacimiento en madres diabéticas no diagnosticadas previamente, en las que se sospechó DM por presentar hijos con datos de macrosomía o hipoglucemia. En los pacientes en los que se corroboró el diagnóstico de MCH encontramos rangos de hemoglobina glucosilada de entre 8.7% y 10%, mientras que en los HMD que no desarrollaron MCH el rango osciló de entre 5.3% y hasta el 8.7%. En HMD que no desarrollaron MCH encontramos un promedio de HbA1c de 7.3%, con una mediana de 7%, moda de 8% con DE 1.053; mientras que en los HMD que desarrollaron MCH encontramos un promedio de HbA1c de 9.5%, mediana de 9%, moda de 10% \pm 1.009%. Aplicamos para la medición estadística la T de Student: 4.6666 con una P=0.001 la cual corrobora una correlación significativa entre el rango de HbA1c materna y la presencia de MCH.

Graficamos además los datos clínicos encontrados en los pacientes que desarrollaron MCH para así tener una orientación clínica de cuándo sospechar dicha patología encontrando que el 100% de los pacientes presentó macrosomía al nacimiento, el 100% tuvo rasgos físicos de fetopatía diabética (corroborada por la presencia de aspecto pletórico, cara de "luna llena", panículo adiposo abundante, hipertricosis en cara y orejas, giba en parte posterior del cuello, abdomen globoso con hepatomegalia, hipotonía), el 100% también presentó datos de dificultad respiratoria o taquipnea al nacimiento, diaforesis en 42.8% de los pacientes, dependencia de O₂ en el 42.8%, en 28.5% se auscultó soplo sistólico, y el 100% presentó cardiomegalia en radiografía de tórax, ninguno de ellos mostró datos sugerentes de insuficiencia cardíaca.

Mediante ecocardiografía Doppler se evaluó la presencia de miocardiopatía hipertrófica basándonos en la medición del septum interventricular siendo diagnóstico con mediciones por arriba de 5mm más hipertrofia de pared posterior con valores mayores de 4mm, se evaluó también la presencia de datos de obstrucción al tracto de salida del VI, al obtener mediciones del tracto de salida mayores de 10 mmHg, y con significancia clínica por arriba de 16 mmHg. Del total de nuestra muestra de 7 pacientes que desarrollaron miocardiopatía hipertrófica (Figura 1), en ninguno de ellos se presentaron complicaciones, así como tampoco ninguno presentó datos de obstrucción al tracto de salida del VI. Así como tampoco se reportó ningún caso de mortalidad en los 36 pacientes evaluados, negando con esto la presencia de muerte súbita.

Discusión

La diabetes mellitus constituye la alteración metabólica que más frecuentemente se asocia al embarazo,¹ reportándose en la literatura una incidencia que va desde un 3-10%. Gracias al mejor manejo médico incorporando el tratamiento con insulina y mejores medidas dietéticas se ha logrado disminuir la mortalidad neonatal que se reportaba en el pasado de entre un 50-60%, hasta presentar de un 2-5% en la actualidad.⁴ dentro de nuestro estudio no llevamos a cabo un análisis estadístico del número total de ingresos al servicio de neonatología, siendo imposible reportar el porcentaje de incidencia total de HMD, ya que solo nos basamos en aquellos que fueron ingresados por presentar algún tipo de complicación, sin tomar en cuenta aquellos hijos de madres diabéticas que no requirieron hospitalización y fueron egresados con la madre, sin embargo, podemos asegurar que efectivamente la mortalidad ha disminuido de manera importante, ya que de los 36 pacientes ingresados en el año, que suponen los pacientes de mayor riesgo, la mortalidad fue del 0%.

Clasificando los ingresos según el tipo de diabetes materna, se reporta en diversos estudios que el 90% de las gestantes diabéticas presentará diagnóstico de DG generalmente durante la segunda mitad de la gestación,⁵⁻⁷ encontramos que de los pacientes ingresados, un 56% fue hijo de madre diabética gestacional, en la mitad de ellos el diagnóstico fue hecho previo al nacimiento, mientras que el otro 50% el diagnóstico fue hecho posterior al nacimiento al observar alguna complicación, por lo que podemos demostrar que la incidencia es aún mayor en diabetes gestacional, aún a pesar de que no tenemos la incidencia total, observamos que si hay mayor prevalencia de este tipo de diabetes y podemos demostrar que el seguimiento y control de las pacientes embarazadas sigue siendo deficiente, por lo que nos falta hacer aún más hincapié para crear conciencia en las mujeres gestantes de la importancia que cobra la consulta prenatal, ya que si bien no se reporta mortalidad alguna, la morbilidad si cobra suficiente importancia. En un 61% el control de la diabetes fue establecido adecuadamente con insulina y 11% se manejaron solo con dieta y 28% no recibió tratamiento, sin embargo, a estas madres no se les hizo la detección adecuada en el momento necesario.

Uno de los objetivos específicos de nuestro estudio fue demostrar las complicaciones que más frecuentemente se

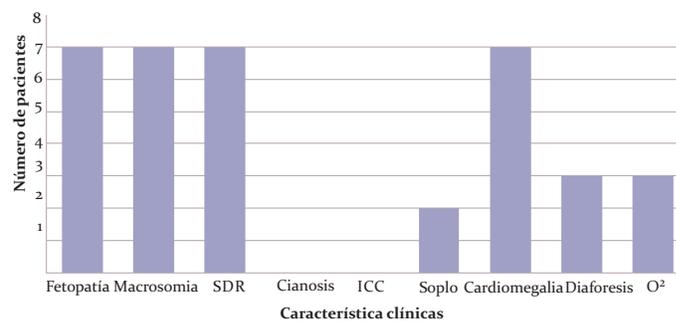


Figura 1. Manifestaciones clínicas de Hijo de Madre diabética (HMD) con Miocardiopatía Hipertrófica (MCH). SDR, síndrome de dificultad respiratoria; ICC, insuficiencia cardíaca congestiva; O₂, Hace referencia a la dependencia a suplementación con oxígeno.

presentan en el HMD. En la literatura revisada se reporta que pueden existir complicaciones dependiendo de la etapa en la que el mal control de la glicemia predomina,^{8,9} encontrando alteraciones en etapa fetal, al momento del parto y neonatal inmediata, además de complicaciones cardiorrespiratorias y hematológicas.^{1-3,8} Como causas principales de morbilidad encontramos el SDR que se presentó en el 63.8% de los pacientes, en su mayor porcentaje secundarios a taquipnea transitoria del recién nacido (TTRN), los datos analizados previamente reportan hasta un 22.5% de HMD que presentan SDR, refiriéndolo junto con las malformaciones como una de las causas principales de mortalidad.^{5,8} En nuestro análisis se supera de forma importante la prevalencia descrita previamente, por lo que tendríamos que tomar aún más en cuenta y estar más preparados del riesgo que existe de que estos pacientes desarrollen alteraciones respiratorias. Encontramos hipoglucemia en 44.4% de los pacientes, la cual se reporta como la complicación más comúnmente observada en los HMD con una proporción del 10-60%, al igual que en nuestro análisis.^{3,5,8} En cuanto a la prematuridad encontramos una prevalencia del 28%, que se encuentra dentro del rango reportado en estudios previos de un 15-38%, 53% de nuestros pacientes se reportan macrosómicos con medición somatométrica por arriba de la percentila 90, con reportes en las revisiones de hasta un 40%, todos ellos presentaron el fenotipo característico regularmente reportado con aspecto pletórico, panículo adiposo abundante, hipertricosis en cara y orejas, giba en parte posterior del cuello, abdomen globoso con hepatomegalia e hipotonía.^{5,10,11} Tuvimos también una incidencia bastante elevada de hiperbilirrubinemia en un 63.8%, que se sabe tiene varios factores para presentarse ya que en el hijo de madre diabética hay mayor producción de bilirrubina por hemólisis, eritropoyesis incrementada y mayor catabolismo del hem, aunque no se tiene un punto comparativo de incidencia.^{1,8} No fue tan importante como se reporta en la literatura (30-40%) la incidencia de asfixia perinatal, ya que encontramos únicamente un caso de asfixia,

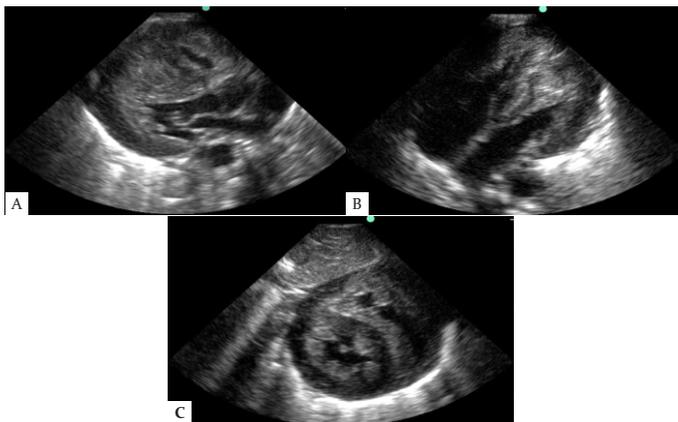


Figura 2. A. Ecocardiograma bidimensional en proyección eje largo paraesternal izquierda de un neonato con hipertrofia ventricular izquierda severa con disminución importante de la cavidad ventricular sin gradiente obstructivo en el tracto de salida del ventrículo izquierdo. B. Ecocardiograma bidimensional con proyección subcostal de un neonato observando la hipertrofia severa tanto de la pared lateral como septal del ventrículo izquierdo al igual que del ventrículo derecho. C. Ecocardiograma bidimensional en proyección eje corto subcostal de un neonato con diagnóstico de miocardiopatía hipertrófica en donde se observa la hipertrofia ventricular de todas las paredes del ventrículo izquierdo y del ventrículo derecho.

Tabla 2. Relación HbA1C entre pacientes con MCH y sin MCH

HbA1C	MCH	No MCH
Rango	8.7-10%	5.3-8.7%
Promedio	9.50%	7.30%
Mediana	9%	7%
Moda	10%	8%

HbA1C, hemoglobina glucosilada 1AC; MCH, miocardiopatía hipertrófica.

consideramos que esto es debido a que en su mayoría los pacientes fueron obtenidos vía cesárea, disminuyendo el riesgo de desproporción cefalopélvica y trabajo de parto prolongado.^{3,5,8}

De forma importante encontramos también la presencia de cardiopatías congénitas en 33.3% de nuestros pacientes, las cuales se consideran como la segunda causa dentro del grupo de las malformaciones congénitas, refiriéndolas de dos a diez veces más frecuentes que en la población general.^{2,5,8} Siendo la CIV, la trasposición de grandes vasos y la coartación aortica mas del 90% de los casos. También, en nuestro estudio la prevalencia fue mucho mayor de CIV con un 41.6%, encontrando además CIA, Canal AV completo y PCA.

Encontramos que siete pacientes que representan el 19.4% de nuestra población de estudio desarrollaron miocardiopatía hipertrófica, en comparación con los estudios previos en donde se reportan incidencias de 10-30%,^{2,3,11} confirmamos que la incidencia de esta patología como se reportó previamente no se ha modificado. En estudios previos, los HMD son referidos como recién nacidos macrosómicos con rasgos de fetopatía diabética^{2,3,8} confirmándolo en el 100% de nuestros pacientes. Existe la asociación de MCH con el síndrome de dificultad respiratoria, encontrándose en 63.8% de nuestra población. A pesar de que en la totalidad de los pacientes se documento cardiomegalia en la radiografía de torax, ninguno presento datos de ICC, los cuales están reportados hasta en un 10% de estos pacientes en la literatura.

En HMD puede encontrarse una forma transitoria de MCH con o sin obstrucción del tracto de salida del VI. Lo característico es encontrar hipertrofia de las paredes ventriculares principalmente del septum,¹² corroboramos en todos nuestros pacientes mediante ecocardiografía doppler la presencia tanto de hipertrofia de paredes ventriculares como del septum, no encontrando en ningún paciente obstrucción al tracto de salida del VI (Figura 2). Del total de la muestra de 7 pacientes que desarrollaron MCH ninguno presentó complicaciones, ninguno requirió tratamiento así como no tuvimos reportes de casos de mortalidad.

Se reporta previamente la asociación entre macrosomía y el riesgo de desarrollar MCH, sabemos que existe una importante relación entre el mal control de la glucemia de las pacientes posterior a las semanas 20-30 lo que condiciona la presencia de macrosomía,⁴ sabemos gracias a nuestro análisis que efectivamente el 100% de los pacientes que desarrollan MCH tienen macrosomía, buscamos entonces relacionar si existe asociación entre los rangos de HbA1c y el riesgo de

desarrollar Miocardiopatía Hipertrófica, encontrando por análisis estadístico una correlación significativa entre el rango de HbA1C materna y el riesgo de desarrollar MCH, con una cifra mínima de HbA1c de 8.7% y con una máxima de 10% con un promedio de 9.5% (Tabla 2).

Conclusión

Existe una clara asociación reportada previamente entre HMD que presentan macrosomía fetal y miocardiopatía hipertrófica, encontrando en este estudio que al comparar los

niveles de Hemoglobina glucosilada materna (HbA1C) de los pacientes macrosómicos que no desarrollaron MCH de las que si lo desarrollaron existió una asociación significativa entre niveles más altos de HbA1c y el riesgo de desarrollar MCH.

Referencias bibliográficas

1. Grupo Español de Diabetes y Embarazo: Sociedad Española de Diabetes, Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, Asociación Española de Pediatría; Guía asistencial de Diabetes Mellitus y embarazo. *Av Diabetol* 2006; 22: 73-87.
2. Danglot Banck Cecilia, Gómez Gómez Manuel. El hijo de madre diabética. *AVANCES* 2008; 5: 14-22.
3. Ramírez Fernández Rodrigo, Nazer Herrera Julio, El Hijo de Madre Diabética, Servicio Neonatología Hospital Clínico Universidad de Chile, Chile: Universitaria, 2001, pp. 192-198.
4. Rybertt WF. Patologías Maternas. Su efecto sobre el feto y el recién nacido. *Rev Med Clin Condes* 2008; 19(3):236-244.
5. Salvia MD. Hijo de madre diabética. Protocolos diagnósticos Terapéuticos de la AEP. España: Asociación española de pediatría, 2011; 134-138.
6. Grupo Español de Diabetes y Embarazo: Sociedad Española de Diabetes, Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, Asociación Española de Pediatría; Guía asistencial de Diabetes Mellitus y embarazo. *Av Diabetol* 2006; 22: 73-87.
7. Greenspan FS, Gardner DG. Endocrinología básica y clínica. 6ª Edición, México: Manual Moderno, 2005, pp 725-726, 782-791.
8. Danglot-Banck C, Gómez-Gómez M. Los hijos de madres diabéticas. *Revista Mexicana de Pediatría* 2004; 71: 248-257.
9. Nery N, et al. Recién nacido hijo de madre diabética. *Rev Soc Bol Ped* 2008; 47: 125-130.
10. Ugalde-Fernandez JH, Valdés-Garza H, Urriaga-Silva MI. Frecuencia de miocardiopatía en neonatos de mujeres diabéticas. *Revista Mexicana de Pediatría* 1999; 66: 9-13
11. Cox Gerald F, Sleeper-Lynn A, et al. Factor associated with establishing a causal diagnosis for Children with cardiomyopathy. *Pediatrics* 2006; 118: 1519-1531.
12. Halliday HL, Hypertrophic cardiomyopathy in infants of poorly-controlled diabetic mothers. *Archives of Disease in Childhood* 1981; 56: 258-263.

Donación de órganos y tejidos, experiencia inicial en un hospital de segundo nivel de atención

Gilberto Rojas-Hernández, José Luis Medina, Cuauhtémoc Lemus, Francisco Belio, Antonio Salinas, Mario Alcantar, Luis Morales, Raúl Martínez.

Autor para correspondencia

Gilberto Rojas Hernández. Unidad de Trasplantes, Hospital Regional Numero 1, del Instituto Mexicano del Seguro Social, Domicilio: Virrey de Mendoza 1998-521. CP 58070 Morelia Michoacán, México. Tel/fax 01 443 3405026, correo electrónico: gilrojas@prodigy.net.mx.

Palabras clave: Donación de órganos y tejidos, donador fallecido.

Keywords: organ and tissue donation, deceased donor.



Donación de órganos y tejidos, experiencia inicial en un hospital de segundo nivel de atención

Rojas-Hernández G, Medina J, Lemus C, Belio F, Salinas A, Alcantar M, Morales L, Martínez R

Resumen

Introducción

El trasplante de órganos y tejidos en la actualidad es una esperanza de vida única que tienen algunos pacientes que padecen de una enfermedad terminal. Desde 1999 que se creó el Consejo Nacional de Trasplantes, la donación en nuestro país ha ido en aumento.

Material y métodos

Estudio prospectivo longitudinal realizado en la Unidad de Trasplantes del Hospital Regional Numero 1 del Instituto Mexicano del Seguro Social de Michoacán. Se analizaron los expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de muerte cerebral, que fueron sometidos a procuración de órganos y tejidos en el periodo comprendido de septiembre del 2004 a julio del 2010. Analizando las siguientes variables: edad, género, grupo sanguíneo, causa de la muerte, tipo de caso y los órganos procurados.

Resultados

Se obtuvieron 71 órganos y tejidos de 18 donaciones, la edad promedio de los donadores fue de 24.7 años (rango 5 meses - 57 años), el género fue: 9 (50%) masculinos y 9 (50%) femeninos. El grupo sanguíneo y Rh se distribuyó: A+ en seis, B+ en uno, O+ en 11 pacientes. Las causas de muerte fueron: 14 por traumatismo craneoencefálico, 1 por anoxia cerebral secundario a paro cardiorrespiratorio y 3 por enfermedad cerebrovascular. 14 de estas donaciones fueron casos médico-legales. Se procuraron los siguientes órganos: un corazón, 11 hígados, un páncreas, 26 riñones y 32 corneas.

Conclusiones

La obtención de órganos de donador fallecido ha aumentado en los últimos años, pero aun continúa siendo insuficiente para cubrir la demanda de órganos en pacientes que padecen de alguna enfermedad en etapa terminal. En nuestro programa de trasplante renal y de córnea se incluye también la detección de posibles donadores sin embargo los registros de espera continúan en aumento en cada hospital. Los resultados que hemos obtenidos, aunque escasos, nos hace reflexionar para que sigamos trabajando en forma continua.

Palabras clave: donación de órganos y tejidos, donador fallecido.

a. Unidad de Trasplantes, Hospital Regional Numero 1, del Instituto Mexicano del Seguro Social de Morelia Michoacán, MX.

Autor para correspondencia:
Gilberto Rojas Hernández. Unidad de Trasplantes, Hospital Regional Numero 1, del Instituto Mexicano del Seguro Social, Domicilio: Virrey de Mendoza 1998-521. CP 58070 Morelia Michoacán, México. Tel/fax 01 443 3405026, correo electrónico: gilrojas@prodigy.net.mx.

Organ and tissue donation, initial experience in a second level attention hospital

Abstract

Introduction

The transplanting of organs and tissue are nowadays a unique life hope for some patients suffering a terminal condition. Since the creation of the National Board of Transplants in 1999 the donation in Mexico has been increasing.

Material and methods

A prospective longitudinal study made in the Transplant Unit of the Hospital Regional No. 1 of the Instituto Mexicano del Seguro Social in Michoacan. The medical records of patients diagnosed with brain death subjected to an organ and tissue procurement during the period of September 2004 to Julio 2010 were analyzed. The following variables were analyzed: Age, gender, blood type, cause of death, type of case and organs procured.

Results

72 organs and tissue from 18 donations, the average age was 24.7 (range 5 months – 57 yrs old), the gender was 9 male (50%) and 9 female (50%). The blood type and Rh were distributed in A+, six; B+, 1; O+, 11. The cause of death were 14 by traumatic brain injury, 1 case of brain anoxia secondary to cardiac respiratory arrest and 3 cases of cerebrovascular disease. 14 cases of the donations were medical legal cases. The following organs were procured: A heart, 11 livers, a pancreas, 26 kidneys and 32 corneas.

Conclusions

Organ procurement from deceased donors has increased in the late years, but it remains insufficient to cover the demand of organs in patients suffering an illness in terminal stage. In our program of renal and cornea transplanting it is included too, the detection of possible donors. However, the waiting records continue increasing in every hospital. The results we have obtained, though lacking, encourage reflection to keep on working continuously.

Keyword: organ and tissue donation, deceased donor

Introducción

En la actualidad el trasplante de órganos es la terapéutica de elección para los pacientes que sufren de alguna enfermedad terminal como son de corazón, pulmón, hígado, riñón, córneas e intestino delgado.^{1,2} La obtención de órganos, se ha definido como el proceso en el cual se realizan trámites bien definidos, para que un potencial donador que ha fallecido, se convierta en un real donador de órganos. Este proceso es complejo y difícil, que lleva a una gran tensión psicológica, resultando en que un porcentaje significativo termina en fracaso, principalmente por la negativa de las familias, la falta de infraestructura para poder realizar el diagnóstico de muerte cerebral, y menos frecuentemente, retraso en los trámites de las autoridades judiciales cuando el donante es un caso médico-legal.^{3,5}

En nuestro país, desde el año de 1999 se creó el Consejo Nacional de Trasplantes y un año después el Centro Nacional de Trasplantes, con la finalidad de desarrollar un sistema y operar un programa que permitiera la actuación oportuna y eficaz del personal de distintas instituciones y centros hospitalarios; facilitando la logística de donación y el trasplante de órganos.⁶ De igual manera, se han creado los consejos estatales de trasplantes en cada estado de la República y, en nuestro estado de Michoacán se creó dicho consejo estatal de trasplantes en junio de 2000, con las mismas funciones que tiene el Centro Nacional de Trasplantes.

Aunque en los últimos años la donación de órganos de donador fallecido va en aumento en nuestro país, aun continúa siendo insuficiente para la demanda que existe en nuestra población.^{7,8}

Objetivo

Analizar la experiencia en el proceso de donación de órganos y tejidos de donador fallecido, así como la obtención de órganos y tejidos en nuestro hospital de segundo nivel de atención médica el Hospital General Regional No. 1 del Instituto Mexicano del Seguro Social de Morelia, Michoacán, México.

Material y métodos

Estudio descriptivo transversal, en el que se incluyó a todos los pacientes a los que se les realizó procuración de órganos y tejidos resultante de muerte cerebral durante el periodo de septiembre de 2004 a julio de 2010. El proceso de donación fue de acuerdo a lo estipulado en la Ley General de Salud de nuestro país. Se analizaron las siguientes variables: edad, género, grupo sanguíneo, causa de la muerte, tipo de caso y órganos procurados.

Proceso de donación

Los resultados de los trasplantes de órganos y tejidos de donador fallecido, están relacionados en gran medida con la

correcta ejecución del proceso de donación y en nuestro centro lo dividimos en 10 pasos: 1.- Identificar el potencial donador, 2.- Selección y evaluación clínica de acuerdo a cada órgano a utilizar, 3.- Establecer diagnóstico de muerte cerebral, 4.- Dar aviso al Centro Nacional de Trasplantes así como al Consejo Estatal de Trasplantes. 5.- Manejo y mantenimiento del donante,^{9,10} 6.- Solicitud de la donación de órganos y tejidos a los disponentes secundarios, 7.- Notificar al Ministerio Público en los casos en que la causa Muerte Cerebral haya sido traumática, 8.- Organizar la procuración multiorgánica, 9.- Distribución de los órganos de acuerdo a los lineamientos establecidos por el Centro Nacional de Trasplantes,¹¹ 10.- Entregar el cuerpo a los familiares del donante.

Resultados

Se incluyeron a 18 donadores por diagnóstico de muerte encefálica, de los cuales se procuraron 71 órganos y tejidos; la edad de los donadores en promedio fue de 24.7 años, con un rango de 5 meses a 57 años. 9 donadores fueron masculinos y 9 femeninos. De ellos, 6 eran grupo sanguíneo A+, 11 grupo O+ y solo 1 B+. Las causas de muerte encefálica fueron 11 por Traumatismo craneoencefálico (TCE) por accidente automovilístico, 1 por TCE por proyectil de arma de fuego, 1 por TCE por caída, 1 por TCE por machacamiento, 1 por anoxia cerebral secundario a paro cardiorrespiratorio y 3 por enfermedad cerebrovascular (Tabla 1). Se presentaron 14 donadores como casos médico legales. Los órganos procurados fueron: un corazón, 11 hígados, un páncreas, 26 riñones y 32 córneas (Tabla 2). Cabe mencionar que en cuatro donadores se “boletínó” el corazón a nivel nacional, no encontrando receptores en ese momento de la procuración y por eso dichos órganos se perdieron, de la misma forma se ha procurado uno de los pocos páncreas que se han trasplanto en el Centro Médico Nacional de Occidente en forma exitosa

Discusión

En septiembre del 2001 se realizó, la primera donación multiorgánica en nuestro hospital, primera en el estado de Michoacán. La duración del proceso fue de aproximadamente 72 horas y se obtuvieron dos riñones, hígado y dos córneas. Actualmente el proceso es mucho más ágil principalmente por los cambios hechos a la Ley General de Salud en el ámbito de muerte encefálica. La cual se corrobora por clínica, electroencefalograma que demuestre ausencia total de actividad eléctrica, corroborado por un médico especialista o cualquier otro estudio de gabinete que

Tabla 1. Causas de muerte encefálica

Causas de muerte encefálica	n (%)
Traumatismo Craneoencefálico	14(77.8)
Enfermedad cerebrovascular	3 (16.7)
Anoxia Cerebral	1 (5.5)
Total	18 (100)

demuestre en forma documental la ausencia permanente de flujo encefálico arterial.¹²

Desde septiembre del 2001 que realizamos la primera multidonación, tuvieron que pasar tres años nuevamente para poder continuar con las donaciones y partir del 2004 a Julio del 2010, se consolidó el comité de trasplantes de nuestra unidad y a partir de ahí se han obtenido 71 órganos y tejidos de 18 pacientes. La obtención de órganos de donador fallecido ha aumentado en los últimos años en nuestro país, pero aun continua siendo insuficiente para suplir la demanda de pacientes que padecen de alguna enfermedad en etapa terminal y que para seguir viviendo requieren de un trasplante. Aun así, los registros de espera continúan en aumento en cada hospital, tal como sucede en el nuestro; por tal razón nuestro programa de trasplante renal (que inicio en el año de 1993 con reportes esporádicos, y a partir de 1997 a la fecha, hemos realizado 118 trasplantes renales de donador vivo y hasta el 2008 se nos autorizó para realizar trasplantes renales de donador fallecido y sólo hemos realizado dos), incluye también la detección de potenciales donadores como lo está establecido en la Ley General de Salud.

Conclusión

La experiencia que informamos aún es muy limitada ya que nuestro hospital es de segundo nivel de atención y con escasos recursos a diferencia de los centros hospitalarios de tercer nivel que cuentan con la infraestructura necesaria para realizar estos procedimientos, aun así estamos trabajando con buena voluntad para poder tener estos resultados y podemos asegurar que nuestro hospital es uno de los pocos en los que se realizan estos procedimientos a nivel nacional dentro del Instituto Mexicano del Seguro Social. También, es necesario contar con una buena red de comunicación y evitar la pérdida de los injertos, como es el caso de los corazones que no se utilizaron por falta de receptores en el momento de la procuración de dichos órganos, por lo tanto los resultados que hemos obtenidos aunque escasos nos hace reflexionar para que sigamos trabajando en forma continua y tener profesionales dedicados en tiempo completo como son los coordinadores hospitalarios de donación de órganos. Además consideramos que la mayoría de los hospitales de segundo nivel de atención del Instituto Mexicano del seguro Social pueden reproducirse estos resultados y/o mejorarlos y

Tabla 2. Órganos y tejidos procurados de 18 donadores

Órganos y tejidos	n (%)
Córnea	32(45)
Riñón	26(36.6)
Hígado	11(15.4)
Corazón	1(1.4)
Páncreas	1(1.5)
Total	71(100)

así aumentar la donación de órganos a nivel nacional, con esto aumentamos los trasplantes de donador fallecido y se mejorara la calidad de vida de nuestros derechohabientes.

Referencias bibliográficas

- 1.- James A. Schulak, What's new in general surgery: Transplantation, *Journal of the American College of Surgeons* 2005;200(3):409-417.
- 2.- Wolfe R, Ashby V, Milford E, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999;341:1725.
- 3.- Rojas G, Mancilla E, Diliz H, Bordes J, Alberu J, Grife A et al. Organ Missing Cases and their Causes in a prospective Study in Mexico, *Transplant Proc.* 1993 Dec;25(6):3124-5.
- 4.- Gómez-Trejo JC, Portilla-Flores VH, Urbina-Guerrero R, Bazan-Borges A. Principales motivos de aceptación y rechazo para la donación de órganos. Experiencia del Hospital Juárez de México. *Rev Hosp Juárez Mex.* 2005;72:55-58.
- 5.- Rizvi SAH, Naqvi SAA. Our Vision on Organ Donation in Developing Countries. *Transplant Proc.* 2000 Feb;32(1):144-5.
- 6.- Dib-Kuri A, Aburto-Morales S, Espinoza-Álvarez A, Sánchez-Ramírez O. Trasplantes de órganos y tejidos en México. *Rev Invest Clínica.* 2005;57(2):163-169.
- 7.- Reyes-Acevedo, R. Ética y trasplantes de órganos búsqueda continua de lo que es aceptable. *Rev Invest Clínica* 2005;57(2): 177-186.
- 8.- Jiménez-Domínguez A, Holm-Corzo A, Hernández-Domínguez M, Pérez-Molina L, Muñiz-Toledo V. Experiencia en procuración multiorgánica. *Cirujano General* 2002;24(2):112-115.
- 9.- Darby JM, Stein K, Grenvik A, Stuart S. Approach to management of the heartbeating "Brain dead" organ donor. *JAMA.* 1989 Apr 21;261(15):2222-8.
- 10.- A Lopez-Navidad, Mantenimiento y manejo del donante de órganos en: A Lopez-Navidad, J Kulisevsky, F Caballero, Springer-Verlag Iberica Barcelona 1997:478-485.
- 11.- Reformas a la Ley General de Salud: certeza jurídica para la donación y los trasplantes. Centro Nacional de Trasplantes, Junio, 12, de 2009. <http://www.cenatra.org.mx>
- 12.- Secretaria de Salud emite Lineamientos para la asignación y distribución de órganos y tejidos. Centro Nacional de Trasplantes, Centro Nacional de Trasplantes 24 de Abril del 2009. <http://www.cenatra.org.mx>

Prevalencia de síndrome metabólico y características clínicas en donadores de sangre

Aaron H Cruz-del Castillo, Rafel García-Fierro, María Isabel Hess-Moreno, Claudia Alicia Vigil-Pérez, José Arturo Córdova-Fernández, Marco Polo Chuck-Santiago, Santa L Hernández-Cruz, Alain Sánchez-Rodríguez.

Autor para correspondencia

Alain Sánchez Rodríguez. Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Román Marín E Independencia S/n, Colonia Centro CP: 96400 Coatzacoalcos, Veracruz. Tel: +52 921 151 1025. Correo electrónico: sanchezrodriguez.alain@gmail.com

Palabras clave: dislipidemia, donadores de sangre, intolerancia a la glucosa, síndrome metabólico.
Keywords: dyslipidaemia, blood donors, glucose intolerance, metabolic syndrome



Prevalencia de síndrome metabólico y características clínicas en donadores de sangre

Cruz-del Castillo AH^a, García-Fierro R^a, Hess-Moreno MI^b, Vigil-Pérez CA^b,
Córdova-Fernández JA^c, Chuck-Santiago MP^d, Hernández-Cruz SL^e, Sánchez-Rodríguez A^f

Resumen

Introducción

El aumento en la esperanza de vida de la población, los cambios en el estilo de vida y la alimentación han colocado a las enfermedades crónicas no transmisibles como la primera causa de muerte, deteriorando la calidad de vida de la población y generando importantes costos al sistema de salud. La información acerca de las características clínicas y prevalencia de síndrome metabólico en donadores de sangre es limitada.

