



Otro Elefantito kon
Kafezyto
Mixta/madera
30 x 30 cms
2006

Revista Médica MD

ISSN 2007-2953

Artículo original

Estudio observacional de la fluctuación espacial y temporal de *Aedes aegypti* en el área metropolitana de Guadalajara, México

Artículo de revisión

Recomendación nutricional durante la etapa adulta para hombres y mujeres en edad reproductiva

¿Existe una verdadera relación entre demencia y vitamina B12?

Neuromielitis óptica, anticuerpos anti acuaporina 4

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

Liliana Martínez Vázquez

Luis Daniel Salgado Lozada

Trabajos Originales

Rafael Antonio Cansino Vega

Rubén Daniel Esqueda Godoy

Medicina Interna

Sarai Delgado Pelayo

Martín Alejandro Gallegos Ríos

Luis Miguel Morfín Plascencia

Jorge Casal Sánchez

Cirugía

Victor Hugo Sainz Escárrega

Emmanuel Mercado Núñez

Pediatría

Blanca Fabiola Fajardo Fregoso

Francisco Jaffet Ramírez Ramírez

Claudia Gómez Elías

Ginecología y Obstetricia

Rosa María Hernández Vega

Casos Clínicos

Sulei Bautista González

Diego Antonio Preciado Estrella

Damian Arellano Contreras

Traducción Literaria

Enrique Daniel Gallo Sandoval

David Enrique Carmona Navarro

Tania Fernández Chávez

Comité de diseño

Blanca Fabiola Fajardo Fregoso

Adriana Valle Rodríguez

Andrea Castro Gallegos

Carlos Miguel González Valencia

Alberto Álvarez Gutiérrez

Jesús Rodríguez Salcido

Erik Zamudio López

Comité de difusión y divulgación

Evelin del Rocío López Íñiguez

Jesús Gerardo Tostado Sánchez

Respaldo académico institucional

OPD Hospitales Civiles de Guadalajara

Director General

Dr. Héctor Raúl Pérez Gómez

Director Hospital Civil de Guadalajara HCFEA

Dr. Benjamín Becerra Rodríguez

Director Hospital Civil de Guadalajara HCJIM

Dr. Francisco Martín Preciado Figueroa

Subdirector General de Enseñanza e Investigación

M.S.P. Víctor Manuel Ramírez Anguiano

Subdirector de Enseñanza e Investigación del HCFEA

Dr. Claudia Margarita Ascencio Tene

Subdirector de Enseñanza e Investigación del HCJIM

Dr. José Víctor Orozco Monroy

Centro Universitario de Ciencias de la Salud

Rector

Dr. Jaime Andrade Villanueva

Secretario Académico

Mtro. Rogelio Zambrano Guzmán

Secretario Administrativo

Mtra. Saralyn López y Taylor

Coordinador de la Carrera de Medicina

Dr. Eduardo Gómez Sánchez

REVISTA MEDICA MD, Año 6, Número 1, agosto - octubre 2014, es una publicación trimestral editada por Roberto Miranda De La Torre, Sierra Grande 1562 Col. Independencia, Guadalajara, Jalisco C.P. 44340. www.revistamedicamd.com, md.revistamedica@gmail.com. Editor responsable: Javier Soto Vargas. Reservas de Derecho al Uso Exclusivo No. 04-2013-09114361800-203. 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 octubre de 2014.

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, en el Índice de Citaciones Latinoamericanas (INCLAT) y en E-revistas Plataforma Open Access de revistas electrónicas españolas y latinoamericanas.

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.

	Páginas		Páginas
Editorial			
Mensaje del Comité Editorial	3	Alteraciones electrocardiográficas en pacientes ambulatorios de un gabinete particular de Nacajuca, Tabasco, México, 2012-2013	34
Rumbo a la medicina personalizada Lorena Valerdi Contreras	4	Baeza-Flores Guadalupe del Carmen y Zavala-González Marco Antonio.	
Artículos originales		Artículo de revisión	
Estudio observacional de la fluctuación espacial y temporal de <i>Aedes aegypti</i> en el área metropolitana de Guadalajara, México	5	Recomendaciones nutricionales durante la etapa adulta para hombres y mujeres en edad reproductiva	41
Candelario-Mejía Gerardo, Rodríguez-Rivas Antonio, Muñoz-Urías Alejandro, González-Carcamo Jarumy Guadalupe, Candelario-Valencia Areli, Mosso-González Clemente, Duran-Ferman Pedro, Cruz Bastida Jareth-Marco, Cruz-Bastida Jafet Said y Ramírez-García Sergio Alberto.		Martínez-Ramos Ericay Berenice, García-Águila Carlos Alberto, Castro-Juárez Jonathan Carlos, Coronel-García Rómmel, Duque-Bautista Horacio, Ordaz-Zurita Francisco y Ramírez-García Sergio Alberto.	
Fas (CD95) su determinación y densidad de expresión en muestras de glioblastoma multiforme de pacientes del occidente de México	13	¿Existe una verdadera relación entre demencia y vitamina B12?	50
Guevara-Barraza Mario Gabriel, Domínguez-Rodríguez Jorge Ramiro, Ramos-Huizar Nancy Paulina y Bravo-Cuellar Alejandro		Aray-Andrade María Magdalena, Navarrete-Borja Ana Carolina y Villacís-Álava Consuelo.	
Día mundial del cáncer de mama 2013, un nuevo modelo para el diagnóstico temprano en la ciudad de Guadalajara	19	Neuromielitis óptica, anticuerpos anti-acuaporina 4	57
Pérez-Gómez Héctor Raúl, Arriaga-Rosa Lorena Jassibe, Andrade-Villanueva Jaime F., Becerra-Rodríguez Benjamín, Preciado-Figueroa Francisco Martín, Cisneros-Quirarte Esther, Gómez-Rodríguez Adalberto, Daneri-Hernández Adrian, Cortés-Marrón Manuel, Silva-García Aida Araceli, Barragán-Curiel Adolfo Eduardo, Cabrales-Vázquez José Enrique, Zaragoza-Aguilar Hugo, Mendoza-García Martha, González-de la Peña María del Mar, Castillo-Morán Marco Antonio y Gutiérrez-Padilla José Alfonso.		Arias-González Nancy Paola y Valencia-Paredes Daniel.	
Incidencia de hipertrofia ventricular izquierda en pacientes con eventos vasculares isquémicos cerebrales	24	Reportes de caso	
Hernández-del Río Jorge Eduardo		Aneurisma disecante de aorta DeBakey I Stanford A corregido quirúrgicamente	62
Penetrating abdominal trauma: Difference in hematic biometry pre and post-surgical at the Hospital General de Ciudad Juarez in Chihuahua, Mexico	30	Hernández-del Río Jorge Eduardo, Esturau-Santaló Ramón Miguel, López-Taylor Jaime, Salcido-Vázquez Eduardo, Sahagún-Flores Salvador y Guareña-Casillas Jorge.	
Enríquez-Domínguez Lenin, Díaz-Rosales Juan de Dios y Romo-Martínez Jesús E.		Cardiomiopatía periparto: Reporte de caso	66
		Siachoque-Jara José Julián, Dávila-Ramírez Fabián Antonio y Ardila-Montealegre Javier.	
		Síndrome de uñas amarillas asociado a síndrome nefrótico	70
		Batún-Garrido José Antonio de Jesús y Hernández-Núñez Éufrates.	
		Síndrome de DRESS como una reacción de hipersensibilidad inducida por sulfasalazina: Reporte de caso	75
		Bañuelos-Díaz Lourdes Daniela y Ramírez-Padilla Marisol.	

Ependimoma del filum terminal: Reporte de caso y revisión de la literatura 78
Anaya-Delgadillo Gustavo y Velasco-Torre Andrea.

Síndrome de Rasmussen, una encefalitis autoinmune de difícil control: el tratamiento quirúrgico como última alternativa 83
Ornelas-Casillas Mario Alberto y López-Buenrostro Sergio Antonio.

Imagen clínica

Riñón intratorácico 88
Matildes-Mariscal JB, Martín-Nares E, Rubio-Reynoso R, Valerdi-Contreras L

Flash MD

Espondiloartritis: clasificación y algoritmo diagnóstico 89
Martín-Nares Eduardo



Mensaje del comité editorial

Estimado lector:

La Revista Médica MD se engalana al presentar este número, el primero de nuestro sexto año. Hemos puesto todo nuestro empeño en conseguir, página tras página la mayor calidad. Iniciamos este esfuerzo con la integración de nuevos miembros a nuestros comités de Edición, Diseño, Difusión y Traducción, a quienes agradecemos y felicitamos por formar parte de esta familia.

Presentamos por primera vez un estudio de características ecológicas, sobre una de las enfermedades epidemiológicas que son un reto a nuestra sociedad actual, el dengue. Este artículo ofrece un acercamiento sobre las características abióticas de la Zona Metropolitana de Guadalajara, que permite entender la biología del vector. En concierto con una perspectiva de salud pública, se presentan los resultados del trabajo original de prevención de cáncer de mama, impulsado por el Organismo Público Descentralizado Hospitales Civiles de Guadalajara, en conmemoración del día mundial contra el cáncer de mama; que muestra el como el binomio de paciente-enfermedad debe ser incluido en un concepto más amplio “-sociedad-paciente-enfermedad-” y la importancia de acciones de prevención y detección a una escala social.

La inclusión de trabajos originales de calidad ha sido nuestro compromiso, y en éste número se incluyen los resultados de la determinación de Fas (CD95) en pacientes mexicanos con glioblastoma, molécula cuya fisiopatología la centra en la patogénesis de múltiples neoplasias, y se presenta como un blanco para posibles intervenciones terapéuticas. Otros trabajos originales que se podrán encontrar en este número incluyen la prevalencia de eventos cerebrales isquémicos en pacientes con hipertrofia ventricular izquierda, las características electrocardiográficas de una cohorte de pacientes sanos, así como excelentes revisiones sobre el efecto de la suplementación con vitamina B12 en la demencia, recomendaciones nutricionales en pacientes en edad reproductiva y la fisiopatología de la neuromielitis óptica o enfermedad de Devic.

Los invitamos a leer hasta el final este número, y acompañarnos en nuestros próximos ejemplares.

“Ciencia joven”

ATENTAMENTE

Comité Directivo y Editorial





Rumbo a la medicina personalizada

Lorena Valerdi Contreras

Especialista en Endocrinología, Especialista en Medicina Interna.
Adscrita al Servicio de Medicina Interna, Antiguo Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde"

Tal pareciera que una utopía en Medicina, es conjuntar la explicación que las ciencias básicas como bioquímica o biología molecular le brindan a los fenómenos clínicos, ya sea fisiológicos o fisiopatológicos. Y es en este contexto precisamente donde la medicina traslacional intenta reconciliar lo que nunca debió separarse: las ciencias básicas de lo clínico.

Los médicos por lo general tratamos el efecto de los fenómenos que alteran el equilibrio de procesos que la mayoría de las veces no entendemos. Mientras que nuestros complementos, los investigadores básicos generan conocimiento sin una aplicación clínica, por lo tanto sin trascendencia la mayor parte de las veces. De tal manera, si pudiéramos entender estos procesos que irrumpen el equilibrio de los sistemas y los vinculáramos con los efectos clínicos haríamos una mejor medicina.

Y siguiendo esta línea de pensamiento me atrevería a idealizar algo más... pensar que alguna vez esta traducción del conocimiento molecular o celular podrá servir para diseñar un tratamiento para combatir el cáncer en un paciente, considerando sus particularidades como su increíble mezcla genética, su edad, su género y de esta manera poder elegir un fármaco específico para él o ella que no le genere toxicidad y que por supuesto sea eficaz.

O en otro contexto evitar exponer a mi paciente portador de un polimorfismo que lo hará susceptible a toxicidad por estatinas.

Identificar un paciente con diabetes tipo 2 que tendrá susceptibilidad a desarrollar nefropatía por diabetes, lo

que me permitirá establecer una estrategia de manejo más intensiva para retrasar o prevenir esta complicación.

Comprender los mecanismos subyacentes a los diferentes tipos de eventos cerebrales isquémicos, como identificar genes involucrados en la oclusión de arterias de calibre grande que serían diferentes a los implicados en el origen cardio-embólico y por lo tanto los tratamientos debieran ser diferentes.

Dilucidar la interacción entre los genes de una persona y los nutrientes podrían ayudar a establecer recomendaciones nutricionales específicas para cada paciente tomando en consideración la etapa de la vida, etnia y lugar geográfico donde resida y entonces formar parte de las revisiones de la Recomendación nutricional durante la etapa adulta para hombres y mujeres en edad reproductiva que se podrá leer en este número. Así como explicar la fisiopatología molecular que subyace en el reporte de caso de cardiomiopatía peri parto. U otras potenciales utilidades como prescribir ejercicio en el subgrupo de pacientes obesos que identificamos se beneficiarán en la sensibilidad a la insulina.

Poder confirmar que un insospechado nódulo tiroideo alberga un cáncer papilar catalogado como bien diferenciado pero que será agresivo debido a que las células son portadoras de la mutación sobre el gen *BRAF* y esta mutación condicionará resistencia a la terapia ablativa con Yodo y además favorecerá la diseminación a través de la expresión de genes angiogénicos.

Y como debemos imaginarnos esta estrategia para abordar enfermedades puede aplicarse a todas las patologías padecidas por los seres humanos en todos los campos clínicos.

Por lo tanto la aplicación de esta medicina traslacional será parte de la

medicina personalizada reforzando el concepto antiguo de que existen enfermos, no enfermedades.

Estudio observacional de la fluctuación espacial y temporal de *Aedes aegypti* en el área metropolitana de Guadalajara, México

Candelario-Mejía Gerardo, Rodríguez-Rivas Antonio, Muñoz-Urias Alejandro, González-Carcamo Jarumy Guadalupe, Candelario-Valencia Areli, Mosso-González Clemente, Duran-Ferman Pedro, Cruz Bastida Jareth-Marco, Cruz-Bastida Jafet Said y Ramírez-García Sergio Alberto.

Autor para correspondencia

Sergio Alberto Ramírez García, Profesor Investigador Titular B, de la Universidad de la Sierra Sur. Sistema Nacional de Investigadores Nivel C, del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT). Calle Guillermo Rojas Mijangos S/N, Esq. Av. Universidad Col. Ciudad Universitaria, Miahuatlán de Porfirio Díaz, Oax., MX C.P. 70800. Tel: 01 (951) 57 31 41 00.
Contacto al correo electrónico: sergio7genetica@Hotmail.com.

Palabras clave: Dengue, ecosistemas urbanos, ovitrampas ambientales, sitios domésticos inmaduros, sitios peridomésticos.

Keywords: Dengue, environmental ovitraps, immature domestic locations, peridomestic sites, urban ecosystems.



Estudio observacional de la fluctuación espacial y temporal de *Aedes aegypti* en el área metropolitana de Guadalajara, México

Candelario-Mejía G^{a,b}, Rodríguez-Rivas A^c, Muñoz-Urías A^d, González-Carcamo Jg^e, Candelario-Valencia A^{b,f}, Mosso-González C^f, Duran-Ferman P^g, Jareth-Marco CB^b, Cruz-Bastida JS^b, Ramírez-García SA^f

Resumen

Introducción

El dengue es una enfermedad emergente en México, transmitida por el mosquito vector *Aedes aegypti*. Para conocer las bases biológicas y moleculares de la enfermedad así como sus variaciones espaciales y temporales se utilizan estudios de ecología de poblaciones. Como objetivo principal se estableció el estimar las fluctuaciones espacio temporales de *Aedes aegypti*, durante el periodo 2011 y 2012; en la zona metropolitana de Guadalajara, considerando factores abióticos como la abundancia como variable de respuesta, y sitios, meses, años, temperatura, humedad relativa y precipitación pluvial.

Material y Métodos

Estudio ecológico, observacional descriptivo, ambispectivo. Muestreo de 8 sitios *Aedes aegypti* inmaduros, en la zona metropolitana de Guadalajara, México, mediante el método de ovitrampas; de los cuales dos sitios fueron domésticos, dos no domésticos y cuatro peridomésticos. El análisis estadístico se basó en la generación de una matriz, para la determinación de diferencias se utilizó un análisis de devianza, utilizando el programa GLIM 3.77.

Resultados

Entre mayo y septiembre de 2011 y 2012, hubo heterogeneidad significativa en abundancia promedio de inmaduros por ovitrampa ($p < 2.2e-16$), con respecto a cada sitio, mes y año. Así como interacciones significativas ($p < 2.2e-16$) entre sitio: mes/sitio/año; mes/año y sitio/mes/año, con respecto a la abundancia. Las mayores abundancias de *Aedes aegypti*, se presentaron a nivel domiciliario; San Rafael (52.41) y Tlaquepaque (31.18), las cuales se redujeron a nivel peridoméstico, con respecto a la vivienda más cercana en el siguiente orden: Federalismo 23.10 Mt (1.59), Monterrey 26.56 Mt (1.37), la Estancia 31.68 Mt (0.73) y la Solidaridad 201.13 Mt (0). Durante 12 meses consecutivos la distribución en abundancia de inmaduros de este vector, fue mayor en mayo (30.98); diciembre, enero y febrero tuvieron presencia (0). En marzo se presentaron los primeros registros (4.73). La temperatura media mínima durante el periodo más caluroso mayo-septiembre, (17.7°C) fue la variable local con mayor devianza (0.0647 $p < 2e-16$).

Discusión

Se presenta el primer estudio en el Occidente de México que presenta la variación espacial y temporal de *Aedes aegypti*.

Palabras clave: Dengue, ecosistemas urbanos, ovitrampas ambientales, sitios domésticos inmaduros, sitios peridomésticos.

- a. Programa de Doctorado en Ecofisiología Vegetal y Recursos Genéticos, Centro Universitario de Ciencias Biológicas Agropecuarias (CUCBA) de la Benemérita Universidad de Guadalajara.
- b. Grupo Multidisciplinario para el Estudio Integral de las Enfermedades Metabólicas e Infecciosas en población Mexicana, Programa de Incorporación a la Investigación Temprana en Ciencias Biomédicas y Sociales.
- c. Profesor-Investigador, Departamento de Madera, Celulosa y Papel. Centro Universitario de Ciencias Exactas e Ingenierías de la Benemérita Universidad de Guadalajara.
- d. Profesor-Investigador, Departamento de Ecología, CUCBA, de la Benemérita Universidad de Guadalajara.
- e. Licenciatura en Biología, CUCBA, Benemérita Universidad de Guadalajara.
- f. Licenciatura de Médico Cirujano y Partero, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Benemérita Universidad de Guadalajara.
- g. Profesor-Investigador, Programa de Maestría en Salud Pública, Universidad de la Sierra Sur, Sistema de Universidades Estatales del Estado de Oaxaca (SUNEO).

Autor para correspondencia

Dr. en C. Sergio Alberto Ramírez García, Profesor Investigador Titular B, de la Universidad de la Sierra Sur. Sistema Nacional de Investigadores Nivel C, del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT). Calle Guillermo Rojas Mijangos S/N, Esq. Av. Universidad Col. Ciudad Universitaria, Miahuatlán de Porfirio Díaz, Oax., México C.P. 70800. Tel: 01 (951) 57 31 41 00. Contacto al correo electrónico: sergio7genetica@hotmail.com.