Material y métodos

Se trata de un estudio retrospectivo, descriptivo, realizado en un grupo poblacional que incluyó a 726 sujetos donadores de sangre que acudieron al Banco de sangre del Hospital General de Zona No. 36 del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) en el periodo comprendido entre julio de 2010 y julio de 2011. Las variables analizadas fueron glucosa sérica en ayuno (GSA), colesterol total, fracciones de colesterol-HDL, triglicéridos, tensión arterial (TA), IMC, circunferencia de cintura (CCi) y circunferencia de cadera (CCa). El análisis estadístico incluyó pruebas estadísticas con medidas de tendencia central y dispersión, frecuencias relativas y absolutas. Se incluyeron variables cuantitativas analizadas con pruebas estadísticas paramétricas, T de student. Las variables cualitativas se analizaron mediante estadística no paramétrica que incluyó prueba de Chi cuadrada. Se calculó el riesgo mediante la obtención de razones de momios, de variables ajustadas por sexo. El análisis estadístico se realizó con la paquetería estadística de SPSS versión 17.0.

Resultados

La edad promedio fue de 32.2 ± 10 años. 86.2 % fueron hombres. El promedio de los niveles de glucemia fue de 103.8 ± 19.7 ; de colesterol HDL: 32.03 ± 9.9 mg/dL; triglicéridos: 227.39 ± 160.3 mg/dL; peso: 81.6 ± 14.1 kg; talla: 1.66 ± 0.07 m; IMC: 29.3 ± 4.43 Kg/m²; CCi: 94.2 ± 10.6 cm; CCa: 103 ± 7.9 cm. La prevalencia de glucosa alterada en ayuno fue de 54.8% (398 pacientes); 16.9% presentaron niveles bajos de HDL, 63.2% tuvieron hipertrigliceridemia y 44.1% obesidad abdominal. La prevalencia total de Síndrome metabólico fue de 54.4%. Ser varón confería un OR de 2.2 para desarrollo de síndrome metabólico (IC 95% 1.44-3.60).

Conclusiones

El tipo de población incluida en el estudio se caracteriza por calificar como apta para donar sangre, sin embargo se encontró una prevalencia no esperada de factores de riesgo cardiometabólico y por ende, una alta prevalencia de síndrome metabólico en individuos sin diagnóstico hasta el momento del estudio, lo cual hace evidente la necesidad de inversión en programas para la detección oportuna y prevención de factores desencadenantes de este síndrome.

Palabras clave: *dislipidemia, donadores de sangre, intolerancia a la glucosa, síndrome metabólico.*

- a. Laboratorio de Análisis Clínicos
- b. Departamento de enseñanza Hospital General de Zona N° 36, Coatzacoalcos, Ver. Delegación Veracruz Sur
- c. Departamento de epidemiología Hospital General de Zona N° 36, Coatzacoalcos, Ver. Delegación Veracruz Sur
- d. Departamento de Banco de Sangre Hospital General de Zona N° 36, Coatzacoalcos, Ver. Delegación Veracruz Sur
- e. Coordinación de Investigación en Salud Delegación Veracruz Sur IMSS
- f. Médico Interno de Pregrado Hospital General de Zona N° 36, Coatzacoalcos, Ver. Delegación Veracruz Sur

Autor para correspondencia:

Alain Sánchez Rodríguez. Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).
Román Marín E Independencia S/n,
Colonia Centro CP: 96400
Coatzacoalcos, Veracruz. Tel: +52 921 151
1025. Correo electrónico:
sanchezrodriguez.alain@gmail.com

Metabolic syndrome prevalence and clinical characteristics of blood donors

Abstract

Introduction

The increase on life expectancy of the population, life style changes and diet has placed the non-transmissible chronic diseases as the first cause of death, deteriorating the population's quality of life and generating important costs to the health care system. The information about the clinical characteristics and the prevalence of metabolic syndrome in blood donors is limited.

Material and methods

It is a retrospective descriptive study performed in a population group including 726 blood donor subjects who attended General Hospital Zone 36's Blood bank of the Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) during the period corresponding to July 2010 to July 2011. The variables analyzed were serum glucose fasting, (SG), total cholesterol, HDL cholesterol fractions, triglycerides, blood pressure (BP) BMI, waist (WC) and hip (HC) circumference. The statistical analysis included tests with measures of central tendency and spreading, relative and absolute frequencies. Were included quantitative variables analyzed through parametric tests, Student's T. The qualitative variables analyzed through non-parametric statistics included Chi-square test. The risk was calculated by the obtaining of ratios of variables adjusted by gender. The statistical analysis was done with Statistical software SPSS version 17.0.

Results

The average age was 32.2 ± 10 years old, 86.2% male. The average levels of glycaemia was 103.8 ± 19.7 ; HDL cholesterol: 32.03 ± 9.9 mg/dL; triglycerides: 227.39 ± 160.3 mg/dL; weight: 81.6 ± 14.1 kg; size: 1.66 ± 0.07 m; BMI: 29.3 ± 4.43 Kg/m²; WC: 94.2 ± 10.6 cm; HC: 103 ± 7.9 cm. The prevalence of fasting altered glucose was 54.8% (398 patients); 16.9% displayed low levels of HDL, 63.2% had hypertriglyceridemia and 44.1% abdominal obesity. The total prevalence of metabolic syndrome was 54.4%. Being male conferred 2.2 OR to the development of metabolic syndrome (IC 95% 1.44-3.60).

Conclusions

The type of population included on the study is characterized by qualifying as fitting for blood donation. However, was found the unexpected prevalence of cardiometabolic risk factors and thus, a high prevalence of metabolic syndrome on subjects without a diagnosis prior the study, evidencing the need for investment on programs for the timely detection and prevention of triggering factors of this syndrome.

Keywords: dyslipidaemia, blood donors, glucose intolerance, metabolic syndrome.

Introducción

El aumento en la esperanza de vida de la población, los cambios en el estilo de vida y en la alimentación del mundo occidental, incluida América Latina, han colocado a las enfermedades crónicas no transmisibles como la primera causas de muerte, deteriorando la calidad de vida de la población y generando importantes costos a los sistemas de salud.¹⁻³ Los avances en la prevención, detección y tratamiento de dichas enfermedades se han convertido en prioridad para la investigación clínica y epidemiológica en la actualidad.³⁻⁶ Se ha observado que sujetos con enfermedades cardiovasculares son portadores de múltiples factores de riesgo como obesidad, resistencia a la insulina, cifras alteradas de glucemia e hipertensión. La presencia de este conjunto de alteraciones se ha denominado Síndrome Metabólico y es determinante para la aparición de desenlaces clínicos fatales como Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), enfermedad cardiovascular o enfermedad vascular cerebral.³

La combinación de estas alteraciones metabólicas se describió por primera vez en 1920 por Kylin como una asociación entre hipertensión arterial, hiperglucemia y gota. Dos décadas más tarde, Vague notó que la obesidad central con patrón androide o masculina, era la más frecuentemente asociada con estas anormalidades metabólicas. Durante el *Banting Lecture* de 1988, Reaven utilizó el término "Síndrome X" y estableció firmemente la importancia clínica de este síndrome, sin embargo, no consideró a la obesidad. En 1989,

Kaplan lo renombró "El cuarteto mortal" y otros investigadores acuñaron el nombre de "Síndrome de resistencia a la insulina".⁷

Con el fin de unificar criterios, un número de agrupaciones de expertos han intentado desarrollar una sola definición para el síndrome metabólico y la más aceptada de éstas fue generada por la Organización Mundial de la Salud, el Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina y el Programa Nacional de Educación para el Colesterol - Panel de Tratamiento del adulto III (NCEP-ATPIII, por sus siglas en inglés), la cual consiste en la presencia de obesidad, resistencia a la insulina e hipertensión, sin embargo, proveen diferentes criterios clínicos específicos para definir dichas alteraciones. Para el NCEP-ATP III, por ejemplo, la definición no requiere obligatoriamente alteraciones en la regulación de la glucosa plasmática o resistencia a la insulina como un componente esencial. Además, los rangos para cada componente varían de acuerdo con las diferentes recomendaciones (Tabla 1).⁸

Con base en lo anterior, la Federación Internacional de Diabetes formuló una definición simplificada para el síndrome metabólico, la cual debe incluir obesidad central y dos o más de los siguientes 4 criterios:

- Triglicéridos elevados: niveles plasmáticos ≥ 150 mg/dl
- Colesterol HDL: <40 mg/dl en varones y <50 mg/dl en mujeres.
- Tensión arterial sistólica ≥ 130 mmHg ó ≥ 85 mmHg de

Tabla 1. Definiciones de síndrome metabólico

	OMS (1999)	GERI(1999)	NCEP-ATPIII(2001)
	Intolerancia a la glucosa, alteración de la glucosa en ayuno	Resistencia a la insulina o hiperinsulinemia	Tres o más de los siguientes factores de riesgo:
Glucosa plasmática en ayuno		≥110mg/dl	≥110mg/dl
Tensión arterial	≥140/90 mmHg o en tratamiento	≥140/90 mmHg o en tratamiento	≥130/85 mmHg o en tratamiento
Triglicéridos	≥150mg/dl y/o:	≥178mg/dl o en tratamiento y/o:	≥150mg/dl
Colesterol HDL	Varones: <35mg/dl Mujeres: <39mg/dl	<39mg/dl	Varones: <40mg/dl Mujeres: <50mg/dl
Obesidad	Varones: índice cintura-cadera >0.9 Mujeres: índice cintura-cadera >0.85 y/o IMC >30kg/m ²	Varones: circunferencia cintura: ≥ 94cm Mujeres: circunferencia de cintura: ≥ 80cm	Varones: circunferencia cintura: ≥ 102cm Mujeres: circunferencia de cintura: ≥ 88cm
Microalbuminuria	Albúmina urinaria ≥ 20µg/min o albúmina:creatinina de ≥ 30mg/g		

HDL, Lipoproteínas de alta densidad; IMC, índice de masa corporal. Tomado y modificado de: Zimmet P et al. Nueva definición mundial de Síndrome Metabólico. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58(12):1371-6.

diastólica.

-Glucosa plasmática en ayuno ≥100mg/dl o diagnóstico previo de DM2.

Hoy en día el término "síndrome metabólico" continúa siendo la denominación más aceptada, al describir esta constelación de factores de riesgo, cuya relevancia radica en su alto valor predictivo para enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus.

La variación de prevalencia de obesidad, el sobrepeso, la

dislipidemia, la hipertensión arterial y el síndrome metabólico en el periodo comprendido por las Encuestas Nacionales de Salud (1994-2006) se muestran en la tabla 2. El porcentaje de la población con un peso mayor al deseable (índice de masa corporal IMC >25 kg/m²) aumentó 13% en el periodo de 1994 a 2000 y el cambio fue mayor (33.5%) entre los años 2000 y 2006. La misma tendencia se observó en la prevalencia del síndrome metabólico. El porcentaje de los adultos con síndrome metabólico (definido por los criterios del Programa Nacional de Educación en Colesterol) incrementó 27.8% entre los años 1994-2000 y 39.7% de los casos correspondió a menores de 40 años. La tendencia sugiere una elevación a mediano plazo en la mortalidad por síndrome metabólico.⁹

El estado de Veracruz, según la Encuesta Nacional de Salud 2000 (ENSA 2000), se ubica como primer lugar a nivel nacional en prevalencia de DM2 con una cifra estimada del 16.1%. Así mismo, un estudio realizado a estudiantes de la Universidad Veracruzana entre 20 y 29 años realizado por González Deschamps, reportó que el 48% de los sujetos estudiados presentó de uno a cuatro criterios del NCEP-ATPIII para síndrome metabólico y además, los varones obtuvieron valores más elevados de circunferencia de cintura, peso, talla, IMC, triglicéridos y presión arterial sistólica y diastólica. La prevalencia de obesidad central fue del 9.5%; de hipertrigliceridemia 13.2%; de concentración baja de c-HDL: 28.9%; de hipertensión arterial: 9.2% y 6% de hiperglucemia.

El estudio de síndrome metabólico en poblaciones específicas ha arrojado distintos reportes en lo que respecta a la prevalencia y características clínicas. En 2007, un estudio realizado en personal de salud arrojó una prevalencia del 3%,

Tabla 2. Cambios en la prevalencia de las enfermedades crónicas y degenerativas ocurridas en México entre 1994 y 2006

	ENAE C 1994	CP 1994-2000	ENSA 2000	CP 2000-2006	ENSA NUT 2006
Sobrepeso ^a	38	0.01	38.4	3.6	39.8
Obesidad ^b	20.9	13.39	23.7	29.9	30.8
HTA	26.6	15.4	30.7	0.03	30.8
HDL <40mg/dl	61	4.2	63.6	ND	ND
Tg >150 mg/dl	42.3	13.0	47.8	ND	ND
Síndrome metabólico ^c	26.6	27.8	34	ND	ND
Diabetes ^d	4.0	22	5.8	25	7

Todos los valores están expresados en porcentajes. a. Índice de Masa Corporal de 25-29.9 Kg/m²; b. Índice de Masa Corporal de ≥ 30 kg/m²; c. Definido con base en los criterios del Programa Nacional de Educación en colesterol 2001; d. Diagnóstico previo. ENAEC, Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas; CP, cambio porcentual; ENSA, Encuesta Nacional de Salud; ENSANUT, Encuesta Nacional de Salud y Nutrición; HTA, Hipertensión arterial; HDL, colesterol HDL; Tg, Triglicéridos; ND, no disponible. Fuente: Córdova-Villalobos JA et al. Las enfermedades crónicas no transmisibles en México. *Salud Pública de México*. Sep(5):2008.

la cual fue similar en hombres y mujeres.¹⁰

La detección de síndrome metabólico en poblaciones aparentemente sanas, como es el caso de donadores de sangre, ha dejado en evidencia la relevancia de la atención primaria en salud en nuestro país. Esto compromete al personal de salud a formular nuevas estrategias de detección y prevención para factores de riesgo cardiovascular. La importancia de este trabajo radica en identificar la prevalencia de síndrome metabólico en una muestra de población aparentemente sana, detectar tempranamente y tratar estos factores de riesgo cardiovascular para modificar la evolución natural de la enfermedad y así mejorar el pronóstico. Existen pocas publicaciones que documenten las características de este tipo de pacientes, por lo que este estudio enriquece el acervo epidemiológico de enfermedades cardiovasculares en nuestra población.

Material y métodos

Se trata de un estudio retrospectivo, descriptivo, realizado en un grupo poblacional que incluyó a 726 sujetos donadores de sangre que acudieron al Banco de sangre del Hospital General de Zona No. 36 del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) en el periodo comprendido entre julio de 2010 y julio de 2011. Se incluyeron pacientes sin diagnóstico previo de diabetes, hipertensión u otros componentes de síndrome metabólico. Los pacientes con diagnóstico de diabetes fueron excluidos del estudio, así como aquellos que se conocían hipertensos o que se detectó hipertensión durante la encuesta, debido a que no son candidatas a donación de sangre. Se aplicaron encuestas dirigidas a conocer antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular, diabetes u otros trastornos metabólicos, así como aspectos relacionados con el estilo de vida.

El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética, así como por el Comité de Enseñanza e Investigación del IMSS. Todos los sujetos incluidos firmaron carta de consentimiento bajo información. Participaron en el estudio un equipo multidisciplinario conformado por personal capacitado, médicos, químicos clínicos y personal de enfermería. Se derivó al departamento de nutrición y atención médica correspondiente a aquellos sujetos que requirieron seguimiento y manejo posterior.

Se realizó historia clínica completa y examen físico con instrumentos adecuados y calibrados para dicho propósito. El perímetro de cintura se midió en el punto medio entre la cresta iliaca y la costilla inferior, con una cinta antropométrica flexible. El IMC se calculó mediante la fórmula de Quetelet (peso en kilogramos/talla al cuadrado). La presión arterial fue medida con esfigmomanómetro de mercurio adecuadamente calibrado, con el paciente sentado, previo descanso de 10 minutos. Se realizaron tres determinaciones con intervalo de cinco minutos entre cada una, considerando como valor definitivo el promedio de las dos últimas.

Se obtuvieron muestras sanguíneas previo ayuno de 8 horas, las cuales fueron analizadas en laboratorio del Hospital General de Zona Número 36, bajo las consideraciones técnicas y calibración del equipo adecuadas. El perfil bioquímico estudiado incluyó determinación de glucosa

sérica en ayuno (GSA), colesterol total, fracciones de colesterol-HDL, triglicéridos, tensión arterial (TA), IMC, circunferencia de cintura (CCi) y circunferencia de cadera (CCa).

El análisis estadístico incluyó pruebas estadísticas con medidas de tendencia central y dispersión, frecuencias relativas y absolutas. Se incluyeron variables cuantitativas analizadas con pruebas estadísticas paramétricas, T de student. Las variables cualitativas se analizaron mediante estadística no paramétrica que incluyó prueba de Chi cuadrada. Se calculó el riesgo mediante la obtención de razones de momios, de variables ajustadas por sexo. Se utilizó la hoja de cálculo de Excel de Microsoft Office 2007 para la captura de datos. El análisis estadístico se realizó con la paquetería estadística de SPSS versión 17.0 (Chicago, Illinois, USA).

Resultados

Se incluyeron 726 sujetos con edad de 32.2 ± 10 años; 626 (86.2 %) fueron hombres y 100 (13.8 %) fueron mujeres. Las características clínicas y bioquímicas de la distribución por sexo se encuentran plasmadas en la tabla 3. El promedio de los niveles de glucemia fue de 103.8 ± 19.7 ; de colesterol HDL: 32.03 ± 9.9 mg/dL; triglicéridos: 227.39 ± 160.3 mg/dL; peso: 81.6 ± 14.1 kg; talla: 1.66 ± 0.07 m; IMC: 29.3 ± 4.43 Kg/m²; CCi: 94.2 ± 10.6 cm; CCa: 103 ± 7.9 cm.

Las mujeres tuvieron niveles discretamente más elevados en el promedio de C-HDL, pero más bajos de triglicéridos y menor peso. El IMC fue similar en hombres y mujeres (P=0.46). Los varones presentaron mayor circunferencia de cintura pero menor circunferencia de cadera que las mujeres.

La prevalencia de criterios para síndrome metabólico (Tabla 4) fueron de glucosa alterada en ayuno: 398 (54.8%); niveles bajos de HDL: 121 (16.9%), hipertrigliceridemia: 458 (63.2%); obesidad abdominal: 320 (44.1%). La prevalencia total de Síndrome metabólico fue de 54.4%. Ser varón confería un RM de 2.2 para desarrollo de síndrome metabólico (IC 95% 1.44-3.60).

De los sujetos que cumplían criterios para síndrome metabólico, 37 (9.4%) eran del sexo femenino; 283 (71.6%) presentaron glucosa alterada en ayuno; 204 (51.6%) tenían obesidad abdominal; 89 (22.5%) con niveles bajos de colesterol HDL y 340 (86.1%) presentaron niveles elevados de triglicéridos.

De los casos incluidos, 5 sujetos cumplían criterios diagnósticos para DM2, sin diagnóstico previo. Se encontraban asintomáticos al momento del interrogatorio; dichos casos tuvieron un promedio de niveles de hemoglobina glucosilada de 8.0% por lo cual, se les canalizó al área correspondiente para manejo y seguimiento.

Discusión

En nuestro país, se ha observado una transición epidemiológica de una sociedad rural afectada principalmente por enfermedades infecciosas, a un país urbanizado con aumento en la incidencia de enfermedades crónico-degenerativas. Además, las primeras causas de muerte en México se asocian a enfermedad cardiovascular,

diabetes y enfermedad cerebrovascular. Los resultados obtenidos en este estudio, marcan algunas diferencias con trabajos existentes en series anteriores.

Podemos señalar que Munguia y cols. en 2009 obtuvieron una prevalencia global de glucosa alterada en ayuno de 15.9%, con concentración promedio de glucosa plasmática de 89.9 ± 10 mg/dL, comparados con un 54.8% de prevalencia total en nuestra población y un promedio de glucosa en ayuno de 103.8 ± 19.7 mg/dL (Tabla 4). Además, cabe señalar que la población estudiada en nuestro medio podría encontrarse con mayor riesgo de desarrollar DM2, debido a que esta población estaría considerada como "pre-diabética" y tan sólo con ese factor se incrementa el riesgo de desarrollar dicha patología si no se realiza ninguna intervención de tipo farmacológica o en el estilo de vida. Inclusive, a pesar de tratarse de individuos aparentemente sanos, superan en gran medida la prevalencia de glucosa alterada en ayuno (GAA) reportada en la ENSANUT 2006, tomando en cuenta que los sujetos que participaron en la encuesta, contaban con carga genética y factores de riesgo cardiometabólico.

El número de varones con glucosa en ayuno alteradas supera al de las mujeres, sin embargo, en la actualidad según la ENSA 2000, las mujeres tienen mayor prevalencia de este factor de riesgo, por lo que el tamaño de la muestra podría marcar cierta confusión, ya que la mayoría de los sujetos incluidos son varones, los cuales acuden con mayor frecuencia a donaciones voluntarias.

Los demás parámetros evaluados también revelan datos importantes. La obesidad se encuentra presente en el 44% de la población estudiada, lo cual también supera a las estadísticas encontradas en la ENSA 2000, con un total de

19.4% en varones y 29.0% en mujeres. Dichos datos se correlacionaron en esta encuesta con niveles de TA elevada, encontrando un 33.3% en hombres y 25.6% en mujeres. En nuestro estudio se excluyó a sujetos hipertensos o en tratamiento con antihipertensivos, sin embargo, los hallazgos encontrados ubican a la población estudiada, en un riesgo mayor de padecer diabetes e hipertensión.

En cuanto a los niveles de triglicéridos y colesterol, es ya conocida la asociación entre diabetes mellitus, dislipidemia y enfermedad cardiovascular. Desde que se realizó el estudio Framingham, la incidencia de enfermedad cardiovascular asociada a dislipidemia fue bien descrita y por tal motivo, se considera a la hipertrigliceridemia como un factor de riesgo independiente para riesgo coronario, encontrándose en un 47.8% de la población mexicana y en un 63.2% de los sujetos de este estudio. Solo en 16.9% de los pacientes incluidos, se reportaron niveles bajos de colesterol HDL.

El diagnóstico de síndrome metabólico para los sujetos con GAA según los criterios del Programa Nacional de Educación en Colesterol-Panel de Tratamiento III proporciona una herramienta rentable, sencilla y práctica para detectar alteraciones en el estado de salud de la población abierta, sin embargo, se debe considerar que los avances técnicos en ésta área se traducen en ahorro de recursos económicos y vidas. Realizar pruebas de escrutinio con mayor sensibilidad y especificidad permitiría un mejor impacto en la detección de dichas alteraciones. Aguilar Salinas demostró una prevalencia de 8.18 % de DM2 en adultos mayores de 20 años de edad, utilizando puntos de corte menores para considerar GAA de menos de 100 mg/dL. Con esto, la prevalencia de GAA se incrementó a 20.1 %, lo que representa 16 millones de mexicanos con alto riesgo de progresar al estado diabético.

Utilizar de manera rutinaria pruebas como hemoglobina glucosilada y pruebas de sensibilidad a la insulina, posiblemente aumentarían la sensibilidad y especificidad de la medición. Sin embargo, el presente estudio cuenta con limitaciones técnicas al respecto. No obstante, el estudio proporciona resultados concluyentes, con las herramientas disponibles en nuestro medio y al mismo tiempo, por ser el primer estudio realizado en su categoría, puede considerarse un parteaguas para el desarrollo de nuevos proyectos de investigación. Es probable que estudios posteriores permitan saber si existen diferencias en el desenlace clínico, entre

Tabla 3. Comparación de características bioquímicas y antropométricas por sexo

Variable	General n = 726	Hombres n = 626	Mujeres n = 100	p
Glucosa (mg/dl)	103.8 ± 19.7	104.3 ± 20.6	100.2 ± 12.2	0.05
Col-HDL (mg/dl)	32.03 ± 9.9	31.92 ± 9.97	32.03 ± 9.92	0.02
Tg (mg/dl)	227.39 ± 160.36	235.4 ± 166.5	177.2 ± 100.4	0.001
Peso (Kg)	81.6 ± 14.1	82.6 ± 14.1	75.8 ± 13.0	0.001
Talla (m)	1.66 ± 0.07	1.67 ± 0.06	1.6 ± 0.09	0.001
IMC (Kg/m ²)	29.3 ± 4.43	29.3 ± 4.45	29.6 ± 5.0	0.46
Cintura (cm)	94.2 ± 10.6	94.6 ± 10.6	91.7 ± 9.7	0.009
Cadera (cm)	103.0 ± 7.9	102.8 ± 7.9	105.0 ± 7.9	0.008

Prueba T de Student para muestras independientes. Col-HDL, Lipoproteínas de alta densidad; Tg, triglicéridos; IMC, índice de masa corporal.

Tabla 4. Frecuencia de sujetos con criterios cubiertos para síndrome metabólico

Criterios	n= 726 (%)
Glucosa Anormal en Ayuno	398 (54.8)
Colesterol HDL < 40mg/dl	121 (16.6)
Triglicéridos > 150mg/dl	458 (63.1)
Obesidad Abdominal	320 (44.1)

Se excluyeron a los pacientes hipertensos ya que no son candidatos a donación de sangre. Col-HDL, Lipoproteínas de alta densidad.

hemoderivados provenientes de donadores con factores de riesgo para enfermedad cardiovascular, e individuos sin factores de riesgo, aunque dicha propuesta se basa únicamente en conjeturas y supera los objetivos de este trabajo de investigación.

Conclusiones

El tipo de población incluida en el estudio se caracteriza por calificar como apta para donar sangre, sin embargo se encontró una prevalencia no esperada de factores de riesgo cardiometabólico y por ende, una alta prevalencia de síndrome metabólico en individuos sin diagnóstico hasta el momento del estudio, lo cual hace evidente la necesidad de inversión en programas para la detección oportuna y

prevención de factores desencadenantes de este síndrome.

Un beneficio poco discutido sería la aplicación extensiva y generalizada de los criterios del NCEP-ATPIII para calificar el riesgo de síndrome metabólico en candidatos a donación sanguínea, ya que el diagnóstico temprano y tratamiento de estos factores podría disminuir la incidencia de DM2, enfermedad cardiovascular, enfermedad cerebrovascular y la morbimortalidad asociada a estos padecimientos, aminorando costos a los sistemas de salud en el tratamiento de la enfermedad y comórbidos, lo cual de manera secundaria mejorará la calidad y cantidad de hemoderivados en los bancos de sangre en nosocomios del territorio nacional.

Referencias bibliográficas

1. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287:356-359.
2. Rivera JA, Barquera S, Gonzalez-Cossio T, Olaiz G, Sepulveda J. Nutrition transition in Mexico and in other Latin American countries. *Nutr Rev*. 2004; 62:S149-S157.
3. Stevens G, Dias RH, Thomas KJ, Rivera JA, Carvalho N, Barquera S, Hill K, Ezzati M. Characterizing the epidemiological transition in Mexico: national and subnational burden of diseases, injuries, and risk factors. *PLoS Med*. 2008; 5:e125.
4. Barquera S, Campirano F, Bonvecchio A, Hernandez-Barrera L, Rivera JA, Popkin BM. Caloric beverage consumption patterns in Mexican children. *Nutr J*. 2010; 9:47.
5. Barquera S, Campos-Nonato I, Hernandez-Barrera L, Flores M, Durazo-Arvizu R, Kanter R, Rivera JA. Obesity and central adiposity in Mexican adults: results from the Mexican National Health and Nutrition Survey 2006. *Salud Publica Mex* 2009; 51 Suppl 4:S595-S603.
6. Barquera S, Campos-Nonato I, Hernandez-Barrera L, Flores M, Durazo-Arvizu R, Kanter R, Rivera JA. Obesity and central adiposity in Mexican adults: results from the Mexican National Health and Nutrition Survey 2006. *Salud Publica Mex* 2009; 51 Suppl 4:S595-S603.
7. Sarafidis PA, Nilsson PM. The metabolic syndrome: a glance at its history. *J Hypertens*. 2006; 24:621-626.
8. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006; 23:469-480.
9. Cordova-Villalobos JA, Barriguete-Melendez JA, Lara-Esqueda A, Barquera S, Rosas-Peralta M, Hernandez-Avila M, Leon-May ME, Admon L, Aguilar-Salinas CA. Las enfermedades crónicas no transmisibles en México: sinopsis epidemiológica y prevención integral. *Salud Publica Mex* 2008; 50:419-427.
10. Padierna-Luna JL, Ochoa-Rosas FS, Jaramillo-Villalobos B. [Prevalence of metabolic syndrome in health employees]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2007; 45:593-599.
11. Munguia-Miranda C, Sanchez-Barrera RG, Tuz K, Alonso-Garcia AL, Cruz M. [Impaired fasting glucose detection in blood donors population]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2009; 47:17-24.

Tabaquismo en estudiantes de medicina: prevalencia y conocimiento de sus consecuencias

Alvaro Ismael Calleros-Camarena, Nancy Paola Arias-González, Jesús Alberto Arenas-Lugo y José Carlos Sánchez-Casillas.

Autor para correspondencia

Alvaro Ismael Calleros Camarena, Centro Universitario de Ciencias de la Salud. CUCS Universidad de Guadalajara. Guadalajara, Jalisco, MX
Contacto al correo electrónico: rovaal7@hotmail.com

Palabras clave: consecuencias del tabaquismo, estudiantes de medicina, tabaquismo.

Keywords: consequences of smoking, medicine students, smoking.



Tabaquismo en estudiantes de medicina: prevalencia y conocimiento de sus consecuencias

Calleros-Camarena AI, Arias-González NP, Arenas-Lugo JA, Sánchez-Casillas JC

Resumen

Contexto

El tabaquismo es un problema de salud, con más de 1100 millones de fumadores en el mundo, es causa de 3 millones 500 mil muertes anuales. Su consumo se relaciona con el aumento en la incidencia de cáncer, enfermedades pulmonares, enfermedad cardiovascular y otras. El médico tiene un papel importante en la prevención del tabaquismo y sus complicaciones mediante la educación de la población, sin embargo se ha observado que el médico en formación hace caso omiso a esta información teniendo un consumo elevado de tabaco.

Material y métodos

Estudio descriptivo transversal realizado en alumnos de 5to semestre de la carrera de medicina de la Universidad de Guadalajara. Se les aplicó una encuesta que constaba de una ficha de identificación, 33 preguntas de opción múltiple y dos con respuesta abierta para conocer la incidencia de tabaquismo, razones para el consumo y el conocimiento general de sus consecuencias.

Resultados

220 alumnos fueron entrevistados. 118 (53.6%) fueron del sexo femenino y el resto (46.4%) del sexo masculino. Sólo 28 (12.7%) alumnos fueron fumadores activos. La tasa de prevalencia es de 127 x 1000 estudiantes. Las principales consecuencias del tabaquismo reconocidas por los entrevistados fueron: cáncer de pulmón (96.8%), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (89.1%) y diferentes tipos de cáncer del tracto gastrointestinal. Sin embargo, también fueron relacionadas enfermedades que no tienen una relación causal directa como tuberculosis (32.10%), diabetes (26%) y hepatitis (20.98%).

Conclusión

A pesar de que la prevalencia de tabaquismo en nuestro estudio fue baja, existe una falta de conocimiento por parte de los estudiantes acerca de las consecuencias de fumar, resulta necesario que se implemente un mejor programa de estudios en donde se contemple abarcar las consecuencias de este tipo de hábito, así como actividades informativas y preventivas relacionadas con el consumo de tabaco.

Palabras clave: *consecuencias del tabaquismo, estudiantes de medicina, tabaquismo.*

Carrera de Medicina, Centro Universitario de Ciencias de la Salud. CUCS Universidad de Guadalajara. Guadalajara, Jalisco, MX

Alvaro Ismael Calleros Camarena, Centro Universitario de Ciencias de la Salud. CUCS Universidad de Guadalajara. Guadalajara, Jalisco, MX
Contacto al correo electrónico: rovaal7@hotmail.com

Smoking on medicine students: Prevalence and awareness of the consequences

Abstract

Context

Smoking is a health problem with more than 1110 millions of smokers in the world causing 3 million 500 thousand deaths every year. Its consumption is related to the increase on cancer, pulmonary diseases, cardiovascular and others. The doctor has an important role on its prevention and complications through the education of the population. However, it has been observed that the doctor in training disregard the information having a high consumption of tobacco.

Material and methods

Cross-sectional study on 5th semester medicine students in the University of Guadalajara. The students underwent a survey including an identification file, 33 multiple choice questions and 2 open questions to identify the incidence of smoking, reasons for consumption and general awareness of the consequences.

Results

220 students were interviewed. 118 female (53.6%) and the rest (46.4%) male. Only 28 (12.7%) were active smoker students. The prevalence rate is 127 x 1000 students. The main consequences known by the interviewees were lung cancer (96.8%), chronic obstructive pulmonary disease (89.1%) and different types of gastrointestinal cancer. However, diseases with no direct causal relation were identified such as tuberculosis (32.1%), diabetes (26%) and hepatitis (20.98%).

Conclusion

Despite the prevalence of smoking in our study was low, there is a lack of awareness by the students about its consequences, it is necessary to implement a better curriculum, which covers the consequences of this habit, as well as informative and preventive activities related to the consumption of tobacco.

Keywords: consequences of smoking, medicine students, smoking

Introducción

El tabaquismo es el hábito del consumo de tabaco de manera asidua, trayendo consigo las diferentes complicaciones provocadas por el propio humo del tabaco y sus derivados químicos, mismos que pueden causar cáncer, bronquitis crónica, enfisema pulmonar, retardo en el crecimiento intrauterino, enfermedad arterial coronaria, entre otras. Según la organización panamericana de la salud (OPS), esta es un problema de salud pública con más de 1100 millones de fumadores en el mundo, y es causa de 3 millones 500 mil muertes anuales.¹ Los profesionales de la salud tienen en sus manos la responsabilidad de informar a los pacientes las consecuencias que este hábito puede tener, así como el evitar que el número de fumadores incremente y convencer a sus pacientes con un hábito tabáquico activo que abandonen el cigarro.² Pero múltiples estudios alrededor del mundo han mostrado que los profesionales de la salud, incluyendo médicos en etapas de formación, suelen hacer caso omiso a esas advertencias llegando incluso a adquirir o aumentar su hábito tabáquico en etapas avanzadas de su formación como médicos o ya siendo profesionales de la salud.^{3,5}

El objetivo de este estudio es conocer la incidencia de tabaquismo activo en los alumnos de 5to semestre de la carrera de medicina del Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS) de la Universidad de Guadalajara. Las razones por que iniciaron y por las que continúan con este hábito, además de saber el conocimiento general de las consecuencias

del mismo.

Material y métodos

Se realizó un estudio descriptivo transversal a los alumnos de 5to semestre de la carrera de medicina del Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS) de la Universidad de Guadalajara. Se aplicó una encuesta que constaba de una ficha de identificación, 33 preguntas de opción múltiple y dos con respuesta abierta. Para el vaciado de datos se utilizó el software de Microsoft Office® Excel® 2013, el análisis de resultados fue realizado a través de IBM SPSS® v18 al obtener la frecuencia y cruces de variables. Solo se incluyeron las encuestas que estaban respondidas en su totalidad y con una sola respuesta.

Resultados

De los 220 alumnos encuestados 118 (53.6%) fueron del sexo femenino y el resto (46.45) del sexo masculino. De la totalidad, 28 (12.7%) alumnos son fumadores activos. La tasa de prevalencia es de 127 x 1000 estudiantes. Dentro de la población fumadora, 68% fueron hombres y 32% mujeres. Del total de los estudiantes con un hábito tabáquico activo 82.15% consumen de 1-5 cigarrillos por día, 10.7% de 6-10 cigarrillos y 7.2% más de 10 cigarrillos al día. La edad promedio de inicio del hábito tabáquico fue a los 18 ±1.0 años. Existen varios motivos por los cuales los estudiantes

comenzaron a fumar, el total de los jóvenes estudiantes con un hábito tabáquico activo dijeron haber comenzado a fumar para aparentar mayor edad y éste se unía a los siguientes cofactores: en primer lugar la curiosidad (82.14%), seguido del interés por formar parte de un grupo social (35.7%) y por obtener personalidad (14.23%). A pesar de las complicaciones que tiene fumar, los estudiantes refirieron continuar con este hábito por estrés (64.2%), por el sabor (32.2%) y 28.5% cuando consumen alcohol. El 57% de los estudiantes que ingresaron a la carrera de medicina siendo ya fumadores activos aumentaron su consumo de cigarrillos por día, mientras que un 21% de estos jóvenes lo redujo. Se indagó acerca de las repercusiones que podría tener el convivir con personas con un hábito tabáquico activo, y se observó que el 39% de los jóvenes fumadores y el 31% de los jóvenes no fumadores conviven con otros individuos con un hábito tabáquico activo. Los estudiantes identificaron como las principales consecuencias que tiene el tabaquismo al cáncer de pulmón (96.8%), a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica EPOC (89.1%) y a diferentes tipos de cáncer del tracto gastrointestinal. A su vez, relacionaron al tabaquismo con enfermedades que no tienen una relación causal directa con este hábito como tuberculosis (32.10%), diabetes (26%) y hepatitis (20.98%).

Discusión

La prevalencia de estudiantes con un hábito tabáquico activo en este estudio fue de 12.7%, lo cual contrasta con los datos observados por Shigematsu et al. donde a través de encuestas nacionales aplicadas a profesionales de la salud, estimó una prevalencia de consumo del tabaco cerca del 33.3% en estudiantes mexicanos de la carrera de medicina.⁵ También se observa inferior a la prevalencia de tabaquismo en otros estudios realizados en estudiantes de medicina de otros países, siendo de 24.3% en una universidad chilena,³ y mayores al 20% en estudios realizados en España e India.^{6,7}

La relación de mujeres fumadoras dentro de este estudio en comparación con la Encuesta Nacional de Adicciones (ENA) realizada en 2008, resulta con una tendencia concordante, siendo en el ENA de 26.5% de la población con hábito tabáquico activo y en nuestro estudio cerca del 32% de los individuos fumadores fueron del sexo femenino.⁸

En el presente estudio se observó que la edad de inicio de los fumadores oscilaba entre los 15 y 17 años (36.5%), y en una encuesta internacional realizada a estudiantes de las áreas de la salud se obtuvo que la mayoría de ellos habían tenido su primer contacto con el tabaco entre los 11 y 15 años.⁵ En los resultados arrojados por la encuesta realizada en esta ocasión

se observó una mayor incidencia a los 18 años como edad de inicio (37.7%), y el promedio de edad de inicio fue de 17.7 años.

Este estudio añade información relevante que no había sido investigada previamente en estudios similares como conocer la razón de inicio del tabaquismo en estudiantes de medicina, al igual que las razones para continuar con este hábito. Otras investigaciones sugieren que el conocimiento sobre los efectos nocivos del tabaco no desempeñan un papel relevante para disminuir las tasas de tabaquismo, asimismo el proceso por el cual se adquiere el hábito de fumar durante la adolescencia no es del todo comprendido. Se acepta ampliamente que existen muchos factores que influyen en el fumador para seguir con su hábito tabáquico: factores personales (personalidad, aspectos psicológicos), sociales (situación económica, familia y relaciones sociales) y biológicos. Todos estos se combinan e interactúan entre sí. En nuestra investigación encontramos que el estrés es el principal motivo para continuar con este hábito (64%), el otro 32% porque le gusta el sabor y el resto por costumbre. Pareciera que no existe una relación directa entre la convivencia con otros individuos con un hábito tabáquico activo y el inicio del mismo hábito, puesto que el 39% de los individuos fumadores y el 31% de los individuos no fumadores tienen este contacto, por lo que no resulta significativa esta asociación.

Resulta preocupante, que en otras universidades alrededor del mundo, otros estudiantes de medicina, ya sea de grados primarios o avanzados siguen teniendo una alta prevalencia en el hábito tabáquico, así como también entre los mismos profesionales de la salud dentro de México. Lo cual puede plantear la pregunta: ¿son realmente conscientes del daño que el tabaquismo provoca en el organismo? Por lo tanto, se preguntó acerca del conocimiento general de las consecuencias que trae el tabaquismo encontrándose: que 96% reconocen la relación del tabaco al cáncer pulmonar, 89% con el enfisema pulmonar y 72% con enfermedad cardiovascular. De la misma manera, los estudiantes en quinto semestre de la carrera creen que otras enfermedades son consecuencia de fumar cigarrillos, así como tuberculosis (32.10%), diabetes (26%) y hepatitis (20.98%). Resultados que reflejan las deficiencias en el conocimiento de estos médicos en formación.

Las debilidades del estudio son el hecho de que solo los alumnos de medicina de 5to semestre fueron encuestados, por lo que los resultados reflejan un aspecto de la realidad total, además no fueron considerados dentro del estudio otras formas de tabaquismo distintas al cigarrillo como pipa, tabaco masticado entre otros.

Referencias bibliográficas

- Nuñez R, Rodríguez J, Silva E, Urquiola K, Finisola A. Evaluación de un programa de intervención educativa para la cesación de tabaquismo en estudiantes de medicina y de enfermería de la universidad Centrooccidental "Lisandro Alvarado", en el lapso Junio-Noviembre 2003. *Boletín Médico de Postgrado*. 2004 abril-junio; 20(2): 5-10.2.
- Prat-Marin A, Fuentes-Almendras MM, Sanz-Gallen P, Canela-Argues R, Canela-Soler J, Pardell-Alenta H, Salleras-Sanmarti LL. Epidemiología del tabaquismo en los estudiantes de ciencias de la salud. *Rev. Saude Pública*. 1994; 28(2): 168-176. 3.
- De-Grazia J, Faivovich D, Falcón F, Díaz R, Kuntsmann S. Prevalencia de tabaquismo y actitud de cambio frente al hábito tabáquico en universitarios chilenos: Importancia de la formación médica. *Rev Chil Salud Pública*. 2009; 13(2): 72-81.4.
- Murillo-Camberos ADLG. Hábito de fumar en estudiantes de medicina. *Rev. Cuadernos*. 2007; 52(1).5.
- Reynales-Shigematsu LM, Vázquez-Grameix JH, Lazcano-Ponce E. Encuesta Mundial de Tabaquismo en Estudiantes de la Salud, México 2006. *salud pública de México*. 2007 abril; 49(2): 194-204.6.
- Nerín I, Guillén D, Más A, Sánchez-Agudo L. Estudio de tabaquismo en una Facultad de Medicina: Prevalencia y actitudes en estudiantes y profesores. *Prevención del tabaquismo*. 2000 diciembre; 2(3): 166-172.7.
- Siddiqui MNA, Sultana S, Sharif T, Ekram ARMS. Smoking habits of medical students in a private medical college of Bangladesh. *Bangladesh Journal of Medical Science*. 2011 octubre; 10(4): 280-283.8.
- Rodríguez-Ajenjo C et al. encuesta nacional de adicciones. Cuernavaca: Instituto Nacional de Salud Pública, consejo nacional contra las adicciones; 2008.

Papel de los microARN en la Colitis Ulcerosa Crónica Idiopática

Jorge Luis De-León-Rendón y Jesús Kazuo Yamamoto-Furusho.

Autor para correspondencia

Jorge Luis De-León-Rendón. Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Vasco de Quiroga 15, Colonia Sección XVI, Tlalpan, C.P. 14000, México, D.F., México. Teléfono +52-55-55733418 Fax: +52-55-56550942. Correo electrónico: bass_spl@hotmail.com

Palabras clave: Colitis Ulcerosa Crónica Idiopática, Enfermedad Inflamatoria Intestinal, microARN.
Keywords: idiopathic ulcerative colitis, intestinal inflammatory disease, microRNA



Papel de los microARN en la Colitis Ulcerosa Crónica Idiopática

De León-Rendón J, Yamamoto-Furusho J.

Resumen

La Colitis Ulcerosa Crónica Idiopática (CUCI) es una enfermedad de origen multifactorial, de curso crónico e incurable que se caracteriza por remisiones y exacerbaciones. A pesar de ampliar el conocimiento de los mecanismos celulares y moleculares de la inflamación intestinal, su etiología y patogénesis son desconocidas. Los microARN (miARN) son pequeñas regiones de ARN de cadena sencilla, no codificantes, implicadas en la regulación post-transcripcional del 30% de los genes codificadores de proteínas. Las evidencias descritas destacan el importante papel de los miARN como contribuyentes a la susceptibilidad de la CUCI. El objetivo del presente trabajo es revisar el papel de los miARN en la CUCI y destacar su importancia como vía para el descubrimiento de los mecanismos de la enfermedad, su diagnóstico y terapéutica.

Palabras clave: *Colitis Ulcerosa Crónica Idiopática, Enfermedad Inflamatoria Intestinal, microARN.*

Role of the microRNA in the idiopathic ulcerative colitis

Abstract

The idiopathic ulcerative colitis (IUC) is a disease of multifactorial origin, chronic and incurable characterized by remissions and exacerbations. Despite amplifying the knowledge on the cellular and molecular mechanisms of the intestinal inflammation, its etiology and pathogenesis are unknown. The microRNA (miRNA) are small regions of RNA of simple chain, non-coding, involved in the post-transcriptional regulation of 30% of the protein codifying genes. The evidence described stand out the important role of the miRNA as contributors to the susceptibility of the ICU, noting the importance as means of discovery of the disease mechanisms, its diagnosis and therapeutics.

Key words: *idiopathic ulcerative colitis, intestinal inflammatory disease, microRNA*

Clinica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Autor para correspondencia:

Jorge Luis De-León-Rendón. Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Vasco de Quiroga 15, Colonia Sección XVI, Tlalpan, C.P. 14000, México, D.F., México. Teléfono +52-55-55733418 Fax: +52-55-56550942. Correo electrónico: bass_spl@hotmail.com

Introducción

La Colitis Ulcerosa Crónica Idiopática (CUCI) se define como una inflamación difusa del colon, con compromiso del recto, y que se extiende de manera proximal y continua, localizándose el proceso inflamatorio habitualmente en la mucosa colónica (Figura 1).^{1,2}

La lesión histopatológica característica de la CUCI es la presencia de abscesos en las criptas, con un infiltrado inflamatorio de neutrófilos, células plasmáticas y eosinófilos en la lámina propia.^{1,2} Los síntomas y la gravedad de esta enfermedad dependerán de la extensión, grado de inflamación, y la actividad de las manifestaciones extraintestinales asociadas, aspectos que le confieren una heterogeneidad clínica significativa.^{1,2}

Una variedad de genes que codifican para las proteínas que intervienen en la regulación inmune se han postulado como posibles genes candidatos de susceptibilidad a la enfermedad, incluyendo citocinas como la interleucina (IL)-10, entre otros.⁶ Los genes clase II del Antígeno Leucocitario Humano (HLA) participan en la patogénesis de la CUCI, debido a que sus productos están involucrados en la respuesta inmune. Los estudios de asociación han demostrado que existen diversos alelos del HLA-DR que participan en la susceptibilidad genética en la CUCI, tales como HLA-DRB1*0103, DRB1*1502 y DRB1*12.^{5,7}

Se piensa que la CUCI es una enfermedad heterogénea, compleja y poligénica, donde tanto los factores genéticos como ambientales juegan un papel importante para su desarrollo, sin embargo, a pesar de ampliar el conocimiento de los mecanismos celulares y moleculares de la inflamación intestinal, su etiología y patogénesis son desconocidas.^{1,3,4}

MicroARN

Los microARN (miARN) son pequeñas regiones de ARN de cadena sencilla, no codificantes, de 22 nucleótidos, implicadas en la regulación post-transcripcional del 30% de los genes codificadores de proteínas.⁸

Los miARN fueron descritos por primera vez en 1993, cuando Lee y colaboradores encontraron que el gen *lin-4* controla el desarrollo del nematodo *Caenorhabditis elegans*, al producir regiones de 22 nucleótidos no codificantes de ARN.⁹

Estos pequeños fragmentos de *lin-4* (renombrados posteriormente miARN) poseían complementariedad parcial a la región no traducida 3'UTR del ARN mensajero (ARNm) de *lin-14*, y la expresión de estos fragmentos disminuían la expresión de proteínas de *lin-14*.¹⁰ El descubrimiento posterior de los miARN *let-7* en *C. elegans* y su gran conservación en diferentes especies, incluyendo seres humanos, develó el significado evolutivo de los miARN.^{11,12} Más tarde, los investigadores emprendieron la búsqueda de más miARN en moscas, gusanos, seres humanos y otros mamíferos. Desde el descubrimiento de los primeros miARNs, se han descrito más de 1,000 miARN en seres humanos.¹³

Los miARN se transcriben de regiones intrónicas o intergénicas como transcritos primarios de microARN (pri-miARN).¹⁴ El transcrito pri-miARN es procesado por una endonucleasa (Drosha) específica de ARN de doble cadena, que en conjunto con DGR8, a unos ~70 pares de bases dan lugar a un bucle precursor de miARN (pre-miARN).¹⁵ El pre-miARN es exportado al citoplasma a través de la exportina 5.^{16,17} Una vez en el citoplasma, la endonucleasa Dicer corta el pre-miARN en pequeños segmentos de ARN de doble cadena, posteriormente, la cadena madura de los miARN dúplex se incorpora al ARN, induciendo un complejo de silenciamiento.¹⁸ Los miARN pueden unirse a secuencias complementarias en regiones blanco de la cadena 3'UTR del ARNm, lo que resulta en la degradación de dichas regiones o en su inhibición transcripcional (Figura 2).¹⁹

Cada miARN puede dirigirse a cientos de ARNm en un tipo celular, y un solo ARNm es a menudo el blanco de múltiples miARN. Por lo tanto, los miARN contribuyen a la regulación de más de 30% de los genes codificadores de proteínas, y están implicados en el desarrollo, metabolismo, control del ciclo celular, y algunos otros procesos como la fibrosis.²⁰⁻²² Los miARN han sido estudiados ampliamente en varios tipos de cáncer y se ha comprobado que son reguladores de genes supresores de tumores y oncogenes.²³ Estudios de miARN en el linfoma y otras neoplasias malignas hematológicas llevaron a esclarecer el papel de los miARN en el sistema inmunológico.^{24,25}

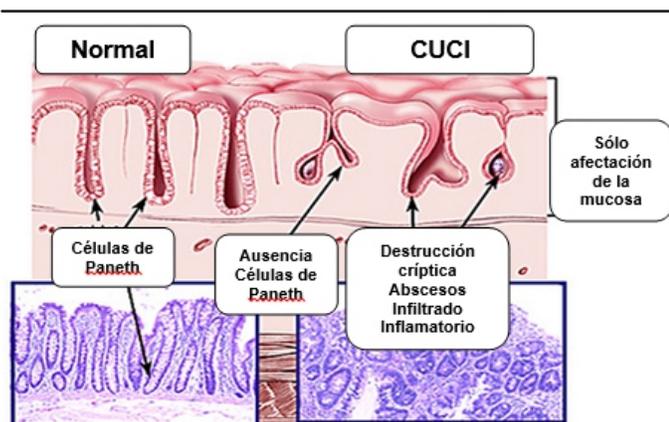


Figura 1. Características macroscópicas e histológicas de la Colitis Ulcerosa Crónica Idiopática. Tomada y modificada de Johns Hopkins/Clinical Gastroenterology and Hepatology.

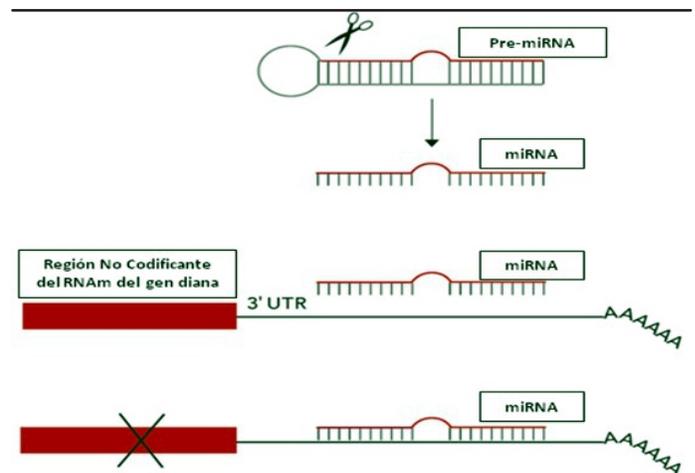


Figura 2. Muestra cómo un miARN regula la actividad post-transcripcional. Se corta de un precursor de horquilla en forma de pre-miARN para formar un miARN maduro. Posteriormente se une a la región no traducida (3'UTR) del ARN mensajero del gen diana e inhibe su traducción. Tomado y modificado de Lee R, Feinbaum R, Ambros V. *Cell* 1993;75:843-854.

Papel de los miARN en el sistema inmunológico

El papel de los miARN, tanto en el sistema inmune innato como en el adaptativo está siendo ampliamente estudiado.²⁶ El sistema inmune innato se activa a través del reconocimiento mediante los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs), por receptores tipo toll (TLR).²⁷ Después de reconocer un PAMP, los TLR se unen a proteínas adaptativas, como los miembros de la familia del factor de diferenciación mieloide (MyD88), lo que conduce a la activación de vías de transducción de señales como el factor nuclear kappa-B (NF- κ B) y la proteína activada por mitógenos (MAP).²⁸ Estas vías de transducción de señales, posteriormente, dan lugar a la regulación transcripcional o post-transcripcional de citocinas como el interferón (IFN) γ , IFN- β , o factor de necrosis tumoral (TNF)- α .^{28,29} En modelos murinos realizados en macrófagos, los ligandos de TLR poliinosínico:ácido policitidílico (poly[I:C]), lipopolisacáridos (LPS) y la citocina IFN- β inducen la expresión de miR-155 a través de la MyD88 o el factor de inducción transitoria (TRIF) adaptador de proteínas y la cinasa Jun N-terminal y las vías de señalización de NF- κ B. La inducción de miR-155 por IFN- β requiere señalización autocrina de TNF- α .³⁰

Otro microARN, miR-146 también está implicado en la señalización de TLR en el sistema inmune innato. En monocitos humanos, la expresión de miR-146a y miR146b es inducida por la exposición a ligandos de TLR, LPS, peptidoglicanos y flagelina.³¹ MiR-146a reduce la expresión de dos componentes de la cascada de señalización de TLR: el factor asociado al receptor TNF (TRAF)-6 y el receptor asociado a cinasa IL-1 (IRAK). Por tanto, el aumento en la expresión de miR-146a conduce a una retroalimentación negativa que atenúa la respuesta de TLR. Mientras que miR-155 y miR-146 tienen una mayor expresión en macrófagos en respuesta a la estimulación con LPS, la expresión de miR-125b se ve atenuada.³²

Los miARN juegan un papel importante en el desarrollo de las células T y células B.³³ Se ha detectado que miR-150 regula la transición de los estadios pro- a células pre-B, y que la sobreexpresión de este miARN impide el desarrollo de células B.³⁴ La expresión de la mayoría de los miARN en células B actúan en la diferenciación celular etapa-específica, y los cambios en la expresión de los miARN pueden ser utilizados para clasificar las subpoblaciones de células B.³⁴ La mayor expresión de miARN se ha determinado en células T no diferenciadas, y significativamente disminuida en células T efectoras.³⁵

Papel de los miARN en enfermedades autoinmunes

La creciente comprensión de la importancia de los miARN en la inmunidad innata y adaptativa se ha acompañado de numerosos estudios que se han realizado para identificar la expresión de ARNm en trastornos autoinmunes como la psoriasis, el eccema atópico, artritis reumatoide (AR), asma y lupus eritematoso sistémico (LES).³⁶⁻⁴¹

En un análisis de microarreglos de miARN en el cual se comparó la piel de pacientes con psoriasis, con eccema atópico y controles sanos, reveló un aumento en la expresión de 12 miARN y disminución en la expresión de 17 miARN en pacientes con psoriasis.³⁶ El aumento en los niveles de miR-146a en leucocitos de piel psoriásica puede afectar la vía de señalización de TNF- α a través de TRAF-6 e IRAK-1, como ha sido descrito en macrófagos.³¹⁻³⁶ La modulación de la vía de señalización de TNF- α mediada por sus inhibidores constituye un tratamiento eficaz para la psoriasis, ya que ésta citocina está involucrada en la quimio-atracción entre las células inmunes y los queratinocitos.^{36,42} Además de la expresión diferencial de los miARN observada en las células inmunológicas, los queratinocitos de pacientes con psoriasis también tienen perfiles de expresión de miARN únicos, siendo una de sus características el aumento en la expresión de miR-203.³⁶ El Supresor de Señalización de Citocinas 3 (SOCS-3), un blanco putativo de miR-203, se encuentra disminuido en la piel psoriásica, y la deficiencia de SOCS-3 conduce a la activación sostenida de la transducción de señales y la transcripción de STAT-3 (transductor de señal y activador de la transcripción 3) en respuesta a la IL-6, una citocina presente en las lesiones psoriásicas.^{36,42} Por lo tanto, la supresión de SOCS-3 por miR-203 puede llevar a la activación sostenida de STAT-3, a la infiltración de la piel con leucocitos y al desarrollo de placas en la psoriasis.³⁶

La psoriasis ha llamado la atención por sus características como una enfermedad con respuesta Th17, la expresión de IL-17 se ve incrementada en las lesiones de la piel y el suero de los pacientes con la enfermedad. Ichihara y colaboradores⁴³ sostienen la hipótesis de que los miARN contribuyen al mecanismo subyacente en la sobreexpresión de la IL-17. Este grupo de investigadores cuantificó los niveles séricos de miR-1266, un regulador antagonista de la IL-17A en pacientes con psoriasis, estos niveles se determinaron con la expectativa de encontrar una disminución en los niveles de miR-1266, lo que puede dar lugar a la inducción de IL-17. Sin embargo, las pruebas realizadas mediante reacción en cadena de la polimerasa reversa (RT-PCR) demostraron que los niveles de miR-1266 en suero fueron considerablemente mayores en los pacientes con psoriasis que en los controles sanos; concluyendo que la presencia de miR-1266 en suero, puede ser un marcador potencial para una nueva enfermedad. Sin embargo, consideran que miR-1266 no regula la expresión directa de IL-17A, pero puede estar implicado en la patogénesis de la psoriasis mediante la regulación de otras moléculas diana.⁴³

Se han observado algunos miARN en AR, documentando un aumento en la expresión de miR-155 y miR-146 en fibroblastos sinoviales de pacientes con AR comparado con pacientes con osteoartritis.³⁷ Además, miR-155 se encuentra incrementado en monocitos CD14+ en el tejido sinovial de pacientes con AR comparado con la cantidad de células CD14+ en sangre periférica.³⁷

Como se ha observado en macrófagos estimulados con TNF- α , LPS y poly(I:C) también se aumenta la expresión de miR155 en los fibroblastos sinoviales.³⁷ El aumento en la expresión de miR-155 se correlaciona con la disminución en la expresión de metaloproteasas MMP-1 y MMP-3 en estas

células.³⁷ Aunque la acción directa de miR-155 en MMP-1 y MMP-3 no se ha establecido, puede tener un papel regulador de daño tisular inducido por metaloproteasas en AR.³⁷ Los niveles de miR-146 se encuentran elevados en macrófagos CD68+, algunos subtipos de células T CD3+ y células B CD79+ en tejido sinovial en AR.³⁸

En pacientes con LES, la expresión de miR-146a está disminuida en sangre periférica en comparación con los controles sanos.⁴⁴ Este hallazgo fue asociado a un aumento en la actividad clínica de la enfermedad y con la reactivación de la vía del IFN tipo I.⁴⁴ Al comparar la expresión de miARN en pacientes con LES, púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) y controles sanos se identificó un grupo de 13 miARN que tienen el mismo patrón de expresión en LES y PTI.⁴⁰ Tres miRNAs (miR-184, miR198 y miR-21) tienen una expresión diferente en LES comparado con los controles pero no existen modificaciones respecto a lo observado en PTI.⁴⁰ En biopsias de riñón tomadas de pacientes con nefritis lúpica, se expresaron 66 miRNA en comparación a los controles.⁴¹ Estos miRNA no fueron los mismos que se identificaron en células mononucleares de sangre periférica de pacientes con LES.⁴⁴

Por tanto, la expresión de miRNA se ha identificado en varios trastornos autoinmunes. Los miARN en células inmunes muestran una expresión variable, mientras que la expresión de algunos miARN es común (miR-155 y miR146a) en distintas enfermedades, ciertos miRNA muestran expresión tejido-específica dependiendo el estadio de la enfermedad.⁴⁵

Papel de los miRNA en la Colitis Ulcerosa Crónica Idiopática (CUCI)

Al igual que en los tejidos diana de los pacientes con psoriasis y LES, los pacientes con CUCI también tienen perfiles de expresión de miRNA únicos. Mientras que la expresión de algunos miRNAs es común a otros trastornos autoinmunes relacionados, la mayoría de éstos son únicos.⁴⁵ Un estudio realizado por Dalal y Known, en el cual se estudiaron y compararon perfiles de microarreglos de miARN en biopsias de colon de pacientes con CUCI activa, inactiva y controles sanos; reveló que la expresión de tres miARN (miR-192, miR-375, y miR-422b) se encontraba significativamente disminuida en tejidos de pacientes con CUCI, mientras que ocho miARN (miR-16, miR-21, miR-23a, miR24, miR-29a, miR-126, miR-195, y let-7f) se encontraban sobre-expresados en las biopsias de pacientes con CUCI activa. MiR-192 y miR-21 fueron los miRNA asociados a tejidos colónicos humanos con CUCI activa que tuvieron mayor expresión.⁴⁵

Se ha identificado un aumento en la expresión de genes derivados de citocinas y quimiocinas en la mucosa colónica. De éstos, el péptido inflamatorio de macrófagos-2 α (MIP-2 α), una citocina quimiotáctica, mostró un sitio putativo de unión para el miR-192, y se confirmó su expresión por inmunohistoquímica en el epitelio del colon y algunas células mononucleares de la lámina propia de los tejidos con CUCI activa. Mediante el ensayo de genes reporteros de luciferasa en la línea de células de colon HT29 pudo confirmarse este

sitio de unión entre miR-192 y la región 3'UTR de MIP-2 α . La estimulación con TNF- α provocó un aumento en la expresión de MIP-2 α y la disminución de la misma en miR-192. Experimentos realizados en miR-192 han demostrado que este miARN podría bloquear la estimulación inducida por el TNF- α regulando la expresión de MIP-2 α .⁴⁵

De los tres miARN en los que se encontró una expresión disminuida en CUCI activa, miR-192 se mantuvo sin cambios en la CUCI inactiva en comparación con pacientes sanos, mientras que miR-275 y miR-422b mostraron un incremento en CUCI inactivo. De los ocho miARN con mayor expresión en la CUCI activa, cuatro tenían niveles similares de expresión en CUCI inactiva (miR-23a, miR-16, miR-24, y miR-29a), mientras que la expresión de miR-21, miR-126, miR-195, y let-7f, se observaron consistentemente en los individuos del grupo control. Esta diferencia sugiere que algunos miARN pueden estar involucrados en la respuesta inmune crónica y desregulada, mientras que otros miARN están involucrados sólo en la inflamación aguda.⁴⁵

Algunos reportes de Glinsky sugieren que los polimorfismos de nucleótido sencillo (SNP) asociados con el trastorno bipolar, la enfermedad coronaria, EC, AR, diabetes tipo I y diabetes tipo II tienen homología con algunos miARN.⁴⁶ La hipótesis de Glinsky menciona que las alteraciones en la secuencia del ADN asociadas a una gran cantidad de enfermedades humanas, pueden contribuir a fenotipos de la enfermedad mediante la alteración de la función y/o biogénesis de los miARN.^{46,47} Específicamente, seis miARN (miR-558, miR-125, miR-199, miR-519, miR-147, y miR-181) tienen homología con SNP relacionados con la EC, y cada uno de estos miARN es homólogo a los SNP asociados a por lo menos dos de las enfermedades mencionadas anteriormente.⁴⁷

Fasseu y colaboradores describen en el locus 14q32.31 a un grupo de tres miARN con alteraciones en la expresión en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII).⁴⁸ Con la excepción de miR-382, estos miARN muestran alteraciones en su expresión en tejidos de pacientes con CUCI inactivo (miR-127-3p, miR-370). Estos miARN son intergénicos y constituyen por lo menos dos unidades de transcripción distintos (miR-127 y miR-370). La alteración en la expresión de estos miRNA dentro de esta sub-región cromosómica no es un hallazgo normal, ya que tan sólo la expresión de 3 miARN en CUCI y en la Enfermedad de Crohn (EC), alteró 38 secuencias de DNA localizadas en una región de 44.74 kpb en 14q32.31. Estos autores especulan que la región 14q32.31 puede representar un nuevo, más aún no definido locus de susceptibilidad en EII.⁴⁸

Este mismo grupo de investigadores, hace referencia a la estricta regulación génica de miR-26a, miR-29b, miR-126*, miR-127-3p y miR-324-3p (miRNA comunes en varios cromosomas) en CUCI inactiva y de EC, sugiriendo que la alteración en la expresión de miARN contribuyen a la fisiopatología de la EII.⁴⁸ Curiosamente, la regulación en la expresión de estos miARN se correlaciona con diferentes funciones biológicas. Por ejemplo, se ha demostrado que estos miARN juegan un papel importante en la regulación del ciclo celular o en la tumorigénesis de un amplio espectro de tumores sólidos (miR-26a, miR-29b, miR-127 3p y miR-

324),⁴⁹⁻⁵³ en la regulación de la transición epitelio-mesenquimal y la invasividad (miR-126*)^{54,55} o en el control de la apoptosis (miR-29b y miR-126*)^{56,57} y en relación con la mayor susceptibilidad de cáncer colorrectal (5-10%) en pacientes con EII. Cabe destacar que un estudio reciente ha descrito que la familia de miARN, miR-29, regula la permeabilidad de la membrana intestinal.⁵⁸ Esta observación podría estar vinculada con el aumento en la permeabilidad intestinal observada en pacientes con EII.⁵⁹

Bian y colaboradores inspeccionaron el perfil de expresión relacionado a apoptosis con los miARN mediante QRT-PCR en un modelo murino de colitis realizado en ratones con dextrán sulfato de sodio (DSS).⁶⁰ Encontrando que la expresión de miR-150 se elevó considerablemente, mientras que c-Myb, un factor de transcripción y un gen diana de miR-150, redujo su expresión significativamente en el tejido colónico después del tratamiento con DSS. Curiosamente, la elevación de miR-150 y baja regulación de c-Myb también se observaron en biopsias de tejido colónico de pacientes con CUCI, en comparación con un grupo control sano. Otro hallazgo que apoya la presencia del proceso apoptótico inducido por DSS en células colónicas es la disminución en la expresión de Bcl-2, una proteína anti-apoptótica que se sabe también es regulada por c-Myb. En conjunto, la expresión obligada de pre-miR-150 en células epiteliales de colon HT29, los niveles elevados de miR-150 y la disminución de c-Myb y de Bcl-2, aumentan la apoptosis celular. Este estudio presenta la primera evidencia de que el miR-150 y su blanco, el factor de transcripción c-Myb pueden servir como un nuevo mecanismo que subyace a la alteración del epitelio del colon en la colitis inducida por DSS en un modelo murino y en el desarrollo de CUCI en humanos.⁶⁰

Estudio de los miARN en sangre periférica

Recientemente, la detección de miARN en sangre periférica se ha extendido a trastornos autoinmunes.^{40,61,62} Debido a que los mecanismos de estas enfermedades incluyen la acción de los glóbulos blancos, estos estudios se han realizado en células mononucleares en sangre periférica (PBMC). Actualmente, los perfiles de expresión de miARN en PBMCs más estudiados se encuentran AR y LES.^{40,41,62,63} Sin embargo, se

ha documentado el incremento de nueve miRNA (miR-28-5p, miR-151-5p, miR-199a-5p, miR-340, miRplus-E1271, miR-3180-3p, miRplus-E1035, miRplus-E1153, y miRplus-F1159) en sangre periférica de pacientes con CUCI activa, pero no en CUCI inactiva. MiR-103-2*, miR-262-3p, y miR-532-3p se encontraron elevados en sangre de pacientes con CUCI, tanto activos como inactivos mientras que miR-505* se encontró disminuido en ambos grupos.⁴⁵

Un estudio realizado por Wu y colaboradores demostraron que los miARN encontrados en la EC no son similares a los de la CUCI, ni en biopsias de tejido colónico ni en sangre periférica.⁶⁴

Debido a que los miARN en sangre periférica asociados a CUCI no son los mismos que los que se encuentran en otros trastornos inflamatorios, estos miARN probablemente constituyan un mecanismo patogénico único para esta enfermedad en lugar de ser parte de una respuesta inflamatoria generalizada.⁶⁴

Conclusión

La CUCI es la entidad más frecuente de EII en México, la cual está caracterizada por una inflamación intestinal desregulada y daño a la mucosa intestinal. Se ha reportado que la CUCI es una enfermedad heterogénea, compleja y poligénica, donde tanto los factores genéticos como ambientales juegan un papel importante para su desarrollo; sin embargo, a pesar de ampliar el conocimiento de los mecanismos celulares y moleculares de la inflamación intestinal, su etiología y patogénesis continúan siendo desconocidas.