Spatial and temporal fluctuation observational study of *Aedes aegypti* in the metropolitan area of Guadalajara, Mexico

Abstract

Introduction.

One of the main emerging diseases in the Mexico is the Dengue fever, mosquito-borne genus *Aedes aegypti*. The most important challenges in the public health policies is knowing the biological and molecular bases of the disease; there is a support through ecological studies in the populations. The transmitter vector of the virus dengue may present spatial and temporal variations, this sort of studies are in Mexico. To estimate the spatial and temporal fluctuations of the *Aedes Aegypti*, during 2011 and 2012; within the metropolitan area in Guadalajara and considering the abiotic local variables such as abundance as a response variable and the locations, months, years, temperature, relative humidity, as well as rainfall.

Material y Methods.

A descriptive observational study. 8 Locations were sampled with immature *Aedes aegypti*, through the method of ovitraps which were distributed in 4 municipalities of Guadalajara. From 5 of these places (San Rafael, Agua Azul, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Federalismo and Monterrey), the first one is considered domestic (adjacent to the address), the second and third considered non domestic, but with the variable presence and transit of people; the last two considered per domestic (distant from the nearest house, Federalismo 22.1 m. and Monterrey 26.56 m. All of them located in Guadalajara. Also, the municipality of Tonalá (Peridomestic 201.13 m.) and La Estancia in the municipality of Zapopan (31.68 m) The results were validated by the statistical tests with the program GLIM 3.77.

Results.

. Between May and September of 2011 and 2012, there were significant heterogeneity in average abundance of immature by ovitrap ($p < 2.2e-16$) regarding the location, month and year. As well as significant interactions ($p < 2.2e-16$) amongst location: month/location/year; month/year and location/month/year, in matters of abundance. The highest amounts of *Aedes aegypti* abundance, were shown in housings: San Rafael (52.41) and Tlaquepaque (31.18), in which abundance was reduced at peridomestic level from the nearest housing as follows: Federalismo 23.10 m (1.59), Monterrey 26.56 m. (1.37), La Estancia 31.68 m. (0.73) and La Solidaridad 201.13 m. (0). During the 12 consecutive months the distribution in abundance of immature in the vector was highest in May (30.98); December, January and February had (0) presence. In March there were the first records (4.73). The mean temperature during the hottest period (May-September, 17.7°C) was the local variable with greater deviation ($0.0647 p < 2e-16$).

Discussion.

This is the first western study in Mexico presenting the Spatial and temporal variation of *Aedes aegypti*.

Key Words: Dengue, environmental ovitraps, immature domestic locations, peridomestic sites, urban ecosystems.

Glosario y abreviaciones

Biocenosis: Conjunto de organismos de todas las especies que coexisten en un espacio definido llamado biotopo, que ofrece las condiciones ambientales necesarias para su supervivencia.

Biotopo: Área de condiciones ambientales uniformes que provee espacio vital a un conjunto de flora y fauna.

Doméstico: Referente a casa o domicilio.

Ovitrapa: Son trampas sencillas utilizadas en las aéreas urbanas para la vigilancia de moscos, basados en las necesidades de hembras grávidas de los mosquitos de procurar sitios con agua para desovar y colocarse sus huevos.

Peridoméstico: Cercano a los domicilios o casas, alrededor de las casas o domicilios, circundante a los domicilios.

Variable abiótica: Variable factor que no tiene vida, inanimado, puede ser físico, químico, que no forma parte o no es producto de los seres vivos como los factores inertes: climático, geológico o geográfico.

Vector: Es un mecanismo, generalmente un ser vivo, que transmite un agente infeccioso desde los individuos afectados a otros que aún no portan este, por ejemplo los mosquitos.

ZMG: Zona metropolitana de Guadalajara, Jalisco, México.

Introducción

El dengue es la enfermedad viral más importante a nivel mundial en términos de morbilidad, mortalidad y afectación económica,¹⁻³ la cual es transmitida por mosquitos, de manera particular por *Aedes aegypti*.⁴⁻⁵ En América Latina se ha producido un incremento progresivo de casos de dengue durante las tres últimas décadas.⁶ La OMS coloca a México en el quinto lugar de incidencia.⁷ En México, *Ae aegypti*, reingresó a finales de los años setenta, extendiéndose por todo el país.⁸ En 1947, la Oficina Sanitaria Panamericana tomó a su cargo las campañas de erradicación de

Ae. aegypti en las Américas. En diciembre de 1963, 17 países y territorios del continente americano certificaron su erradicación, sin embargo en la década de 1970 el apoyo a los planes de vigilancia y control disminuyó de modo que hacia finales de la misma, numerosos países habían sido recolonizados por *Ae. aegypti*.⁹

Asimismo en octubre de 2007, los países de las Américas representados en la 27 conferencia sanitaria panamericana, alertan sobre la presencia de factores condicionantes de la transmisión como: la pobreza, crecimiento y hacinamiento poblacional y urbanización no controlada ni planificada,^{1,10-12} factores o aspectos que se presentan en diversas ciudades, entendiendo estas como parte integrante de un ecosistema, es decir el ecosistema urbano.¹³

Ae. aegypti, se caracteriza por una alta plasticidad ecológica al utilizar como criaderos una amplia gama de recipientes artificiales,¹⁴ así como diversos sitios naturales.¹⁵⁻¹⁶ Es un mosquito asociado al ámbito urbano vinculado en forma estrecha con la vivienda, puede desplazarse y vivir en el peridomicilio.¹⁷⁻¹⁹

La variabilidad de algunos factores abióticos, así como las particularidades de cada localidad determinan el periodo de vida e influyen en la variabilidad biológica de *Ae. aegypti*. La Norma Oficial Mexicana NOM-032-SSA2-2002, para la vigilancia epidemiológica, prevención y control de enfermedades transmitidas por vector, reconoce la necesidad de efectuar investigación esencial, con particular atención en factores de riesgo.²⁰⁻²⁵

Por su parte la Zona Metropolitana de Guadalajara Jalisco (ZMG), no se encuentra exenta de los contrastes que existen en el resto del país y así como existen áreas de pleno confort, también se encuentran otros en los que impera la desigualdad y la pobreza.²⁶ El presente trabajo tiene como objetivo; estimar las fluctuaciones espacio temporal de *Ae. aegypti*, durante 2011 y 2012; en un contexto urbano como lo es, la ZMG; considerando algunas variables locales de carácter abiótico.

Materiales y métodos

Se trata de un trabajo observacional descriptivo ambispectivo, realizado en la ZMG, la cual se ubica en el centro del estado de Jalisco; a 20°46'00" latitud norte, y 20°32'08" latitud sur; a una altitud promedio de 1,540 msnm. Comprende áreas de los municipios de Guadalajara, Tlaquepaque, Tonalá y Zapopan, así como sus Cabeceras Municipales.²⁷ Otros municipios como: Tlajomulco de Zúñiga, El Salto, Juanacatlán, Ixtlahuacán de los Membrillos, comparten en conjunto con los ya citados una constante conurbación.

La Zona Metropolitana de Guadalajara tiene 4.434.878 habitantes y se estima que en el año, 2013, ascendió a 4.641.511 distribuidos en los ocho municipios ya señalados, es decir en una superficie de 2.734 km², esta cantidad arroja una densidad poblacional de 1,622 habitantes por km², siendo Guadalajara el municipio más poblado con cerca de 1.5 millones.²⁶

Este trabajo abarcó el periodo comprendido entre mayo de 2011 a octubre de 2012, dividiendo dicho periodo para su mejor análisis en uno que comprendió de mayo a septiembre

de 2011 y 2012; lo anterior por presentar las temperaturas y precipitaciones más altas del año. Otro que abarcó de forma consecutiva de septiembre de 2011 hasta agosto de 2012. Comprendiendo muestreos de inmaduros de *Ae. aegypti* (huevos, larvas y pupas), debido a su utilidad cuando se trata de pronosticar el tamaño potencial de poblaciones de mosquitos, aún cuando la densidad de la población sea baja.²⁷ Para el muestreo se utilizaron 16 ovitrampas formando un polígono y distribuidas en pares en 8 sitios (Figura 1), considerados áreas verdes (Reglamento de Parques, Jardines, y Recursos Forestales para el Municipio de Guadalajara, 2001), cinco de estos sitios (San Rafael, Agua azul, CUCS, Federalismo y Monterrey), el primero considerado doméstico (adjunto al domicilio), el segundo y tercero considerados no domésticos, es decir; no viviendas, pero con flujo y presencia variable de personas; y dos más considerados peridomésticos (alejados de viviendas en este caso Federalismo 23.10 Mt, Monterrey 26.56 Mt), localizados todos en el municipio de Guadalajara. Así también se consideraron 3 sitios más, localizados uno en el municipio de Tlaquepaque (doméstico), La Solidaridad en el municipio de Tonalá (peridoméstico 201.13 Mt) y la Estancia en el municipio de Zapopan (peridoméstico 31.68 Mt). Los sitios fueron seleccionados al azar. No se consideraron aspectos de carácter sociocultural ni socioeconómico, únicamente la fluctuación espacio temporal a partir de abundancia de inmaduros de este vector, considerando como variables locales abióticas a la temperatura, la humedad relativa, la precipitación pluvial, así como los sitios, meses y años; asimismo la variable biótica considerada, fue la conducta de dispersión del vector, durante 2011 y 2012. Dichos muestreos se realizaron con una frecuencia de dos a cuatro veces por mes, por sitio. Colocando cada par de ovitrampas de manera adjunta y alejada de las viviendas, registrando la distancia mediante el uso de un distanciómetro (Disto-D5 by Leica Geosystems®).

Las ovitrampas consistieron en frascos de plástico

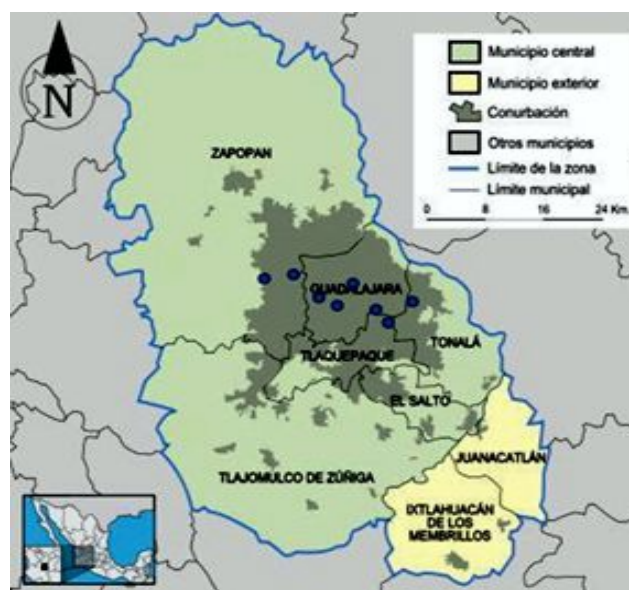


Figura 1. Sitios de Muestreo (Ubicación geográfica de la Zona Metropolitana de Guadalajara. Fuente: modificada de; SEMARNAP/SS/GEJ 1997).

transparentes y no transparentes (11 cm de diámetro x 14 cm de alto), donde en el interior de cada ovitrampa se colocó un abate lengua de madera (13 cm de largo, 2 cm de ancho y 0,1 cm de espesor), dispuesto verticalmente junto a la pared del recipiente y sujeto con un clip, con la finalidad que sea el área de oviposición. A cada ovitrampa se le colocaron 250 ml de agua de garrafón al momento de ser colocadas en el sitio de muestreo.²⁸

El reemplazo de las ovitrampas por otras nuevas, se realizó en cada visita al sitio con la frecuencia mencionada, controlando la presencia y niveles de agua en campo para efectos positivos principalmente de oviposición, eclosión de huevos y formación de pupas. La variable evaluada fue la abundancia de inmaduros.

Revisión y análisis de inmaduros

Todo el material colectado en el reemplazo (ovitrampas) fue tapado y llevado al laboratorio de Entomología del Instituto de Madera Celulosa y Papel de la Universidad de Guadalajara, en donde se procedió mediante el uso de estereomicroscopio; Zeiss®, Stemi modelo DV429, a la identificación y respectivo conteo de huevos de *Ae. Aegypti*, de cada abate lengua por ovitrampa, a partir de características morfológicas. Mediante el uso de las claves, propuestas por Ibáñez-Bernal y Martínez-Campos,³⁰ se procedió a la identificación y conteo de larvas del IV estadio. Asimismo, las pupas fueron contabilizadas en el total y consideradas como de *Ae. aegypti* en función de la especie predominante en cada ovitrampa. Previo a inducir la eclosión de los huevos con el propósito de corroborar que correspondieran a *Ae. Aegypti*, éstos fueron retirados con un pincel del abate lengua de cada ovitrampa y colocados por 48 h, en papel de filtro húmedo.

Tabla 1. Abundancia y distribución promedio de inmaduros de *Ae. aegypti*

Zona geográfica	Abundancia y distribución promedio de inmaduros	Características del sitio	Diferencias/igualdades p< 0.001 ***
San Rafael	52.41	Doméstico	A
Tlaquepaque	31.18	Doméstico	B
Agua Azul	3.89	No-doméstico	C
CUCS	1.71	No-doméstico	D
Federalismo	1.59	No-doméstico	D
Monterrey	1.37	Peridoméstico	D
Estancia	0.73	Peridoméstico	D
Solidaridad	0	Peridoméstico	-

Abundancia y distribución promedio de inmaduros de *Ae. aegypti*, durante doce meses entre 2011 y 2012, en 8 sitios de muestreo distribuidos en 4 municipios que conforman parte del ZMG. Diferencias/igualdades =letras diferentes/ mismas letras, Promedios por ovitrampa. CUCS. Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara.

Tabla 2. Abundancia y distribución promedio durante el periodo 2011 y 2012 de inmaduros de *Ae. aegypti*

Mes	Abundancia promedio de inmaduros	Diferencias/Igualdades P< 0.001 ***
Mayo	30.98	A
Septiembre	16.18	B
Abril	15.37	B
Julio	14.94	B
Junio	13.57	C
Noviembre	12.4	CD
Octubre	8.84	D
Agosto	8.34	D
Marzo	4.73	E

Eliminado el mes de Diciembre, Enero y Febrero por nula abundancia. Diferencias/igualdades =letras diferentes/ mismas letras, Promedios por ovitrampa.

Luego, los huevos se sumergieron en agua de garrafón para inducir su eclosión bajo condiciones controladas de temperatura y humedad mediante una (cámara de cría) y las posteriores larvas fueron criadas en recipientes de plástico de 1000 ml con agua de garrafón, la cual se dejó reposar de 2-3 días en recipiente abierto previo a su uso, hasta alcanzar el IV estadio.²⁸

Análisis estadístico

El análisis estadístico se basó en la generación de una matriz, a partir de los valores de abundancia absoluta de inmaduros, y las probables fuentes de variación (mes, año, localidad, así como: temperatura, y precipitación pluvial) estas últimas registradas durante 2011 y 2012 en la estación climatológica del instituto de Astronomía y Meteorología de la Universidad de Guadalajara (IAM), la cual está localizada dentro del AMG. Para determinar si existían diferencias significativas entre las variables se realizó un análisis de devianza, considerado análogo al análisis de varianza utilizando una función de ligamiento logit que considera una distribución del error tipo Poisson con el programa estadístico GLIM 3.77®. Los modelos lineales fueron valorados por los coeficientes de determinación (r^2), estimados mediante la ecuación siguiente: $r^2 = \text{devianza total} - \text{devianza residual} / \text{devianza total}$. Donde la "devianza" o medida de bondad de ajuste del modelo a los datos, fue una función de X^2 , mediante el programa GLIM 3.77®.²⁹⁻³²

Resultados

La variable abundancia en relación al carácter de sitio revela mayor cantidad de mosquitos en los sitios domésticos y de alto flujo de personas, correspondientes a San Rafael y Tlaquepaque con un nivel de significancia de $p < 0.0001$

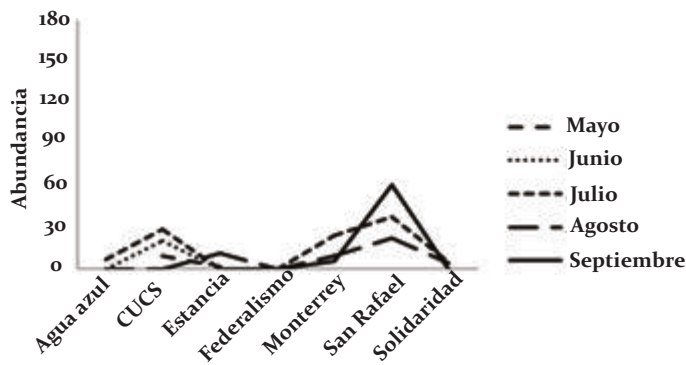


Figura 2. Abundancia y distribución promedio de inmaduros en 2011, considerando el periodo más cálido de mayo a septiembre en siete sitios, descartando Tlaquepaque por inconsistencias en el muestreo.

(Tabla 1). Al analizar los promedios por ovitrampa. Se encontraron diferencias importantes de mayo a noviembre con un nivel de significancia de $p < 0.0001$ (Tabla 2). El mes con la mayor abundancia fue mayo. En 2011 las mayores abundancias se presentaron en los meses de septiembre y julio, en sitios considerados domésticos y de alto flujo de personas (Figura 2). Durante el 2012, las mayores abundancias se presentaron en los meses de mayo y septiembre, en sitios domésticos y de alto flujo de personas (Figura 3). Al Interpretar las diferencias con respecto a la abundancia de y entre variables, durante mismo periodo mayo a septiembre, mediante un modelo lineal generalizado con una distribución Poisson; hubo diferencias significativas con respecto a la abundancia de sitios, meses y años, asimismo interacciones entre las mismas variables (Tabla 3). Entre mayo y septiembre de 2011 y 2012, hubo heterogeneidad significativa en abundancia promedio de inmaduros por ovitrampa ($p < 2.2e-16$), con respecto a cada sitio, mes y año. Así como interacciones significativas ($p < 2.2e-16$) entre sitio: mes/sitio/año; mes/año y sitio/mes/año, con respecto a la abundancia. Las mayores abundancias de *Ae. aegypti*, se presentaron a nivel domiciliario; San Rafael (52.41) y Tlaquepaque (31.18), las cuales se redujeron a nivel peridoméstico, con respecto a la vivienda más cercana en el siguiente orden: Federalismo 23.10 Mt (1.59), Monterrey 26.56 Mt (1.37), la Estancia 31.68 Mt (0.73) y la Solidaridad 201.13 Mt (0). Durante 12 meses consecutivos la distribución en abundancia de inmaduros de

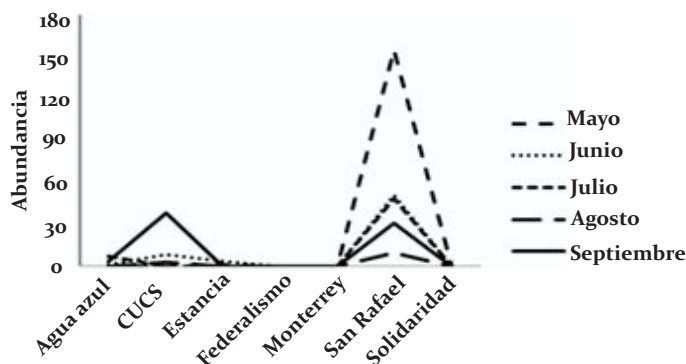


Figura 3. Abundancia y distribución promedio de inmaduros en 2012, considerando el periodo más cálido de mayo a septiembre en siete sitios, descartando Tlaquepaque por inconsistencias en el muestreo.