Las evidencias descritas destacan el importante papel de los miARN en diversas enfermedades inflamatorias crónicas, así como en la susceptibilidad de la EII. Por tanto, su estudio podría ayudar a desentrañar los mecanismos que participan en la recaída en pacientes con CUCI (por ejemplo, la identificación de redes de genes) y al desarrollo de nuevos biomarcadores para la detección de la enfermedad. El papel de los miARN en la CUCI representa una nueva vía para el descubrimiento de los mecanismos de la enfermedad, su diagnóstico y terapéutica.

Referencias bibliográficas

- Podolsky D.K. Inflammatory Bowel Disease. *N Engl J Med.* 2002 Aug 8;347(6):417-29.
- Sartor RB. Current concepts of the etiology and pathogenesis of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gastroenterology Clinics of North America* 1995; 475-507.
- Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: etiology and pathogenesis. *Gastroenterology* 1998; 115: 182-205.
- Morahan G, Morel L. Genetics of autoimmune diseases in humans and in animal models. *Curr Opin Immunol* 2002; 14: 803-11.
- Cho J. Update on inflammatory bowel disease genetics. *Curr Gastroenterol Rep* 2000; 2: 434-9.
- Yamamoto Furusho JK. Immunogenetics of chronic ulcerative colitis. *Rev Invest Clin* 2003; 55(6): 705-10.
- G. Gallagher. Interleukin-19: Multiple roles in immune regulation and disease. *Cytokine & Growth Factor Reviews* 2010; 21:345-352.
- Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell.* 2004;116:281-297.
- Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell.* 1993;75:843-854.
- Wightman B, Ruvkun G. Posttranscriptional regulation of the heterochronic gene *lin-14* by *lin-4* mediates temporal pattern formation in *C. elegans*. *Cell.* 1993;75:855-862.
- Reinhart BJ, Slack FJ, Basson M, et al. The 21-nucleotide *let-7* RNA regulates developmental timing in *Caenorhabditis elegans*. *Nature.* 2000;403:901-906.
- Pasquinelli AE, Reinhart BJ, Slack F, et al. Conservation of the sequence and temporal expression of *let-7* heterochronic regulatory RNA. *Nature.* 2000; 408:86-89.
- Griffiths-Jones S, Saini HK, van Dongen S, Bateman A, Enright AJ. miRBase: tools for microRNA genomics. *Nucleic Acids Res.* 2008;36: D154-D158.
- Lagos-Quintana M, Rauhut R, Lendeckel W, Tuschl T. Identification of novel genes coding for small expressed RNAs. *Science.* 2001;294: 853-858.
- Lee Y, Ahn C, Han J, et al. The nuclear RNase III Drosha initiates microRNA processing. *Nature.* 2003;425:415-419.
- Han J, Lee Y, et al. The Drosha-DGCR8 complex in primary microRNA processing. *Genes Dev.* 2004;18:3016-3027.
- Lund E, Guttlinger S, Calado A, Dahlberg JE, Kutay U. Nuclear export of microRNA precursors. *Science.* 2004;303:95-98.
- Khvorova A, Reynolds A, Jayasena SD. Functional siRNAs and miRNAs exhibit strand bias. *Cell.* 2003;115:209-216.
- Zeng Y, Yi R, Cullen BR. MicroRNAs and small interfering RNAs can inhibit mRNA expression by similar mechanisms. *Proc Natl Acad Sci USA.*

- 2003;100:9779-9784.
20. Lewis BP, Burge CB, Bartel DP. Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets. *Cell*. 2005;120:15-20.
 21. Guarnieri DJ, DiLeone RJ. MicroRNAs: a new class of gene regulators. *Ann Med*. 2008;40:197-208.
 22. Jiang X, Tsitsiou E, Herrick SE, Lindsay MA. MicroRNAs and the regulation of fibrosis. *FEBS J*. 2010;277:2015-2021.
 23. Garzon R, Calin GA, Croce CM. MicroRNAs in cancer. *Annu Rev Med*. 2009;60:167-169.
 24. Malumbres R, Sarosiek KA, Cubedo E, et al. Differentiation stage-specific expression of microRNAs in B lymphocytes and diffuse large B-cell lymphomas. *Blood*. 2009;113:3754-3764.
 25. Calin GA, Ferracin M, Cimmino A, et al. A MicroRNA signature associated with prognosis and progression in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2005;353:1793-1801.
 26. Lu LF, Liston A. MicroRNA in the immune system, microRNA as an immune system. *Immunology*. 2009;127:291-298.
 27. Takeda K, Kaisho T, Akira S. Toll-like receptors. *Annu Rev Immunol*. 2003;21:335-376.
 28. Dunne A, O'Neill LA. Adaptor usage and Toll-like receptor signaling specificity. *FEBS Lett*. 2005;579:3330-3335.
 29. Kracht M, Saklatvala J. Transcriptional and post-transcriptional control of gene expression in inflammation. *Cytokine*. 2002;20:91-106.
 30. O'Connell RM, Taganov KD, Boldin MP, Cheng G, Baltimore D. MicroRNA-155 is induced during the macrophage inflammatory response. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104:1604-1609.
 31. Taganov KD, Boldin MP, Chang KJ, Baltimore D. NF- κ B dependent induction of microRNA miR-146, an inhibitor targeted to signaling proteins of innate immune responses. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103:12481-12486.
 32. Tili E, Michaille JJ, Cimino A, et al. Modulation of miR-155 and miR-125b levels following lipopolysaccharide/TNF α stimulation and their possible roles in regulating the response to endotoxin shock. *J Immunol*. 2007;179:5082-5089.
 33. Chen CZ, Li L, Lodish HF, Bartel DP. MicroRNAs modulate hematopoietic lineage differentiation. *Science*. 2004;303:83-86.
 34. Zhou B, Wang S, et al. miR-150, a microRNA expressed in mature B and T cells, blocks early B cell development when expressed prematurely. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104:7080-7085.
 35. Wu H, Neilson JR, Kumar P, et al. miRNA profiling of naive, effector and memory CD8 T cells. *PLoS One*. 2007;2:e1020.
 36. Sonkoly E, Wei T, Janson PC, et al. MicroRNAs: novel regulators involved in the pathogenesis of psoriasis? *PLoS One*. 2007;2:e610.
 37. Stanczyk J, Pedrioli DM, Brentano F, et al. Altered expression of MicroRNA in synovial fibroblasts and synovial tissue in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;58:1001-1009.
 38. Nakasa T, Miyaki S, Okubo A, et al. Expression of microRNA-146 in rheumatoid arthritis synovial tissue. *Arthritis Rheum*. 2008;58:1284-1292.
 39. Tan Z, Randall G, Fan J, et al. Allele-specific targeting of microRNAs to HLA-G and risk of asthma. *Am J Hum Genet*. 2007;81:829-834.
 40. Dai Y, Huang YS, Tang M, et al. Microarray analysis of microRNA expression in peripheral blood cells of systemic lupus erythematosus patients. *Lupus*. 2007;16:939-946.
 41. Dai Y, Sui W, et al. Comprehensive analysis of microRNA expression patterns in renal biopsies of lupus nephritis patients. *Rheumatol Int*. 2009;29:749-754.
 42. Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature*. 2007;445:866-873.
 43. Ichihara A, Jinnin M, Oyama R, et al. Increased serum levels of miR-1266 in patients with psoriasis vulgaris. *Eur J Dermatol*. 2011 Nov 30. [Epub ahead of print].
 44. Tang Y, Luo X, Cui H, et al. MicroRNA-146A contributes to abnormal activation of the type I interferon pathway in human lupus by targeting the key signaling proteins. *Arthritis Rheum*. 2009;60:1065-1075.
 45. Sushila R, Dalal, John H. Kwon. The Role of MicroRNA in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology & Hepatology* 2010; 11(6).
 46. Glinsky GV. An SNP-guided microRNA map of fifteen common human disorders identifies a consensus disease phenocode aiming at principal components of the nuclear import pathway. *Cell Cycle*. 2008;7:2570-2583.
 47. Glinsky GV. Disease phenocode analysis identifies SNP-guided microRNA maps (MirMaps) associated with human "master" disease genes. *Cell Cycle*. 2008; 7:3680-3694.
 48. Fasseu M, Treton X, et al. Identification of Restricted Subsets of Mature microRNA Abnormally Expressed in Inactive Colonic Mucosa of Patients with Inflammatory Bowel Disease. *PLoS ONE* 2010; 5(10): e13160. doi:10.1371/journal.pone.0013160.
 49. Xu H, Cheung IY, Guo HF, Cheung NK. MicroRNA miR-29 modulates expression of immunoinhibitory molecule B7-H3: potential implications for immune based therapy of human solid tumors. *Cancer Res* 2009; 69: 6275-81.
 50. Kota J, Chivukula RR, et al. Therapeutic microRNA delivery suppresses tumorigenesis in a murine liver cancer model. *Cell* 2009; 137: 1005-17.
 51. Flavin R, Smyth P, et al. miR-29b expression is associated with disease-free survival in patients with ovarian serous carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19: 641-7.
 52. Sander S, Bullinger L, Wirth T. Repressing the repressor: a new mode of MYC action in lymphomagenesis. *Cell Cycle* 2009; 8: 556-9.
 53. Yan LX, Huang XF, et al. MicroRNA miR-21 overexpression in human breast cancer is associated with advanced clinical stage, lymph node metastasis and patient poor prognosis. *Rna* 2008; 14: 2348-60.
 54. Ferretti E, De Smaele E, et al. Concerted microRNA control of Hedgehog signalling in cerebellar neuronal progenitor and tumour cells. *Embo J* 2008; 27: 2616-27.
 55. Gebeshuber CA, Zatloukal K, Martinez J. miR-29a suppresses tristetrapirolin, which is a regulator of epithelial polarity and metastasis. *EMBO Rep* 2009;10: 400-5.
 56. Musiyenko A, Bitko V, Barik S. Ectopic expression of miR-126*, an intronic product of the vascular endothelial EGF-like 7 gene, regulates protein translation and invasiveness of prostate cancer LNCaP cells. *J Mol Med* 2008; 86: 313-22.
 57. Park SY, Lee JH, Ha M, Nam JW, Kim VN. miR-29 miRNAs activate p53 by targeting p85 alpha and CDC42. *Nat Struct Mol Biol* 2009; 16: 23-9.
 58. Li Z, Lu J, et al. Distinct microRNA expression profiles in acute myeloid leukemia with common translocations. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105: 15535-40.
 59. Zhou Q, Souba WW, Croce CM, Verne GN. MicroRNA-29a regulates intestinal membrane permeability in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2010; 59: 775-84.
 60. Hollander D. Intestinal permeability, leaky gut, and intestinal disorders. *Curr Gastroenterol Rep*. 1999; 1: 410-6.
 61. Bian Z, Li L, et al. Role of miR-150-targeting c-Myb in colonic epithelial disruption during dextran sulphate sodium-induced murine experimental colitis and human ulcerative colitis. *J Pathol*. 2011; 225(4):544-53. doi: 10.1002/path.2907.
 62. Pauley KM, Satoh M, et al. Upregulated miR-146a expression in peripheral blood mononuclear cells from rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res Ther*. 2008;10:R101.
 63. Te JL, Dozmorov IM, et al. Identification of unique microRNA signature associated with lupus nephritis. *PLoS One*. 2010;5:e10344.
 64. Wu F, Guo NJ, et al. Peripheral blood MicroRNAs distinguish active ulcerative colitis and Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2010 Sept 1; Epub ahead of print.

Alteraciones oftalmológicas en el síndrome del niño sacudido

Sarai Delgado-Pelayo y Rosa María Delgado-Pelayo.

Autor para correspondencia

Sarai Delgado-Pelayo, Asociación para Evitar la Ceguera en México, Vicente García Torres 46, CP 04030, DF, MX. Teléfono: +52 333-6762-711 Correo electrónico: saraimd88@gmail.com

Palabras clave: : hematoma subdural, hemorragias retinianas, síndrome del niño sacudido.

Keywords: retinal hemorrhages, shaken baby syndrome, subdural hematoma.



Alteraciones oftalmológicas en el síndrome del niño sacudido

Delgado-Pelayo S^a, Delgado-Pelayo RM^b

Resumen

El síndrome del niño sacudido (SNs) es una forma severa de abuso físico con múltiples repercusiones. Los bebés y los niños son especialmente vulnerables a las sacudidas violentas, por lo que representa una causa importante de muerte en este grupo etario. Resulta de gran importancia el diagnóstico temprano para evitar secuelas posteriores. Una de las manifestaciones clínicas de mayor utilidad son los hallazgos a la exploración oftalmológica que nos orientan al diagnóstico del SNs, tales como hemorragias retinianas, pliegues retinianos, hemorragias vítreas, retinosquiasis, papiledema, hemorragias en la vaina del nervio óptico, entre otras. Dichos hallazgos se observan mediante la oftalmoscopia bajo midriasis y se deberán describir según el número, tipo y patrón de distribución de las hemorragias, ya que esto tiene implicación diagnóstica y pronóstica; se correlacionan con la severidad de las anomalías intracraneales; lo anterior se deberá complementar con el escenario clínico, incluyendo la búsqueda intencionada de lesiones adicionales como fracturas, lesiones intraabdominales y hematoma subdural. Existe una amplia variedad de condiciones que pueden dar lugar a hemorragias retinianas en lactantes y niños pequeños, por lo que se deberán reconocer para realizar un adecuado diagnóstico. Los niños pequeños que tienen hallazgos oftalmológicos de trauma craneoencefálico por abuso (TCA) requieren un seguimiento regular por un oftalmólogo. El potencial visual en niños con TCA está limitado por las lesiones del sistema nervioso central y las lesiones retinianas.

Palabras clave: hematoma subdural, hemorragias retinianas, síndrome del niño sacudido.

Ophthalmologic findings in shaken baby syndrome

Abstract

The shaken baby syndrome (SBS) is a severe form of physical abuse with multiple repercussions, the babies and kids are especially vulnerable to violent shakes, representing an important cause of death within this age group. It is of great importance the early diagnosis to avoid posterior sequels. One of the clinical manifestations of great use are the ophthalmological alterations leading to the diagnose of SBS, such as retinal hemorrhages, retinal folds, vitreous hemorrhages, retinoschisis, papilledema, optical nerve sheath hemorrhages. Said findings are observed through ophthalmoscopy under mydriasis and should describe accordingly to the number, type or pattern of hemorrhage distribution, since this has a diagnosis and prognosis implication; correlated with the intracranial abnormalities severity. The latter, should be complemented with the clinical scene, including the intentional search for additional fractures, lesions on intra-abdominal level and subdural hematoma. A variety of conditions may result in retinal hemorrhages on lactating infants or young kids, reason why they should be known to perform a proper differential diagnosis. Young kids with ophthalmological findings of cranial-encephalic trauma (CET) require a regular follow-up by an ophthalmologist. The visual potential on kids with CET is limited by the lesions on the central nervous system and the retinal lesions.

a. Asociación para Evitar la Ceguera, Distrito Federal, MX

b. Urgencias Adultos, Hospital Civil Dr. Juan I. Menchaca, Guadalajara, MX

Autor para correspondencia

Sarai Delgado-Pelayo, Asociación para Evitar la Ceguera en México, Vicente García Torres 46, CP 04030, DF, México. Teléfono: 3336762711 Correo electrónico: saraimd88@gmail.com

Key words: shaken baby syndrome, subdural hematoma, retinal hemorrhages.

Introducción

A pesar de que han transcurrido más de cuatro décadas de su descripción original, el síndrome del niño sacudido (SNs), una forma severa de abuso físico (AF) en los niños, es poco conocida y por lo tanto, poco diagnosticada en México. En el instituto Nacional de Pediatría (INP), un estudio de 252 casos de AF precisa que el 10% correspondió al SNs.¹

El SNs también conocido como síndrome del niño zarandeado o *shaken baby* es un término utilizado para describir un traumatismo craneoencefálico por maltrato infligido a los bebés y niños pequeños, caracterizado por movimientos repetidos de aceleración y desaceleración de la cabeza, ello genera la ruptura de vasos sanguíneos que habitualmente ocasiona hemorragia cerebral (hematoma subdural), hipoxia e isquemia.^{1,3}

Las víctimas del SNs generalmente son menores de un año de edad y por lo tanto incapaces de protegerse; sin embargo, hay algunos informes de casos de niños mayores con traumatismo craneal cerrado con discapacidad neurológica severa y hallazgos oftálmicos sugestivos de SNs. Los bebés y los niños son especialmente vulnerables a las sacudidas violentas debido a su cabeza relativamente grande y musculatura cervical débil. Estos factores, junto con las suturas incompletamente fusionadas y volúmenes grandes de líquido cefalorraquídeo en niños pequeños, dan como resultando daños potencialmente graves en un cerebro con incompleta madurez.²

El maltrato infantil es una causa importante de muerte en los niños. Entre las muertes por abuso, las lesiones en la cabeza son la principal causa de muerte en la infancia. Las tasas de mortalidad en una serie de casos de TCA se encuentran en un rango de 15 a 25%. Las características clínicas incluyen hemorragias retinianas, hematoma subdural, así como también fracturas ocultas particularmente de las costillas y las metáfisis de huesos largos. Múltiples episodios pueden ocurrir antes de que el abuso sea detectado.⁴

Los niños con TCA comúnmente tienen hallazgos oculares anormales, tales como hemorragias de la retina, vítreo o en la vaina del nervio óptico.⁵ En una revisión sistemática de 20 estudios observacionales con los resultados del examen de la vista en 973 víctimas de abuso, la hemorragia intraocular (hemorragia retiniana o vítrea) se observó en aproximadamente el 85% de los niños con TCA. Por lo tanto, un cuidadoso examen del fondo de ojo, preferiblemente de un oftalmólogo está indicado en todos los niños en los que se sospecha TCA. En este artículo se expondrán las alteraciones oculares que orientan al diagnóstico del SNs y que serán una herramienta fundamental para evitar un retraso en el diagnóstico y tratamiento.

Valoración Inicial

Los síntomas por los que los padres acuden más a menudo en búsqueda de atención médica en los niños con TCA incluyen convulsiones, dificultad para respirar, apnea y ausencia de respuesta, en comparación con las lesiones en la cabeza no intencionales donde son llevados por inflamación local y preocupación de los padres en niños previamente asintomáticos.⁵

Examen de la vista inicial

El examen oftalmológico es primordial en la evaluación de los niños pequeños que presenten lesiones sospechosas de abuso. Se puede observar pupilas poco reactivas, equimosis periorbitaria, hemorragia subconjuntival (especialmente en ausencia de tos o vómitos de más de cuatro semanas), hipema y fracturas orbitarias que pueden indicar un traumatismo directo en la cara o en órbita. Por otro lado, los resultados en la fundoscopia, tales como hemorragias retinianas pueden indicar una lesión intracraneal oculta. Los signos tardíos de lesiones graves en el fondo de ojo pueden incluir atrofia óptica, desprendimiento de retina, cicatrices retinianas y ruptura coroidea.⁸

La capacidad para detectar hemorragias de la retina y otras anomalías del fondo del ojo depende de la técnica que se utiliza para examinar la retina. Se deberá realizar el examen bajo midriasis, en algunas ocasiones la contracción pupilar, resultante de la administración de barbitúricos o narcóticos para el control del dolor, puede limitar el rendimiento del examen de la retina, incluso con un oftalmoscopio indirecto. La dilatación farmacológica de la pupila facilita la detección de hemorragias de la retina y otras anomalías. La dilatación pupilar de un ojo a la vez puede ser una alternativa en situaciones en las que la capacidad de controlar la reacción pupilar es necesario.⁸

Oftalmoscopia. El oftalmoscopio directo proporciona una vista amplia pero limitada del fondo de ojo, puede visualizarse poco más de un diámetro de papila. Las grandes hemorragias retinianas en el polo posterior pueden ser visualizadas, pero los hallazgos más sutiles en los niños con lesiones menos graves pueden pasarse por alto. Por otra parte, el oftalmoscopio indirecto proporciona un amplio ángulo de visión binocular que a la vez incluye a casi todas las áreas en el polo posterior del fondo del ojo.⁸

Alteraciones Oftalmológicas

Párpados, conjuntiva, órbita. Equimosis palpebrales, hemorragias, quemosis, laceraciones, quemaduras en la región periorbitaria y exoftalmia por hemorragia orbitaria.

Segmento anterior. Erosiones corneales, roturas de la membrana de Descemet, anisocoria, hipema, rotura del iris, recesión angular, glaucoma, luxación o subluxación del cristalino, catarata traumática y rotura del globo ocular.⁷

Como consecuencia de las hemorragias cerebrales o de la fractura de la base del cráneo pueden aparecer alteraciones de los movimientos oculares, parálisis del VI par craneal, edema de papila y atrofia del nervio óptico.⁷

Hemorragias de la retina

Se pueden encontrar hasta en 47 a 100% de los casos de TCA, con una frecuencia de aproximadamente 85% en mayoría de las series.^{5,8,9} La hemorragia retiniana se encuentra más comúnmente en la autopsia y es menos común entre los niños con evolución neurológica normal.

El hallazgo de hemorragia retiniana en el examen oftalmológico aumenta significativamente la sospecha de lesión infligida, pero no necesariamente confirma el diagnóstico, así como tampoco su ausencia lo excluye.⁵

Descripción y severidad. Es importante describir el número,

el patrón de distribución y el tipo de hemorragia (Figura 1), ya que éstas tienen implicaciones diagnósticas, pronósticas y también se correlacionan con la severidad de las anomalías intracraneales.⁸⁻¹¹

Las hemorragias retinianas en el TCA suelen ser bilaterales; aunque la asimetría y la unilateralidad son bien conocidas. En la mayoría de los casos de TCA (aproximadamente dos tercios), las hemorragias son demasiado numerosas para ser contadas y se extienden hasta la ora serrata.¹² En cerca dos tercios de los casos de TCA las hemorragias en la retina se producen en varios niveles, por ejemplo, premacular, intraretinal y subretiniana.⁸ Muchos pacientes tienen hemorragias con centro blanco que parecen ser causadas por tapones de fibrina, isquemia o resolución central (Figura 2A).^{12,13}

Curso clínico. Las hemorragias retinianas no pueden determinar con exactitud el momento del evento traumático.⁸ El tiempo de resolución depende, en cierta medida, del tamaño y tipo de hemorragia. La resolución puede ocurrir dentro de unos días o puede requerir varios meses.^{12,14}

Pliegues retinianos y retinosquiasis. Los pliegues circulares retinianos centrados en la mácula son un hallazgo característico pero no patognomónico en el TCA (Figura 2B).¹² Tanto la retinosquiasis periférica y macular pueden ocurrir en el TCA. La presencia de pliegues retinianos implica una lesión grave que a menudo resulta en la muerte o secuelas neurológicas, aunque algunos pacientes han tenido una buena recuperación visual.^{12,15-17}

Hemorragia vítrea. Puede oscurecer los detalles del fondo de ojo. Se encuentra presente en el examen por primera vez, poco después de la lesión o puede producirse días después de la ruptura de la membrana limitante interna a través de una hemorragia en forma de cúpula (Figura 2C).¹⁷

Papiledema. Su desarrollo tarda entre 12 y 24 horas en pacientes con aumento de la presión intracraneal después de la lesión. Por lo que encontrar este hallazgo en la presentación

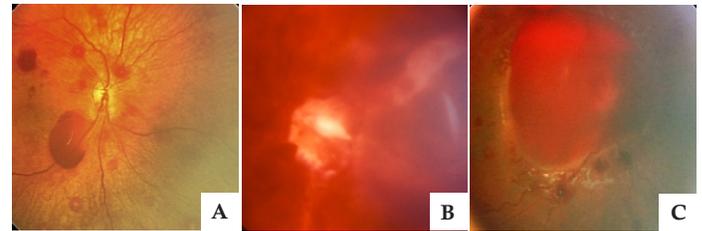


Imagen 2. A. Hemorragias con centro blanco al parecer causada por tapones de fibrina, isquemia o resolución central; B. Pliegue circular retiniano por traumatismo craneoencefálico por abuso; C. Hemorragia retiniana en forma de cúpula.

inicial, sugiere retraso en la búsqueda de atención después de ocurrido un TCA y es un hallazgo ominoso que se asocia con una alta mortalidad.^{8,12}

Hemorragia en la vaina del nervio óptico. Suele estar presente en los pacientes con TCA y no siempre va acompañada de hemorragias retinianas.^{12,18} También se observa en pacientes con traumatismo craneal intencional.⁵ Frecuentemente involucran múltiples capas del nervio óptico, pero a menudo muestran un predominio de la hemorragia en el espacio subdural.¹⁹

Diagnóstico

El diagnóstico de TCA se realiza correlacionando todo el escenario clínico, que incluye lesiones sospechosas de abuso y una historia que es incompatible con la gravedad y/o el tipo de lesión.³ Por lo tanto, los hallazgos oculares deben ser colocados dentro del contexto de todas las características clínicas.

Una revisión sistemática de 20 estudios observacionales que comprenden hallazgos oculares en 1948 niños, incluidos 242 con traumatismo craneal no intencional y 973 niños con TCA encontró que la hemorragia intraocular (HIO) estaba presente en el 44 al 100% de los niños con TCA, pero sólo en el 0 a 10% de los niños con lesión en la cabeza no intencional. El pliegue perimacular retiniano y la retinosquiasis se observó en una pequeña parte de los niños con TCA y se observa con mayor frecuencia en la autopsia. Cuando están presentes, estos resultados fueron altamente específicos para TCA y no se describe en ningún niño con traumatismo craneal no intencional u otras enfermedades en esta revisión.⁵

Lesiones adicionales, incluyendo fracturas, lesión intraabdominal (por ejemplo, laceración hepática, hematoma duodenal o perforación) y hematoma subdural, aumentan la certeza del diagnóstico.²⁰ Por lo tanto, cuando hay sospecha de maltrato y los hallazgos oculares están presentes, se debe realizar una evaluación adicional que incluya enzimas hepáticas, tomografía computarizada de abdomen con contraste intravenoso, neuroimagen y radiografías.²¹

Una variedad de condiciones pueden dar lugar a hemorragias de la retina en lactantes y niños pequeños, tales como: hemorragias retinianas perinatales, lesión en cráneo no intencional, enfermedades hematológicas, galactosemia, infecciones como meningitis, citomegalovirus, herpes simple, toxoplasmosis, rickettsias, endocarditis, retinopatía del prematuro, resucitación cardiopulmonar, contusión torácica, vasculitis, intoxicación por monóxido de carbono, hipo e hipernatremia, hipertensión, entre otras. La mayoría de estas

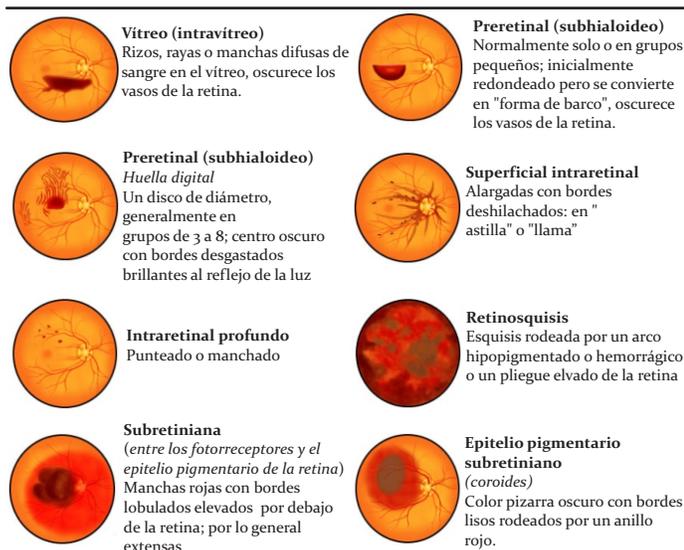


Figura 1. Tipos de hemorragias retinianas en niños. Figura tomada de Aryan HE, Ghosheh FR, Jandial R, Levy ML. Retinal hemorrhage and pediatric brain injury: etiology and review of the literature. *J Clin Neurosci* 2005; 12:624.

enfermedades tienen una historia, examen físico y/o alteraciones laboratoriales características, que los distinguen de un TCA. Además, cuando se producen hemorragias retinianas en estas condiciones, por lo general, son pocas en número y confinadas al polo posterior.^{6,8,10,22}

La realización de vitrectomía o aplicación de activador tisular de plasminógeno intravítreo puede estar justificada en pacientes con grandes hemorragias vítreas, en particular si el resultado del electrorretinograma es favorable. Sin embargo, incluso con estas intervenciones, pocos pacientes con hemorragias vítreas densas han reportado mejoría de la visión después de la vitrectomía.²⁴

Los niños pequeños que tienen hallazgos oftalmológicos de TCA requieren un seguimiento regular por un oftalmólogo. El potencial visual en niños con TCA está limitado por las lesiones del sistema nervioso central y las lesiones retinianas. Se ha observado un resultado visual favorable (agudeza visual de 20/40 o mejor) en una tercera parte a la mitad de los sobrevivientes.^{4,14}

Conclusión

Resulta de gran importancia crear conciencia entre los pediatras y médicos generales sobre las repercusiones y complicaciones que el trauma craneoencefálico por abuso

conlleva para lograr una detección temprana y tratamiento oportuno. Los médicos deben estar alertas a los síntomas no específicos, a fin de llegar a un diagnóstico precoz. La descripción detallada de las alteraciones oftalmológicas es una herramienta de gran apoyo en el diagnóstico diferencial por lo que es necesario conocer las diferentes manifestaciones clínicas en la fonsoscopia del síndrome del niño sacudido. El trabajo multidisciplinario es un punto clave en el manejo de estos casos con la finalidad de proteger adecuadamente al niño. La sospecha diagnóstica de este síndrome, siempre es muy desagradable, tanto para los familiares como para los profesionales de la salud que reciben al paciente, por lo que se deberán realizar todos los estudios necesarios antes de determinar la causa.