Tabla 3. Diferencias e interacciones con respecto a la abundancia de y entre variables

Variable	Df	Devianza	Resid	Df Resid	Dev P(> Chi)
Sitio	6	7013.5	299	7762	< 2.2e-16 ***
Mes	4	792.6	295	6969.5	< 2.2e-16 ***
Año	1	47.6	294	6921.8	5.202e-12 ***
Sitio:mes	24	1654.6	270	5267.3	< 2.2e-16 ***
Sitio:año	6	3871	264	4880.2	< 2.2e-16 ***
Mes:año	4	133.2	260	4747	< 2.2e-16 ***
Sitio:mes:año	18	155.8	242	4591.2	< 2.2e-16 ***

Resultados obtenidos corresponden al periodo 2011 y 2012 en los meses de mayo a septiembre.

este vector, fue mayor en mayo (30.98); diciembre, enero y febrero tuvieron presencia (0). En marzo se presentaron los primeros registros (4.73). La temperatura media mínima durante el periodo más caluroso mayo-septiembre, (17.7°C) fue la variable local con mayor devianza (0.0647 $p < 2e-16$). Al analizar los factores abióticos la temperatura mínima explica el mayor porcentaje de la varianza total $p < 2e-16$ (Tabla 4). En general existen diferencias significativamente estadísticas entre localidad y mes $p < 0.05$ (Tabla 5).

Discusión

El presente estudio muestra la heterogeneidad significativa en abundancias de inmaduros de *Ae. aegypti*, con respecto a cada sitio de muestreo, meses y el periodo que comprendió parte de 2011 y 2012 en algunos municipios de la ZMG, incluyendo el más densamente poblado (Guadalajara), como se ha reportado para la ciudad de Buenos Aires, por Carbajo y cols.,³³ donde la actividad de oviposición de *Ae. aegypti*, mostró patrones de distribución heterogéneos en el tiempo y el espacio. Previamente Barrera en el 2000,³⁴ obtuvieron que en un periodo de tres años se presente una estabilidad interanual en el vector, así como una homogeneidad

Tabla 4. Efecto sobre la abundancia de las variables abióticas, mediante análisis de devianza

Variables	Devianza	P
Tmax	0.0378	<2e-16 ***
Tmin	0.0647	<2e-16 ***
PP	0.0049	<2e-16 ***

Tmax= Temperatura Máxima. Tmin=Temperatura mínima. PP=Precipitación pluvial. La temperatura media máxima entre mayo-septiembre de 2011 y 2012 en el área metropolitana de Guadalajara fue de 29.6 grados centígrados. La temperatura media mínima entre mayo-septiembre de 2011 y 2012 fue de 17.7 grados centígrados. La precipitación pluvial media acumulada entre mayo-septiembre de 2011 y 2012 fue de 130.57 mm.

Tabla 5. Diferencias entre localidad y mes en el periodo 2011 y 2012

Variable	Df	Desviación	Resid	Df Resid	Dev P(> Chi)
Localidad	6	8099.5	16	8472.9	< 2.2e-16 ***
Mes	8	803.9	256	7669.1	< 2.2e-16 ***

interanual en el patrón espacial de dengue respectivamente, lo que permitiría en un momento dado particularmente en el primero de los casos, estimar el patrón de distribución anual del vector, característico de la ciudad. En este aspecto nuestros resultados son discordantes, y esto se puede explicar debido a la heterogeneidad interanual presentada. En futuros estudios se deberá ampliar los periodos de muestreo para obtener patrones de distribución del vector, a partir de posibles distribuciones homogéneas. Las interacciones significativas obtenidas en nuestros resultados entre: sitio/mes, sitio/año, mes/año y sitio/mes/año, con respecto a la abundancia, muestras frecuencias similares a las reportadas por Tinker y Olano, Jacob, Leishnam,³⁵⁻³⁷ mostrando en los centros urbanos una variedad de factores como tamaño de la población, áreas ecológicas, áreas culturales, tipos de viviendas, niveles socioeconómicos, así como diversos microclimas, cuyas interacciones influyen positiva o negativamente, sobre la ecología y biología de mosquitos.

Al preguntarnos, si la ciudad puede considerarse un auténtico ecosistema;³⁸ refiere que un sistema, es un conjunto de elementos que interactúan entre sí, de igual modo un ecosistema es un sistema en el que parte de esos elementos son organismos (biocenosis) ocupantes de un biotopo, están sometidos a la acción de una serie de factores de carácter abiótico. Con respecto a ello la ciudad cumple con los requisitos para ser considerada un ecosistema, nuestros resultados demuestran que no obstante, la plasticidad ecológica de *Ae. aegypti*, este vector en los diversos ecosistemas urbanos de la ZMG, durante el periodo de estudio, continua vinculado estrechamente con el ambiente domiciliario, ya que las mayores abundancias se presentaron a nivel doméstico; las cuales se redujeron a nivel peridoméstico; es decir con respecto a la vivienda más cercana. Lo anterior concuerda con lo reportado por Troyes y cols.,³⁹ quienes refieren que *Ae. aegypti*, es un mosquito domiciliario y urbano. Por su parte Sánchez y cols.,⁴⁰ señalan la conveniencia de medidas de intervención en comunidades a nivel doméstico y peridoméstico, las cuales deberán argumentarse a partir de hábitos de vida de *Ae. aegypti*. En relación a hábitos de vida de este vector, nuestro resultados aportan información sobre dispersión desde un ambiente doméstico a un peridoméstico, destacándose una disminución gradual y nula presencia de inmaduros a una distancia de 201.13 m a la vivienda más cercana. Lo anterior coincide también con Sánchez y cols.,⁴⁰ sobre el radio de vuelo de *Ae. aegypti*; el cual por lo general no es mayor de 100 m, aunque en condiciones de necesidad se estima puede alcanzar hasta 1 Km.

Si se toma en cuenta las mayores abundancias de

inmaduros encontradas a nivel doméstico en el presente estudio, será conveniente tener información local sobre densidades poblacionales estratificadas y tasas de prevalencia de dengue; lo anterior para que nos permitiría contrastar los resultados con los encontrados por Barrera y cols.,³⁹ quienes encontraron relaciones directas entre el número de habitantes y tasas de prevalencia de dengue, así como entre la densidad poblacional y la densidad de dengue, lo cual no fue parte de los objetivos del presente trabajo.

Finalmente los resultados reportados del presente trabajo en marzo, presentaron los primeros registros de inmaduros (4.73), coincidiendo con lo que reporta Carbajo y cols.,³³ en la ciudad de Buenos Aires, donde la actividad de oviposición de *Ae. aegypti* inicia en octubre, es decir en ambos casos en primavera. Mayo fue el mes que presentó la mayor abundancia (30.98) caracterizado por una temperatura media máxima de (33.2 °C), lo anterior similar a lo descrito previamente por con Barrera y cols. en Venezuela,³⁹ donde la actividad máxima del mosquito *Ae. aegypti*, fue durante las épocas secas, cuando normalmente la evaporación excede a la precipitación.

En el presente reporte diciembre, enero y febrero (nuestro invierno) fueron meses con una temperatura media mínima de 11.7°C, hubo presencia cero. Dichos resultados muestran similitudes a los resultados reportados por Carbajo en Buenos Aires,³³ donde no se detectó actividad en su invierno; es decir a partir del 21 de junio. Por lo que nuestros resultados señalan que la temperatura media mínima durante el periodo más caluroso mayo-septiembre (17.7°C) fue la variable local con mayor devianza (0.0647 $p < 2e-16$), a diferencia de las demás variables evaluadas.

Es importante resaltar que en la patogénesis del dengue existen nuevas fronteras, el presente estudio solo describe la ecología de poblaciones y la salud pública, lo cual está estrechamente relacionado con las diferencias epidemiológicas de la infección por virus del dengue, sin embargo se debe analizar los mecanismos de la patogénesis del virus del dengue, como la endocitosis mediada por las clatras, y la influencia en los niveles de LDL, y su relación con la actividad de la 3-metil-hidroxi-glutaril coA reductasa en la práctica clínica.⁴¹⁻⁴³

Conclusión

Se demostró la plasticidad ecológica de *Ae. aegypti*, en una parte del ecosistema urbano de la ZMG. No se registraron cambios en la biología del vector, ya que su comportamiento se encuentra más estrechamente vinculado con el ambiente doméstico, que con el peridoméstico. Nuestros resultados nos permitirán contar con información local sobre la distribución del vector del dengue en espacio y tiempo; lo cual coadyuvará a implementar mejores medidas preventivas y de control dentro de la ZMG. Sin embargo se sugiere mayor investigación que contemple variables económicas, sociales, culturales, urbanística y micro-climáticas y sus posibles correlaciones con bioecología del vector. Es importante aclarar que con frecuencia los registros procedentes de las observaciones meteorológicas convencionales, no son suficientes para el estudio del clima urbano, ya que, su

representación suele cubrir una escala espacial diferente, lo que impone la necesidad de observar directamente a los elementos climáticos, de forma directa como parte de la plasticidad ecológica de *Ae. aegypti*.

Declaración de intereses y agradecimientos

Los autores del presente trabajo declaramos que no existe conflicto de intereses y que el presente fue parte de un proyecto de tesis del Doctorado en Ecofisiología Vegetal y Recursos Genéticos, del CUCBA de la Benemérita Universidad de Guadalajara.

Se agradece a Luz María Valencia Chávez, por su apoyo así como el financiamiento para la realización de este trabajo, miembro honorario del Grupo Multidisciplinario para el Estudio Integral de las Enfermedades Metabólicas e Infecciosas en Población Mexicana.

Referencias bibliográficas

- Mora C, Jiménez VA, Treviño AF, Maritza S. Distribución geoespacial y detección del virus del dengue en mosquitos *Aedes (Stegomyia) aegypti* de Ciudad Juárez, Chihuahua, México. *Salud Pública de México* 2010; 52(2): 127-133.
- Guzmán MG, Kouri G. Dengue diagnosis, advances and challenges. *Int J Infect Dis* 2004; 8: 69-80.
- Kindhauser MK. Dengue y fiebre hemorrágica dengue. En: Defensa Global ante la amenaza de Enfermedades Infecciosas. Organización Mundial de la Salud (Eds), Ginebra, 2003, pp140-3.
- García C, García L. Abundancia y distribución de *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). *Rev Biol Trop* 2011; 59(4): 1609-1619.
- OPS. Number of reported cases of dengue and dengue hemorrhagic fever (DHF), region of the Americas (by country and subregion). En línea: <http://www.paho.org/english/hcp/hctvbd//dengue-cases-2002> [Revisado 2013 nov 26]
- Kouri G. El dengue, un problema creciente de salud en las Américas. *Rev Panam Salud Pública* 2006; 19(3): 143-5.
- Ramírez ZM, Velasco MH, Ramos C, Peñuelas JE, Maradiaga CM, Murillo LJ, et al. Caracterización clínica y epidemiológica de los casos de dengue: experiencia del Hospital General de Culiacán, Sinaloa, México. *Rev Panam Salud Pública* 2009; 25: 16-23.
- Cenavece. Programa de acción específico 2007-2012 dengue. [En línea] <http://www.cenave.gob.mx/progaccion/dengue.pdf> . [Revisado: junio 2013].
- Kerr JA, Camargo SD, Abedi ZH. Erradicación de *Aedes aegypti* en Latinoamérica. *J Am Mosq Control Assoc* 1964; 24: 276-82.
- Prevenición y Control del Dengue en las Américas. En: Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (Eds). Memorias 27.a Conferencia Sanitaria Panamericana Sesión del Comité Regional Resolución CSP27.R15. Washington, D.C., 2007, pp 59.A.
- Gubler DJ. Dengue and dengue hemorrhagic fever: its history and resurgence as a global public health problem. En: Gubler DJ, Kuno G (Eds). Dengue and dengue hemorrhagic fever. New York: *Cab International*; 1997. pp. 1-22.
- Cruz PC, Sebrango CR, Cristo HM, Pina C, Marquetti M del C, Sánchez LV. Comportamiento estacional y temporal de *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) en Sancti Spiritus, 1999-2007. *Rev Cubana Med Trop* 2010; 62(1): 5-10.
- Amaya CA. El Ecosistema Urbano: Simbiosis Espacial entre lo Natural y lo Artificial. *Rev For Lat* 2005; 1-16.
- Marquetti M del C, Bisset J, Suárez S, Pérez O, Leyva M. Bebederos de animales: depósitos a tener en cuenta por el Programa de Control de *Aedes aegypti* en áreas urbanas de Ciudad de La Habana, Cuba. *Rev Cubana Med Trop* 2006; 58(1): 40-43.
- Hoyos RA, Rodríguez PA. Actualización en aspectos epidemiológicos y clínicos del dengue. *Revista Cubana de Salud Pública* 2010; 36(1): 149-164.
- Cunha SP, Carreira JR, Lima M, Duarte JR, de Barros CV, L da Silva J, et al. Presença de *Aedes aegypti* em Bromeliaceae e depósitos com plantas no Município do Rio de Janeiro, RJ. *Rev Saúde Pública* 2002; 36(2): 244-245.
- Marquetti M del C, Bisset J, Leyva M, García A, Rodríguez M. Comportamiento estacional y temporal de *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus* en La Habana, Cuba. *Rev Cubana Med Trop* 2008; 60(1): 62-67.
- Pozo E, Neyra C, Vilchez ME, Méndez M. Factores asociados a la infestación intradomiciliar por *Aedes aegypti* en el distrito de Tambogrande, Piura 2004. *Rev Perú Med Exp Salud Pública* 2007; 24(2): 144-151.
- Sánchez CR, Torres ZR, Segovia SF, Reyes VF, Alvarado MM, Fernández SI (2010). Localización De Criaderos No-Residenciales De *Aedes Aegypti* Y Su Asociación Con Casos De Dengue En La Zona Metropolitana De Monterrey, Nuevo León, México. *Revista Salud Pública y Nutrición*, 2011; 11(1).
- Marquetti MC, Carús F, Aguilera L, Navarro A. Influencia de factores abióticos sobre la incidencia de *Aedes aegypti* en el Municipio 10 de Octubre, 1982-1992. *Rev Cub Med Trop*. 1995; 47(2): 131-35.
- Calosi P, Bilton DT, Spicer JI. Thermal tolerance, acclimatory capacity and vulnerability to global climate change. *Biol Lett* 2008; 4(1): 99-102.
- Schoof HF. Mating, Resting Habits and Dispersal of *Aedes aegypti*. *Bull Wild Hlth Org* 1967; 36: 600-601.
- Rodhain F, Rosen L. Mosquito vectors and dengue virus-vector relationships. En: Gubler DJ, Kuno G (Eds). Dengue and dengue hemorrhagic fever, Cambridge. 1997. Ed. University Press; pp. 45-61.
- Bergerot B, Merckx T, Van Dyck H, Baguette M. Habitat fragmentation impacts mobility in a common and widespread woodland butterfly: do sexes respond differently?. *BMC ecology* 2012; 12(1): 5.
- NOM-032-SSA2-2002. Norma Oficial Mexicana para la vigilancia epidemiológica, prevención y control de enfermedades transmitidas por vector. 2002. Ed. SSA. México.
- Instituto Nacional de Estadística Geografía e informática (INEGI). Disponible en: <http://cuentame.inegi.org.mx/monografias/informacion/jal/territorio/clima.aspx>. Instituto Nacional de Estadística y Geografía, 2010 (INEGI).
- Laurence B. Mosquito ecology: field sampling methods MW Service. 2nd ed. 1993. Essex: Elsevier Science Publishers.
- Stein M, Griselda IO, Walter RA, Willener JA. Fluctuación estacional de *Aedes aegypti* en Chaco, Argentina. *Rev Saude Pública* 2005; 39(4): 559-564.
- Vezzani D, Velázquez SM, Schweigmann N. Seasonal pattern of abundance of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) in Buenos Aires city, Argentina. *Mem Inst Oswaldo* 2004; 99(4): 351-356.
- Ibáñez BS, Martínez CC. Clave para la identificación de larvas de mosquitos comunes en las áreas urbanas y suburbanas de la República Mexicana. *Folia Entomologica Mexicana* 1994; 92: 43-73.
- Crawley M J. GLIM for Ecologists. 1993. Blackwell Scientific Publications. Oxford.
- Royal Statistical Society. 1985. GLIM 3.77. Royal Statistical Society. London, England
- Carbajo E, Gómez S, Curto S. Variación espacio-temporal del riesgo de transmisión de dengue en la Ciudad de Buenos Aires. *Medicina (B. Aires)* 2004; 64(3): 231-234.
- Barrera R, Delgado N, Jiménez M. Estratificación de una ciudad hiperendémica en dengue hemorrágico. *Pan Am J Public Health* 2000; 8(4): 225-233.
- Tinker ME; Olano VA. Ecología del *Aedes aegypti* en un pueblo de Colombia, Sur América / *Aedes aegypti's ecology in a little town in Colombia, South America. Biomédica (Bogotá)* 1993; 13(1): 5-14
- Jacob B G, Regens JL, Mbogo CM. Occurrence and distribution of *Anopheles* (Diptera: Culicidae) larval habitats on land cover change sites in urban Kisumu and urban Malindi, Kenya. *J Med Entomol* 2003; 40(6): 777-84
- Leishnam PT, Lester PJ, Slaney DP. Anthropogenic Landscape change and vectors in New Zealand: effects of shade and nutrient level on mosquito productivity. *Eco-Health* 2004; 1: 306-316.
- Melic A. Entomología urbana. *Bol SEA* 1997; 20: 293-300.
- Troyes L, Villegas BZ, Troyes RM. Expansión del *Aedes aegypti* a localidades rurales de Cajamarca. *Rev Perú Med Exp. Salud Pública* 2006; 23(3): 163-167.
- de La Guardia S, Mederos JL, Cepero RI, Hidalgo MC, Valdés GL. Organización y acciones contra el *Aedes aegypti* en una comunidad. *Rev Cub Med Mil* 2003; 32(4).
- Soto-Acosta R, Mosso C, Cervantes-Salazar M, Puerta-Guardo H, Medina F, Favari L, et al. The increase in cholesterol levels at early stages after dengue virus infection correlates with an augment in LDL particle uptake and HMG-CoA reductase activity. *Virology* 2013; 442(2): 132-47.
- Puerta-Guardo H, Mosso C, Medina F, Liprandi F, Ludert JE, del Angel RM. Antibody-dependent enhancement of dengue virus infection in U937 cells requires cholesterol-rich membrane microdomains. *J Gen Virol* 2010; 91(Pt 2): 394-403.
- Mosso C, Galván-Mendoza IJ, Ludert JE, del Angel RM. Endocytic pathway followed by dengue virus to infect the mosquito cell line C6/36 HT. *Virology* 378: 193-199. 2008.

Fas (CD95) su determinación y densidad de expresión en muestras de glioblastoma multiforme de pacientes del occidente de México

Guevara-Barraza Mario Gabriel, Domínguez-Rodríguez Jorge Ramiro, Ramos-Huizar Nancy Paulina y Bravo-Cuellar Alejandro

Autor para correspondencia

Alejandro Bravo Cuellar, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, IMSS, Sierra Mojada 800, Col. Independencia, Guadalajara, Jal. México. Tel 36170060 Ext. 31924
Contacto al correo electrónico: abravoc@prodigy.net.mx.

Palabras clave: Fas (CD95), Glioblastoma Multiforme.

Keywords: Fas (CD95), Glioblastoma Multiforme.



Fas (CD95) su determinación y densidad de expresión en muestras de glioblastoma multiforme de pacientes del occidente de México

Guevara-Barraza MG^{a,c}, Domínguez-Rodríguez JR^{a,d}, Ramos-Huizar NP^b, Bravo-Cuellar A^{a,e}

Resumen

Introducción

El Glioblastoma multiforme es el tumor maligno más frecuente del sistema nervioso central, representa del 12 al 15 % de las neoplasias malignas intracraneales, sólo el 10% de los pacientes sobrevive a los dos años del inicio del tratamiento. Uno de los mecanismos que participa en la apoptosis y pudiese ser un blanco terapéutico, es el Fas (CD95) y su ligando. Por esa razón, se estudió la presencia de Fas en muestras de pacientes de la Unidad Médica de Alta Especialidad del Centro Médico Nacional de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social en Guadalajara, Jalisco, México.

Material y Métodos

Se realizó un estudio de tipo retrospectivo, descriptivo, que incluyó 20 muestras de bloques de tejido fijado en formaldehído e incluidos en parafina de glioblastoma multiforme, que corresponden al 100 % de los casos de dos años. Se determinó Fas mediante inmuno-histoquímica, así mismo, mediante análisis de imágenes se determinó su densidad (porcentaje del área en que se expresa).

Resultados

Fueron 12 muestras de pacientes masculinos y 8 femeninos con un rango de edad de 38 a 78 años, media de 56.4 años. La localización tumoral en 10 pacientes fue frontal, en 9 fue temporal y en un solo paciente en los núcleos de la base. El 90% (n = 18) de las muestras fueron positivas para Fas, su presencia fue más importante en el rango de edad de 50 a 59 años sin importar su localización, la densidad de expresión de Fas fue de 0 a 54.5 % con una media de $26.1 \pm 15.4\%$.

Discusión

Se confirma la expresión de Fas en glioblastoma multiforme, sin embargo el hecho de que no fuera positivo en 2 pacientes y el amplio rango de porcentaje del área en que se expresa, podrían limitar su utilización como nueva estrategia terapéutica.

Palabras clave: Fas (CD95), Glioblastoma Multiforme.

a División de Inmunología, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, IMSS, Guadalajara, MX.

b UMF53, IMSS, Guadalajara, Jal. MX.

c Programa de Maestría en Ciencias Biomédicas, Centro Universitario de Ciencias de la Salud CUCS, Universidad de Guadalajara.

d Departamento de Farmacobiología, Centro Universitario de Ciencias Exactas e Ingenierías, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, MX.

e Centro Universitario de los Altos, Universidad de Guadalajara, Tapatitlán de Morelos, MX.

Autor para correspondencia

Alejandro Bravo Cuellar, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, IMSS, Sierra Mojada 800, Col. Independencia, Guadalajara, Jal. México. Tel 36170060 Ext. 31924
Contacto al correo electrónico: abravoc@prodigy.net.mx.

Determination and expression density of Fas (CD95) in Glioblastoma Multiforme samples from western Mexico patients

Abstract

Introduction.

Glioblastoma Multiforme is the most common malignant tumor of the central nervous system. It accounts for 12 to 15% of the malignant intracranial neoplasms. Only 10% of the patients live more than two years after treatment is started. Fas (CD95) and its ligand targets one of the mechanisms involved in cellular apoptosis. Due to this fact we studied the presence of Fas in patients of a Specialized Unit at Centro Médico Nacional de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social in Guadalajara, México

Material y Methods.

This is a retrospective, descriptive study. A total of 20 formaldehyde-fixed and paraffin-embedded tissue block samples of glioblastoma multiforme represent 100% of the cases registered during two years. Fas was determined by immunohistochemistry. Its density and percentage of area expressed was determined by image analysis.

Results.

12 samples belonged to men and 8 belonged to women. The age ranged between 38 to 78 years, median 56.4 years. The tumors were located in the frontal lobe in 10 patients, temporal lobe in 9 patients and basal nuclei in 1 patient. 90% (n=18) of the samples were positive to Fas and they were more common among people between 50 to 59 years old, without localization pattern. Fas expression density ranged from 0 to 54.5, median 26.1±15.4%.

Discussion.

We confirmed the expression of Fas in glioblastoma multiforme. The fact that Fas was absent in two patients and the wide percentage range of the area where it is expressed may limit its usefulness as a new therapeutic strategy.

Key Words: Fas (CD95), Glioblastoma Multiforme

Introducción

El glioblastoma multiforme es el tumor maligno más frecuente del sistema nervioso central, representa del 12 al 15% de las neoplasias malignas intracraneales, y el 50-60% del total de los tumores astrocíticos. En adultos 90% de los gliomas se localiza en los hemisferios cerebrales, mientras que en niños el sitio más común es el tallo cerebral. La punta de incidencia es la edad media de la vida, siendo 2 veces más común en hombres que en las mujeres.^{1,2}

Los glioblastomas multiformes se clasifican en primarios y secundarios, en el primer caso son aquellos que se desarrollan *de novo*, es decir que desde un inicio son glioblastomas, son los más frecuentes representando del 60 al 80 % y son más comunes en adultos <60 años. Los secundarios son aquellos que se desarrollan a partir de una desdiferenciación de un astrocitoma de menor grado (grado II o III anaplásico) y son más frecuentes en personas menores de 45 años.^{3,4}

Mediante estudios histopatológicos y moleculares se ha determinado que los gliomas grado IV y los glioblastomas presentan características como necrosis e intensa proliferación microvascular que no se encuentran en el astrocitoma anaplásico ni en el oligodendroglioma anaplásico.^{5,6} Se trata de un tumor altamente maligno muy infiltrante que puede alcanzar un enorme tamaño antes de que llame la atención médica. Menos de un quinto de los pacientes sobreviven al año del comienzo de los síntomas y

sólo el 10% a los dos años del inicio del tratamiento.^{7,9}

Un mejor entendimiento de los mecanismos que regulan este tipo de tumor permiten explorar nuevas posibilidades de tratamiento dado que la quimioterapia, la radioterapia y la cirugía son ineficaces, recientemente se han propuesto nuevos esquemas terapéuticos fundamentados en Inmunología celular y molecular. Así pues se ha intentado la administración de células dendríticas, inmunización con ácidos nucleídos de doble cadena entre otros.

En este sentido resulta altamente interesante la apoptosis o muerte celular programada la cual depende de la síntesis de proteínas *de novo* y de la activación de factores bioquímicos como resultado de una modificación del balance a favor de la expresión de genes proapoptóticos sobre los genes antiapoptóticos. Las células sometidas a la apoptosis muestran fragmentación internucleosómica del ADN, seguido de alteraciones morfológicas nucleares y celulares, lo que conduce a una pérdida de la integridad de la membrana y la formación de cuerpos apoptóticos. Todos estos procesos están mediados por caspasas, que son las principales enzimas que actúan como iniciadores de la apoptosis y efectores.^{10,11}

Entre los mecanismos que disparan la apoptosis se encuentra el Fas y su ligando (FasL) pertenecientes a la familia de receptores del factor de necrosis tumoral, la interacción de este receptor y su ligando es capaz de inducir apoptosis en células blanco. De hecho el FasL actúa como

molécula efectora de células T contra células tumorales. Se trata de una glicoproteína unida a membrana de tipo I que pertenece a la familia de los receptores TNF/*nerve growth factor receptor*. La porción extracelular es muy similar a otros receptores de la misma familia del TNF tales como TNF α , CD30 ligando, CD40 ligando, linfotóxina y TRAIL (del inglés *TNF-related apoptosis induced ligand*) que es el más parecido al FasL.¹²⁻¹⁵

El ligando de Fas se expresa en una gran variedad de células, timo, hígado, corazón, riñón, LT activados, células del SNC entre otros. Induce apoptosis caspasa dependiente, estas enzimas son proteasas de cisteína, algunas como la 8 y 9 se consideran iniciadoras o activadoras de otras caspasas como la caspasa 3 considerada la ejecutora de apoptosis. Cuando FasL se une a su receptor en la superficie de la célula, se acopla a la proteína adaptadora FADD en el dominio intracelular. FADD posteriormente se une a la caspasa 8 la cual activa la apoptosis por dos vías: por activación directa de la caspasa efectora -3 -6 -7 o por una segunda vía conocida como intrínseca, en la que la caspasa 8 se une a una proteína Bid la cual interacciona con la membrana mitocondrial induciendo pérdida del potencial de membrana y liberación de Citocromo C, moléculas Smac/Diablo, AIF las cuales junto con la caspasa 9 forman un complejo molecular denominado apoptosoma el cual activa a la caspasa 3 directamente induciendo la apoptosis.¹²⁻¹⁵

En la literatura hay poca información acerca de la expresión de Fas en células de glioblastoma, en un estudio realizado en Francia mediante PCR-RT donde reportan 100% de expresión en 9 casos positivos a Fas, en un segundo estudio los mismos autores usando los primeros casos ampliaron la muestra a 15 encontrando positividad en 87%.¹⁶ Por otra parte Laterra exponiendo *in vitro* una línea celular de glioblastoma multiforme humano a estrés oxidativo demostró que estas células presentan una mayor susceptibilidad a la apoptosis inducida por la vía de Fas/FasL,¹⁷ por lo que en el presente trabajo se postula que la expresión de estas moléculas puede variar de población en población y de que existe posibilidad de manipular el FAS/FasL con fines terapéuticos, conociendo su expresión y su densidad celular.

Material y Métodos

Se realizó un estudio de tipo retrospectivo, descriptivo, que incluyó 20 muestras de bloques de tejido fijado en formaldehído e incluidos en parafina, de pacientes adultos de ambos sexos con diagnóstico confirmado de glioblastoma multiforme, que corresponden al 100 % de los casos de dos años (2006-2007) operados en la Unidad Médica de Alta Especialidad del Centro Médico Nacional de Occidente del IMSS en Guadalajara, MX. El control negativo corresponde a tejido cerebral de una muestra de paciente al cual se practicó lobectomía por otras razones.

Para realizar la inmunohistoquímica se siguió la técnica recomendada por el fabricante, con ligeras modificaciones: Cortes de 4 a 6 μ se colocaron en laminillas con carga positiva, se procedió a desparafinar con xylol/10 minutos por tres ocasiones, se hidrataron las muestras con un lavado en xylol/alcohol 1:1 por 10 minutos, seguido de dos lavados

en etanol al 100 % durante 10 minutos para continuar con otros dos lavados por 10 minutos en etanol al 95 % y finalmente se lavó en una ocasión con buffer fosfato salino (PBS). Se desenmascararon los epítopes exponiendo las muestras a buffer de citrato con Tween-20 al 0.1 % al 95 °C por 5 minutos. Se inactivaron las peroxidasa endógenas durante 10 a 20 minutos mediante un baño con H₂O 2 al 1 % en PBS + 40 cc de metanol, aforado a 500 cc con PBS 1 X y se lavó al final con agua desionizada, y se incubaron con suero bloqueador al 1.5 % + PBS durante una hora. Al término de la incubación se aplicó el anticuerpo primario durante 12 horas al término de las cuales se lavaron las laminillas con PBS en 3 ocasiones por 10 minutos., para luego proceder a colocar el anticuerpo conjugado con avidina- biotina durante 30 minutos, se lavaron las laminillas en 3 ocasiones con PBS por 5 minutos. Se incubaron las laminillas en sustrato de peroxidasa durante 30 segundos a 10 minutos. Para revelar el anticuerpo se utilizó 10 mg de diaminobencidina en 15 cc de H₂O desionizada conteniendo 3 % de H₂O 2 durante 10 minutos. Se corroboró al microscopio y posteriormente se lavó con agua desionizada en tres ocasiones, se deshidrataron las muestras y se observaron al microscopio.

Análisis estadístico: Los resultados expresan la media de cada observación, se reporta únicamente estadística descriptiva.

Las imágenes se analizaron por microscopía y se realizó el procedimiento descrito por Toprack y col.¹⁸ Se utilizaron dos programas de cómputo: GIMP® (GNU *Image Manipulation Program*) e Image J®. ambos programas están disponibles en Internet.

GIMP es un programa de manipulación de imágenes distribuido gratuitamente por la fundación GNU y cuyo funcionamiento es similar a Adobe Photoshop®. ImageJ® es distribuido gratuitamente por los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos (NIH). Sirve para el análisis de imagen asistida por computadora. Cuenta con una amplia capacidad para analizar una amplia variedad de imágenes, desde estudios radiológicos, geles de agarosa, imágenes en 3D y por supuesto inmunohistoquímica.

Primeramente se seleccionan áreas de imágenes de 762 X425 y se salvan a una resolución de 300 dpi., mediante las herramientas de color, se realiza el contraste de tal forma que solo resalten las áreas positivas y se ajustan las áreas de color para transformar la imagen en blanco y negro. A continuación se fotografian al menos 5 campos de cada laminilla a una resolución de 1000X y se digitalizan las imágenes a una resolución de 1200x1200 dpi y son transformadas a JPG. En este punto se emplea el programa ImageJ®, con el cual se procede a realizar el análisis de las áreas positivas para obtener su porcentaje.

Se reporta únicamente estadística descriptiva, reportándose tendencias de medida central como la media $\pm$ desviación estándar (SD) y porcentajes de las observaciones.

Resultados

En relación a las características demográficas de los pacientes, de las 20 muestras estudiadas 12 de ellas fueron del sexo masculino que corresponden al 60 % de la población

Tabla 1. Características de la muestra

Caso	Sexo	Edad (años)	Evolución (meses)	Localización	Expresión de Fas	Área que expresa Fas
1	M	67	4	Frontal	Positivo	33.2
2	F	48	6	Temporal	Positivo	41.2
3	M	55	3	Frontal	Positivo	38.43
4	F	69	7	Frontal	Positivo	9.96
5	M	75	5	Temporal	Positivo	11.8
6	F	38	7	Temporal	Negativo	0
7	M	44	3	Núcleos de la base	Positivo	12.3
8	M	64	8	Frontal	Positivo	28.5
9	F	78	5	Temporal	Positivo	33.7
10	M	69	6	Frontal	Positivo	47.1
11	F	48	6	Frontal	Positivo	17.3
12	M	58	4	Temporal	Positivo	21.6
13	M	59	2	Temporal	Positivo	36.3
14	F	63	3	Temporal	Positivo	13.6
15	M	47	5	Frontal	Positivo	23.9
16	M	56	8	Frontal	Positivo	34.8
17	M	57	5	Temporal	Positivo	43.1
18	F	46	6	Frontal	Positivo	54.5
19	F	48	7	Temporal	Positivo	21.3
20	M	39	7	Temporal	Negativo	0

estudiada, mientras que 8 femeninos, que representan el 40 % de la población de estudio. Obteniéndose una relación masculino:femenino de 1.5:1. En cuanto al rango de edad fue 56.4 ± 11.6 años y con un rango de 38 a 78 años de edad (Tabla 1).

En cuanto a las características del tumor 10 casos presentaron localización frontal (50%), 9 casos de localización temporal (49%) y uno en núcleos de la base (1%). El tiempo de evolución al momento del diagnóstico fue de 5.35 ± 1.75 meses con un rango de 2 a 8 meses.

La edad juega un papel importante, obteniéndose la mínima expresión en el rango de edad de 30 a 39 años donde ninguno de los dos casos incluidos en este segmento fueron positivos, sin embargo en el rango de edad de 40 a 49 años fue

expresado por seis pacientes mostrando positividad para Fas de 22.6 ± 16.1 %. El máximo porcentaje de células positivas para Fas se encontró en el rango entre 50 y 59 años ($n = 5$) con 36.3 ± 8.02 %, posteriormente una tendencia del porcentaje de células que expresan Fas disminuye con la edad, así pues el segmento etario de 60 a 69 años ($n = 5$) presenta 28.5 ± 15.1 % de células con marca positiva para Fas y finalmente en el grupo de 70 a 79 años de edad si mostró una reducción en la n pues solo hubo 2 pacientes en este grupo y mostraron 22.8 ± 5.4 % de células positivas.

De las 20 muestras que se analizaron, 18 resultaron positivas para Fas, lo cual representa un 90% de positividad. En relación al análisis del área positiva las 18 muestras obtuvieron un área media de 26.14 ± 15.4 % con rango que

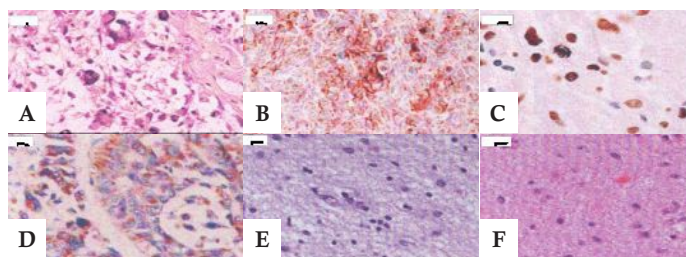


Figura 1. Inmunohistoquímica; A Control negativo, tejido cerebral de pacientes lobotomizados por otras razones, B Control positivo, C y D muestras positivas, las áreas marrón indican la presencia de Fas, E y F muestras de pacientes que no expresaron Fas.

varió de 0 a 54.50 %. Estos resultados sugieren que solo una parte del tumor resulta positiva (Figura 1).

Discusión

El control de la apoptosis es una opción de evidente utilidad en cancerología, por lo que el estudio de Fas resulta imprescindible. En el presente trabajo confirmamos por histoquímica la presencia de Fas en 18 de un total de 20 muestras de pacientes con glioblastoma, siendo consistente con lo reportado en series similares, la única diferencia en nuestra población es que 90% fueron positivos para Fas frente a 27% reportado en el estudio de Guevara, esta diferencia se puede explicar debido a que en este estudio se incluyeron pacientes con un rango de edad de 0 a 80 años y nosotros de 20 años en adelante.¹⁹ Sin embargo nuestras observaciones están de acuerdo con las de Tochibana y col., quienes reportan positividad para la expresión de Fas en 13 de 15 pacientes (86%).¹⁶⁻²⁰

En relación a la edad en nuestra serie observamos una tendencia en campana siendo el grupo etario de 50-59 años de edad el punto máximo de expresión de Fas y disminuye hacia ambos extremos de la curva, lo que sugiere que la edad puede influir en la expresión de este receptor de muerte. Un hecho importante es que Sawhney en 2006 reporta que en linfocitos TCD8+ periféricos la expresión de Fas aumenta con la edad y nuestra observación con el glioblastoma es al contrario, ya

que varios tumores expresan también el ligando y pueden inducir apoptosis en células del sistema inmune, que de hecho es un mecanismo considerado de escape tumoral.²¹⁻²²

Por otra parte es importante remarcar que los dos casos negativos que observamos en el presente estudio correspondieron a los pacientes más jóvenes, respecto a esto vale la pena mencionar que en estos pacientes es más frecuente que se trate de glioblastoma secundario,^{3,4} por lo que sería interesante ampliar la muestra para ver si efectivamente existen diferencias de expresión de Fas entre el glioblastoma primario y secundario, porque esta situación podría ser una limitante para la utilización terapéutica de Fas.