Conflicto de interés

Los autores declaran no conflicto de interés.

Referencias bibliográficas

- Loredo A, Trejo J, Melquiades I. Síndrome del niño sacudido. Forma extrema del abuso físico infantil. *Acta Pediatr Mex* 2011;32:177-179.
- Muna AS, Ibtisam BE, Anuradha G. Shaken Baby Syndrome as a Form of Abusive Head Trauma. *SQU Med J* 2011; 11:322-327
- Christian CW, Block R. Abusive head trauma in infants and children. *Pediatrics*. 2009 May;123(5):1409-11.
- King WJ, MacKay M, Sirnack A; Canadian Shaken Baby Study Group. Shaken baby syndrome in Canada: clinical characteristics and outcomes of hospital cases. *CMAJ* 2003; 168:155-9.
- Bhardwaj G, Chowdhury V, Jacobs MB, et al. A systematic review of the diagnostic accuracy of ocular signs in pediatric abusive head trauma. *Ophthalmology* 2010; 117:983.
- Kivlin JD. A 12-year ophthalmologic experience with the shaken baby syndrome at a regional children's hospital. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1999; 97:545.
- Zozaya B. Alteraciones oculares en el síndrome del niño maltratado. *Revista Cubana de Pediatría* 2011;83(1):117-119.
- Levin AV. Ophthalmology of shaken baby syndrome. *Neurosurg Clin N Am* 2002; 13:201.
- Binenbaum G, Mirza-George N, Christian CW, Forbes BJ. Odds of abuse associated with retinal hemorrhages in children suspected of child abuse. *J AAPOS* 2009; 13:268.
- Aryan HE, Ghosheh FR, Jandial R, Levy ML. Retinal hemorrhage and pediatric brain injury: etiology and review of the literature. *J Clin Neurosci* 2005; 12:624.
- Morad Y, Kim YM, Armstrong DC, et al. Correlation between retinal abnormalities and intracranial abnormalities in the shaken baby syndrome. *Am J Ophthalmol* 2002; 134:354.
- Kivlin JD, Simons KB, Lazoritiz S, Ruttum MS. Shaken baby syndrome. *Ophthalmology* 2000; 107:1246.
- Kapoor S, Schiffman J, Tang R, et al. The significance of white-centered retinal hemorrhages in the shaken baby syndrome. *Pediatr Emerg Care* 1997; 13:183.
- McCabe CF, Donahue SP. Prognostic indicators for vision and mortality in shaken baby syndrome. *Arch Ophthalmol* 2000; 118:373.
- Mills M. Funduscopic lesions associated with mortality in shaken baby syndrome. *J AAPOS* 1998; 2:67.
- Massicotte SJ, Folberg R, Torczynski E, et al. Vitreoretinal traction and perimacular retinal folds in the eyes of deliberately traumatized children. *Ophthalmology* 1991; 98:1124.
- Gaynon MW, Koh K, Marmor MF, Frankel LR. Retinal folds in the shaken baby syndrome. *Am J Ophthalmol* 1988; 106:423.
- Marshall DH, Brownstein S, Dorey MW, et al. The spectrum of postmortem ocular findings in victims of shaken baby syndrome. *Can J Ophthalmol* 2001; 36:377.
- Gnanaraj L, Gilliland MG, Yahya RR, et al. Ocular manifestations of crush head injury in children. *Eye (Lond)* 2007; 21:5.
- Duhaime AC, Alario AJ, Lewander WJ, et al. Head injury in very young children: mechanisms, injury types, and ophthalmologic findings in 100 hospitalized patients younger than 2 years of age. *Pediatrics* 1992; 90:179.
- Jenny C, Hymel KP, Ritzen A, et al. Analysis of missed cases of abusive head trauma. *JAMA* 1999; 281:621.
- Togioka BM, Arnold MA, Bathurst MA, et al. Retinal hemorrhages and shaken baby syndrome: an evidence-based review. *J Emerg Med* 2009; 37:98.
- Matthews GP, Das A. Dense vitreous hemorrhages predict poor visual and neurological prognosis in infants with shaken baby syndrome. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1996; 33:260.
- Levin AV. Retinal Hemorrhages: Advances in Understanding. *Pediatr Clin N Am* 2009; 333-334N Am 2009; 333-3448-263.

Aspectos básicos de los mecanismos de resistencia bacteriana

Héctor Javier Pérez-Cano y Atzín Robles-Contreras.

Autor para correspondencia

Héctor Javier Pérez-Cano. Centro de Investigación Biomédica, Fundación Hospital Nuestra Señora de la Luz I.A.P., Ezequiel Montes No 135, Col. Tabacalera, Del. Cuauhtémoc, C.P. 06030, D.F, MX
Correo electrónico: drhectorpc@hotmail.com

Palabras clave: antibióticos, bacterias, bombas de eflujo, mecanismo de resistencia, plásmido.
Keywords: antibiotics, bacteria, reflux pumps, resistance mechanisms, plasmid.



Aspectos básicos de los mecanismos de resistencia bacteriana

Pérez-Cano HJ, Robles-Contreras A.

Resumen

La resistencia bacteriana en contra de los antibióticos se ha convertido en un problema de salud a nivel mundial. El desarrollo de nuevos fármacos antibacterianos además de su uso indiscriminado e irracional, ha ido incrementando esta resistencia, sin mencionar la presión evolutiva ejercida por el uso terapéutico. Tal parece que el descubrimiento de nuevos antibióticos resuelven el problema, sin embargo, aparecen nuevos mecanismos de resistencia difíciles de controlar. El presente trabajo es una revisión bibliográfica en donde se describe de forma breve los mecanismos de resistencia bacteriana que se presentan de manera natural y adquirida.

Palabras clave: antibióticos, bacterias, bombas de eflujo, mecanismo de resistencia, plásmido.

Basic aspects of the mechanisms of bacterial resistance

Abstract

The bacterial resistance against antibiotics has turned into a world level health problem. The development of new antibacterial drugs as well as their indiscriminate and irrational use has increased this resistance, not mentioning the evolutive pressure exert by the therapeutic use. It seems that the discovery of new antibiotics solve the problem. However, new hard to control mechanisms of resistance appear. This work is a bibliographic revision where are briefly described the mechanisms of bacterial resistance presenting naturally and acquired.

Key words: antibiotics, bacteria, reflux pumps, resistance mechanisms, plasmid.

Centro de Investigación Biomédica,
Fundación Hospital Nuestra Señora de
la Luz I.A.P. D.F, MX

Autor para correspondencia:

Héctor Javier Pérez-Cano. Centro de
Investigación Biomédica, Fundación
Hospital Nuestra Señora de la Luz
I.A.P., Ezequiel Montes No 135, Col.
Tabacalera, Del. Cuauhtémoc, C.P.
06030, D.F, MX
Correo electrónico:
drhectorpc@hotmail.com

Introducción

El uso de compuestos orgánicos (extracto de algunas plantas) para el tratamiento de enfermedades infecciosas se conoce desde la antigüedad, sin embargo, el inicio de la historia de los antibióticos puede ser considerado a inicios del siglo XX con el hallazgo de Rudolf von Emmerich, bacteriólogo alemán que logró aislar una sustancia capaz de destruir a los microorganismos causantes del cólera y la difteria, aunque sin éxito en su aplicación en el ser humano; o bien, la aportación de Paul Erlich con el salvarsán para el tratamiento de la sífilis.^{1,2} Las esperanzas para erradicar las enfermedades infecciosas aumentaron, sobre todo con el descubrimiento de la penicilina por Alexander Fleming en 1928, pero solo fue de manera transitoria. Actualmente las enfermedades infecciosas siguen siendo un problema serio de salud con una tendencia hacia el aumento debido a la aparición de cepas resistentes a los antibióticos convencionales. Es por esta razón que se hace necesario el estudio de los factores de resistencia bacteriana.³

La resistencia que presentan las bacterias contra los antibióticos se ha convertido en un problema de salud a nivel mundial. El desarrollo de nuevos fármacos antibacterianos, su uso indiscriminado e irracional y la presión evolutiva ejercida por el uso terapéutico ha favorecido el incremento de cepas resistentes.^{4,6}

Desde el principio de la era antibiótica se han descrito los fenómenos de resistencia y actualmente se han identificado las cepas resistentes, tal es el caso de la aparición de *Staphylococcus aureus* resistente a la penicilina por su capacidad de degradar a este antibiótico, posteriormente resurge esta misma cepa presentando resistencia a otro antibiótico conocido como metilicina.⁷ Se pensaba que el descubrimiento o el diseño de nuevos antibióticos podría resolver el problema, es entonces cuando aparecen medicamentos tales como los macrólidos, glicopéptidos, aminoglucósidos entre otros, con los cuales se observa una respuesta favorable contra las enfermedades infecciosas.⁸⁻¹⁰ Sin embargo, también aparecen nuevos mecanismos de resistencia difíciles de controlar y entonces surgen las bacterias que sobreviven a la presencia de más de un antibiótico, conocidas como multirresistentes.¹¹

Las infecciones causadas por bacterias multirresistentes, causan una amplia morbilidad y mortalidad sin mencionar el costo por estancia hospitalaria y complicaciones.¹² Entre los diversos factores que han contribuido al incremento significativo de la aparición de resistencia bacteriana podemos mencionar la presión selectiva ejercida al prescribir formal o libremente medicamentos para uso terapéutico (Figura 1), la utilización generalizada de antimicrobianos en pacientes inmunocomprometidos y en la unidad de cuidados intensivos, el uso de dosis o duración inadecuada y el desconocimiento de los perfiles de sensibilidad de los microorganismos aislados.⁶ La resistencia bacteriana tiene una base genética intrínseca y una adquirida.⁴ A continuación se describirá de manera breve los tipos de resistencia bacteriana que se presentan.

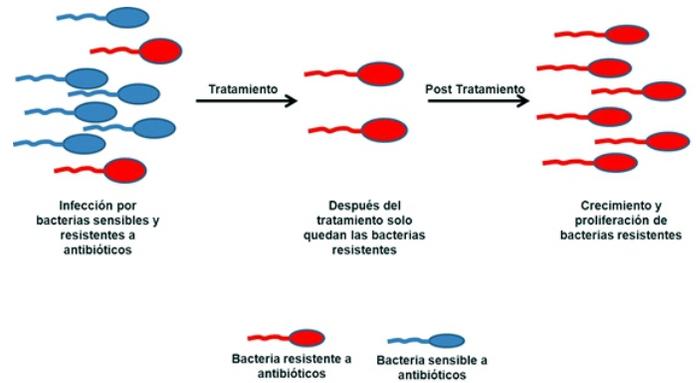


Figura 1. Representación de proliferación bacteriana por presión selectiva, las bacterias resistentes sobreviven y proliferan.

Resistencia natural

La resistencia natural es un carácter constante de cepas de una misma especie bacteriana y es un mecanismo permanente, determinado genéticamente y sin correlación con la dosis de antibiótico. Algunos ejemplos de esto podemos mencionar a la resistencia que presenta *Proteus mirabilis* a las tetraciclinas por un proceso natural de expulsión del antibiótico y a la colistina, debido a la presencia de un lipopolisacárido que disminuye la afinidad de los antibióticos polipeptídicos a su sitio blanco; *Klebsiella pneumoniae* que por su producción natural de beta lactamasas es resistente a las penicilinas (ampicilina y amoxicilina) y también podemos mencionar a los bacilos Gram negativos aeróbios resistentes a la clindamicina debido a que no cuentan con un sitio blanco para este antibiótico.³

Resistencia adquirida

La resistencia adquirida es una característica propia de una especie bacteriana, que por naturaleza es sensible a un antibiótico pero que ha sido modificada genéticamente ya sea por mutación o por adquisición de genes de resistencia (plásmidos, transposones e integrones). Son evolutivas y su frecuencia depende de la utilización de los antibióticos.³ En referencia a la mutación de un gen implicado en el mecanismo de acción de un antibiótico, podemos mencionar el ejemplo de la resistencia a las quinolonas por modificación de la DNA girasa en las enterobacterias, o las mutaciones generadas en los genes que codifican a las porinas que trae como consecuencia el bloqueo del ingreso del antibiótico al interior del microorganismo. Por otro lado, la adquisición de genes de resistencia a partir de una cepa perteneciente a una especie idéntica o diferente, esto está dado por plásmidos, transposones e integrones.^{3,13}

Los plásmidos y transposones son elementos genéticos móviles donde se transportan los genes de resistencia. Los plásmidos son fragmentos de DNA bacteriano con longitud variable, algunos con capacidad para replicarse independientemente de la maquinaria genética que dispone la célula. Los transposones son secuencias de DNA (doble cadena) que pueden ser trasladados entre cromosomas o de un cromosoma a un plásmido o entre plásmidos, esto gracias a un sistema de recombinación propio que, sumado a la

capacidad de los plásmidos de trasladarse de una célula a otra durante la conjugación, permite la adquisición de genes de resistencia entre bacterias de la misma especie o especies distintas, facilitando la expansión de la resistencia.^{10,14} Algunos plásmidos y transposones poseen elementos génicos denominados integrones que les permite capturar varios genes exógenos determinando la aparición de una cepa multirresistente (Figura 2).¹⁴ Los antibióticos afectados particularmente por este mecanismo son los beta lactámicos, aminoglicósidos, tetraciclinas, cloranfenicol y sulfamidas; un ejemplo es la resistencia que presenta *Escherichia coli* y *P. mirabilis* a la ampicilina.¹⁵

Mecanismos de resistencia

La resistencia bacteriana tanto natural como adquirida se puede abordar desde el punto de vista molecular y bioquímico de tal forma que se pueden clasificar en tres mecanismos básicos, por medio de los cuales las cepas bacterianas pueden adquirir resistencia a los antibióticos de acuerdo al mecanismo expresado y el mecanismo de acción del antibiótico. Los mecanismos de resistencia son: inactivación del antibiótico, alteración del sitio blanco del antibiótico y alteración de barreras de permeabilidad. Cabe resaltar que los tres mecanismos pueden ocurrir simultáneamente.¹⁵

Inactivación del antibiótico por destrucción o modificación de la estructura química

El fenotipo de resistencia antibiótica por destrucción o modificación de la estructura química es un proceso molecular caracterizado por la producción de enzimas que van a llevar a cabo esta función. Las enzimas que destruyen la estructura química, más conocidas, son las beta-lactamasas que se caracterizan por hidrolizar el núcleo beta-lactámico rompiendo el enlace amida, otra enzima es la eritromicina esterasa que cataliza la hidrólisis del anillo de lactona del antibiótico. Entre las enzimas que se encargan de la modificación de la estructura podemos mencionar a la cloranfenicol acetiltransferasa y también a las enzimas que modifican a los aminoglicósidos, lincosamidas y estreptograminas (acetilasas, adenilasas y fosfatasa).^{15,16}

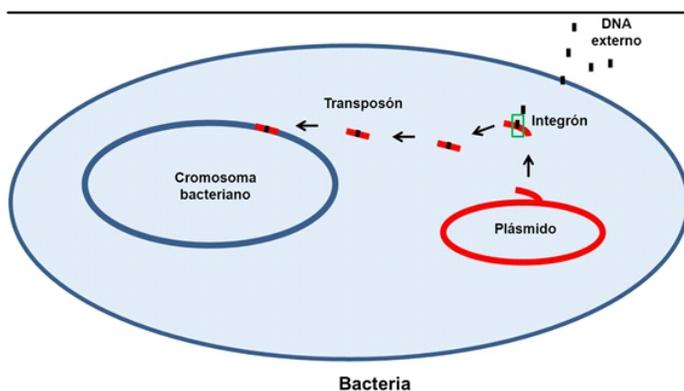


Figura 2. Plásmido, transposón e integrón que confieren resistencia bacteriana.

Alteración del sitio blanco del antibiótico

La resistencia bacteriana conferida por la alteración del sitio en donde actúa el antibiótico consiste en la modificación de algunos sitios específicos de la célula bacteriana como la pared celular, la membrana celular, la subunidad 50S o 30S ribosomales, entre otras. Por ejemplo, la modificación por mutación de los genes GyrA y GyrB que codifican para las topoisomerasas II y IV respectivamente, ofrecen resistencia bacteriana a *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa* y *E. coli* frente a las quinolonas.^{14,16,17}

En cuanto a las modificaciones a nivel ribosomal podemos mencionar los cambios que ocurren en las subunidades 30S y 50S los cuales son los sitios de acción de aminoglicósidos, macrólidos, tetraciclinas y lincosamidas. Por ejemplo, la metilación del RNA ribosomal de la subunidad 50S confiere resistencia a *S. aureus* y *S. epidermidis* frente a tetraciclinas, cloranfenicol y macrólidos. La resistencia bacteriana contra gentamicina, tobramicina y amikacina consiste en una mutación de la subunidad ribosomal 30S.^{15,18}

Alteración en las barreras de permeabilidad

Este mecanismo se debe a los cambios que se dan en los receptores bacterianos específicos para los antimicrobianos o por alteraciones estructurales en los componentes de envoltura de la célula bacteriana (membrana o pared celular) que influyen en la permeabilidad, así como a la pérdida de la capacidad de transporte activo a través de la membrana celular o la expresión de bombas de eflujo las cuales se activan en el momento en que el antibiótico se introduce a la célula

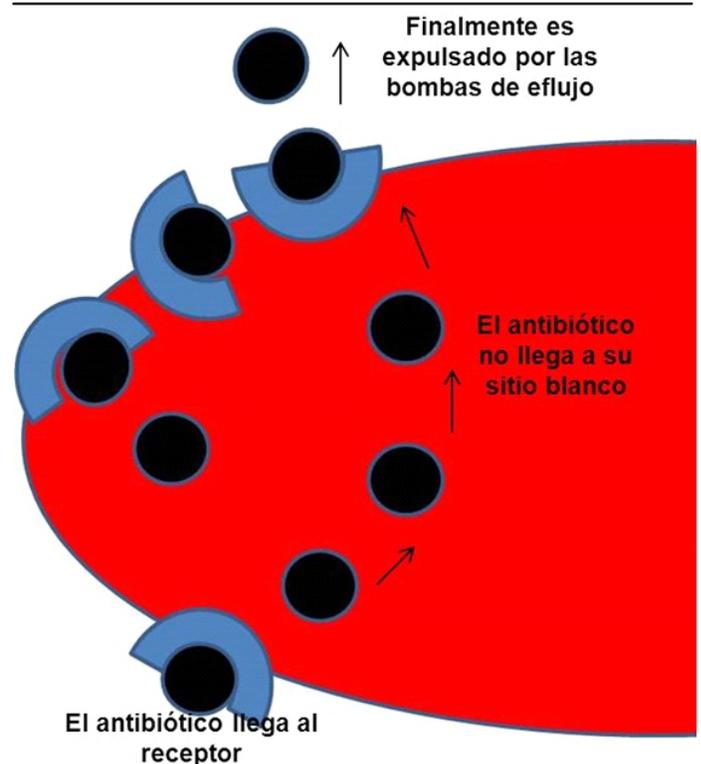


Figura 3. Bomba de eflujo expulsando al antimicrobiano confiriendo resistencia bacteriana.

bacteriana.³

La membrana celular de las bacterias Gram negativas contiene un alto contenido de lípidos con respecto a las Gram positivas, presenta una membrana externa con un 40% de lipopolisacárido lo cual le proporciona una barrera efectiva contra la entrada de antibióticos, dependiendo de la composición química de estos. La internalización de compuestos hidrófilicos se lleva a cabo por canales denominados porinas, que se encuentran en la membrana interna, estos canales están llenos de agua por lo que la penetración de los antibacterianos en este caso dependerá del tamaño de la molécula, hidrofobicidad y carga eléctrica.¹⁵

Bombas de eflujo

En la membrana celular se encuentran las llamadas bombas de eflujo que llevan a cabo la internalización y expulsión de los antimicrobianos. Una amplia variedad de bombas de eflujo proveen resistencia antimicrobiana tanto en bacterias Gram positivas como en Gram negativas. El eflujo activo de antibióticos es mediado por proteínas transmembranales. En el caso de las bacterias Gram negativas involucra también componentes en la membrana externa y citoplasma. Estas proteínas forman canales que exportan activamente a un agente antimicrobiano fuera de la célula tan rápido como entra (Figura 3). Este mecanismo confiere resistencia a tetraciclinas, quinolonas, cloranfenicol, beta lactámicos, así como a los antisépticos y desinfectantes de tipo amonio cuaternario utilizado para la limpieza de superficies.^{3,15,18}

Medidas de prevención para evitar la resistencia bacteriana

Actualmente se buscan estrategias que sean adecuadas para minimizar el efecto de la resistencia bacteriana.^{19,21} Dentro de las medidas que se deben cumplir para contrarrestar la aparición de cepas resistentes están el uso racional de los antibióticos, el incremento en los planes de educación médica de pregrado y posgrado sobre el estudio de las enfermedades

infecciosas, el uso de los agentes antimicrobianos y su prescripción basada en evidencia, el establecimiento de programas de vigilancia para detectar la aparición de cepas resistentes y mejoramiento de la calidad de los métodos para determinar susceptibilidad antimicrobiana para guiar la terapéutica empírica contra los patógenos que producen las enfermedades infecciosas más comunes, cumplimiento estricto de las medidas de prevención y control de las infecciones intrahospitalarias.^{20,22-24}

Otro factor importante que causa la aparición de cepas resistentes es el consumo de carne proveniente de animales multitratados o alimentados con productos que contienen antibióticos, esto es un claro ejemplo del uso indiscriminado de antibacterianos, lo cual hace necesario tomar medidas para la racionalización de antibióticos, no solo en el área médica humana sino también en la medicina veterinaria, sobre todo para la encargada de la producción de alimento de origen animal.²⁵⁻²⁸

Conclusiones

En el futuro, se seguirán desarrollando nuevas moléculas antibióticas que tengan un mejor efecto que los antibióticos actuales o mejorando un grupo de ellos produciendo antibióticos de nueva generación. Sin embargo, debemos controlar una serie de factores que facilitarán el incremento y aceleración de la aparición de cepas resistentes, como es el uso irracional de los antibióticos, para ello es necesario vigilar permanentemente los niveles de resistencia de cada especie bacteriana y de esta forma poder realizar una selección antibiótica racional que beneficie a los pacientes y, de esta forma, tratar de disminuir el riesgo de aparición de cepas bacterianas resistentes.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias bibliográficas

1. Chuaire L, Cediell JF. Paul Erlich: De las balas mágicas a la quimioterapia. *Colomb Med.* 2008;39:291-5.
2. Yarnell Amanda. Salvarsan. *Chem and Eng News.* 2005;83(25).
3. Fernández-Riverón F, López Hernández J, Ponce-Martínez LM, Machado-Betarte C. Resistencia bacteriana. *Rev Cubana Med Milit.* 2003;32(1):44-48.
4. Tello A, Austin B, Telfer TC. Selective Pressure of Antibiotic Pollution on Bacteria of Importance to Public Health. *Environ Health Perspect.* 2011 [Epub ahead of print].
5. Pathak A, Marothi Y, Kekre V, Mahadik K, Macaden R, Lundborg CS. High prevalence of extended spectrum beta-lactamase-producing pathogens results of a surveillance study in two hospitals in Ujjain, India. *Infect Drug Resist.* 2012;5:65-73.
6. Wilke MH. Multiresistant bacteria and current therapy- the economical side of the story. *Eur J Med Res.* 2010;15:571-576.
7. Rodríguez-Noriega E, Seas C, Guzmán-Blanco M, Mejía C, Alvarez C, Bavestrello L, et al. Evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones in Latin America. *Int J Infect Dis.* 2010 Jul;14(7):560-6.
8. Stell HC, Theron AJ, Cockeran R, Anderson R, Feldman C. Pathogen- and Host-Directed Anti Inflammatory Activities of Macrolide Antibiotics. *Mediators Inflamm.* 2012;2012:1-17.
9. Pigrau C. Oxazolidinonas y glucopéptidos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2003;21(3):157-165.
10. Livermore DM. Current epidemiology and growing resistance of gram negative pathogens. *Korean J Intern Med.* 2012;27:128-142.
11. Amabile-Cuevas CF. Antibiotic resistance in Mexico: a brief overview of the current status and its causes. *J Infect Dev Ctries.* 2010;4(3):126-131.
12. Zriouli SB, Bekkali M, Zerouali K. Epidemiology of *Staphylococcus aureus* infections and nasal carriage at the Ibn Rochd University Hospital Center, Casablanca, Morocco. *Braz J Infect Dis.* 2012;16(3):279-283.
13. Van Hoek AH, Mevius D, Guerra B, Mullany P, Roberts AP, Aarts HJ. Acquired antibiotic resistance genes: an overview. *Front Microbiol.* 2011;2:203.
14. Mosquito S, Ruiz J, Bauer JL, Ochoa TJ. Mecanismos moleculares de Resistencia antibiotic en *Escherichia coli* asociadas a diarrea. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* 2011;28(4):648-656.
15. Giedraitienė A, Vitkauskienė A, Naginienė R, Pavilonis A. Antibiotic resistance mechanisms of clinically important bacteria. *Medicina (kaunas).* 2011;47(3):137-146.
16. Fuchs LY, Chihu L, Conde C, González VM, Noguez AH, Calderon E, et al. Mecanismos moleculares de la resistencia bacteriana. *Salud Publica Mex.* 1994;36:428-438.
17. De la Fuente CM, Dauros SP, Bello TH, Domínguez YM, Mella MS, Sepúlveda AM, et al. Mutations in *gyrA* and *gyrB* genes among strains of Gram-negative bacilli isolated from Chilean hospitals and their relation with resistance to fluoroquinolones. *Rev Med Chil.* 2007;135(9):1103-1110.
18. Lim KT, Hanifah YA, Yusof M, Thong KL. *ermA*, *ermC*, *tetM* and *tetK* are essential for erythromycin and tetracycline resistance among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from a tertiary hospital in Malaysia. *Indian J Med Microbiol.* 2012;30(2):203-207.
19. Carlet J, Pittet D. Access to antibiotics: a safety and equity challenge for the next decade. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2013;2(1):1.
20. Bhattacharya S. Early diagnosis of resistant pathogens: How can improve antimicrobial

- treatment. *Virulence*. 2013;4(2):1-13.
21. Cabrera CE, Gómez RF, Zuniga AE. La resistencia de bacterias a antibióticos, antisépticos y desinfectantes una manifestación de los mecanismos de supervivencia y adaptación. *Colomb Med*. 2007;38(2) 149-158.
 22. Daza-Pérez RM. Resistencia bacteriana a antimicrobianos: su importancia en la toma de decisiones en la práctica diaria. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 1998;22:57-67.
 23. Cabrera AS, Sosa L, Arteta Z, Seija V, Mateos S, Perna A, et al. Rational use of antibiotics in the department of internal medicine from a university hospital results of a pilot experience. *Rev Chilena Infectol*. 2012;29(1):7-13.
 24. Luna CM, Gherardi C, Famiglietti A, Vay C. Resistencia bacteriana y antibioterapia en medicina respiratoria y terapia intensiva. *Medicina (Buenos Aires)*. 2001;61:603-613
 25. Oliver SP, Murinda SE, Javaro BM. Impact of antibiotic use in adult dairy cows on antimicrobial resistance of veterinary and human pathogens: a comprehensive review. *Foodborne Pathog Dis*. 2011;8(3):337-355.
 26. Wilson IG, Whitehead E. Emergence of Salmonella blockley, possible association with long-term reactive arthritis and antimicrobial resistance. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2006;46:3-7
 27. Hammerum AM. Enterococci of animal origin and their significance for public health. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(7):619-625.
 28. Frana TS, Beahm AR, Hanson BM, Kinyon JM, Layman LL, Karriker LA, et al. Isolation and characterization of methicillin-resistant Staphylococcus aureus from pork farms and visiting veterinary students. *PLoS One*. 2013;8(1):1-10.

Cardiopatía isquémica asociada al síndrome antifosfolípidos

Jorge Eduardo Hernández-del Río, Juan Carlos Becerra-Martínez, Steven Galindo-Gil, Juan Carlos Chávez-Alvado y Fernando Petersen-Aranguren.

Autor para correspondencia

Hernández-del Río Jorge Eduardo, Servicio de Cardiología, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Domicilio: Hospital 278, Col.El Retiro, Guadalajara, Jalisco, CP 44280, Teléfono: +52 333 5776 671. Contacto al correo electrónico: drjorgehdez@hotmail.com.

Palabras clave: cardiopatía isquémica, síndrome antifosfolípidos, tiempos de coagulación, tronco coronario.
Keywords: ischemic cardiopathy, coronary trunk, antiphospholipid syndrome, coagulation time.



Cardiopatía isquémica asociada al síndrome antifosfolípidos

Hernández-del Río JE, Becerra-Martínez JC, Galindo-Gil S, Chávez-Alvado JC, Petersen-Aranguren F

Resumen

El síndrome antifosfolípidos (SAF) es poco frecuente, está caracterizado por complicaciones asociadas a un estado de hipercoagulabilidad. El SAF incluye características clínicas como: trombosis arterial o venosa, enfermedad de arterias coronarias, formación de trombo intracardiaco, hipertensión pulmonar, miocardiopatía dilatada y enfermedad valvular, siendo la más afectada la válvula mitral seguida de la aórtica y tricúspide.

El diagnóstico de SAF se lleva a cabo mediante la detección de anticuerpos antifosfolípidos (AAF). Presentamos el caso de un paciente con cardiopatía isquémica secundaria a un Síndrome antifosfolípidos primario.

Palabras clave: *cardiopatía isquémica, síndrome antifosfolípidos, tiempos de coagulación, tronco coronario.*

Ischemic cardiopathy associated to antiphospholipid syndrome

Abstract

The antiphospholipid syndrome (APS) is infrequent, characterized by complications associated to a hypercoagulability. The APS includes clinical characteristics such as arterial or venous thrombosis, coronary arteries disease, intracardiac thrombus formation, pulmonary hypertension, dilated myocardopathy and cardiac valve disease, being the mitral valve the most affected followed by aortic and tricuspid. The diagnostic of APS is done through the detection of the antiphospholipid antibodies (APLA). Therefore we present a case of a male patient with ischemic cardiopathy secondary to a primary antiphospholipid syndrome.