Una nueva aportación presentada en este trabajo es que se determinó el área de expresión de Fas, la ventaja del método que empleamos originalmente reportado por Toprak y cols, es que este método nos permite pasar de un estudio cualitativo a uno cuantitativo.¹⁸ Resultando que el área con marca positiva para Fas es muy variable yendo desde 0 hasta 54.5 % indicando la heterogeneidad que existe en las células de un mismo tumor.

En la actualidad la posible utilización terapéutica de Fas fue puesta de manifiesto por Weller quien trabajando con células cultivadas con glioma reporta que estas son susceptibles a la apoptosis mediada por Fas, más recientemente en un modelo de ratas con células de la línea 36B10 de glioma maligno que expresan Fas fueron tratadas con células transfectadas con células que expresaban el FasL obteniendo un 75 % de supervivencia de estos animales, lo que resulta alentador, sin embargo, debemos tomar en consideración dos hechos importantes, no todos los pacientes expresan Fas y que gracias a la metodología utilizada observamos que la expresión de este receptor en un mismo tumor es muy variable por lo que se requeriría algo más que una simple manipulación para que este tipo de terapéutica pueda ser efectivo en humanos.^{23,24}

En conclusión la utilización de Fas con fines terapéuticos convendría al menos en un primer tiempo considerarla como una terapia adyuvante.

Referencias bibliográficas

- Omuro A, DeAngelis LM.: Glioblastoma and other malignant gliomas: a clinical review. *JAMA*. 2013; 310(17): 1842-1850.
- Lefranc F, Kiss R. The sodium pump alpha1 subunit as a potential target to combat apoptosis-resistant glioblastomas. *Neoplasia*. 2008; 10(3): 198-206.
- Ohgaki H, Kleihues P.: Genetic Pathways to Primary and Secondary Glioblastoma. *Am J Pathol*. 2007; 170(5): 1445-1453.
- Lee KS, et al: Immunohistochemical Classification of Primary and Secondary Glioblastomas. *Korean J Pathol*. 2013; 47(6): 541-548.
- Kalkanis SN, et al. Raman spectroscopy to distinguish grey matter, necrosis, and glioblastoma multiforme in frozen tissue sections. *J Neurooncol*. 2014; 116(3): 477-485.
- Rao SA, et al. A 16-gene signature distinguishes anaplastic astrocytoma from glioblastoma. *PLoS One*. 2014; 9(1): e85200.
- Kmieciak J, et al. Combining NK cells and mAb9.2.27 to combat NG2-dependent and anti-inflammatory signals in glioblastoma. *Oncoimmunology*. 2014; 3(1): e27185.
- Weil RJ. Incorporating molecular tools into early-stage clinical trials. *Plos Med*. 2008; 5(1): e21.
- Lefranc F, Kiss R. The Sodium Pump $\alpha 1$ Subunit as a Potential Target to Combat Apoptosis-Resistant Glioblastomas. *Neoplasia*. 2008; 10(3): 198-206.
- Elmore S.: Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicol Pathol* 2007; 35: 495-516.
- Lerma-Díaz JM, et al. In vivo and in vitro sensitization of leukemic cells to adriamycin-induced apoptosis by pentoxifylline. Involvement of caspase cascades and I κ B phosphorylation. *Immunology Letters* 2006; 103: 149-158.
- Aguilar-Lemarroy A, et al. Apoptosis induction in Jurkat cells and sCD95 levels in women's sera are related with the risk of developing cervical cancer. *BMC Cancer* 2008; 11(8): 99-111.
- Lavrik I, Golks A, Kramer PH: Death receptor signaling. *J Cell Sci* 2005, 118: 265-267.
- Fas Sc, et al. Death receptor signaling and its function in the immune system. *Curr Dir Autoimmune* 2006; 9:1-17.
- Nagata S. Fas ligand-induced apoptosis. *Annu Rev Genet* 1999; 33: 29-55.
- Tachibana O, et al. Expression of Fas/ Apo-1 during the progression of Astrocytomas. *Cancer Res*. 1995; 55: 5528-5530.
- Xia S, Rosen EM, Laterra J. Sensitization of glioma cells to Fas-dependent apoptosis by chemotherapy-induced oxidative stress. *Cancer Res*. 2005; 65(12): 5248-55.
- Toprak AB, et al. Computer assisted analysis of peroxidase stained endometrial tissue. *Turk J Med Sci* 2006; 36: 285-290.
- Guevara-Donde JE. Incidencia de gliomas malignos en derechohabientes del IMSS residentes en el estado de Veracruz, México. *Arc. Neurocién* 2004; 9: 80-84.
- Tachibana O, et al. Preferential expression of Fas/APO1 (CD95) and apoptotic cell death in perinecrotic cells of glioblastoma multiforme. *Acta Neuropathol* 1996; 92:431-434.
- Sawhney M, et al. Age related changes in Fas (CD95) and Fas ligand gene expression and cytokine profiles in healthy Indians. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2006; 24(1): 47-56.
- Töpfer K, et al. Tumor Evasion from T Cell Surveillance. *J Biomed Biotechnol*. 2011; Doi: 10.1155/2011/918471.
- Weller M, et al. Fas APO-1 gene transfer from human malignant glioma. *Cancer Research* 1995; 55(13): 2936-2944.
- Frankel B, et al. Tumor Fas (APO-1/CD95) up-regulation results in increased apoptosis and survival times for rats with intracranial malignant gliomas. *Neurosurgery* 2001; 49:168-175.

Día mundial del cáncer de mama 2013, un nuevo modelo para el diagnóstico temprano en la ciudad de Guadalajara

Pérez-Gómez Héctor Raúl, Arriaga-Rosa Lorena Jassibe, Andrade-Villanueva Jaime F., Becerra-Rodríguez Benjamín, Preciado-Figueroa Francisco Martín, Cisneros-Quirarte Esther, Gómez-Rodríguez Adalberto, Daneri-Hernández Adrian, Cortés-Marrón Manuel, Silva-García Aida Araceli, Barragán-Curiel Adolfo Eduardo, Cabrales-Vázquez José Enrique, Zaragoza-Aguilar Hugo, Mendoza-García Martha, González-de la Peña María del Mar, Castillo-Morán Marco Antonio y Gutiérrez-Padilla José Alfonso.

Autor para correspondencia

José Alfonso Gutierrez Padilla, Organismo Público Descentralizado Hospital Civil de Guadalajara, Hospital 278, Col. El Retiro, C.P. 44328, Guadalajara, Jalisco, MX.
Contacto al correo electrónico: j.alfonsogutierrez@gmail.com

Palabras clave: cáncer de mama, detección, medios de comunicación.

Keywords: breast cancer, detection, mass media.



Día mundial del cáncer de mama 2013, un nuevo modelo para el diagnóstico temprano en la ciudad de Guadalajara

Pérez-Gómez HR^a, Arriaga-Rosa LJ^b, Andrade-Villanueva JF^c, Becerra-Rodríguez B^a, Preciado-Figueroa FM^a, Cisneros-Quirarte E^a, Gómez-Rodríguez A^d, Daneri-Hernández A^c, Cortés-Marrón M^a, Silva-García AA^a, Barragán-Curiel AE^a, Cabrales-Vázquez JE^d, Zaragoza-Aguilar H^a, Mendoza-García M^a, González-de la Peña MM, Castillo-Morán Ma^c, Gutiérrez-Padilla JA^a.

Resumen

Introducción

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), el cáncer de mama es el más frecuente entre las mujeres a nivel mundial representando el 16% de todos los casos de cáncer en la mujer. Se estima que cada año se detectan 1.38 millones de casos nuevos. Debido a la alta prevalencia que hay en nuestra población, la necesidad de un programa de educación dirigido a la detección temprana de esta neoplasia era imperante.

Material y Métodos

Haciendo uso de los medios masivos de comunicación como estrategia de motivación y concientización colectiva, las Unidades Móviles de salud del Organismo Público Descentralizado O.P.D. Hospital Civil de Guadalajara y del Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS) de la Universidad de Guadalajara (UdeG). Atendieron a las mujeres jaliscienses interesadas en la detección del Cáncer de mama, elaborando historias clínicas completas, exploración física, y según los hallazgos, ultrasonidos mamarios. Aquellas mujeres con alta sospecha diagnóstica fueron remitidas a las unidades hospitalarias del OPD para la realización de mamografías y posteriormente al Instituto Jalisciense de Cancerología.

Resultados

Un total de 2248 pacientes entre los 15 a 88 años (promedio 46 años) fueron evaluadas, de las cuales 419(18.6%) requirieron la realización de un estudio ultrasonográfico debido a los hallazgos al momento de la exploración física. 373(16.6%) del total de pacientes requirieron la realización de mamografías debido a los resultados de la historia clínica o de los hallazgos ultrasonográficos. 10 casos fueron positivos para Cáncer de mama, los cuales fueron derivados al servicio de clínica de mama del Hospital Civil Fray Antonio Alcalde para iniciar el manejo adecuado.

Discusión

Este modelo de detección es único en el país y demostró tener una alta eficiencia para elevar el nivel educacional sobre el cáncer de mama en la población. Gracias a la respuesta obtenida, recomendamos que los profesionales de la salud conozcan y difundan las estrategias de detección temprana, prevención y tratamiento de esta enfermedad emergente en la República Mexicana.

Palabras clave: *cáncer de mama, detección, medios de comunicación.*

a.Organismo Público Descentralizado
Hospital Civil de Guadalajara.

b.Desarrollo Integral de la Familia DIF
Jalisco.

c.Centro Universitario de Ciencias de la
Salud de la Universidad de
Guadalajara.

d.Instituto Jalisciense de Cancerología
Secretaría de Salud Jalisco.

Autor para correspondencia

José Alfonso Gutiérrez Padilla,
Organismo Público Descentralizado
Hospital Civil de Guadalajara, Hospital
278, Col. El Retiro, C.P. 44328,
Guadalajara, Jalisco, MX.
Contacto al correo electrónico:
j.alfonso Gutierrez@gmail.com

World Day of 2013 breast cancer. a new model for the early diagnosis in Guadalajara

Abstract

Introduction.

According to the World Health Organization (WHO), breast cancer is the most common cause of cancer among women worldwide. It represents 16% of all cancer cases among them. An estimated 1.38 million new cases are diagnosed each year. Due to the high prevalence of this type of cancer in our population, it became extremely important to develop an early breast cancer detection program.

Material y Methods.

We made people aware of this problem through a motivation campaign through the mass media. The mobile health units from the Organismo Público Descentralizado O.P.D. Hospital Civil de Guadalajara and the Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS) part of the Universidad de Guadalajara (UdeG) took care of women from Jalisco who were interested in breast cancer detection programs. We elaborated complete medical records, physical examination and mammary sonograms, according to our findings. Women with high suspicion of malignancy were sent to our health care units. After mammograms were performed, women were evaluated at the Instituto Jalisciense de Cancerología.

Results.

A total of 2248 patients aged between 15 and 88 years (average age 46 years) were evaluated. 419 patients (18.6%) required a sonogram based on physical examination findings. Mammograms were done to 373 (16.6%) patients due to the medical record and sonogram reports. 10 cases were positive for breast cancer and they received further attention at the specialized breast care unit at the Hospital Civil Fray Antonio Alcalde.

Discussion.

Our detection model is unique in Mexico and it proved to be highly efficient in making people aware of breast cancer. Due to the positive response to this program, we recommend healthcare practitioners to promote breast cancer treatment and early detection strategies. Physicians must be able to recognize breast cancer programs, since this is an emerging pathology in Mexico.

Key Words: breast cancer, detection, mass media. .

Introducción

La educación masiva y las estrategias para un diagnóstico temprano para el cáncer de mama son los puntos angulares para contener esta epidemia a nivel mundial.¹ De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), el cáncer más frecuente en las mujeres es el de mama, representando el 16% de todos los cánceres que afectan al género femenino. Se estima que cada año se detectan 1.38 millones de casos nuevos.

Existen de manera permanente campañas para hacer conciencia sobre esta enfermedad, el 19 de Octubre: Día Mundial del Cáncer de Mama, es un ejemplo en el que se trata de hacer conciencia sobre la importancia de la detección temprana, el conocimiento de factores de riesgo así como el tratamiento de esta enfermedad.¹⁻³

Este padecimiento se presenta con más frecuencia en países desarrollados, pero tiene un mayor impacto en los países de bajos y medios ingresos como México, debido a la dificultad para el diagnóstico, el acceso a los servicios de salud con calidad y las dificultades económicas para costear los tratamientos.⁴ Para reducir el impacto de esta enfermedad entre la población, la OMS afirma que la detección temprana es una estrategia que incide en el tratamiento y el control oportuno.^{5,6} Aunque las campañas hacen énfasis en la autoexploración, ésta no es suficiente. Es indispensable para las mujeres de 40 años o más realizarse una mamografía al año y, para las menores de 40, un ultrasonido.

Recomendaciones establecidas incluso en aquellos casos en los que no se presenten factores de riesgo.⁷⁻⁹

La mayoría de los casos se presentan después de los 45 años, pero hay mujeres que desarrollan cáncer de mama en edades tempranas.¹⁰ Debido a la alta prevalencia que hay en nuestra población se decidió realizar un programa de educación a la población abierta de la ciudad de Guadalajara dirigido a la detección temprana utilizando los medios masivos de comunicación como estrategia de motivación y concientización colectiva en las mujeres.

Material y métodos

Nuestra estrategia se basó en 3 ejes principales: una campaña promocional a la población abierta utilizando medios masivos de comunicación. La segunda estrategia fue el programa de detección temprana y educación relacionada al cáncer de mama con exploración clínica de las pacientes. Por último, el tercer eje se basó en que aquellas pacientes con hallazgos físicos sospechosos se les practicó un ecosonograma y/o mamografía y fueron enviadas al Instituto Jalisciense de Cancerología y al O.P.D. Hospital Civil de Guadalajara en sus 2 sedes para confirmación del diagnóstico clínico, radiográfico e iniciar el tratamiento.⁶⁻⁷

El primer paso se basó en una campaña promocional en medios masivos de comunicación, en la cual se efectuaron: 50 spots televisivos durante 1 semana, 245 por radio, 10 boletines de prensa e inserciones en periódicos locales. En ellos se

convocó a las mujeres mayores de 15 años a acudir al programa de detección de manera gratuita en el periodo comprendido del 14 al 25 de octubre 2013 en el marco del día mundial del Cáncer de mama.

El segundo paso consistió en enviar a las Unidades móviles de salud como se ha realizado en otras ocasiones a los lugares programados para la revisión clínica y ultrasonografía.^{12,13} Se practicó exploración clínica y se difundió información para la educación y concientización sobre la enfermedad. En esta fase participó personal médico y de salud, personal administrativo, de seguridad, de logística y de apoyo para el desarrollo del evento.

Se contó con cuatro Unidades móviles de salud, con una infraestructura:

Vehículo-Consultorio Ginecológico

Equipadas con área de exploración clínica

Equipo de ultrasonido.

Insumos (Hospital Civil de Guadalajara)

Mantenimiento (Fundación Hospitales Civiles de Guadalajara A.C.)

Operatividad:

Personal de apoyo

Químicos 3

Enfermería 12

Médicos Especialistas 16

Médicos pasantes 4

Médicos Internos de pregrado 4

Médicos radiólogos 6

Seguridad 6

Transporte 5

Grupos voluntariado 2

Comunicación social 6

Se realizó una historia clínica completa de acuerdo a la NOM-004 del expediente médico, con énfasis en sintomatología de la mama. Se practicó un examen físico de exploración mamaria realizado por médicos especialistas en oncología, ginecología de clínica de mama, o cirugía general en un número total de 16 y de 12 enfermeras calificadas.

A cada paciente que se exploró manualmente se le enseñó el método de autoexploración propuesto por la Secretaría de Salud México, así como la manera correcta de esta técnica.¹¹ El grupo de pacientes que no presentaron alteraciones se les llamo grupo sano, se les entregó un folleto con la información para la autoexploración, factores de riesgo y se les instruyó a difundir esta información entre los miembros de su familia y su comunidad.

A las pacientes que a la exploración clínica tuvieron algún hallazgo positivo se les llamo grupo de pacientes con alteraciones a la palpación y se les practicó un ultrasonido mamario. Para aquellas pacientes en las que la imagen del ultrasonido fue sugerente de una mastopatía, se remitieron a los hospitales civiles de Guadalajara y al Instituto Jalisciense de cancerología para efectuarse una mamografía.

Resultados

Se evaluaron un total de 2248 pacientes entre los 15 a 88 años (promedio 46 años) durante el periodo de estudio de las cuales 419 (18.6%) requirieron la realización de un estudio ultrasonográfico debido a hallazgos al momento de la

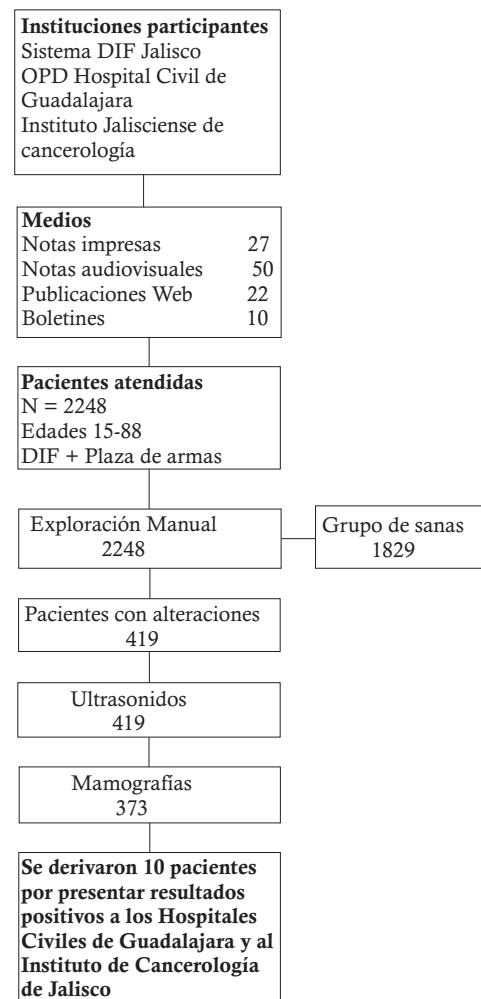


Figura 1. Perfil general del estudio

exploración física, del total de pacientes se enviaron 373(16.6%) a mamografías debido a los resultados ultrasonográficos y en algunos casos directamente por alta sospecha al momento de la evaluación clínica.

Se encontraron 10 (0.44%) casos positivos de Cáncer de mama al estudio de mamografía con BI-RADS 4 o mayor los cuales fueron derivados al servicio de clínica de mama de ambas unidades del Hospital Civil y al Instituto Jalisciense de Cancerología para iniciar el manejo adecuado.

Al resto de las pacientes que se les realizó el ultrasonido y la mamografía que no tuvieron hallazgos de malignidad, se les derivó a la unidad de clínica de mama de nuestra Institución para continuar el estudio clínico, diagnóstico y aquellas que lo requiriesen iniciar tratamiento.

Discusión

La jornada de detección, clínico asistencial del día mundial del cáncer de mama 2013, en el estado de Jalisco fue un hecho inédito en nuestra localidad, la gran afluencia de mujeres a solicitar estos servicios fue en gran parte debido a la campaña de medios masivos de comunicación que resultó ser una estrategia exitosa para la detección temprana del cáncer de mama en nuestra localidad.

Estas estrategias han sido usadas por el programa de unidades móviles de salud en otras campañas de detección que han demostrado ser altamente eficientes.^{12,13} Esta estrategia con personal capacitado, unidades móviles de salud, y medios de diagnóstico en las áreas estratégicas del centro de la ciudad de Guadalajara generó una gran aceptación de las mujeres usuarias y sus acompañantes además del público asistente en general.

A cada paciente que se exploró se le enseñó el método de autoexploración manual y la manera correcta de esta técnica, siendo un gran logro en el área de la prevención y la educación para la salud en estas mujeres, y se les instruyó a difundirla en su hogar y su comunidad a otras mujeres con el objeto de diseminar la información como una estrategia de prevención primaria.

Aquellas mujeres con sospecha clínica en quienes se les practicaron ecosonograma y mamografía, el índice diagnóstico aumentó con una mayor calidad y calidez en la atención, cumpliendo con la normatividad vigente en la República Mexicana. Las 10 pacientes en quienes se diagnosticó cáncer de mama se detectaron de manera temprana y se remitieron a nuestra Institución para su adecuado manejo.

Conclusiones y acciones para la prevención

1.-Las unidades móviles de salud con personal clínico adiestrado con infraestructura adecuada y con una campaña de medios masivos de comunicación para motivación de la población resultó ser una estrategia altamente exitosa en nuestro medio y que puede ser replicada en otras localidades de la República Mexicana.

2.- La educación para la salud aplicada en este grupo poblacional para una patología específica como es el cáncer de mama debe de impactar de manera positiva en la detección temprana y curación de las mujeres del estado de Jalisco.

3.- En cuanto a los métodos de diagnóstico por medio del ultrasonido disponible en el sitio del operativo fue altamente aceptado por las pacientes, y mostró una vez más ser muy útil en el proceso de detección de esta patología.

4.- Las pacientes del grupo con alteraciones a la palpación y a la ultrasonografía fueron enviadas por nuestro personal el mismo día de la estrategia a las instituciones hospitalarias en donde se les practicó la mamografía evitando la pérdida del seguimiento médico.

5.- la detección de casos con esta estrategia mostró una incidencia menor al 1% (10 pacientes) de malignidad en este grupo de pacientes y todas ellas aceptaron ser tratadas en nuestras instituciones, el O.P.D. Hospital Civil de Guadalajara y el Instituto Jalisciense de Cancerología.

6.- Consideramos conveniente la difusión de esta estrategia a todo el personal de salud para que en su ámbito profesional, familiar, o personal se aplique la detección temprana y el tratamiento efectivo para abatir la mortalidad y las secuelas por el cáncer de seno en el estado de Jalisco y la república mexicana

Agradecimientos

Los autores de este trabajo agradecen a todo el personal participante del O.P.D Hospital Civil de Guadalajara, el D.I.F. Jalisco y el Instituto Jalisciense de Cancerología que nos permitieron llevar de manera exitosa este evento.

Referencias bibliográficas

1. Fletcher S, Gralow J, Sokol N. Screening for breast cancer: Strategies and recommendations, UpToDate 2014. <http://www.uptodate.com/contents/screening-for-breast-cancer-strategies-and-recommendations>
2. Pinho, Valéria Fernandes de Souza, & Coutinho, Evandro Silva Freire. (2007). Variáveis associadas ao câncer de mama em usuárias de unidades básicas de saúde. *Cadernos de Saúde Pública*, 23(5), 1061-1069.
3. 19 de octubre - El día mundial de la lucha contra el cáncer de mama visto en <http://www.udg.mx/efemerides/19-octubre-0>
4. Chávarri-Guerra Y, Villarreal-Garza C, Liedke PE, et al. Breast cancer in Mexico: a growing challenge to health and the health system. *Lancet Oncol* 2012;13:335-343.
5. INEGI, estadísticas a propósito del día internacional contra el cáncer de mama, <http://www.inegi.org.mx/inegi/contenidos/espanol/prensa/Contenidos/estadisticas/2013/mama0.pdf>
6. Breakthrough Breast Cancer's Strategy 2013 to 2025
7. Knaul FM, Nigenda G, Lozano R, Arreola-Ornelas H, Langer A, Frenk J. Breast Cancer in Mexico: a pressing priority. *Reprod Health Matters* 2008; 16: 113-23
8. Matthew P. Banegas, Yelena Bird, John Moraros, Sasha King, Surasri Prapsiri, and Beti Thompson. Breast Cancer Knowledge, Attitudes, and Early Detection Practices in United States-Mexico Border Latinas, *Journal of Women's Health*. January 2012, 21(1): 101-107. doi:10.1089/jwh.2010.2638.
9. Bird Y, Moraros J, Banegas MP, King S, Prapsiri S, Thompson B. Breast cancer knowledge and early detection among Hispanic women with a family history of breast cancer along the U.S.-Mexico border. *J Health Care Poor Underserved*. 2010;21:475-488.
10. Miranda P, Wilkinson A, Etzel C, et al. Policy implications of early onset breast cancer among Mexican-origin women. *Cancer*. 2011; 117: 390-397.
11. Ortega-Altamirano D, López-Carrillo L, López-Cervantes M. Estrategias para la enseñanza del autoexamen del seno a mujeres en edad reproductiva. *Salud Publica de Mex* 2000;42:17-25.
12. Obrador, G.T., García-García, G. Villa, A. R., Rubilar, X., Olvera, N., Ferreira, E., Plascencia-Perez, S. (2010) prevalence of chronic disease in the Kidney Early Evaluation Program (KEEP), Mexico and comparison with KEEP US. *Kidney Int*, 77, S2-S8.
13. Gutierrez-Padilla, J.A., Mendoza-García, M., Plascencia-Perez, S., Renoirte-Lopez, K., García-García, G., Lloyd, A., Tonelli, M. (2010). Screening for CKD and cardiovascular disease risk factor using mobile clinics in Jalisco, Mexico, *American Journal Of Kidney Diseases*, 55(3), 474-484.

Incidencia de hipertrofia ventricular izquierda en pacientes con eventos vasculares isquémicos cerebrales

Hernández-del Río Jorge Eduardo

Autor para correspondencia

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

Palabras clave: Escala Framingham, escala NIHSS, escala SCORE, evento vascular isquémico, hipertrofia ventricular izquierda.

Keywords: Framingham score, ischemic vascular event, left ventricular hypertrophy, NIHSS score, SCORE risk charts.



Incidencia de hipertrofia ventricular izquierda en pacientes con eventos vasculares isquémicos cerebrales

Hernández-del Río JE.

Resumen

Introducción

La hipertrofia ventricular izquierda (HVI) es un hallazgo frecuente en pacientes con hipertensión y puede ser diagnosticado por ECG (electrocardiograma) o ecocardiografía. Este último es el procedimiento de elección, ya que la sensibilidad de los criterios electrocardiográficos pueden ser tan bajos como 7 a 35 por ciento con HVI leve y sólo 10 a 50 por ciento con enfermedad moderada a grave. El aumento del riesgo cardíaco asociado con HVI es probablemente debido a la isquemia miocárdica que puede ser inducida por una variedad de factores. Debido a que en el miocardio hipertrofiado, hay una reducción de la densidad de los capilares. La observación de que la HVI determinada por ecocardiografía es un signo temprano de daño de órgano que se correlaciona con un mayor riesgo cardiovascular plantea la importante cuestión de si este procedimiento debe ser realizado en pacientes hipertensos y/o con factores de riesgo cardiovascular. El objetivo del estudio es evaluar la masa del ventrículo izquierdo así como la incidencia de hipertrofia ventricular izquierda mediante ecocardiografía en pacientes con eventos vasculares isquémicos cerebrales.

Material y Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo transversal en el cual se investigó la incidencia de hipertrofia ventricular izquierda en pacientes con eventos vasculares isquémicos, buscando también si existe la asociación de la presencia de otros hallazgos ecocardiográficos como dilatación de cavidades, cortocircuitos, valvulopatías, trombos o masas intracavitarias y endocarditis y determinar el riesgo cardiovascular de acuerdo con las escalas Framingham, SCORE y NIHSS, en el periodo comprendido de marzo de 2011 a marzo de 2012 en los pacientes hospitalizados con eventos vasculares isquémicos cerebrales en los servicios de medicina interna, cardiología y geriatría del Antiguo Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.

Resultados

Se contó con una muestra de 100 pacientes con EVC isquémico, donde se encontró una incidencia de hipertrofia ventricular izquierda en el 72% de los pacientes, además el incremento progresivo de la masa ventricular izquierda fue a la par del incremento del riesgo cardiovascular de acuerdo a las escalas Framingham a 10 años y SCORE así como de la severidad del déficit neurológico.

Discusión

Existe una clara asociación entre la hipertrofia ventricular izquierda y EVC. La HVI determinada por ecocardiografía es un signo temprano de daño de órgano que se correlaciona con un mayor riesgo cardiovascular, una mayor severidad del déficit neurológico y su asociación a otros factores de riesgo como la dilatación auricular y la fibrilación auricular, plantea la importante cuestión de si este procedimiento (ecocardiografía) debe ser realizado en pacientes hipertensos y/o con factores de riesgo cardiovascular.

Palabras clave: *Escala Framingham, escala NIHSS, escala SCORE, evento vascular isquémico, hipertrofia ventricular izquierda.*

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

Autor para correspondencia

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

Incidence of left ventricular hypertrophy in patients with ischemic vascular events

Abstract

Introduction.

Left ventricular hypertrophy (LVH) is a frequent finding in patients with hypertension and it may be diagnosed with electrocardiography or echocardiography. The last one may be the best, since electrocardiogram criteria has a sensitivity of 7 to 35% in patients with mild disease and 10 to 40% in those with moderate to severe variations. The increase of heart risk associated with LVH is probable due to myocardial ischemia produced by various factors. One of them is the decrease in capillary density of hypertrophic myocardium. Myocardial hypertrophy can be determined by ecocardiography and it is an early sign organ damage. This is correlated higher cardiovascular, so we must consider if this procedure must be done in patients with hypertension or with cardiovascular risk factors. To evaluate the left ventricular mass, as well as the evidence of LVH using echocardiography in patients with ischemic vascular events.

Material y Methods.

We performed a retrospective, descriptive transversal study to investigate incidence of left ventricular hypertrophy in patients with ischemic vascular events. We also looked for associations of these events with shunts, valvulopathies, thrombi or intracavitary masses and endocarditis. Cardiovascular risk was determined using Framingham, SCORE and NIHSS scores. This was done between march 2011 and march 2012, in patients with ischemic vascular events hospitalized in internal medicine, geriatrics and cardiology of the Antiguo Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.

Results.

A total of 100 patients were enrolled. We found a greater incidence of LVH in 72%. There was a positive relation between left ventricular mass and cardiovascular risk according to the Framingham, SCORE and NIHSS scales, as well as with neurological deficit.

Discussion.

There is a clear association between left ventricular hypertrophy and ischemic vascular events. LVH determined by echocardiogram is an early sign of organ damage and it is closely related to a greater cardiovascular risk and a higher neurological deficit. Its association with other risk factors like auricular dilation and atrial fibrillation also raise the issue of echocardiography should be done in patients with hypertension and cardiovascular risk factors

Key Words: Framingham score, ischemic vascular event, left ventricular hypertrophy, NIHSS score, SCORE risk charts.

Introducción

La presencia de hipertrofia ventricular izquierda (HVI) es importante, ya que se asocia con un aumento en la incidencia de insuficiencia cardíaca, arritmias ventriculares, la muerte tras un infarto de miocardio, disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, la muerte súbita cardíaca, dilatación de la raíz aórtica, y un evento cerebrovascular.¹ Además, el aumento en el riesgo cardiovascular está directamente relacionado con el grado de aumento de la masa ventricular izquierda. Un efecto que es independiente de la presión arterial.²

La hipertrofia ventricular izquierda (HVI) es un hallazgo frecuente en pacientes con hipertensión y puede ser diagnosticado por ECG (electrocardiograma) o ecocardiografía.³ Este último es el procedimiento de elección, ya que la sensibilidad de los criterios electrocardiográficos pueden ser tan bajos como 7 a 35% con HVI leve y sólo 10 a 50 por ciento con enfermedad moderada a grave.

El aumento del riesgo cardíaco asociado con HVI es probablemente debido en parte a la isquemia miocárdica que puede ser inducida por una variedad de factores. En el

miocardio hipertrofiado, hay una reducción de la densidad de los capilares.

Por otra parte, el agrandamiento de la masa muscular limita la capacidad de las arterias coronarias para dilatarse en respuesta a la disminución de la perfusión o durante el estrés vasodilatador, sino que también puede comprimir directamente en los capilares del endocardio. Ambos de estos factores pueden disminuir la reserva coronaria y puede tener una serie de importantes implicaciones clínicas.

La observación de que la HVI determinada por ecocardiografía es un signo temprano de daño de órgano que se correlaciona con un mayor riesgo cardiovascular plantea la importante cuestión de si este procedimiento debe ser realizado en pacientes hipertensos y/o con factores de riesgo cardiovascular

Objetivo

Evaluar la masa del ventrículo izquierdo así como la incidencia de hipertrofia ventricular izquierda mediante ecocardiografía en pacientes con eventos vasculares isquémicos cerebrales. Así como evaluar la incidencia de

hipertensión arterial sistémica en pacientes con eventos vasculares isquémicos cerebrales, la incidencia de dilatación auricular izquierda, valvulopatías, cortocircuitos, trombos o masas intracavitarias por ecocardiografía en pacientes con eventos vasculares isquémicos cerebrales. Evaluar el riesgo cardiovascular mediante la escala de Framingham y SCORE. Evaluar la severidad del NIHSS.

Material y Método

Pacientes

Se incluyeron a todos los pacientes ingresados al Hospital Civil de Guadalajara con el diagnóstico de evento vascular isquémico cerebral y ataque isquémico transitorio el cual esté corroborado clínicamente y por estudios de gabinete. A aquellos pacientes que ya estaban ingresado por algún otro diagnóstico y quienes presenten un evento vascular isquémico cerebral durante su hospitalización. Que contaran con perfil lipídico completo (colesterol total, triglicéridos, HDL-colesterol, LDL-colesterol). Se excluyeron a pacientes con eventos vasculares cerebrales hemorrágicos y aquellos a los que no se les logró realizar un ecocardiograma doppler color.

Hipertrofia ventricular y riesgo cardiovascular

Se realizaron ecocardiogramas Doppler con un equipo para ultrasonido Phillips Sonos 4500® con sonda sectorial s4 para adulto a pacientes con diagnóstico de eventos vasculares cerebrales isquémicos de marzo de 2011 hasta marzo del 2012. La masa del ventrículo izquierdo, se estimó por la dimensión de la cavidad del ventrículo izquierdo y del grosor de la pared de fin de diástole de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\text{Masa del VI (g)} = 0.8 \{ 1.04 [(\text{DTDVI} + \text{SIVd} + \text{PPd})^3 - \text{DTDVI}^3] \} + 0.6$$

La medición del grosor parietal relativo (GPR) permite una mayor clasificación del aumento de la masa del ventrículo izquierdo, ya sea como hipertrofia concéntrica ($\text{ERP} > 0.42$) o hipertrofia excéntrica ($\text{RWT} \leq 0.42$), de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\text{GPR} = \frac{2 * \text{PPD}}{\text{DTDVI}}$$

Se realizó la estimación del riesgo cardiovascular de acuerdo a la escala Framingham de riesgo CV a 2 y 10 años tanto en hombres como en mujeres de acuerdo a las tablas mencionadas en el artículo. La severidad del evento vascular isquémico se evaluó con la escala NIHSS del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos de América.

Para el cálculo del SCORE utilizamos el *HeartScore* de la página web de la Sociedad Europea de Cardiología: www.escardio.org/Knowledge/decision_tools/heartscore/Program+Download.htm

Análisis estadístico

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

Resultados

100 pacientes fueron incluidos en el estudio. Del total de pacientes se encontró una ligera prevalencia del sexo masculino, donde 51% de los pacientes eran hombres y 49% eran mujeres. Con una edad promedio para hombres de 62.34 años y las mujeres de 63.68 años y para ambos sexos de 63 años.

Se encontró cuarenta pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que corresponde al 40% de los pacientes con una mayor prevalencia en las mujeres con un 62.5% vs 37.5% en los hombres. Y el tabaquismo se encontró en el 45% de los pacientes. En cuanto a la hipertensión arterial sistémica se evidenció en el 42% de los pacientes con una relación hombre/mujer 1:0.9. La hipertensión sistólica en el 47.6%, diastólica en el 4.76% y mixta en el 47.6%. La fibrilación auricular se encontró en 19 pacientes que corresponde al 19% con un predominio en mujeres con 14 casos y 5 casos en los hombres.

En los hallazgos ecocardiográficos encontramos la presencia de insuficiencia mitral en 37 pacientes con un predominio del grado I en 78.3%, grado II en el 8.1%, grado III 10.8% y grado IV en el 2.7% de los pacientes en los que se detectó la insuficiencia mitral. Dos casos (2%) de prolapso mitral ambos moderados uno asociado a insuficiencia mitral grado III y el otro a un grado IV. La estenosis mitral se encontró en dos pacientes (2%) uno asociado a insuficiencia mitral grado I en un hombre con enfermedad mitral reumática y el otro caso como lesión única de grado leve de la válvula mitral en una mujer.

La dilatación de la aurícula izquierda se encontró en 39 pacientes representando el 39% de los pacientes con una distribución similar entre hombres y mujeres, 20 y 19 pacientes respectivamente, estando asociado a fibrilación auricular en 14 pacientes (35%) y sin asociación a fibrilación auricular en 25 pacientes (64%).

La dilatación del ventrículo izquierdo se presentó en el 16% de los pacientes siendo más frecuente en el sexo masculino en el 62.5% y 37.5% en el sexo femenino de los pacientes con dilatación del VI. Se encontró un caso de trombo de 2.3 cm² en la aurícula izquierda adosado a la valva posterior de la mitral asociado a estenosis mitral leve. Dos casos de foramen oval permeable con tamaño de 7 mm y otro de 10 mm, ambos con flujo de izquierda a derecha. Uno asociado a dilatación de la aurícula izquierda y a fibrilación auricular. Un caso de comunicación interauricular tipo *ostium primum* de 5 mm con flujo de izquierda a derecha asociado a insuficiencia mitral grado I.