Key words: *ischemic cardiopathy, coronary trunk, antiphospholipid syndrome, coagulation time.*

Servicio de Cardiología, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Domicilio: Hospital 278, Guadalajara, Jalisco, CP 44280.

Autor para correspondencia
Hernández-del Río JE. Servicio de Cardiología, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Domicilio: Hospital 278, Guadalajara, Jalisco, CP 44280, Teléfono: +52 3335776671, Correo electrónico: drjorgehdez@hotmail.com

Introducción

El síndrome antifosfolípidos (SAF) es una enfermedad sistémica autoinmune caracterizada por la presencia persistente de anticuerpos antifosfolípidos (aFL) y al menos una de las siguientes manifestaciones clínicas: trombosis venosa o arterial y pérdida fetal recurrente. El síndrome se produce en ausencia (SAF primario (SAFP)) o en asociación con otra enfermedad autoinmune sistémica (SAF secundario), particularmente lupus eritematoso sistémico (LES).^{1,2} El SAF es primario hasta en un 50% de los casos.⁶

Los aFL son aceptados como responsables de una condición procoagulante que resulta en episodios tromboticos, los cuales a menudo son múltiples y recurrentes. Las trombosis arteriales ocurren con menor frecuencia que las venosas y afectan principalmente a los vasos en el sistema nervioso central (SNC), sin embargo, los eventos de las arterias coronarias se han reportado de forma consistente. El infarto al miocardio (IM) asociado a SAF se ha reportado en pacientes jóvenes y en raras ocasiones como primer manifestación del síndrome. Un estudio europeo en 1,000 pacientes con SAF reportó una frecuencia de IM del 2.8%,³ el seguimiento a cinco años mostró una recurrencia mayor de eventos al SNC, sin embargo la asociada a IM fue de 0.9%.⁴

Presentación de caso

Presentamos el caso de un paciente masculino de 42 años de edad, con hábito tabáquico durante 20 años y diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y trombosis venosa profunda TVP, con historia familiar de TVP, eventos vasculares isquémicos cerebrales (EVC) e IM en personas menores de 45 años. Inicia su padecimiento 15 días previos con dolor precordial atípico, sin acudir a revisión médica, tres días previos presenta la misma sintomatología razón por la cual acude a servicio de emergencia donde le realizan un electrocardiograma (EKG) en el que se observa inversión de onda T en región anterior con biomarcadores negativos, por lo que es egresado a su domicilio. Horas posteriores a su egreso presenta sensación de opresión torácica de intensidad 9/10 en escala del dolor, con irradiación a cuello acompañado de disnea, diaforesis profusa, náuseas y vómito, motivo por la que acude al servicio de urgencias adultos de nuestro hospital. A su ingreso presentó una presión arterial de 150/67 mmHg y frecuencia

cardíaca de 80 por minuto, durante la exploración física se detectó presencia de úlcera no dolorosa en paladar duro, área cardíaca rítmica concordante con el pulso, sin soplos, sin S3 ni S4; tórax pulmonar íntegro, con hiperpigmentación en región tibial. Se realiza EKG en el que se observa ritmo sinusal, frecuencia cardíaca de 60 latidos por minuto, intervalo PR de 160 ms, QRS de 90 ms, QT de 444 ms, QTc de 428 ms, AQRS 30°, inversión de onda T de ramas simétricas en DII, DIII, aVF, V3-V6, Q en DII, DIII, y aVF (Figura 1). Se toma radiografía de tórax antero posterior donde no se observan datos de crecimiento de cavidades ni derrame pleural (Figura 2). Se llevan a cabo estudios de laboratorio reportándose biomarcadores cardíacos negativos; los electrolitos séricos y la química sanguínea sin datos relevantes; el hemograma con linfopenia en dos ocasiones consecutivas y el tiempo parcial de tromboplastina (TPT) prolongado. Se decidió realizar ecocardiograma en el cual se observó movilidad global adecuada y función ventricular izquierda conservada. Se le realizó cateterismo cardíaco detectando enfermedad de tronco coronario izquierdo con lesión significativa (60%) del tercio medio (Figuras 3).

Posteriormente se inició abordaje para alteración de la homeostasia secundaria para lo cual se solicitó apoyo al servicio de hematología. En los estudios se encuentra elevación de aFL: Anticardiolipina IgM, Anticoagulante lúpico, Anti β 2 glicoproteína, anticuerpos antinucleares (ANA) 1:640 con patrón moteado fino, así como factor VIII, IX y XI normales. El paciente presentaba tres criterios para LES (linfopenia en dos ocasiones, úlcera oral y ANA positivos) por lo que se solicitó inmunoespecificidad mediante Anti-SM y Anti-DNA los cuales se reportaron negativos, concluyéndose el diagnóstico como SAF primario.

El paciente es preparado y programado para corrección quirúrgica, se realiza procedimiento quirúrgico de revascularización miocárdica donde reportaron: revascularización coronaria sin derivación cardio-pulmonar (DCP) colocando arteria mamaria a arteria descendente anterior, vena safena invertida a primera obtusa marginal, teniendo un tiempo de pinzado aórtico parcial de 18 minutos, ACT inicial 126 y final 138, sin complicaciones durante la intervención. El paciente fue llevado a sala de cuidados coronarios en donde se logra una extubación temprana sin

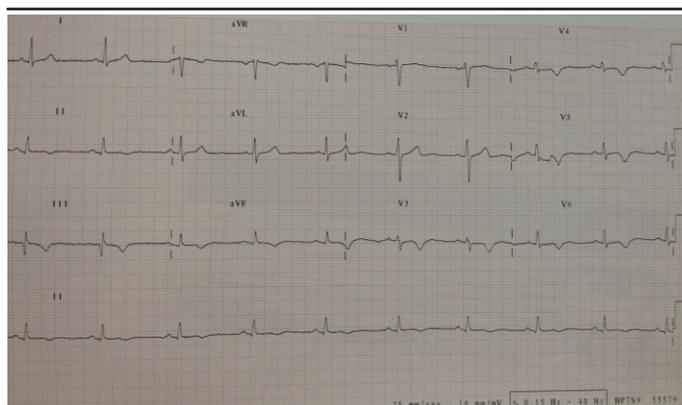


Figura 1. Electrocardiograma de 12 derivaciones en reposo adquirido a su ingreso. Donde se observa isquemia subepicárdica anterolateral e inferior.

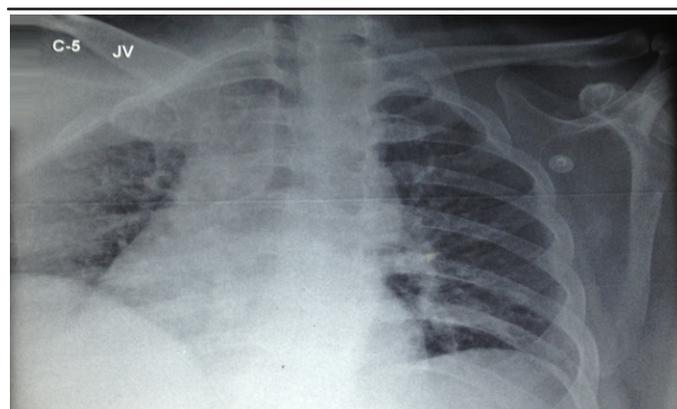


Figura 2. Radiografía de tórax antero posterior rotada a la izquierda adquirida a su ingreso donde se observa incremento de la silueta cardíaca sin datos de derrame pleural.

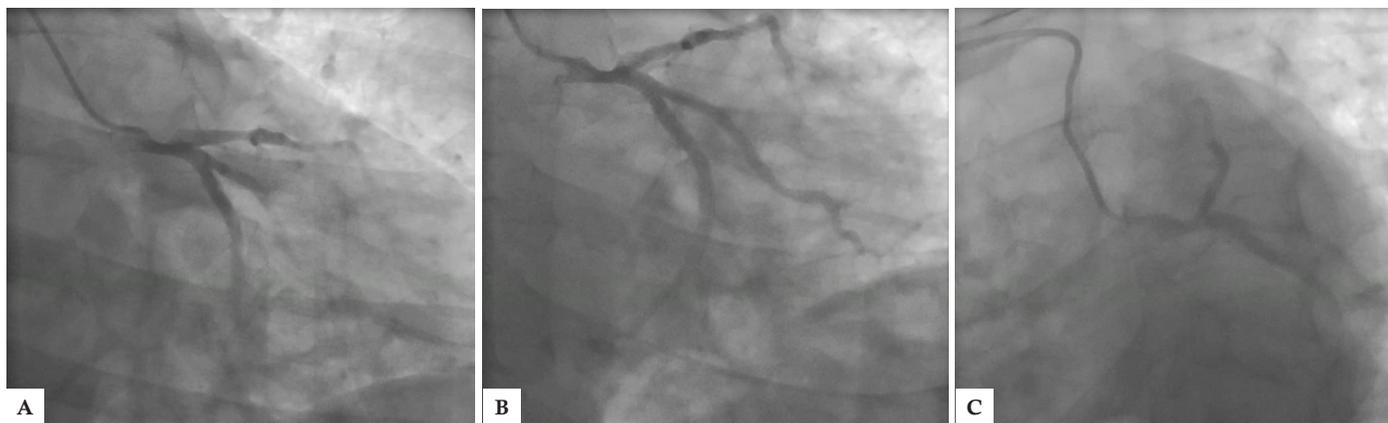


Figura 3. A. Cateterismo cardíaco en proyección oblicua anterior derecha con caudo (11°) donde se observa lesión del tronco en tercio medio del 60%. B. Cateterismo cardíaco en proyección oblicua anterior derecha con caudo (25°) donde se observa lesión del tronco en tercio medio del 60%. C. Cateterismo cardíaco en proyección oblicua anterior izquierda con caudo (25°) donde se observa lesión del tronco en tercio medio del 60%.

complicaciones, en tanto que el drenaje mediastinal presentó sangrado mínimo, siendo retirado 3 días después (Figura 4).

Discusión

Los aFL son inmunoglobulinas de clase IgG, IgM o IgA dirigidas contra la carga negativa de los fosfolípidos, son una familia de auto anticuerpos que reconocen a los fosfolípidos anticoagulante lúpico, anticuerpo anticardiolipina (aCl) y anticuerpo anti β 2-Glucoproteína I (β 2GPI).⁵ La patogénesis de esta enfermedad está relacionada a tres factores: a) activación del endotelio; b) lesión de endotelio mediado por oxidación y c) por proteínas de unión a fosfolípidos involucrados en la coagulación (Figura 5). Hay evidencia de que no todos los tipos de aFL son iguales con respecto a su potencial aterogénico y trombótico. En un estudio retrospectivo en 637 pacientes se observó que la TVP ocurre más frecuentemente en presencia de anticoagulante lúpico, en tanto que la trombosis coronaria, carotídea y arterial periférica ocurre con mayor frecuencia en sujetos que tienen IgG o IgM aCl.⁸ Estos hallazgos explican la asociación entre los anticuerpos antifosfolípidos, específicamente aCl y su

cofactor B2GPI, en el inicio de la aterosclerosis. Los anticuerpos antifosfolípidos ejercen un efecto pro inflamatorio y procoagulante directo sobre las células endoteliales, por otra parte el componente inmunitario e inflamatorio mediado por auto anticuerpos juega un rol indirecto en la aterogénesis. Varala *et al*, realizaron un estudio en pacientes con LES, encontrando en el 80% concentraciones elevadas de anticuerpos IgG contra lipoproteínas de baja densidad (LDL) oxidadas; lo que sugiere que los aFl podrían estar implicados en la aterosclerosis por medio de la interacción con las lipoproteínas séricas.

Es aceptado que la presencia de anticuerpos antifosfolípidos está relacionado a diversas manifestaciones cardiovasculares (Cuadro 1). En un estudio se evaluó la presencia de anticuerpos aFL en pacientes con infarto al miocardio menores de 45 años, encontrando que 21% presentan anticuerpos anticardiolipina, mismos que presentaban mayor eventos cardiovasculares.¹⁰ En una cohorte de 1000 pacientes europeos con SAF el IM se encontró en el 2.8%, siendo un poco más baja de la reportada en la literatura de 4 a 7%.³ Se encontró que los aACL y la β 2GP 1 son factores independientes para IM, que se asoció

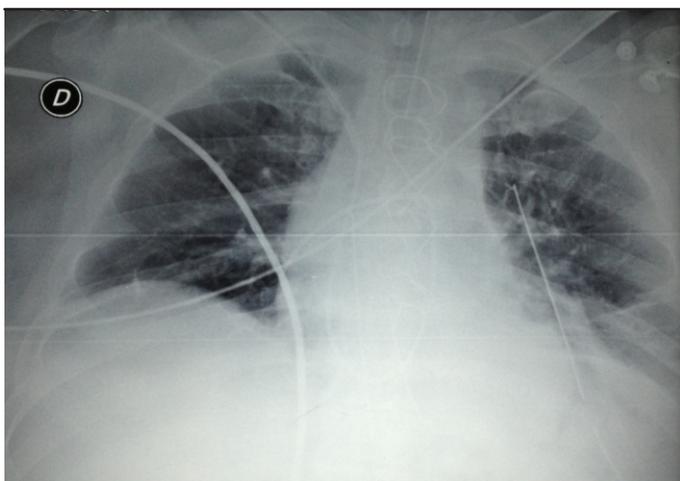


Figura 4. Radiografía de tórax antero posterior rotada a la izquierda adquirida en el post quirúrgico de revascularización miocárdica en la unidad de cuidados intensivos coronarios donde se observa cánula endotraqueal, drenaje pleural, drenaje mediastinal, catéter swanz ganz, con ligero derrame pleural izquierdo y sin incremento de silueta cardíaca.

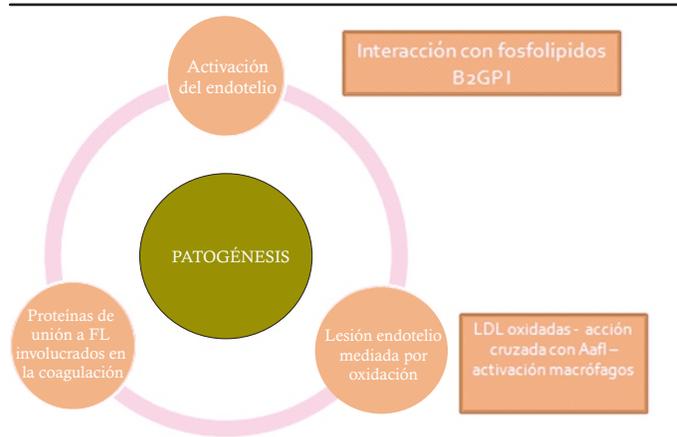


Figura 5. Esquema de patogénesis de la aterosclerosis acelerada y trombosis en el síndrome antifosfolípidos.

Cuadro 1. Manifestaciones cardiovasculares del SAF

Enfermedad arterial coronaria
Aterosclerosis acelerada
Infarto agudo al miocardio
Trombosis del injerto y trombosis del stent
Enfermedad valvular
Vegetaciones no bacterianas
Fibrosis y estenosis valvular
Insuficiencia valvular
Oclusión arterial cerebral y periférica
Embolismo cardiogénico
Disfunción miocárdica
Trombosis intracardiaca y embolismo paradójico
Hipertensión pulmonar

más a mujeres jóvenes y que existe una relación entre niveles de anticuerpos anticardiolipina y la incidencia y severidad de los eventos cardiovasculares (IM y EVC).³ El SAF se clasifica en seis tipos dependiendo del tipo de trombosis,⁷ siendo en nuestro caso del tipo II ya que fueron afectadas las arterias coronarias.

En cuanto a la revascularización coronaria en este tipo de pacientes se va visto que los aFL se ha visto implicado en la reestenosis prematura de los injertos venosos en la cirugía de derivación aorto-coronaria.¹¹ La anticoagulación es esencial durante la cirugía de revascularización coronaria manteniendo concentraciones de heparina >3.0 U/ml llevando una monitorización con ACT (llevando al doble del basal o al doble del límite normal) o con el anti-Xa con niveles de 1.5+/- 2.0u/ml. Revirtiendo con la mitad de dosis de protamina.¹² Se observó que la anticoagulación convencional no previno la re-trombosis, en cambio manteniendo INR >3 con o sin uso de aspirina a dosis bajas si la prevenía.¹³

Conclusión

El diagnóstico definitivo de la causa del dolor torácico en los pacientes con LES siempre es un reto para el médico, la posibilidad de una enfermedad arterial coronaria debe ser considerada en todo momento entre las hipótesis de diagnóstico. El SAF es una enfermedad autoinmune asociada a un elevado riesgo de trombosis, principalmente en los territorios venosos profundos, pero también puede afectar a las arterias coronarias.

Referencias bibliográficas

- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4:295-306
- Hughes GR. Hughes syndrome (the antiphospholipid syndrome): ten clinical lessons. *Autoimmun Rev*. 2008;7:262-266
- Cervera R, Piette JC, Font J, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. *Arthritis Rheum* 2002;46:1019-1027
- Cervera R, Khamashta MA, Shoenfeld Y, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 5-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1428-1432
- Alonso-Santor JE, Inglada-Galiana L, Pérez-Paredes G. The antiphospholipid syndrome: an update. *An Med Interna* 2007;24(5):242-248
- Font J, Cervera R. Cardiac manifestations in antiphospholipid syndrome. In: Khamashta MA (ed) Hughes syndrome, 2nd edn, 2006. Springer, London, pp 41-53
- Bick RL, Baker WF. Treatment Options for Patients Who Have Antiphospholipid Syndromes. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2008;22(1):145-153.
- Soltesz P, Veres K, Lakos G, et al. Evaluation of clinical and laboratory features of antiphospholipid syndrome: a retrospective study of 637 patients. *Lupus* 2003;12(4):302-7.
- Vaarala O, Alftan G, Jauhainen M, et al. Cross-reaction between antibodies to oxidised low-density lipoprotein and to cardiolipin in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1993;341(8850):923-5.
- Hamsten A, Norberg R, Bjorkholm M, et al. Antibodies to cardiolipin in young survivors of myocardial infarction: an association with recurrent cardiovascular events. *Lancet* 1986;1(8473):113-6.
- Morton KE, Gavaghan TP, Kriis SA, et al. Coronary artery bypass graft failure—an autoimmune phenomenon? *Lancet* 1986;2(8520):1353-7.
- Koniari I, Siminelakis SN, Baikoussis NG, Papadopoulos G, Goudevenos J, Apostolakis E. Antiphospholipid syndrome; its implication in cardiovascular diseases: a review. *J Cardiothorac Surg*. 2010 Nov 3;5:101.
- Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GR. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med*. 1995 Apr 13;332(15):993-7

Síndrome similar a Fanconi-Bickel asociado a enfermedad de la orina de jarabe de arce

Luis Javier Flores-Alvarado, Sergio Alberto Ramírez-García, Miriam Bueno-Topete, Nory O. Dávalos-Rodríguez, Mónica Ayub-Ayala, Carmen Gurrola-Díaz, Sergio Sánchez-Enríquez, Rosalba Ruiz-Mejía, Nemesio Villa-Ruano y Lorena Ramón-Canul.

Autor para correspondencia

Dr. Luis Javier Flores Alvarado. Laboratorio de Bioquímica, Departamento de Biología Molecular y Genómica, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara Sierra Mojada 950, edificio P, planta baja, Colonia Independencia, Guadalajara Jalisco, CP 44340. Teléfono fax: 36183754, Correo drjlflores@yahoo.com.

Palabras clave: cetoaciduria, síndrome hepatorenal, deficiencia de dihidrolipoamida deshidrogenasa, hiperlactacidemia.

Keywords: ketoaciduria, hepatorenal syndrome, dihidrolipoamida dehydrogenase deficiency, hyperlactacidemia.



Síndrome similar a Fanconi-Bickel asociado a enfermedad de la orina de jarabe de arce

Flores-Alvarado LJ^a, Ramirez-García SA^b, Bueno-Topete M^a, Rodríguez Nory OD^b, Ayub-Ayala M^c, Gurrola-Díaz C^d, Sánchez-Enríquez S^a, Ruiz-Mejía R^a, Villa-Ruano N^b, Ramón-Canul L^b.

Resumen

La enfermedad de orina jarabe de arce es un error innato del metabolismo poco frecuente. Se debe a mutaciones en los genes que codifican para proteínas que participan en el catabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada, las cuales generan cinco variantes. La variante más común es causada por déficit de la enzima BCKDHA y la menos frecuente es por déficit de dihidrolipoamida deshidrogenasa. Presentamos un caso en un neonato masculino con rasgos clínicos de la variante clásica como son los niveles muy elevados de aminoácidos de cadena ramificada, periodos de apnea prolongados, orina con olor característico, así como hipoglucemia y la hiperlactacidemia patognomónica de la dihidrolipoamida deshidrogenasa. Los hallazgos encontrados en este reporte son concluyentes con un síndrome hepatorenal similar a Fanconi-Bickel asociado a la deficiencia conjunta de dos enzimas del complejo BCKDHA no descritos previamente.

Palabras clave: Cetoaciduria, Síndrome hepatorenal, deficiencia de dihidrolipoamida deshidrogenasa, hiperlactacidemia.

Fanconi-Bickel-like syndrome associated to maple syrup urine disease

Abstract

The maple syrup urine disease is an infrequent metabolism innate error, caused by a gene mutation to codify the proteins participating in the catabolism of the branched-chain aminoacids, which generate 5 variant. The most common variant is caused by a deficit of the BCKDHA enzyme and the least frequent by deficit of dihydrolipoamide dehydrogenase. We present a case of a newborn male with clinical traits of the classical variant such as high levels of breached-chain aminoacids, prolonged apnea, distinctive urine smell, as well as hypoglycemia and pathognomonic hyperlactacidemia of dihydrolipoamide dehydrogenase. The findings in this report are conclusive with a hepatorenal syndrome similar to Fanconi-Bickel associated to the joint deficiency of two enzymes of the BCKDHA complex, not described previously.

Key words: ketoaciduria, hepatorenal syndrome, dihydrolipoamide dehydrogenase deficiency, hyperlactacidemia.

a. Laboratorio de Bioquímica, Departamento de Biología Molecular y Genómica, CUCS, Universidad de Guadalajara.

b. Universidad de la Sierra Sur, Sistema Estatal de Universidades del Estado de Oaxaca.

c. Departamento de Biología Celular, CUCBA, Universidad de Guadalajara.

d. IECD, Departamento de Biología Molecular y Genómica, CUCS, Universidad de Guadalajara.

Autor para correspondencia

Dr. Luis Javier Flores Alvarado. Laboratorio de Bioquímica, Departamento de Biología Molecular y Genómica, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara Sierra Mojada 950, edificio P, planta baja, Colonia Independencia, Guadalajara Jalisco, CP 44340. Teléfono fax: 36183754, Correo drjlflores@yahoo.com.

Introducción

La enfermedad de orina de jarabe de arce (EOJA) es una alteración con patrón de herencia autosómico recesivo, su frecuencia es de 1/185,000 nacidos vivos.¹ Se produce por mutaciones en cuatro genes que codifican para las subunidades del complejo multienzimático -cetoácidos deshidrogenasa de cadena ramificada; *BCKDHA* que codifica para la subunidad 1-alfa, *BCKDHB* para la subunidad 1-beta, *DBT* (1p31) para la subunidad dos y *DLD* (7q31-32) para la subunidad tres. Las mutaciones en estos genes dan lugar a cinco variantes clínicas de la EOJA: la forma clásica, intermedia, intermitente, respondedora a tiamina y la deficiencia de la dihidrolipoamida deshidrogenasa.¹ Cuando ocurre el bloqueo del catabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada respectivamente (ACR) por déficit de estas enzimas, se acumulan en los tejidos leucina, isoleucina y valina, su exceso afecta el crecimiento y es tóxico para el sistema nervioso central, así como también para el músculo esquelético.^{2,3} La variante clásica se presenta desde el nacimiento, su fenotipo clínico se caracteriza por encefalopatía, niveles elevados de ACR (particularmente leucina), así como de oxácidos. Es la forma más común, se debe a mutaciones en el gen *BCKDHA*. La deficiencia de dehidrolipoamida deshidrogenasa (DDLAD) es una variante poco frecuente, se produce por mutaciones en el gen *DLD* y se presenta en el periodo neonatal. El fenotipo se caracteriza por hipoglucemia, acidosis láctica, hipotonía, los niveles de ACR e incremento moderado de cetoácidos respectivos. La enzima *DLD* también forma parte del complejo mitocondrial de la vía del piruvato así como del ciclo de Krebs.^{1,3} Presentamos en este manuscrito el primer caso de un síndrome hepatorenal similar al Fanconi-Bickel asociado a la deficiencia conjunta de dos subunidades del complejo descarboxilasa de cetoácidos de cadena ramificada de inicio en la etapa neonatal.

Presentación del caso

Masculino recién nacido ingresado desde el primer día de vida postnatal, producto de padres con tercer grado de consanguinidad, originarios del Noroccidente de Jalisco (Figura 1). Producto del primer embarazo, de término, parto eutócico, peso al nacimiento de 3.26 Kg (percentil 46), talla 50.1 cm (percentil 50), APGAR 9. El propositus presentó desde el nacimiento llanto agudo, dificultad para la deglución, hipotonía generalizada, somnolencia, rechazo al alimento, respuesta débil a estímulos acompañada de sialorrea y periodos prolongados de apnea, así como mal estado general. Fue intubado al noveno día de vida postnatal por paro respiratorio. Se manejó con dieta parenteral hipoproteica, metilprednisona, gluconato de calcio y teofilina, con lo cual presentó mejoría leve. La orina y sudor tomadas el primer día de ingreso mostraron un olor similar al jarabe de arce.

La exploración física al nacimiento revela un perímetro cefálico de 37 cm (percentil 75), torácico de 33cm (percentil 50) y abdominal de 33cm (> percentil 97), temperatura de 36°C, frecuencia cardiaca de 120 por minuto, frecuencia respiratoria de seis por minuto y palidez de tegumentos. El

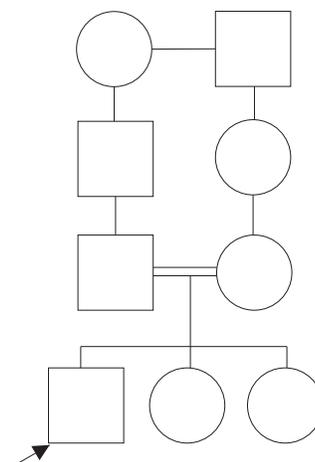


Figura 1. Árbol genealógico del caso índice

examen ocular mostró oftalmoplejía mixta, pupilas mióticas puntiformes sin respuesta a estímulos luminosos y sin nistagmos. El examen del fondo de ojo fue normal. La cavidad oral mostró abundantes secreciones blanquecinas distribuidas en la orofaringe. En el área torácica se encontraron abundantes estertores crepitantes en tórax derecho, hepatomegalia de seis centímetros por debajo del reborde costal, sin ascitis ni circulación colateral. Extremidades superiores e inferiores simétricas, hipotónicas y con hiperreflexia, llenado capilar tres segundos, sin cianosis distal.

Exámenes de laboratorio al ingreso se enlistan en la tabla 1. Las cinética de hierro y cobre presentaron valores dentro del rango normal. Los anticuerpos para virus de hepatitis A, B, C (VHA, VHB, VHC), citomegalovirus (CMV) y ebstein barr (EBV) fueron negativos.

El ultrasonograma de abdomen realizado al momento del ingreso mostró hepatomegalia 6X6X6 centímetros, el ultrasonograma transfontanelar reveló datos compatibles con edema cerebral. La electromiografía realizada al tercer día de ingreso reveló lesión de motoneurona periférica sub-aguda y parcial del nervio mediano, tibial anterior, músculos flexores cortos del pulgar, palmar mayor, deltoideo medio, tibial anterior así como vasto lateral.

Desde el noveno día de ingreso se le realizaron varios cultivos de secreción orofaríngea que muestran infección por *Candida spp* (sugestivo de cepas *Krusei* y *Glabrata*), para lo cual se administró ketoconazol. El propositus también presentó al

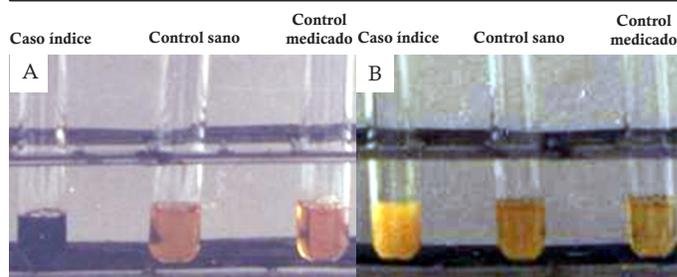


Figura 2. A: Prueba del cloruro férrico, muestra que el caso índice presenta el ácido 2-cetocaproico en orina y sangre (tubo color púrpura). B: Prueba de 2-4 dinitrofenilhidrazina que reacciona con los alfa cetoácidos alifáticos del propósis lo que da un precipitado amarillo lechoso turbio.

Flores-Alvarado y cols.

noveno día de ingreso disminución de la diuresis horaria a 0.5 cc/kg/hr, proteinuria y se encontró incremento del tono de las fontanelas, perímetro cefálico hasta 39 cm, por lo que se le realizó una TAC de cráneo al décimo día de estancia hospitalaria, la cual reveló retraso en la mielinización de la sustancia blanca a nivel de la corteza. El tamizaje metabólico en orina fue positivo para la prueba de Benedict +, cloruro férrico +++++, 2-4-dinitrofenilhidrazina +++++ (0.1% en HCl al 0.1N) (Figura 2A y B). La cromatografía en placa fina realizada con muestras de orina y plasma obtenidas al primer día de ingreso, mostraron bandas intensas con RF similar a los

Tabla 1. Exámenes de laboratorio al ingreso

	Valor	Referencia
Exámenes séricos		
Glucosa	30 mg/dL	>50 mg/dL
CPK	458 UI/L	65-170 UI/L
TGO	103 UI/L	13-33 UI/L
TGP	123 UI/L	12-29 UI/L
FA	170 UI/L	30-18 UI/L
Amonio en sangre	40 g/dL	40-70 g/dL
P	4.9 mg/dL	4.8-8.2 mg/dL
BUN	3.1 mg/dL	2.6-7.3 mg/dL
Ácido láctico	35 mg/dL	9-16 mg/dL
Exámenes en orina		
Glucosuria	>300 mg/dL	
Proteinuria	100 mg/dL	
Fosfaturia	820 mg/24 h	300-800 mg/24 h
Depuración de Cr	13 ml/min	97-137 ml/min
Gasometria arterial		
pH	7.15	
pCO ₂	40.1	
pO ₂	32	
HCO ₃	13.9	
So ₂	54.5%	

CPK, creatinina fosfoquinasa; TGO, transaminasa glutámico oxaloacética; TGP, transaminasa glutámico pirúvica; FA, fosfatasa alcalina; P, fósforo sérico; BUN, ácido úrico en sangre; Cr, creatinina;

Síndrome similar a Fanconi-Bickel asociado a enfermedad de la orina de jarabe de arce

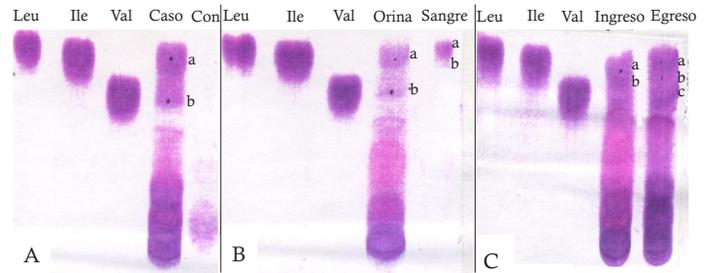


Figura 3. Estudio cromatográfico del caso índice en capa fina. A: Se compara la presencia de aminoácidos de cadena ramificada en orina en el probando y en un niño que recibía los mismos medicamentos, para descartar alguna interferencia de estos. RF de leucina 0.858, RF isoleucina 0.6865 y RF para valina 0.7985. El RF del paciente es de 0.8131 que corresponde a un promedio de leucina e isoleucina. El punto b del carril cuatro revela corresponde al RF de valina. En el carril cinco no se observa la presencia de leucina, isoleucina, ni valina. B: Se muestra el perfil de alfa cetoácidos en sangre y orina. C: En esta cromatografía se compara el perfil de aminoácidos durante el periodo agudo de su enfermedad (hospitalizado) y el periodo posterior a su egreso (el paciente continuaba con dificultad para deglutir, llanta agudo y rigidez corporal). Se colocaron 10l de muestra en cada carril. Leu, leucina; Ile, isoleucina; Val, valina.

estándares de leucina (0.8558), isoleucina (0.6865) y valina (0.7985) (La concentración de los estándares fue de 1 mg/ml) (Figura 3). La cromatografía líquida de alta resolución realizada con muestra de sangre del primer día confirmó la elevación de los tres aminoácidos de cadena ramificada; leucina con un valor de 1868.28M/L (referencia 80-200), isoleucina 1935.15 M/L (referencia 40-90) y valina de 1330.10 M/L (referencia 200-245).