La geometría del ventrículo izquierdo se encontró normal en 13 pacientes, con remodelamiento concéntrico en 23. Con una mayor predisposición se observó una hipertrofia concéntrica en 50 pacientes que corresponde al 50% y una hipertrofia excéntrica en 14 casos. La masa del ventrículo izquierdo se encontró con aumento en el 72% de los pacientes con una distribución entre hombres y mujeres del 39 y 33% respectivamente. Trece por ciento tenían una masa del ventrículo izquierdo levemente anormal, 16% moderadamente anormal y 43% tenían una masa severamente anormal. Veintiocho pacientes estuvieron

dentro del rango de referencia con una distribución entre mujeres y hombres del 16 y 12% respectivamente.

Evidenciando un incremento de la masa del ventrículo izquierdo con predominio de una masa severamente anormal. Con un ligero predominio en los hombres (23% vs 20%).

El promedio de masa del ventrículo izquierdo fue de 225.9 g, con una mayor masa en los hombres (245.3 g) en comparación con las mujeres (205.7 g).

Al indexar la masa del VI por SCT (g/m^2) se obtuvo un promedio de $124.92 \text{ g}/\text{m}^2$ con un promedio en mujeres de $119.02 \text{ g}/\text{m}^2$, hombres de $130.82 \text{ g}/\text{m}^2$, aún manteniendo mayor masa ventricular para los varones. En pacientes con anormalidad severa de la masa del VI se encontró un promedio de $298.6 \text{ g}/\text{m}^2$, moderadamente anormal en $237.3 \text{ g}/\text{m}^2$, levemente anormal $211.9 \text{ g}/\text{m}^2$ y en paciente dentro de rangos de referencia de $154 \text{ g}/\text{m}^2$.

El grosor parietal relativo global fue de 0.48, con una distribución entre hombres y mujeres del 0.50 y 0.48 respectivamente.

Se hizo el cálculo del riesgo Framingham encontrando que el riesgo global a 2 años promedio fue de 20.17%. El riesgo global a 10 años de 27.24%. En las mujeres se encontró 21.43% de riesgo a 2 años y a los 10 años 24.74%. Y en los hombres se observó un menor riesgo a los 2 años con un 18.91% pero a los 10 años fue mayor con 29.74%.

Al clasificar el riesgo Framingham a 10 años encontramos que el número de pacientes con un riesgo alto, mayor de 20% se encontraba en 60% de los pacientes, un riesgo moderado alto con un puntaje entre 10 y 20% en 21%, riesgo moderado <10% en el 2% (2 o > factores de riesgo) y con un riesgo bajo <10% (0 a 1 factores de riesgo) en el 17%.

A su vez se calculó el riesgo SCORE obteniendo un puntaje global de 5.64%, con un mayor riesgo para los hombres con un 7.66% y para las mujeres de 3.62%.

Al dividir por el grado de severidad del riesgo de acuerdo a la escala SCORE se encontró riesgo bajo en el 42%, moderado en el 17%, alto en el 14% y muy alto en el 27%. Y al clasificarlo por género, en las mujeres se encontró riesgo bajo en el 53%, moderado en el 20%, alto en el 16% y muy alto en el 10%. En el género masculino, riesgo bajo en el 31%, moderado en el 13%, alto en el 11% y muy alto en el 43%.

La escala de severidad de afectación de los eventos isquémicos cerebrales se evaluó en los pacientes encontrando un puntaje global de 13.57, en el género femenino 12.1 y en los hombres de 15.04 puntos. Teniendo un buen pronóstico neurológico en el 21% de los pacientes y un mal pronóstico neurológico en el 41%.

Discusión

La hipertrofia ventricular izquierda determinada por ecocardiografía es un signo temprano de daño de órgano que se correlaciona con un mayor riesgo cardiovascular.^{4,5} Esto se corrobora en este estudio donde se encontró una mayor incidencia de hipertrofia ventricular izquierda en el 72% de los pacientes con eventos vasculares isquémicos cerebrales con una distribución proporcional entre hombres y mujeres, pero al desglosarlo por severidad se observó una mayor

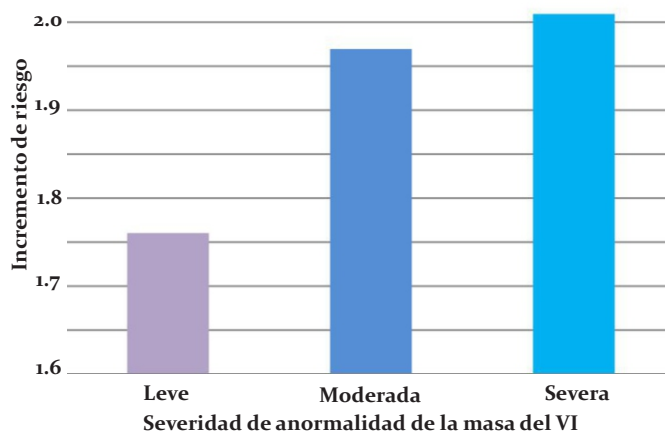


Figura 1. Relación de la masa del VI y el incremento del riesgo CV de acuerdo a Framingham. VI, ventrículo izquierdo; CV, cardiovascular.

incidencia de una masa ventricular severamente anormal en el 43% de los pacientes, moderadamente en 16% y levemente anormal en el 13% ejemplificando que a mayor masa ventricular izquierda mayor riesgo de eventos vasculares isquémicos cerebrales.

Esta hipótesis de la relación incremento de masa del VI-incremento de riesgo cardiovascular se observó en los pacientes de este estudio donde el incremento progresivo de la masa ventricular izquierda fue a la par del incremento del riesgo cardiovascular de acuerdo a las escalas Framingham a 10 años donde el riesgo cardiovascular en la categoría de anormalidad severa de la masa del VI se incrementaba el riesgo de manera importante en comparación con los pacientes que se encontraban en rangos de referencia de la masa ventricular (Figura 1).

Este mismo hallazgo se evidenció en la escala SCORE donde los pacientes con mayores niveles de masa ventricular izquierda presentaban mayor riesgo cardiovascular, llegando en la categoría de severamente anormal a tener un riesgo 2.3 veces mayor que el riesgo de los pacientes con masa ventricular dentro del rango de referencia. En cuanto a la escala de riesgo Framingham a 2 años, aunque sí se observó un incremento del riesgo cardiovascular en relación a los pacientes dentro del rango de referencia, no fue del impacto de las dos escalas previas ya que el incremento de riesgo fue de 1.32 veces en los pacientes en la categoría de severamente anormal.

Y en relación a este incremento en el daño a órgano blanco, se evaluó la severidad del evento vascular isquémico cerebral de acuerdo a la escala NIHSS, donde se encontró que los pacientes con masas ventriculares por arriba del rango de referencia presentaban un incremento gradual de la severidad del evento vascular isquémico hasta ser en la categoría de severamente anormal un incremento de la severidad de 2.1 veces en relación con aquellos pacientes con masa ventriculares dentro del rango de referencia (Figura 2).

La incidencia de la hipertensión arterial sistémica se encontró en el 42% de los pacientes con predominio de hipertensión tanto mixta como sistólica quienes en su totalidad presentaban incremento de la masa ventricular

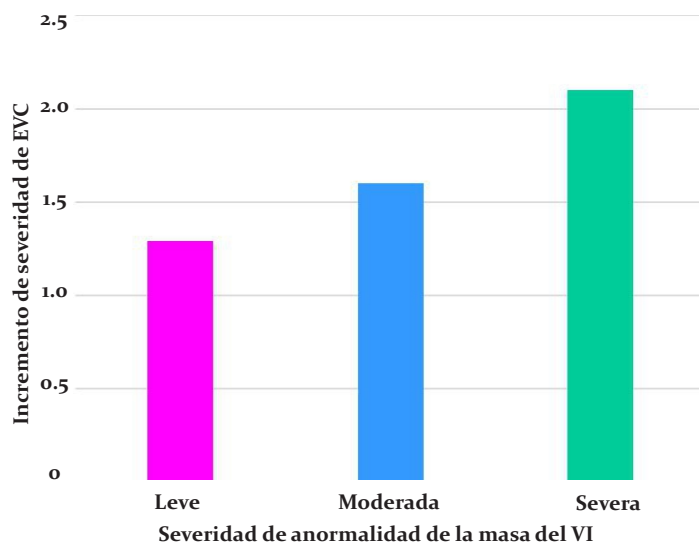


Figura 2. Relación de masa del VI y severidad del EVC según escala NIHSS. VI, ventrículo izquierdo; EVC, evento cerebral vascular isquémico.

izquierda y por ende incremento en el riesgo cardiovascular.

La dilatación de la aurícula izquierda es considerada un marcador de riesgo de eventos cardiovasculares adversos.⁶ Se vio reflejado en la incidencia de esta dilatación en el 39% de los pacientes con una distribución similar entre hombres y mujeres. Y la severidad del EVC en los pacientes con dilatación de la aurícula izquierda fue mayor en la categoría de déficit neurológico importante, seguido de déficit moderado y grave en orden descendente lo que apoya el valor de este marcador no sólo de riesgo de eventos cardiovasculares sino de la severidad de los eventos.

El valor pronóstico de la dilatación de la aurícula izquierda en la aparición de fibrilación auricular es bien conocido.⁷ Y se refleja en los hallazgos del estudio estando asociado a fibrilación auricular en el 35% de los pacientes que presentaban dilatación de la aurícula izquierda.

La incidencia del prolapso mitral fue similar al encontrado en la bibliografía⁸ ya que fue de un 2% en el estudio. Y la incidencia de la insuficiencia mitral fue del 37%. El 57% de los pacientes con insuficiencia mitral se asoció a dilatación de la aurícula izquierda con el incremento del riesgo y severidad que ya se comentó previamente en relación a la dilatación auricular.

La estenosis mitral reumática incrementa el riesgo de eventos vasculares isquémicos sobre todo al asociarse a dilatación de aurícula izquierda y fibrilación auricular.⁹ En el estudio sólo se encontraron dos casos de estenosis mitral que representó el 2% de los pacientes, uno moderado que también presentaba insuficiencia mitral leve con dilatación de aurícula izquierda pero sin fibrilación auricular. Y el otro caso con estenosis leve pero asociado a trombo en la valva posterior sin dilatación de la aurícula izquierda.

El foramen oval no aumenta el riesgo de un accidente cerebrovascular criptogénico o ataque isquémico transitorio, en comparación con el riesgo entre los sujetos controles emparejados por edad y que además las guías americanas de manejo de EVC indican que no existe información suficiente sobre la indicación de cierre de un foramen oval y eventos vasculares isquémicos.¹⁰

De acuerdo a los recientemente publicados estudios RESPECT Y PC TRIAL en donde el cierre del foramen oval permeable en pacientes con EVC no tuvo una significancia estadística en la prevención de muerte, EVC o AIT. Sólo en subgrupos de EVC criptogénicos en población más joven en donde la etiología del EVC sea probablemente secundaria al foramen oval permeable.^{11,12}

En el estudio se encontró en el 2% foramen oval permeable, uno asociado a un déficit neurológico importante y otro a un déficit mínimo. Lo que demuestra su baja asociación y su no relación con la severidad del evento vascular isquémico cerebral, sobre todo a que la población fue en su mayoría por arriba de los 50 años.

Conclusión

Existe una clara asociación entre la hipertrofia ventricular izquierda y EVC. La HVI determinada por ecocardiografía es un signo temprano de daño de órgano y que se correlaciona con un mayor riesgo cardiovascular, una mayor severidad del déficit neurológico y su asociación a otros factores de riesgo como la dilatación auricular y la fibrilación auricular, plantea la importante cuestión de si este procedimiento (ecocardiografía) debe ser realizado en pacientes hipertensos y/o con factores de riesgo cardiovascular.

Declaración de intereses

El autor declara ningún conflicto de interés.

Referencias bibliográficas

- Levy, D, Garrison, RJ, Savage, DD, et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322:1561.
- Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension; *Ann Intern Med*. 1991;114(5):345.
- Elias MF, Sullivan LM, Elias PK, et al. Left ventricular mass, blood pressure, and lowered cognitive performance in the Framingham offspring. *Hypertension* 2007; 49:439.
- Rials SJ, Wu Y, Xu X, Filart RA, Marinchak RA, Kowey PR; Regression of left ventricular hypertrophy with captopril restores normal ventricular action potential duration, dispersion of refractoriness, and vulnerability to inducible ventricular fibrillation; *Circulation*. 1997;96(4):1330.
- Lang RM, et al; Recommendations for chamber quantification; *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18:1454-7.
- Devereux RB, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986;57:450-8.
- Abhayatna Wp, Seward JB, Appleton CP et al. Left atrial size: physiologic determinants and clinical applications. *Jam Col Cardiol* 2006; 47:2357-63.
- Gilon G, Buonanno F, Jotte M, et al; Lack of an association between valve prolapsed and stroke in young patients. *N Eng J Med* 1999;341:8-13.
- Daniel WG, Nellessen U, et al; Left atrial spontaneous

echo contrast in mitral valve disease: an indicator for an increased thromboembolic risk. *J Am Coll Cardiol* 1988;11: 1204-11.

10. Furlan, A, Reisman M, Massaro, et al; Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen oval; *N Engl J Med* 2012;366:991-9.

11. Meier B. PC Trial update: Late-breaking trial preview. TCT 2012; October 25, 2012; Miami, FL.

12. Carrol JD. RESPECT: Late-breaking trial preview. TCT 2012; October 25, 2012; Miami FL.

Penetrating abdominal trauma: Difference in hematic biometry pre and post-surgical at the Hospital General de Ciudad Juarez in Chihuahua, Mexico

Enríquez-Domínguez Lenin, Díaz-Rosales Juan de Dios y Romo-Martínez Jesús E.

Correspondence:

Lenin Enríquez Domínguez. Calle de los Alamos 9741, Fracc. Álamos, C.P. 31125, Chihuahua, Chihuahua, MX.

Cell phone: (656) 1071340

E-mail: lenin_enriquez@hotmail.com

Keywords: Abdominal injury, blood platelets, hemoglobin, leucocyte count, penetrating, wounds.



Penetrating abdominal trauma: Difference in hematic biometry pre and post-surgical at the Hospital General de Ciudad Juarez in Chihuahua, Mexico

Enríquez-Domínguez L^a, Díaz-Rosales JD^b, Romo-Martínez JE^c

Abstract

Introduction

Hematic biometry is the most used laboratory exam in the emergency room in every general or trauma hospital.

Objective

To analyze and compare the levels of hemoglobin, hematocrit, platelets, leukocytes, and neutrophilia in both pre-surgical and post-surgical levels in penetrating abdominal trauma patients.

Material and Methods

This is a descriptive and prospective study in patients with penetrating abdominal trauma that underwent exploratory laparotomy. The variables analyzed were: age, gender, type of trauma, pre-surgical and post-surgical count of hemoglobin; hematocrit; platelets; leucocytes; neutrophilia; perioperative bleeding, mortality, and hospital stay.

Results

Of 508 patients studied, only 93 patients were included. The mean of age was 29.6 years old. 87 patients were males. 32 patients (34.4%) were SW injured whereas 61 (65.6%) were GW injured. According to the type of trauma: 78 patients (83.9%) underwent therapeutic laparotomy, 11 patients (11.8%) underwent non-therapeutic laparotomy, and 4 patients (4.3%) underwent damage control surgery. There were differences between pre-surgical and post-surgical levels, with major levels in pre-surgical means.

Discusión

Presented values, represent the beginning of a major and multi-institutional study to show real and reliable values that we can expect in a patient with penetrating abdominal trauma during pre-surgical and post-surgical time. We cannot conclude that these data are conclusive; however these data can guide on the levels that we can expect in a multi-institutional study with a major number of patients.

Keywords: *Abdominal injury, blood platelets, hemoglobin, leucocyte count, penetrating, wounds.*

a. Servicio de Cirugía General, Hospital General de Ciudad Juárez, Universidad Autónoma de Ciudad Juárez, MX.

b. División de postgrado Universidad Autónoma de Ciudad Juárez, MX.

c. Servicio de Epidemiología, Centro Médico Nacional de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco, MX.

Correspondence

Lenin Enríquez Domínguez. Calle de los Alamos 9741, Fracc. Alamos, C.P. 31125, Chihuahua, Chihuahua, MX.

E-mail: lenin_enriquez@hotmail.com

Introduction

Although violence index has diminished, penetrating abdominal trauma (PAT) continues to be a Public Health Problem in Ciudad Juárez, Mexico.¹ This city has a murder rate of 148 per 100,000 people², and the Hospital General de Ciudad Juárez (HGCIJ) remains the main Medical Center of reference of patients with this pathology.

In this Medical Center, all traumatized patients are examined initially in the emergency room (ER), and classified according to their severity. Analysis of each patient is based on observation and physical examination by an emergency specialist and a trauma surgeon. Radiographies and blood samples are taken into the first minutes in hospital setting. However, some patients according to the findings in the physical exploration and the presence of hemodynamic instability need to undergo exploratory laparotomy immediately and receive adequate treatment even without standard laboratory results.

Analysis of standard laboratory tests in PAT is a very used tool. However, this tool has not been measured, compared or researched, because the lines of research in the majority of medical centers are based on new forms of diagnostic. Without any doubt, hematic biometry is the most used laboratory exam in the emergency room in every general or trauma hospital.^{3,4} The purpose of this study is to assess pre and post-surgical levels of leucocytes, neutrophilia, hemoglobin, hematocrit, and platelets in patients with PAT that underwent exploratory laparotomy.

Material and Methods

This was a prospective and descriptive study conducted at the Hospital General de Ciudad Juárez, a second health care level, from April 1st 2008 to December 1st, 2010. The local institutional review board of the Universidad Autónoma de Ciudad Juárez (UACJ) approved this study.

The inclusion criteria were patients age ≥ 15 years, with primary admission for stab wound (SW) injury and gunshot wound (GW) injury who undergo for exploratory laparotomy. Patients were excluded from our study if they had not a complete file (lack of pre-surgical and/or post-surgical hematic biometry) and those who received a transfusion with any compound of blood pre-surgery, trans-surgery and post-surgery. The variables analyzed were: age, gender, type of injury, pre-surgical and post-surgical levels of hemoglobin, neutrophilia, platelets and leucocytes, perioperative bleeding, mortality and hospital stay. Complete blood count, including hemoglobin level, hematocrit, leucocytes count, neutrophilia, and platelet count were routinely studied in all patients, at ER arrival and post-surgical intervention. All parameters were measured at the same hematology laboratory. Exploratory laparotomy was divided into 4 categories: 1) therapeutic laparotomy, 2) non-therapeutic laparotomy, 3) negative laparotomy^{5,9} and 4) damage control surgery.⁶⁻¹⁰

Demographic and clinical data are presented as mean and standard deviation (SD) or median with inter quartile range (IQR) for continuous variables according to the underlying distribution and as percentages for categorical variables. We

compared pre-surgical and post-surgical measures.

Results

Of 508 patients studied, only 93 patients were included. The mean of age was 29.6 (SD 10.4) years old; age range from 15 to 68 years. 87 patients (93.5%) were males and 6 patients (6.5%) were females (ratio M:F, 14.5:1). 32 patients (34.4%) were SW injured whereas 61 (65.6%) were GW injured. According to the type of trauma: 78 patients (83.9%) underwent therapeutic laparotomy, 11 patients (11.8%) underwent non-therapeutic laparotomy, and 4 patients (4.3%) underwent damage control surgery.