Durante su estancia hospitalaria, los primeros siete días el paciente recibió la administración de tiamina (300 mg/día), suplementos con ácido lipoico (25 mg/kg), riboflavina, biotina, carnitina y coenzima Q con pobre respuesta clínica (para descartar la variante EOJM respondedora a tiamina). Al día octavo al no observar respuesta se le administró por vía parenteral una fórmula análoga a MSUD (no contiene aminoácidos de cadena ramificada) a dosis de 95 Kcal/kg de peso corporal. Con esta última, a los siete días posteriores, los niveles de glucemia, transaminasas y ácido láctico retornaron a los rangos de referencia. El tono muscular se restableció importantemente por lo que al paciente se le retiró el respirador. Fue recuperando paulatinamente los reflejos de succión, así como deglución y por lo tanto se instauró alimentación por vía oral. No se encontró glucosuria

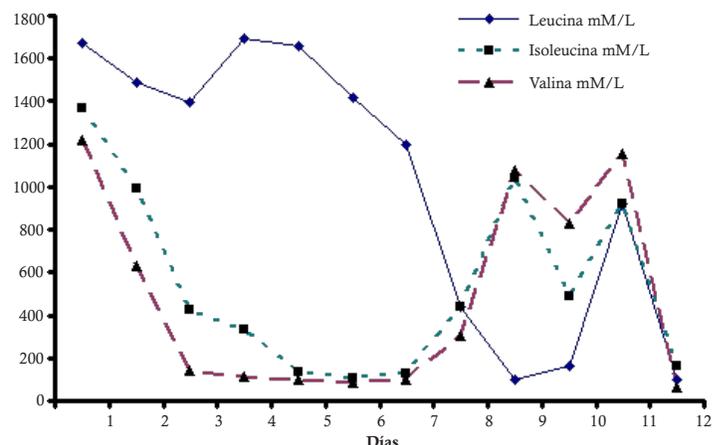


Figura 4. Perfil del probando por Cromatografía Líquida de Alta Resolución en días.

documentada en la tira reactiva del examen general de orina o por la prueba de Benedict al treceavo día. Los niveles de valina al segundo y quinto día posteriores al tratamiento con análogo MSUD disminuyeron a un valor de 120.32 y 75.8M/L respectivamente. La isoleucina descendió hasta 140.35 M/L después de cuatro días. Sin embargo la leucina permaneció elevada durante los primeros cinco días de tratamiento con análogo de MSUD y se normalizó seis días después (Figura 4). Después de dos semanas de tratamiento el paciente presentó excelente recuperación clínica y laboratorial por lo cual se dio de alta (Tabla 2).

Extra hospitalariamente, al paciente se le realizaron estudios de laboratorio y tamizaje metabólico cada 15 días;

Tabla 2. Correlación entre estudios de laboratorio con el tratamiento

Parámetro	Ingreso	Post análogo MSUD*
Laboratorio		
Glucosa	30 mg/dL	>55 mg/dL
CPK	458 UI/L	170 UI/L
TGO	103 UI/L	33 UI/L
TGP	123 UI/L	29.5 UI/L
FA	170 UI/L	83 UI/L
Amonio	40 µg/dL	40 µg/dL
EGO	Glucosuria	Negativo
Tamizaje metabólico		
Test Benedic	+	Negativo
Test cloruro férrico	++++	Negativo
DNPH	++++	Negativo
Cromatografía en capa fina		
Leucina	++++	Negativo
Isoleucina	++++	Negativo
Valina	++++	Negativo
Cromatografía líquida de alta resolución		
Leucina	1868.28 µM/L	75.8.07 µM/L
Isoleucina	1935.15 µM/L	140.35 µM/L
Valina	1330.10 µM/L	120.32 µM/L

* Dos semanas posteriores al inicio del análogo de MSUD. CPK, creatinina fosfoquinasa, TGO, transaminasa glutámico oxaloacética; TGP, transaminasa glutámico pirúvica; FA, fosfatasa alcalina; EGO, examen general de orina;

los niveles de glucemia, transaminasas y ácido láctico permanecieron dentro de los rangos de referencia. Desafortunadamente no fue posible conseguir el alimento en polvo análogo a MSUD, lo que obligó en el primer nivel de atención en salud a dar una dieta a base de carbohidratos, alta en lípidos y con restricción importante de proteínas, libre de valina, leucina e isoleucina, lo que condujo al paciente a desnutrición severa, acompañada de candidemias repetidas. Aunque la orina no presentaba olor característico a miel de arce y la prueba de 2-4-dinitrofenilhidrazina resultó negativa, el paciente se agravó por las micosis repetidas y falleció a los siete meses. La autopsia, el estudio molecular, así como fotografías del probando no fueron autorizadas por los familiares, pero se proporcionó asesoramiento genético a la familia del propositus en base a los hallazgos clínico y bioquímicos. El tamizaje metabólico fue normal y el análisis cromatográfico en placa fina urinaria para aminoácidos negativo, en los padres, así como en los hermanos.

Discusión

Presentamos el primer reporte de caso de un síndrome hepatorenal similar al Faconi-Bickel asociado a la deficiencia conjunta de dihidrolipoamida deshidrogenasa (DLD)/descarboxilasa de cetoácidos de cadena ramificada (DACR). Los hallazgos clínicos contundentes de la deficiencia conjunta fueron que el paciente presentó todos los rasgos de la forma clásica como la grave afección del sistema nervioso central, oftalmoplejía, retardo en el desarrollo, neuromiopatía, periodos de apnea prolongados y cetoaciduria elevada, así como la hipoglucemia y la hiperlactacidemia con cetoaciduria patognomónicos de la deficiencia de la DLD.⁴⁻⁷ La variante intermedia e intermitente de EOJA se descartó ya que la cetoaciduria de cadena ramificada muy elevada con un fenotipo severo que presenta el paciente, es un hallazgo de EOJA solo por mutaciones en el gen BCKDHA, responsable de fenotipos clásicos.^{1,3} La falta de respuesta a la administración dosis altas de tiamina del propositus descartó la variante de EOJA respondedora a tiamina.^{1,3}

La afección hepática leve neonatal que presentó el propositus no ha sido descrita en otros casos de EOJA, es producto de dos deficiencias conjuntas del complejo multienzimático mitocondrial de descarboxilasas de aminoácidos de cadena ramificada que encontramos en el propositus. Se ha reportado hepatopatía severa en la etapa de lactante mayor, así como en el adulto, pero solo por deficiencia de DLD y no en otras variantes de la EOJA.⁸⁻¹⁰ Se descartó otras causas de daño hepático como defectos del metabolismo del hierro, del cobre e infecciones virales. Se ha demostrado que la presencia de VHC induce la producción de anticuerpos contra DLD, lo que podría simular una deficiencia de este complejo enzimático (fenocopia), lo cual se excluyó ya que no hay factores de riesgo, ni tampoco evidencia serológica de VHC en el paciente.^{11,12} Las bilirrubinas permanecieron dentro de los rangos normales, aun extrahospitalariamente, ya que el propositus es portador de una disminución en la síntesis de succinil-coA, precursor del grupo hem, consecuencia del bloqueo DLD, lo cual se

tradijo en daño hepático anictérico.

El paciente presentó nefropatía incipiente que se manifestó por la proteinuria de 100 mg/dL, glucosuria, hiperfosfatemia y disminución de la diuresis. La glucosuria y fosfatemia no han sido reportadas previamente en EOJA, son hallazgos del fenotipo urinario del síndrome de Fanconi renal.¹³ El paciente presenta también rasgos que comparte con este síndrome como son la afección túbulo-renal, el retardo en el desarrollo psicomotor, acidosis metabólica crónica, la pobre ganancia de peso, extremidades delgadas y la pérdida del apetito. Sin embargo el paciente mostró una aminoaciduria selectiva, no hay datos de osteomalacia, tampoco se encontró hipouricemia, hipocalcemia o síndrome de mala absorción, muy característicos del Fanconi renal, por lo cual se propone en este trabajo un síndrome hepatorenal similar a Fanconi-Bickel asociado a EOJA, no descrito previamente.

El hígado, pero sobre todo el músculo, son órganos importantes en la oxidación y transaminación de los aminoácidos de cadena ramificada, cuando existe un bloqueo metabólico por deficiencia del complejo enzimático de las deshidrogenasas de estos alfa cetoácidos, se acumulan alfa-oxoácidos e hidroxiácidos, así como sus metabolitos, produciendo daño neuromuscular marcadamente en el propositus. El acumuló de cetoácidos tiene un efecto desmielinizante, lo que puede explicar porque el paciente tiene un deterioro neurológico severo. En modelos animales con DDLG se ha demostrado neurotoxicidad del ácido 3-nitropropionico, malonato e incremento de la vulnerabilidad al 1-metil-4-phenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina. La hipotonía severa en el paciente se debe también al daño de la placa motora, el daño muscular se documenta en el propositus por los niveles muy elevados de creatinina fosfoquinasa y con los resultados de la electromiografía. El daño muscular causó en el paciente periodos de apnea, ya que se vieron afectados los músculos respiratorios, por lo que en un principio, se le apoyó con soporte ventilatorio. La desnutrición severa también contribuye al daño muscular, porque que la dieta con restricción proteica que se implementó en el paciente en ausencia del análogo a MUSD llevó a un estado hipercatabólico, que favorecía a infecciones repetidas por candida.^{1,3,14-17}

La candidiasis es una infección común en el periodo neonatal, puede ser asintomática, predomina en niños con bajo peso o con desnutrición como es el caso del probando. El estado hipercatabólico que presentó el paciente, el déficit nutricional y el apoyo ventilatorio prolongado fueron dos factores que favorecieron la infección por cepas poco comunes (*krusei* y *glabrata*), las cuales se manejaron con ketaconazol al cual son sensibles. El control de los procesos infecciosos es importante en los pacientes con EOJA, ya que se ha demostrado que las toxinas bacterianas participan en la desregulación del complejo piruvato deshidrogenasa y de la insulina, esta situación agravó el cuadro clínico del paciente, ya que favoreció más a un estado hipercatabólico, que empeora el pronóstico.¹⁸⁻²²

La hipoglucemia patognómica de la deficiencia de DDLG, se produjo como consecuencia de la disminución en la actividad de la descarboxilación del piruvato y del ciclo de Krebs. Esto condujo a una disminución de los precursores

gluconeogénicos oxalacetato y malato.^{1,14} Por otra parte el estado hipercatabólico del paciente contribuyó a aumentar la hipoglucemia y que no pudo ser compensada por la deficiencia secundaria de la gluconeogenesis.^{1,3} La terapia con insulina se ha prescrito en estados hipercatabólicos, para mejorar estas alteraciones y es útil para la deficiencia de DDLG, ya que activa la piruvato deshidrogenasa. No se usó en el propositus, ya que no se autorizó su aplicación por los familiares.¹⁵⁻¹⁶

El tratamiento con suplementos como ácido lipoico, riboflavina, biotina, carnitina y coenzima Q, no fueron suficientes para corregir la hipoglucemia y acidosis metabólica asociada a la hiperlactacidemia, debido a que la deficiencia de DLD afecta también la descarboxilación del piruvato y del ciclo Krebs, lo que potencia la acidosis láctica en el propositus.^{1,18-19} Con la administración del análogo a MUSD se corrigieron estas alteraciones y hubo mejoría clínica de la apnea, hipotonía y las infecciones frecuentes, que era lo esperado.

La familia del probando recibió asesoramiento genético ya que es originaria de una región caracterizada por familias muy conservadoras, que por lo general no aceptan matrimonios con personas fuera de estas comunidades, lo cual sugiere un alto grado de endogamia, que se ve reflejado en la consanguinidad de tercer grado que se observa en la familia del propositus y, por lo tanto, en el patrón de herencia.

Desde el punto de vista de la caracterización molecular es necesario establecer el tipo de mutaciones que se presentan en cada gen de las cuales son portadores los pacientes. Dada la heterogeneidad molecular, la enfermedad de orina jarabe de arce, puede ser un rasgo monogénico complejo. En relación al fenotipo clínico las mutaciones en el gen *BCKDHA* se relacionan con más episodios de descompensación metabólica, con coeficiente intelectual menor a 90, sin embargo no se ha establecido por completo la correlación del genotipo con el pronóstico de los pacientes. Los fenotipos más severos están asociados a las mutaciones en *BCKDHA*, las variantes leves están asociadas con mutaciones en los genes *BCKDHB* y *DBT23*. Los datos bioquímicos de nuestro paciente son concluyentes que el paciente es portador de mutaciones en *BCKDHA* y *DBT* (doble heterocigoto compuesto).

Se ha demostrado un efecto fundador en Portugal a través del estudio por haplotipos de los pacientes portadores para la mutación 117delC del gen *BCKDHA*.²⁴ En población Hindú se han descrito nuevas mutaciones en este gen; c.1249delC, c.1312T>C y c.1561T>A así como en *BCKDHB* c.401T>A, c.548G>A, c.964A>G, y c.1065delT.²⁵ Se han descrito heterocigotos compuestos en probandos caucásicos de Noruega con la variante intermitente, los cuales presentan en común la mutación en la R301C para la sub unidad E2.²⁶ Se ha sugerido un efecto fundador en población de Camlidere de Turquía para la mutación c.773G>A (p.Cys258Tyr) en el gen *BCKDHA*.²⁷ Los mecanismos mutacionales analizados en la enfermedad orina jarabe de arce se encuentra la recombinación homóloga descrita para el gen *BCKDHA*, están asociada a dos largas delecciones en el intrón 1 y 4. El espectro mutacional tiene efecto severo en la función, como se observan los estudios mutacionales de población española.^{28,29}

Conclusiones

Por último, es posible concluir que no todos los casos en los que se presenta la alfa-cetoaciduria se trata de una clásica EOJA, por lo que a parte de un diagnóstico clínico y bioquímico preciso es necesario el diagnóstico molecular. Nuestro paciente presentó ciertos hallazgos distintivos de deficiencia de *DLD* como son hiperlactacidemia e hipoglucemia que permiten el diagnóstico con certeza de esta variante de EOJA, por lo que consideramos que el diagnóstico

en base a los hallazgos clínicos y bioquímicos, en caso de no contar con el diagnóstico molecular es suficiente. Por ello, proponemos el primer reporte de un caso con deficiencia conjunta de la *BCKDHA* y de *DLD* asociada a un síndrome hepato-renal, similar a Fanconi-Bickel con presentación neonatal.

Referencias bibliográficas

- Cheng DT, Shih VE. Maple Syrum Urine Disease (Branched-Chain-Ketoaciduria). En: Scriver CR, Beaudet AL, Valle D (Eds.). The metabolic and molecular bases of inherited disease. Mc Graw-Hill Inc. 8a. Edición, New York 2001, pp1971-2005.
- Kamei A, Kashima ST, Chan F, Becker LE. Abnormal dendritic development in maple syrup disease. *Pediatr Neurol* 1992; 8: 145-147.
- Nyhan WJ, Barshop BA, Ozand PT. Maple syrup urine disease (Branched-chain-oxoaciduria). En: Atlas of Metabolic Diseases. Nyhan WJ, Barshop BA, Ozand PT (Eds.). Hodder Arnold Press Inc, 12a. Edición, New York, 2005, pp 159-167.
- Taylor J, Robinson BH, Sherwood WG. A defect in branched-chain amino acid metabolism in a patient with congenital lactic acidosis due to dihydrolipoil dehydrogenase deficiency. *Pediatr Res* 1978; 12: 60-62.
- Robinson BH, Taylor J, Kahler SG, Kirkman HN. Lactic acidemia, neurologic deterioration and carbohydrate dependence in a girl with dihydrolipoil dehydrogenase deficiency. *Eur J Pediatr* 1981; 136: 35-39.
- Munnich A, Saudubray JM, Taylor J, Charpentier C, Marsac C, Rocchiccioli F, et al. Congenital lactic acidosis, alpha-ketoglutaric aciduria and variant form of maple syrup urine disease due to a single enzyme defect: dihydrolipoil dehydrogenase deficiency. *Acta Paediatr Scand* 1982; 71:167-171.
- Shaaq A, Saada A, Berger I, Mandel H, Joseph A, Feigenbaum A, et al. Molecular basis of lipoamide dehydrogenase deficiency in Ashkenazi Jews. *Am J Med Genet* 1999; 82:177-182.
- Aptowitz I, Iris; Saada, Ann; Faber, Joseph; Kleid, David; Elpleg, Orly N. Liver disease in the Ashkenazi-Jewish lipoamide dehydrogenase deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 24: 599-601.
- Barak N, Huminer D, Segal T, Ben Ari Z, Halevy J, Kaspa RT. Lipoamide dehydrogenase deficiency: a newly discovered cause of acute hepatitis in adults. *J Hepatol* 1998; 29: 482-484.
- Elpleg ON, Rultenbeek W, Jakobs C, Barash V, de Vivo DC, Amir N. Congenital lacticacidemia caused by lipoamide dehydrogenase deficiency with favorable outcome. *J Pediatr* 1995; 126: 72-74.
- Wu YY, Hsu TC, Chen TY, Liu TC, Liu GY, Lee YJ, Tsay GJ. Proteinase 3 and dihydrolipoamide dehydrogenase (E3) are major autoantigens in hepatitis C virus (HCV) infection. *Clin Exp Immunol* 2002; 128: 347-352.
- Grimbert S, Johancic C, Bendjaballah F, Homberg JC, Poupon R, Beaugrand M. Antimitochondrial antibodies in patients with chronic hepatitis C. *Liver* 1996; 16: 161-165.
- Bergeron M, Gougoux A, Noel J, Parent L. The Renal Fanconi Syndrome. En: Scriver CR, Beaudet AL, Valle D (Eds.). The metabolic and molecular bases of inherited disease. Mc Graw-Hill Inc. 8a. Edición, New York 2001, pp5023-5038.
- Saada A, Aptowitz I, Link G, Elpleg ON. ATP synthesis in lipoamide dehydrogenase deficiency. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 269:382-386.
- Wendel U, Langenbeck U, Lombock I, Bremer JH. Maple syrup urine disease: therapeutic use of insulin in catabolic states. *Eur J Pediatr* 1982; 139: 172.
- PW Feldhoff, J Arnold, B Oesterling, TC Vary. Insulin-induced activation of pyruvate dehydrogenase complex in skeletal muscle of diabetic. *Metabolism* 1993; 42: 615-623.
- Klivenyi P, Starkov AA, Calingasan NY, Gardian G, Browne SE, Yang L, et al. Mice deficient in dihydrolipoamide dehydrogenase show increased vulnerability to MPTP, malonate and 3-nitropropionic acid neurotoxicity. *J Neurochem* 2004; 88:1352-60.
- ReubenM, Stumpf D, Michalsab K, Hartab RD, Parksab JK, Goodmanab SI. Lipoamide dehydrogenase deficiency with primary lactic acidosis: Favorable response to treatment with oral lipoic acid. *Journal of pediatrics* 1984; 104: 65-69.
- Hong YS, Korman SH, Lee J, Ghoshal P, Wu Q, Barash V, Kang S, Oh S, Kwon M, Gutman A, Rachmel A, Patel MS. Identification of a common mutation (Gly194Cys) in both Arab Moslem and Ashkenazi Jewish patients with dihydrolipoamide dehydrogenase (E3) deficiency: possible beneficial effect of vitamin therapy. *J Inherit Metab Dis* 2003; 26:816-818.
- Starkov A, Fiskum G, Chinopoulos C, Lorenzo B, Browne S, Patel M, et al. Mitochondrial -Ketoglutarate Dehydrogenase Complex Generates Reactive Oxygen Species. *Journal of Neuroscience* 2004; 24: 7779-7788.
- Weisse M, Aronoff Stephen C. Candida. En Nelson Tratado de Pediatría. Behrman RE, Kliegman RM, Jonson HB (Eds). Mc Graw-Hill, Inc, New York, 16ª Edición, pp1024-1025.
- Thomas GW, Mains CW, Slone DS, Craun ML, Bar-Or D. Potential dysregulation of the pyruvate dehydrogenase complex by bacterial toxins and insulin. *J Trauma* 2009; 67: 628-633.
- Flaschker N, Feyen O, Fend S, Simon E, Schadewaldt P, et al. Description of the mutations in 15 subjects with variant forms of maple syrup urine disease. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30: 903-909.
- Quental S, Gusmao A, Rodriguez-Pombo P, Ugarte M, Vilarinho L, Amorim A, et al. Revisiting MSUD in Portuguese Gypsies: evidence for a founder mutation and for a mutational hotspot within the BCKDHA gene. *Ann Hum Genet* 2009; 73: 298-303.
- Bashyam MD, Chaudhary AK, Manjari S, Nagarajaram HA, Devi AR, Bashyam Let al. Molecular genetic analysis of MSUD from India reveals mutations causing altered protein truncation affecting the C-termini of E1 α and E1 β . *J Cell Biochem* 2012; doi: 10.1002/jcb.24189.
- Brodtkorb E, Strand J, Backe PH, Lund AM, Bjørås M, Rootwelt T, et al. Four novel mutations identified in Norwegian patients result in intermittent maple syrup urine disease when combined with the R301C mutation. *Mol Genet Metab*. 2010; 100(4):324-32.
- Gorzelay K, Dursun A, Coşkun T, Kalkanoglu-Sivri SH, Gökçay GF, Demirkol M, et al. Molecular genetics of maple syrup urine disease in the Turkish population. *Turk J Pediatr*; 51(2):97-102.
- Quental S, Martins E, Vilarinho L, Amorim A, João Prata M. Maple syrup urine disease due to a new large deletion at BCKDHA caused by non-homologous recombination. *J Inherit Metab Dis*. 2008; 31:S457-60.
- Rodríguez-Pombo P, Navarrete R, Merinero B, Gómez-Puertas P, Ugarte M. Mutational spectrum of maple syrup urine disease in Spain. *Hum Mutat* 2006; 27(7):715.

Diagnóstico con biopsia meníngea mediante endoscopia flexible, pronóstico con neuroimagen y terapéutica empleada en un caso de meningitis por coccidioide

Luis Fernando Pérez-González, Roberto Rodriguez-DellaVecchia, David Faz-González, Gustavo Anaya-Delgadillo y Kevin Alejandro Hernández-Contreras.

Autor para correspondencia

Alejandro Bravo-Cuellar, División de Inmunología, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Sierra Mojada SN, CP 34335, Guadalajara, MX.
Correo electrónico: abravocster@gmail.com

Palabras clave: biopsia meníngea, coccidiomicosis, meningitis, neuroimagen.

Keywords: Coccidiomycosis, meningeal biopsy, meningitis, neuroimaging.



Diagnóstico con biopsia meníngea mediante endoscopia flexible, pronóstico con neuroimagen y terapéutica empleada en un caso de meningitis por coccidioide

Pérez-González LF^a, Rodríguez-Della-Vecchia R^b, Faz-González D^c, Anaya-Delgadillo G^c, Hernández-Contreras KA^c.

Resumen

La enfermedad extrapulmonar que produce la coccidiomicosis es relativamente rara y cuando produce meningitis eleva la probabilidad de muerte en los pacientes, por lo que llegar a su diagnóstico rápidamente y realizar una buena terapéutica es indispensable y crucial. Presentamos el caso de una lactante mayor femenina, la cual ingresó con signos neurológicos de meningitis, en quien la sospecha clínica y la neuroimagen contribuyeron en el diagnóstico de meningitis por coccidioide, siendo definitivo por medio de endoscopia flexible y biopsia meníngea.

Palabras clave: *biopsia meníngea, coccidiomicosis, meningitis, neuroimagen.*

Diagnosis of coccidioidal meningitis with meningeal biopsy using flexible endoscopy, neuroimaging prognostic and therapeutic used

Abstract

The coccidiomycosis that spread beyond the lungs is relatively rare and when produce meningitis increases the probability of death in these patients, that is why reach quickly the diagnosis and make a good therapy is essential and crucial in this etiology. We report a case of a female infant that was admitted with neurological signs of meningitis where the clinical signs and neuroimaging led to make a coccidioidal meningitis diagnosis, and the definitive diagnosis was with a flexible endoscopy and meningeal biopsy.

Key words: *Coccidiomycosis, meningitis, neuroimaging, meningeal biopsy.*

a. Departamento de Infectología
Pediátrica, Hospital Central, "Dr.
Ignacio Morones Prieto", San Luis
Potosí, MX

b. Departamento de Neurocirugía,
Hospital Central, "Dr. Ignacio
Morones Prieto", San Luis Potosí, MX

c. Facultad de Medicina, Universidad
Autónoma de Guadalajara, Jalisco, MX

Autor para correspondencia

Alejandro Bravo-Cuellar, División de
Inmunología, Centro de Investigación
Biomédica de Occidente, Instituto
Mexicano del Seguro Social, Sierra
Mojada SN, CP 34335, Guadalajara, MX.
Correo electrónico:
abravocster@gmail.com

Introducción

La coccidioidomicosis es una enfermedad infecciosa causada por *Coccidioides immitis* y *Coccidioides posadaei*. Tan sólo un 0.5% de estas infecciones se vuelven extrapulmonares.¹ La meningitis por coccidiales tiene un alto índice de mortalidad y se presenta en solo un tercio de los pacientes con coccidioidomicosis extrapulmonar.¹

Este tipo de meningitis se considera de inicio subagudo o crónico por el comienzo típico de los signos neurológicos. El diagnóstico muchas veces es complejo debido a que no se tiene antecedentes de exposición al *C. immitis*, por lo tanto, se corrobora con una prueba de anticuerpos de fijación del complemento en líquido cefalorraquídeo (LCR) en un 55-95% de los casos. Además, también se utilizan anticuerpos por medio de Ensayo Inmuno Enzimático (ELISA) y biopsia del tejido encefálico afectado que identifica el patógeno y dirige la terapéutica, como en el caso que presentamos.^{1,2}

La neuroimagen como la resonancia magnética (IRM) y la tomografía computada (TAC), son fundamentales, ya que pueden ser utilizadas como parámetro para conocer un pronóstico temprano de la mortalidad en este padecimiento.³

Se muestra este caso por la manera de presentación, sin antecedentes de enfermedad pulmonar, y por la complejidad en el diagnóstico, que requirió su confirmación por biopsia cerebral.

Presentación del caso

Femenino de 1 año 11 meses de edad, que ingresa al servicio de urgencias del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”, el día 23 de enero del 2013 con alteraciones neurológicas, tales como ataxia, ptosis palpebral izquierda y status epiléptico con crisis convulsivas tónico-clónicas con posterior periodo post-ictal, en quien inmediatamente a su ingreso, se le realiza TAC en donde se observa ventriculomegalia y lesiones sugerentes de meningoencefalitis (Figura 1), razón por la cual, se deriva al servicio de neuropediatría en donde se le solicita IRM, mismo que revela migración transependimaria en mesencéfalo, estrecheces del acueducto de Silvio (Figura 2C) y con el medio de contraste se observa captación importante en leptomeninges (Figura 2B y D), principalmente basilar, con



Figura 1. TAC de cráneo que muestra ventriculomegalia.

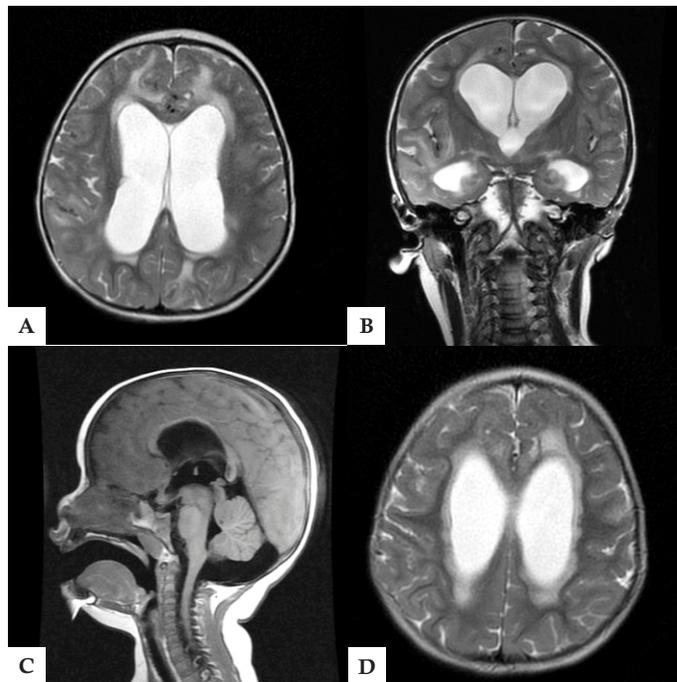


Figura 2. IRM de cráneo. A. IRM de cráneo proyección axial en T2; B. IRM de cráneo proyección coronal en T2; C. IRM de cráneo proyección simple en T1; D. IRM de cráneo proyección axial en T2.

datos de aracnoiditis basal e hidrocefalia (Figura 2A). El laboratorio reveló una biometría hemática con leucocitosis de 23.1 miles/mm³, neutrófilos de 12.7%, monocitos 1.4% y linfocitos de 8.7%; se realizó punción lumbar con obtención de citoquímico de LCR sugerente de meningitis con reacción inflamatoria aguda y crónica, prueba de tinta china negativa y se solicita cultivo de LCR (Tabla 1). Se realiza placa de tórax que no muestra datos patológicos (Figura 3). Posteriormente, se inicia tratamiento con acetazolamida, fenitoína (DFH) y dexametasona. Al día siguiente, la paciente presenta automutilación (muerde sus dedos y golpea su cabeza), pupilas midriáticas y signos de meningismo, por lo que se

Tabla 1. Resultados de citoquímico de líquido cefalorraquídeo

	Ingreso	7 días después
Proteínas	147.12 mg/dL	92.62 mg/dL
Aspecto	Transparente	Transparente
Células	210 células/mm ³	1800 células/mm ³
Leucocitos	46 células/mm ³	58 células/mm ³
Glucosa	8.0	54
Tinta china	Negativo	Negativo
Eritrocitos	164 células/mm ³	1742 células/mm ³
Prueba de Pandy	++++	++

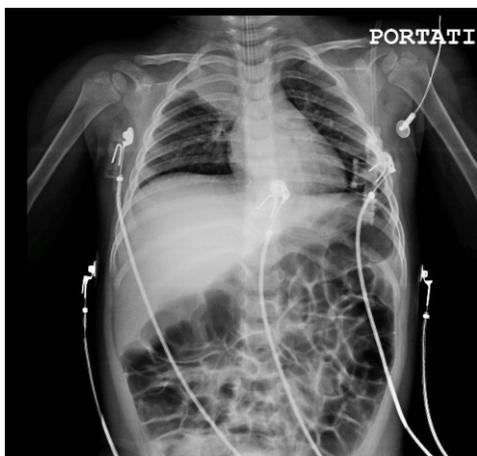


Figura 3. Tele de Tórax AP

agrega tratamiento antifúngico y anfotericina B por presunto diagnóstico de tuberculosis y micosis meníngea. Además, se cambia la DFH por carbamazepina. El día 28 de enero de 2013, se presenta hipocalcemia de 2.8 mmol/L, por lo que se suspende la anfotericina B. El día 29 de enero de 2013, se reporta cultivo negativo de LCR y un nuevo citoquímico, el que se demuestra que continúa con datos de inflamación, por lo que se decide realizar biopsia cerebral. El 31 de enero de 2013, se realiza neuroendoscopia flexible en la cual se realizó acueductoplastia y ventriculostomía del tercer ventrículo, además de biopsia de aracnoides, de tejido encefálico y de epéndimo. Se mandó nuevamente LCR para cultivo. Posterior al acto quirúrgico, la paciente presenta broncoespasmo severo con saturación de oxígeno (SpO₂) de 50%, razón por la cual es ingresada a unidad de terapia intensiva (UTI) pediátrica por insuficiencia respiratoria. El día 1 de febrero de 2013, se estabiliza y se continúa con tratamiento previo y dos días posteriores, la paciente se observa sin alteraciones neurológicas. Posterior a ello, se decide colocar un catéter yugular derecho. El día 5 de febrero de 2013, se recibe reporte patológico de la biopsia que muestra edema cerebral ligero y coccidiomicosis en aracnoides que

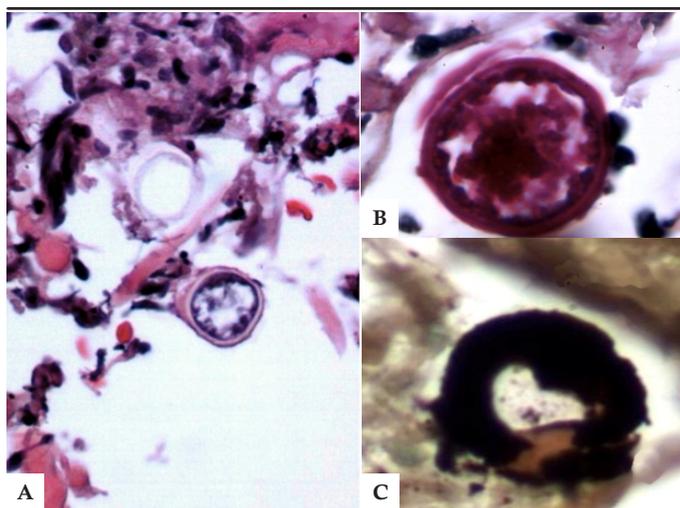


Figura 4. Biopsia de aracnoides. A. Coccidioides con tinción hematoxilina-eosina; B. Coccidioides con tinción ácido periódico-de Schiff; C. Coccidioides con tinción Grocott.

produce meningitis granulomatosa (Figura 4), por lo que se suspende tratamiento antifúngico, así como anfotericina B y se inicia tratamiento con fluconazol. Al día siguiente, inicia con vómitos e irritabilidad, por lo cual se realiza TAC que revela nuevamente datos de hidrocefalia. Al segundo día de tratamiento con fluconazol, se observa importante mejoría de los signos neurológicos y se decide comenzar con medicación oral. En múltiples ocasiones, durante la administración de la terapia con anfotericina B, tuvo que ser interrumpido el tratamiento por la presencia de hipocalcemia severa en la paciente, regresando a la terapia normal posterior a su corrección.

Discusión

La coccidiomicosis es una enfermedad que afecta principalmente poblaciones en el suroeste de los Estados Unidos y Norte de México; sus manifestaciones principalmente son limitadas a una enfermedad pulmonar y difícilmente se presenta de forma extrapulmonar y más aún, sin el antecedente de una infección pulmonar primaria. La meningitis es la presentación más severa de la enfermedad; ésta ocurre en el 0.5% de los casos.^{3,4} La tuberculosis y la coccidiomicosis comparten epidemiología, clínica, radiografía e inclusive histopatología; en regiones endémicas de ambas entidades, como lo es México, se deben realizar los estudios pertinentes para diagnosticar ambas enfermedades.⁴ Por la mayor frecuencia de meningitis tuberculosa, es difícil orientar el diagnóstico a una coccidiomicosis, por lo que es necesario aislar este patógeno del LCR, aunque cabe mencionar, que no siempre es posible aislar el hongo y se debe recurrir a la biopsia del tejido cerebral afectado.

Este tipo de meningitis, se asocia con una alta mortalidad, donde los estudios de neuroimagen son de primordial ayuda para valorar el pronóstico temprano de la enfermedad. La TAC muestra anomalías en un 41.6% y la IRM en un 76%; dentro de los hallazgos más frecuentes se encuentran la hidrocefalia en un 51%, meningitis basilar en un 56% e infarto cerebral en un 38%. La mayor mortalidad se asocia en pacientes con hidrocefalia e infarto cerebral en un 71% y el mejor pronóstico es en pacientes con la enfermedad clínicamente manifiesta pero sin presencia de anomalías de neuroimagen alcanzando una mortalidad del 7.7%.⁵

En México, el tratamiento usualmente consiste en uno de los azoles (fluconazol o itraconazol) y/o anfotericina B.⁴ Estos azoles, han remplazado a la anfotericina B como tratamiento de elección de la mayoría de las infecciones crónicas pulmonares o infecciones diseminadas.⁴ El principal efecto secundario de la anfotericina B es su nefrotoxicidad, que se manifiesta con azotemia e hipocalcemia que puede ser corregida con suplementos de potasio. Estudios recientes han demostrado que el fluconazol es efectivo en el 70% de los casos, por lo que se ha comenzado a utilizar nuevos análogos como lo es el posaconazol y voriconazol. Se conoce que el posaconazol requiere de una concentración mínima inhibitoria menor para ser efectiva y tiene una mejor penetración a sistema nervioso central en comparación con el fluconazol. Este fármaco es muy bien tolerado por los pacientes con pocos efectos secundarios.³ El voriconazol es

otro fármaco utilizado cuando el fluconazol no tiene buen resultado en formas crónicas o recidivantes de la enfermedad con buena respuesta y resolución de la infección, aunque uno de sus principales efectos secundarios es la elevación de retinoides provocando fotosensibilidad en los pacientes.⁶ Ambos fármacos se encuentra aún en estudio.

Referencias bibliográficas

1. Mandell, Douglas, Bennett's. Principles and practice of infectious diseases. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone Elsevier, 2010; 1237-41.
2. Suresh JA, Jurczyk P, Brumble L. Successful Use of Combination Antifungal Therapy in the Treatment of Coccidioides Meningitis. *J Natl Med Assoc.* 2006 Jun;98(6):940-2.
3. Schein R, Homans J, Larsen RA, Neely M. Posaconazole for chronic refractory coccidioidal meningitis. *Clin Infect Dis.* 2011 Dec;53(12):1252-4.
4. Laniado-Laborín R. Coccidioidomycosis and other endemic mycoses in Mexico, *Rev Iberoam Micol.* 2007; 24:249-258.
5. Arsura EL, Johnson R, Penrose J, Stewart K, Kilgore W, Reddy CM, Bobba RK. Neuroimaging as a guide to predict outcomes for patients with coccidioidal meningitis. *Clin Infect Dis.* 2005 Feb 15;40(4):624-7.
6. Cortez KJ, Walsh TJ, Bennett JE. Successful treatment of coccidioidal meningitis with voriconazole. *Clin Infect Dis.* 2003 Jun 15;36(12):1619-22.

Tuberculosis meníngea: reporte de un caso

Claudia Georgina Castillo-Herrera y Claudia Ivette Cisneros-Barajas.

Autor para correspondencia

Claudia Georgina Castillo-Herrera, Licenciatura Médico Cirujano y Partero, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Sierra Mojada 950, CP 44348 Guadalajara, MX.
Contacto al correo electrónico: clau_castillo5989@hotmail.com.

Palabras clave: Mycobacterium tuberculosis, tuberculosis, tuberculosis meníngea, sistema nervioso central.
Keywords: central nervous system, meningial tuberculosis, Mycobacterium tuberculosis, tuberculosis.



Tuberculosis meníngea: reporte de un caso

Castillo-Herrera CG^{a,b}, Cisneros-Barajasa CI^{a,b}

Resumen

La tuberculosis meníngea en la forma más grave de presentación de infección por *M. Tuberculosis* en la edad pediátrica, tiene diferentes formas de presentación clínica que van desde síntomas inespecíficos hasta afectación neurológica grave; cuando no se tiene un diagnóstico y tratamiento oportunos, puede tener secuelas graves o incluso la muerte.

En el presente reporte se expone el caso de una paciente femenina de nueve años de edad con un curso clínico insidioso y crónico, con antecedente de diagnóstico de tuberculosis mesentérica bajo tratamiento, pero que se presenta con deterioro neurológico y posteriormente se diagnóstica tuberculosis meníngea.

Palabras clave: *Mycobacterium tuberculosis*, tuberculosis, tuberculosis meníngea, sistema nervioso central.

Tuberculosis meningitis: A case report.

Abstract

Tuberculous meningitis is the most serious form of presentation of M. tuberculosis infection among children; it has different forms of clinical features that can range from nonspecific symptoms to severe neurological impairment; when appropriate diagnosis and treatment are not available, the patient can develop serious sequelae or even death.

In the present report, a nine years old feminine's patient case is report; the patient had had an insidious, chronic clinical course, with the antecedent of mesenteric tuberculosis under treatment, currently with neurological impairment and the subsequent diagnosis of tuberculous meningitis.

Key words: *central nervous system, meningial tuberculosis, Mycobacterium tuberculosis, tuberculosis.*

a. Hospital Civil Nuevo Juan I. Menchaca, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, MX

b. Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, MX.

Autor para correspondencia
Castillo-Herrera CG, Licenciatura Médico Cirujano y Partero, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Sierra Mojada 950, CP 44348 Guadalajara, MX.
Corre electrónico:
clau_castillo5989@hotmail.com

Presentación del caso

Paciente femenina de 9 años de edad, sin antecedentes de importancia, esquema de vacunación completo. Con pérdida de peso de 6 kg y fiebre de predominio vespertino-nocturno de 38-39°C de 6 meses de evolución, la cual cedía a la administración de naproxeno; durante 3 meses es tratada con diferentes antibióticos, sin mejoría; después es hospitalizada con diagnóstico de infección de vías urinarias y se inicia antibioticoterapia con meropenem, amikacina y ceftriaxona, con lo que permanece afebril durante 6 días. La paciente refiere desde hace 4 meses la presencia de una masa en fosa ilíaca derecha, de 4 cm de diámetro, móvil, indolora y dura, por lo que se re realiza radiografía de abdomen y TAC de abdomen, encontrándose una masa retrovesical que desplaza la vejiga, se realiza biopsia de ganglio mesentérico la cual reporta tuberculosis, se inicia manejo con rifampicina, isoniacida, pirazinamida y etambutol. Una semana previa inicia con cefalea de predominio frontal, constante, que se lateraliza al lado derecho, sin mejoría a la aplicación de analgésicos, se realiza TAC de cráneo encontrándose edema cerebral.

Durante su estancia intrahospitalaria presenta deterioro neurológico acompañado de somnolencia, gritos, irritabilidad, ansiedad y fiebre de 4 días de evolución, se realiza punción lumbar la cual es hemorrágica, se toma nueva TAC de cráneo en la que se encuentra edema cerebral y lesión compatible con tuberculoma, se continúa con manejo previo y se agrega dexametasona para disminuir proceso inflamatorio. La paciente llega a fase 3 de ventilación, sin presentar compromiso ventilatorio, por lo que a las 48 hrs se decide su extubación.

Se realiza RM de cráneo la cual reporta encefalitis generalizada con zonas de desmielinización y múltiples lesiones bien definidas, circulares, difusas en todo el tejido cerebral, de 1 cm de diámetro en promedio, se continúa con mismo manejo farmacológico. (Figura 1)

En la biometría hemática se encuentra anemia microcítica hipocrómica de 9.1 g/dL, leucocitosis de 11.7 (linfocitos 0.72, neutrófilos 10.6). En citoquímico de LCR se reporta hipogluorraquia (35 mg/dL), 50 microproteínas/dL, 99 leucocitos por campo con predominio de mononucleares (92%) y polimorfonucleares de 8%, crenocitos de 27.

Discusión

La tuberculosis ha sido una de las infecciones más prevalentes a lo largo de la historia de la humanidad.

Se trata de una enfermedad infecciosa transmisible causada por las bacterias *Mycobacterium tuberculosis*, de evolución crónica y caracterizada por la formación de granulomas, su localización más común es el pulmón, pero puede afectar otros órganos.¹

La meningitis tuberculosa constituye 7 – 12% de todas las formas de tuberculosis y es la forma más severa de complicación de tuberculosis, es tres veces más frecuente en pacientes pediátricos (5 – 20% del total de casos), se presenta más a menudo en menores de seis años (80%) causando la muerte en el 30% de los casos o secuelas neurológicas en 20 - 25% a pesar del tratamiento específico; dichas secuelas se

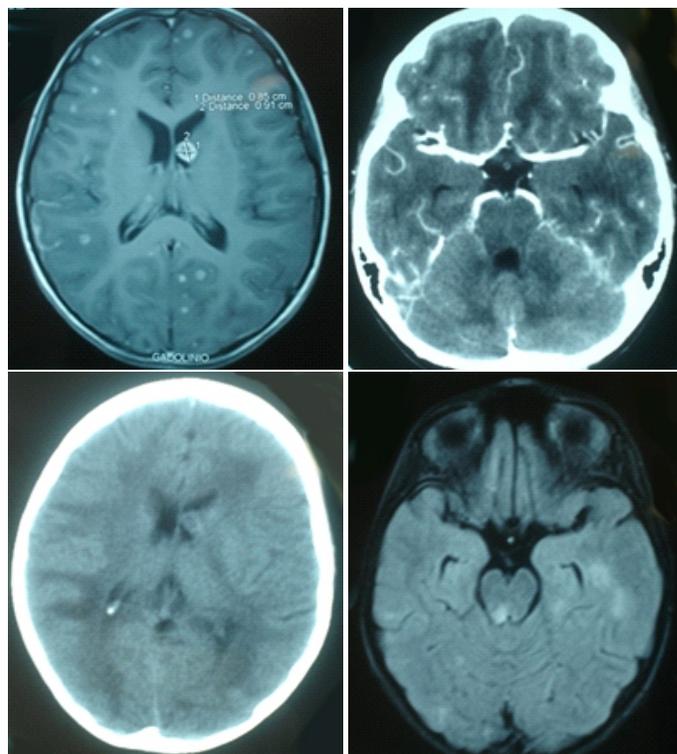


Figura 1. Resonancia magnética, mostrando datos de tuberculosis meningea y tuberculoma.

deben al retraso en el diagnóstico y tratamiento e incluyen déficit intelectual, trastornos psiquiátricos, alteraciones oculomotoras y visuales, convulsiones y hemiparesia o déficit motor. La mayoría de los casos de tuberculosis meningea son debidos a *M. tuberculosis* variedad hominis, mientras que las infecciones causadas por micobacterias atípicas son extremadamente raras.²

El 50 – 90% de los niños con esta enfermedad tiene el antecedente de contacto con un paciente tuberculoso.

Fisiopatogenia

La tuberculosis meningea se desarrolla usualmente como una complicación inmediata o mediata de una infección primaria, y con menos frecuencia se puede desarrollar durante el curso de una tuberculosis crónica, especialmente si ésta es inadecuadamente tratada, constituyendo la infección meningea un evento terminal. Prácticamente nunca se ve en menores de cuatro meses, ésta es más común en niños menores de seis años, usualmente después de dos a seis meses de la infección por *M. tuberculosis*.²

La diseminación linfohematogena de los bacilos a partir del pulmón genera infección por contigüidad de las meninges (se forma un foco subcortical o meníngeo [foco de Richi] del cual los bacilos ganan acceso al espacio subaracnoideo), desarrollando una respuesta dependiente de linfocitos T caracterizada por inflamación granulomatosa con actividad de TNF- α , IFN- γ , IL-8 y neutrófilos. Se desarrolla exudado inflamatorio que afecta principalmente la cisura de Silvio, cisternas basales, tallo cerebral y cerebelo; éste puede obstruir el drenaje de LCR, lo que ocasiona hidrocefalia y compromiso en las eferencias de los pares craneales; el

proceso inflamatorio puede dar paso a la formación de tuberculomas o abscesos cerebrales, los cuales pueden dar lugar a compromiso vascular de pequeño o mediano vaso. La consecuencia más grave de la infección es la vasculitis, en los vasos del polígono de Willis, el sistema vertebrobasilar y las ramas perforantes de la arteria cerebral media.

Cuadro clínico

El bacilo de la tuberculosis puede afectar el SNC de varias formas y producir meningitis, meningitis serosa, tuberculoma, abscesos de cerebro y leptomeningitis.²

En las etapas tempranas, las manifestaciones clínicas son inespecíficas.³ Las manifestaciones son variadas, la severidad depende del sitio con mayor afectación (estructuras basales, parénquima cerebral, leptomeninges).⁴

La sintomatología se debe a una reacción de hipersensibilidad a la proteína tuberculosa, liberada al líquido cefalorraquídeo a partir de: a) ruptura de tubérculos caseosos implantados en encéfalo y meninges durante la bacilemia temprana que acompaña la infección, 2) granulomas o tuberculomas meníngeos, c) replicación de micobacterias en plexos coroides.⁴

Se describen tres períodos que resumen el grado de afección:

Fase uno (prodrómica): la liberación del bacilo en LCR inicia con cambios en la personalidad, irritabilidad, febrícula intermitente, anorexia, astenia, adinamia y pérdida de peso; esta etapa tiene duración de una a dos semanas.

Fase dos: aparecen fiebre, agitación psicomotora, cefalea, vómito, somnolencia, rigidez de nuca, signos de Kernig y Brudzinski, reflejos osteotendinosos exaltados; además, aparecen datos de focalización: deterioro del nivel de conciencia, anisocoria, alteración de pares craneales III, VI y VII, hemiparesia, paraparesia, 50% de los niños presentan convulsiones que pueden ser tónico-clónicas, focales o generalizadas.

Fase tres (enfermedad avanzada): el nivel de conciencia se altera en forma progresiva, desde somnolencia, confusión y estupor hasta coma, síntomas autonómicos, midriasis pupilar y arreflexia, opistótonos, posición de descerebración o decorticación y muerte; en ocasiones se observa papiledema. La duración del cuadro es de dos a ocho semanas, aunque hay casos de rápida progresión.^{2,4,7,8}

Clínicamente se puede clasificar en tres grupos dependiendo de la escala de coma de Glasgow y signos de focalización:

1. Alerta, sin signos de focalización
2. Glasgow 10 – 14 con o sin focalización neurológica; o, Glasgow de 15 con datos de focalización.
3. Glasgow <10 con o sin focalización neurológica.

Los principales signos y síntomas descritos son: fiebre (97%), letargo (73%), vómito (51-73%), apatía (50.2%), rigidez de nuca (27%), anorexia (26-27%), tos (23%), pérdida de peso (23%), infección de vías respiratorias altas (24.5%), cefalea (20.3%), irritabilidad (20-25%), dolor abdominal (9.9%), convulsiones (9-47%) y constipación (9.5%).²

Diagnóstico

Laboratorio. Los hallazgos en LCR corresponden a

meningitis con pleocitosis (>5 cel/mL) con predominio de linfocitos, hipoglucorraquia (menos de 40mg/dL) e hiperproteorraquia (>100mg/dL).^{3, 7} También se puede encontrar la concentración de lactato aumentada (>19mg/dL) y se puede determinar PCR en LCR (sensibilidad de 56% y especificidad de 98%).

Imagen. En la realización de TAC de cráneo, con y sin contraste, se encuentra la tríada altamente sugerente de TB meníngea: realce meníngeo (sugerente de aracnoiditis), hidrocefalia (comunicante, secundaria a bloqueo de las cisternas basales por el proceso inflamatorio, se presenta en 38-100% de los casos) e infarto, esta tríada tiene 100% de especificidad pero 41% de sensibilidad. Con menor frecuencia, la hidrocefalia puede ser obstructiva por efecto de tuberculomas o ependimitis granulomatosa sobre la circulación del LCR.³

En un estudio en el que se evaluaba la utilidad de la TAC de cráneo, al administrar medio de contraste, se encontró sensibilidad de 89% para aracnoiditis basal, 68% para hidrocefalia y 62% para infartos; y especificidad de 94% para aracnoiditis basal, 74% para hidrocefalia y 77% para infartos.³

Bacteriología. El diagnóstico microbiológico se realiza mediante tinción de Ziehl-Neelsen en LCR y cultivo de LCR. Las bacterias se observan mediante tinción en LCR en 10-40% y cultivos positivos en 45-90% de los casos.

Actividad de Adenosina Deaminasa (ADA). Es una enzima producida por linfocitos T, los límites normales son de 6-8 U/L, valores elevados se han observado en 63-100% de los casos; se pueden tener falsos positivos en casos de meningitis viral. En los pacientes con meningitis tuberculosa se observa un incremento de esta enzima durante los primeros 10 días de tratamiento.

En un estudio realizado en 332 niños, se encontraron cinco variables predictivas de tuberculosis meníngea: estado prodrómico de siete o más días, atrofia óptica, déficit neurológico focal, movimientos anormales y menos de 50% de PMN en LCR; la sensibilidad y especificidad con uno de estos hallazgos era de 98 y 43%, con dos de 77 y 87% y con tres de 54 y 98%.^{2,3}

Tratamiento

Es igual que el de la forma pulmonar: los primeros dos meses con esquema tetraconjugado (isoniacida, rifampicina, pirazinamida, etambutol) y posteriormente cuatro meses con isoniacida y rifampicina. En pacientes con pobre tolerancia a la pirazinamida, se recomienda ampliar el esquema a 18 meses.⁷ Para la tuberculosis meníngea, la duración del tratamiento es de 9 – 12 meses. La Academia Americana de Pediatría sugiere usar dos meses isoniacida, rifampicina, estreptomina y pirazinamida seguido de isoniacida y rifampicina por 7-10 meses, además del uso de corticosteroides.²

Los corticoides han demostrado utilidad mejorando la supervivencia de los pacientes y menor frecuencia de secuelas neurológicas; se usa dexametasona 0.4 mg/kg/día la primer semana, con reducción gradual de la dosis hasta por un mes.

El tratamiento quirúrgico de la hidrocefalia al parecer mejora la visión y el déficit neurológico.

Prevención

En un estudio de eficacia que se hizo a la vacuna BCG, se encontró una protección de 65-85% para las formas diseminada, miliar y meníngea y 50% para la enfermedad pulmonar.³ Se ha señalado que los niños vacunados presentan una respuesta inmune celular más efectiva cuando se los compara con niños no vacunados expuestos a infección tuberculosa natural, con menor número de complicaciones hematógenas como TB miliar y meníngea.

Referencias bibliográficas

1. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el Diagnóstico, el Tratamiento y la Prevención de la Tuberculosis. Centro Cochrane Iberoamericano, coordinador. Guía de Práctica Clínica sobre el Diagnóstico, el Tratamiento y la Prevención de la Tuberculosis. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (ALAQs) de Catalunya; 2009. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AATRM N° 2007/26.
2. Morales Aguirre, JJ. Infección por micobacterias del Sistema Nervioso Central. Bol Med Hosp Infant Mex; 2006; 63: 332–350.
3. Cornejo Ochoa, JW; Pérez Zuluaga, JC. Meningitis tuberculosa en niños: una revisión de aspectos clínicos, de laboratorio, epidemiológicos y terapéuticos y de la utilidad de la vacunación con BCG. Iatreia 2010; 23 (3); 250-258.
4. Coria Lorenzo, JJ; Lozano Villalba, FM; Rosales Uribe, E; Juárez Escobar, M. Tuberculosis meningea en el hospital infantil de México: análisis de las características clínicas en 47 casos. Revista de enfermedades infecciosas en pediatría 2007; 21(81); 18–25.
5. Lasso M. Meningitis tuberculosa: claves para su diagnóstico y propuestas terapéuticas. Rev Chil Infect 2011; 28 (3): 238-247.
6. Coria Lorenzo, JJ; Lozano Villalba, FM; Rosales Uribe, E; Juárez Escobar, M. Frecuencia de niños hospitalizados por meningitis tuberculosa en un hospital de pediatría entre 1991 y 2000. Rev Mex Pediatr 2006; 73(3); 119-122.
7. Vergara, E; Restrepo, J; Hormanza, N. Tuberculosis meningea, reporte de un caso y revisión de bibliografía. Acta colombiana de cuidado intensivo; 2008: 330–335.
8. Díaz Peña, R; López Camacho, R; Villaseñor Sierra, A. Infectología. In: Martínez y Martínez, R. Pediatría: la salud del niño y el adolescente. 5ta. Ed. Manual Moderno, 2005, pp. 650-832.



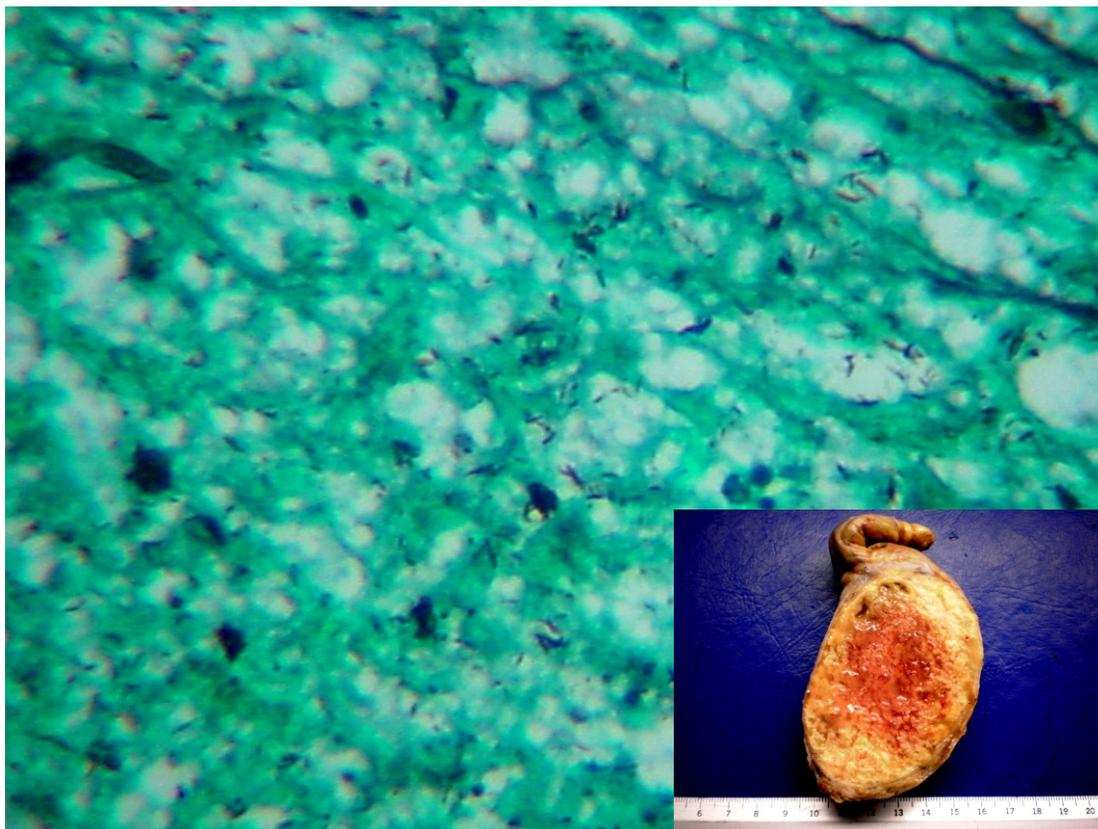
Tuberculosis testicular en SIDA

López-Iñiguez Alvaro, Vélez-Gómez Ezequiel, Andrade-Villanueva Jaime F.

Unidad de VIH, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", Guadalajara, MX

Autor para correspondencia

Dr. Alvaro López Iñiguez. Servicio de Medicina Interna, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde" Dirección: Hospital #278 Col. El Retiro, CP 44280, Guadalajara Jalisco, México. Teléfono: 33-39424436. Correo electrónico: alvarolopez@revistamedicamd.com



Descripción de la imagen

Se trata de paciente masculino de 55 años con diagnóstico de infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) de 2 años de evolución en estadio SIDA C3 con cuenta de linfocitos CD4+ de 99 cels/ml³ en descontrol con una carga viral para VIH-1 de 190 000 copias tratado con Truvada/Emtricitabina y Efavirenz, con diagnóstico de tuberculosis pulmonar confirmada por cultivo y baciloscopias, en tratamiento con antifímicos primarios en fase intensiva. Acude a valoración por dolor testicular y disuria de 1 semana de evolución. En la exploración física se encuentra aumento del tamaño del testículo derecho, eritema y dolor a la palpación, epidídimo endurecido y tortuoso. En el examen general de orina se reporta la presencia de eritrocitos de 10-15 por campo y presencia de proteínas, en el ultrasonido se reporta la presencia de masa hipoecoica y datos de epididimitis crónica. Se

realiza TAC toraco-abdomino-pélvica en la que no se evidencian otras masas. Debido al riesgo de torsión testicular y a la sospecha de tumoración maligna se decide realizar orquiectomía con estudio histopatológico.

La incidencia de tuberculosis ha ido en aumento a la par de la epidemia de la infección por el VIH reportándose 5.4 millones de casos nuevos al año en el mundo. La tuberculosis genitourinaria representa el 15% de los casos, siendo el segundo sitio de diseminación extrapulmonar después del sistema linfático. De estos, la tuberculosis testicular es rara siendo el 7% presentándose la mayoría de las ocasiones concomitante a enfermedad pulmonar. La presentación clínica varía desde un cuadro asintomático hasta una tumoración con respuesta inflamatoria sistémica. El diagnóstico diferencial se debe realizar con neoplasias tanto benignas como malignas y se confirma con estudio histopatológico y cultivo.

El tratamiento estándar son los antifímicos, sin embargo en los casos de crecimiento testicular excesivo, la orquiectomía está recomendada por el riesgo de torsión testicular.

Lecturas recomendadas:

1. Ogbole GI, Bassey OS, Okolo CA, Ukperi SO, Ogunseyinde AO. Testicular tuberculosis presenting with metastatic intracranial tuberculomas only: a case report. *J Med Case Reports* 2011;5:100.
2. Hassan A, Mogy E, Zalata K, Mostafa T. Bilateral testicular tuberculomas. A case detection. *Andrologia* 2009;41:130-135.
3. Bhargava A, Davenport C, Gibbons N, McConkey S. TB or not TB?: a case of isolated testicular TB with scrotal involvement. *J Med Sci* 2009;178:231-233.



José Luis López Galvan

Un refinado dibujante, excelente colorista y poseedor de una afiebrada imaginación, se añade a la nómina de quienes están dentro de esa misma cuerda en el ámbito de la pintura jalisciense contemporánea; se trata del joven López Galván, de quien en otro de los salones del piso superior de ese mismo espacio cultural, he podido observar ejemplos de su talento natural y cultivado.

Su prolijidad en el detalle, apoyada en su destreza para imitar formas y morfologías reales e imaginarias, caen como anillo al dedo para el cultivo de esa parcela del realismo trastocado, merced al artificio de la fantasía, donde se cosechan tanto imágenes teratológicas, que recuerdan un poco al célebre ilustrador H. R. Giger; como personajes, escenas y situaciones absurdas, complejas, contradictorias, e irracionales, que parecen abstraídas de los desvanes del subconsciente y que ofrecen por ende, a quien las contempla, una amplia opción de interpretaciones simbólicas y sensaciones instintivas para nada explícitas, todo lo cual, como digo, desemboca con fluidez en ese mar desbordado de la pintura fantástica y surrealista en la cual navega a sus anchas este promisorio prospecto.

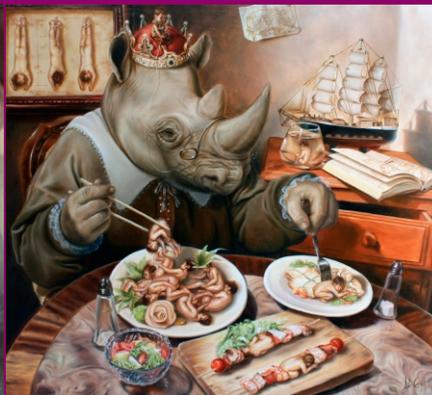
Por: José Luis Meza Inda.



La flama
José Luis López Galvan
Óleo/tela 150x100 cm
2011



Fría fiesta de disfraces
José Luis López Galvan
Óleo/tela 80x65 cm
2010



Cena sin salomón
José Luis López Galvan
Óleo/tela 90x100 cm
2010



Reviviendo al tilacino
José Luis López Galvan
Óleo/tela 60x60 cm
2010