The mean of pre-surgical leukocytosis was 15,130/mm³ (SD 4,475); mean of neutrophilia was 72.4%; mean of hemoglobin was 13.8 g/dL, mean of hematocrit was 41.2% and mean of platelets was 285,500/mm³. The mean of post-surgical leukocytosis was 11,700/mm³, mean of neutrophilia was 74.2%, mean hemoglobin was 11.1 g/dL, mean of hematocrit was 32.8%, and the mean of platelets was 204,800/mm³ (see Table 1).

The mean of perioperative bleeding was 720 mL (Ranging from 50 to 2500 ml). There were a total of 7 deaths; 5 by sepsis, and 2 by cardiac arrest. The mean of hospital stay was 6.5 days (± 4.7); the mean of hospital stay for patients that were discharged for health improvement was 5.9 days, while the mean of hospital stay for dead patients was 9 days.

Discussion

Patients included in this study, had an age mean of 29.6 (± 10.4) years (economic active population), this situation has been observed in others similar studies, and having a similar male:female (14.5:1) ratio.⁷⁻¹⁰ However, the major incidence of patient with penetrating trauma in our Hospital and in our city (considered the most dangerous city in the world from 2008 to 2011), is the result of the social and economic problems this part of the country is having.

We have a major incidence of GW vs SW injuries (58.8% vs. 41.2% respectively), results that are different to other reports of different regions of the country and the rest of Latin America.⁶⁻¹⁰ Nevertheless, the lack of reports in hospitals in other states of the Mexican republic could not show a real statistics of penetrating trauma.

Table 1. Pre-surgical and post-surgical values in patients with penetrating abdominal trauma

Variable	Pre-surgery	Post-surgery	Difference
Leucocytes (/mm ³)	15,130	11,700	3,430
Neutrophilia (%)	72.4	74.2	1.8
Hemoglobin (g/dL)	13.8	11.1	2.7
Hematocrit (%)	41.2	32.8	8.4
Platelets (/mm ³)	285,500	204,800	80,700

Source: Surgery Service, General Hospital of Ciudad Juárez

The levels between laboratory parameters measured in these patients were major in the pre-surgical determination. We observed a decreased level of leukocytes ($3,430/\text{mm}^3$): an augmentation in the level of neutrophilia (1.8%): a decreased level of hemoglobin (2.7 g/dL): a decreased level of hematocrit (8.4%): and finally, a decreased levels of platelets ($80,700/\text{mm}^3$) in the post-surgical determination. We describe that laboratory values measured tended to lower, except neutrophilia. However, these values had not been previously measured, and with this work, we hope to cooperate to establish a standard values in both, pre and post-surgical states. Today, groups discuss if levels of hemoglobin obtained shortly after injury may or not detect occult bleeding

in trauma patients because of the time needed for plasma levels to equilibrate, or may be confounded by crystalloid-related hemodilution.

Conclusions

Presented values, represent the beginning of a major and multi-institutional study to show real and reliable values that we can expect in a patient with penetrating abdominal trauma during pre-surgical and post-surgical time. We cannot conclude that these data are conclusive; however these data can guide on the levels that we can expect in a multi-institutional study with a major number of patients.

Referencias bibliográficas

1. Díaz-Apodaca BA, De Cosío FG, Moye-Elizalde G, Fornelli-Laffon FF. Discharges for external injuries from a hospital in Ciudad Juárez, Mexico. *Rev Panam Salud Publica* 2012;31(5):443-446.
2. O'Connor E. Mexico's Ciudad Juárez Is No Longer the Most Violent City in the World. *Time*, Oct. 15, 2012 <http://newsfeed.time.com/2012/10/15/mexico-ciudad-juarez-is-no-longer-the-most-violent-city-in-the-world/#ixzz2R9nh5F8W>
3. Almaguer C. Interpretación clínica de la biometría hemática. *MedUniver* 2003;5(18): 35-40.
4. Hurtado R, Mellado Y, Flores G, Vargas P. Semiología de la citometría hemática. *Rev Fac Med UNAM* 2010;53(4): 36-43.
5. Ertekin C, Yanar H, Taviloglu K, Güloglu R, Alimoglu O. Unnecessary laparotomy by using physical examination and different diagnostic modalities for penetrating abdominal stab wounds. *Emerg Med J*. 2005; 22(11): 790-794.
6. Enríquez-Domínguez L, Díaz-Rosales JD, Herrera-Ramírez F, Castillo-Moreno JR. Cirugía de control de daño. Experiencia inicial en el Hospital General de Ciudad Juárez, México, durante el periodo de abril del 2008 a diciembre del 2010. *Med UIS* 2011; 24(2): 195-199.
7. Castillo-Moreno JR, Enríquez-Domínguez L, Herrera-Ramírez F, Díaz-Rosales J. Laparotomía no-terapéutica en trauma penetrante abdominal y su relación con el estado de intoxicación por alcohol y drogas. *Cir Gen*. 2011; 33(4): 232-5.
8. Senado-Lara I, Castro-Mendoza A, Palacio-Vélez F, Vargas-Ávila AL. Experiencia en el manejo del abdomen agudo de origen traumático en el Hospital Regional "General Ignacio Zaragoza". *CirCiruj*. 2004; 72: 93-7.
9. Pinedo-Onofre JA, Guevara-Torres L, Sánchez-Aguilar JM. Trauma abdominal penetrante. *CirCiruj*. 2006; 74: 431-42.
10. Senado-Lara I, Castro-Mendoza A, Palacio-Vélez F, Vargas-Ávila AL. Experiencia en el manejo del abdomen agudo de origen traumático en el Hospital Regional "General Ignacio Zaragoza". *CirCiruj*. 2004; 72 :93-7.

Alteraciones electrocardiográficas en pacientes ambulatorios de un gabinete particular de Nacajuca, Tabasco, México, 2012-2013

Baeza-Flores Guadalupe del Carmen y Zavala-González Marco Antonio.

Autor para correspondencia

Marco Antonio Zavala González. Dirección: Calle principal de la alberca 24, Santa Rosalía, Cárdenas, Tabasco, MX. C.P. 86470.

Teléfono: +52 (937) 1264197

Contacto al correo electrónico: zgm_51083@yahoo.com.mx

Palabras clave: Cardiopatías, electrocardiografía, epidemiología descriptiva, servicios ambulatorios de salud.

Keywords: Ambulatory health services, descriptive epidemiology, electrocardiography, heart diseases.



Alteraciones electrocardiográficas en pacientes ambulatorios de un gabinete particular de Nacajuca, Tabasco, México, 2012-2013

Baeza-Flores GC^a, Zavala-González MA^b

Resumen

Objetivo

Determinar la prevalencia y distribución de frecuencias de alteraciones electrocardiográficas en usuarios de un gabinete privado.

Material y Métodos

Se trata de un estudio retrospectivo y transversal en el que se incluyó 112 usuarios del servicio de electrocardiografía de la Unidad de Análisis Clínicos del Dr. Simi en Nacajuca, Tabasco, México. Se utilizó muestreo no probabilístico por conveniencia. Los criterios de selección fueron pacientes de cualquier edad y género, que fueron atendidos durante el periodo de Julio 2012 a Julio 2013 que contaban con expediente completo. Las variables analizadas fueron edad, género, frecuencia cardíaca, duración del intervalo PR, duración del complejo QRS, eje QRS, duración del intervalo QT, duración del intervalo QTc y diagnóstico. Se utilizó un electrocardiógrafo digital de 12 derivaciones, marca Dr. ECG® modelo RT100 distribuido por SIMEDIC®. Los electrocardiogramas fueron interpretados por médicos cardiólogos vía telemedicina. Se utilizó estadística descriptiva y el software Microsoft Excel® 2010 y SPSS® 15.0.

Resultados

De los 112 estudios electrocardiográficos incluidos, 63.4% fueron de usuarios mujeres. La edad media fue de 45.06 ± 19.91 años. 71.4% fueron adultos, 22.3% adultos mayores y 6.3% pediátricos. La prevalencia de electrocardiogramas anormales fue de 33%. Las alteraciones electrocardiográficas más frecuentes fueron bradicardia sinusal 28% y bloqueo fascicular anterosuperior del Haz de His 21%.

Conclusión

La mayoría de los usuarios son adultos, considerando esto y la heterogeneidad de la población estudiada, la prevalencia de alteraciones electrocardiográficas se encontraron dentro de la media. En concordancia con la literatura, los bloqueos del Haz de His se encuentran entre las alteraciones más frecuentes. En esta cohorte, la bradicardia sinusal fue inusualmente frecuente respecto a lo esperado. Se requieren estudios más amplios.

Palabras clave: *Cardiopatías, electrocardiografía, epidemiología descriptiva, servicios ambulatorios de salud.*

a. Química Fármaco Bióloga, adscrita a la Unidad de Análisis Clínicos del Dr. Simi® en Comalcalco, Tabasco, MX.

b. Médico Cirujano, Posgraduado en Investigación en Salud con Tecnología Digital y Maestro en Educación, investigador independiente, miembro del Sistema Estatal de Investigadores de Tabasco, MX.

Autor para correspondencia

Marco Antonio Zavala González.
Dirección: Calle principal de la alberca 24, Santa Rosalía, Cárdenas, Tabasco, MX. C.P. 86470.
Teléfono: +52 (937) 1264197
Contacto al correo electrónico: zgma_51083@yahoo.com.mx

Electrocardiographic alterations in ambulatory users of a private cabinet from Nacajuca, Tabasco, Mexico, 2012-2013

Abstract

Objective.

To determine prevalence and frequency distribution of electrocardiographic alteration in users from a private Unit of Clinical Analysis Unit.

Material y Methods.

This is a retrospective and cross-sectional study, which included 112 patients from the electrocardiography service. Using for sampling no randomized method for convenience. The selection criteria were patients from any age and gender, attended during July 2012 from July 2013 with complete medical file. The analyzed variables were age, gender, cardiac frequency, PR interval duration, QRS complex duration, QRS axis, QT interval duration, QTc interval duration and diagnosis. For diagnosis a 12 derivations digital electrocardiograph Dr. ECG® RT100 distributed by SIMEDIC® was used. The electrocardiograms were interpreted by cardiologist by telemedicine. Descriptive statistic were applied. The software used were Microsoft Excel© 2010 and SPSS© 15.0.

Results.

From the 112 electrocardiographic studies were included, 63.4% were from females. The mean age was 45.06 ± 19.91 years. 71.4% of the analyzed were adults, 22.3% elderlies and 6.3% pediatrics. The abnormal electrocardiogram prevalence was 33%. The most frequent electrocardiographic alterations were sinus bradycardia in 28% and anterosuperior fascicle block of His Bundle in 21%.

Conclusion.

The majority of users are adults; considering this and the heterogeneity of the study population, the prevalence of electrocardiographic alteration was found in the mean. Consistent with the literature, the Bundle of His blocks are among the most frequent alterations. In this cohort, sinus bradycardia was unusually frequent to what was expected. Further studies are required.

Key Words: Ambulatory health services, descriptive epidemiology, electrocardiography, heart diseases.

Introducción

El corazón es una bomba de músculo estriado involuntario, denominado miocardio, cuya principal función es la perfusión sanguínea de todos los órganos, incluido él mismo.¹ Para ello, requiere de impulsos eléctricos originados en el nodo sinusal, que se dirigen en cascada hacia al nodo auriculoventricular y el haz interventricular, para finalizar en las fibras de Purkinje.¹⁻³ A partir de estas descargas, el electrocardiógrafo proporciona una serie de trazos denominados electrocardiograma, que permiten identificar problemas estructurales y/o funcionales en este órgano vital.⁴

El electrocardiógrafo es uno de los instrumentos diagnósticos más importantes, pero para serlo requirió múltiples colaboraciones. En 1872, Lippman desarrolló el electrómetro capilar, perfeccionado por Waller en 1876, quien lo denominó galvanómetro capilar.^{3,4} En 1900, Einthoven, desarrolló el galvanómetro de cuerda, mucho más sensible.³⁻⁵ Lewis, publicó en 1911 el primer libro dedicado al tema.³ En 1934, Wilson describió la terminal central y en 1935 estandarizó las derivaciones precordiales, posteriormente, en 1942 Goldberger incorporó al cuadro las derivaciones unipolares de los miembros, completando la actual electrocardiografía de 12 derivaciones, que consta de 6 de las extremidades, 3 bipolares (I, II y III) y 3 unipolares (aVL, aVF

y aVR), más 6 precordiales (v1, v2, v3, v4, v5 y v6).¹⁻⁵

Considerando la practicidad y alta frecuencia de uso del electrocardiógrafo en todos los niveles de atención a la salud, se han realizado diversos estudios epidemiológicos sobre alteraciones electrocardiográficas en diversos grupos poblacionales, encontrándose prevalencias de 1% a 4% en recién nacidos,⁶ en 10.1% en pacientes ambulatorios en edad pediátrica usuarios de unidades médicas de segundo nivel,⁷ 29.1% a 73.8% en portadores de Diabetes Mellitus sin cardiopatías,^{8,9} 51.3% en sujetos aparentemente sanos, portadores de anticuerpos anti-*Trypanosoma cruzi*,¹⁰ 20.8% en varones jóvenes aparentemente sanos de 18 años de edad,¹¹ y 54.05% en usuarios ambulatorios de servicios públicos de primer nivel de atención a la salud.¹²

Nacajuca es la cabecera municipal del municipio homónimo ubicado en el Estado de Tabasco, México, en la que se concentra aproximadamente 5% de la población de esta Entidad Federativa, así como la mayor proporción de su población indígena de habla chontal y maya.¹³ Ubicada 24 km al noroeste de Villahermosa, Capital del Estado, cuenta todos los servicios urbanos públicos,¹⁴ sin embargo, son insuficientes para atender a sus poco más de 1,500 habitantes, particularmente los servicios de salud, por lo que se ven la

necesidad de utilizar los servicios de los municipios vecinos, Centro, Comalcalco y Jalpa de Méndez, especialmente de los dos primeros, que cuentan con una mayor infraestructura y recursos materiales y humanos para la salud.

En virtud de lo anterior, resulta atractivo para la iniciativa privada invertir en servicios de salud a bajo costo para población de escasos recursos, como la población indígena de Nacajuca, quienes pese a sus limitaciones económicas son ávidos consumidores de éstos ante la saturación de los servicios públicos. Tal es el caso de los Laboratorios de Análisis Clínicos del Dr. Simi®, que ofertan estudios de laboratorio y gabinete. Uno de los estudios más demandados, es el electrocardiograma, en el que frecuentemente se observan alteraciones de diversa índole, cuya distribución de frecuencias es desconocida y podría ser interés clínico-epidemiológico.

Considerando los argumentos expuestos anteriormente, se realizó el presente estudio con el objetivo de determinar la prevalencia y distribución de frecuencias de las alteraciones electrocardiográficas en los usuarios de un gabinete privado en Nacajuca, Tabasco, México.

Material y Métodos

Se realizó una investigación con metodología cuantitativa, empleando un diseño de tipo retrospectivo y transversal. El universo de estudio estuvo constituido por 112 usuarios del servicio de electrocardiografía de la Unidad de Análisis Clínicos del Dr. Simi® de Comalcalco, Tabasco, México, durante el periodo julio 2012 a julio 2013. Se estudió una muestra no probabilística en la que se incluyeron los registros de los usuarios de cualquier edad y género, que se realizaron electrocardiograma de 12 derivaciones durante el periodo de estudio, excluyéndose aquellos que presentaron registros incompletos.

Se incluyeron las variables: edad, género, frecuencia cardiaca, duración del intervalo PR, duración del complejo QRS, eje QRS, duración del intervalo QT, duración del intervalo QTc y diagnóstico. La información fue obtenida de los archivos del centro de estudios de laboratorio y gabinete donde se realizaron los electrocardiogramas.

Los estudios electrocardiográficos se realizaron empleando un electrocardiógrafo digital de 12 derivaciones, marca Dr. ECG® modelo RT100 distribuido por SIMEDIC®, conformado por una central de batería que transforma la información, 6 cables para derivaciones precordiales y 4 para las extremidades, así como una laptop marca Acer® equipada con el software del fabricante para la visualización, almacenamiento y distribución digital de los estudios. Se ha reportado una sensibilidad de este instrumento de 23% a 70.9%, una especificidad de 86% a 100% y un valor predictivo positivo de 72% a 98%, para el diagnóstico de condiciones como hipertrofia ventricular izquierda y bloqueo de rama izquierda, empleando diversos criterios, como el Índice de Sokolow-Lyon, el Índice de Cornell y el producto duración por voltaje del complejo o segmento QRS, en grupos étnicos como población latina y afrocaribeña.^{15,16}

Los estudios se llevaron a cabo luego de dos horas mínimas de reposo relativo con los pacientes en decúbito dorsal y el

tórax descubierto, con el electrocardiógrafo calibrado a 10 mm = 1 mV, con papel a velocidad de 25 mm/s. La interpretación fue realizada por Médicos Especialistas en Cardiología, adscritos al Instituto Nacional de Cardiología “Dr. Ignacio Chávez Rivera”, en México D.F., a quienes les fueron remitidos vía electrónica a través del servidor del equipo, considerando el amplio y documentado uso de la telemedicina con este fin.¹⁷ Esta práctica fue llevada a cabo siguiendo los estándares de infraestructura,¹⁸ equipamiento¹⁹ y operación de unidades de telemedicina,²⁰ vigentes en México.

La información fue sistematizada en una base de datos usando Microsoft® Excel® 2010, y analizada utilizando SPSS® 15.0, ambos software para entorno Windows®. Se obtuvieron tablas de distribución de frecuencias así como medidas de tendencia central y de dispersión, para las variables cualitativas y cuantitativas, respectivamente.

Resultados

Descripción de la muestra

Se estudiaron 112 estudios electrocardiográficos, 63.4% fueron mujeres (n=71) y 36.6% hombres (n=41), con una edad media de 45.06 ± 19.19 años, sin diferencia estadísticamente significativa entre ambos géneros (mujeres 46.79 ± 19.39 años, hombres 42.07 ± 18.70 años, $t=1.257$, $p=0.2113$), con una mediana de 43.50 y una moda de 41 dentro de un intervalo de 3-97 años. La mayor proporción, correspondiente al 71.4% (n=80) fueron usuarios adultos, con mínimas proporciones de usuarios pediátricos y adultos mayores (Tabla 1).

Parámetros electrocardiográficos

En usuarios pediátricos, la frecuencia cardiaca promedio fue 85 ± 10 latidos por minuto, el intervalo PR tuvo una duración media de 124 ± 20 mseg, el complejo QRS tuvo una duración promedio de 83 ± 5 mseg, el eje QRS tuvo una dirección media de 57 ± 15 grados, el intervalo QT tuvo una duración promedio de 336 ± 20 mseg y el intervalo QTc tuvo una duración media 396 ± 26 mseg. En usuarios adultos, la frecuencia cardiaca promedio fue 70 ± 11 latidos por minuto, el intervalo PR tuvo una duración media de 138 ± 16 mseg, el complejo QRS tuvo una duración promedio de 89 ± 14 mseg,

Tabla 1. Distribución de los usuarios por grupo de edad

Tipos de usuarios	Frecuencia	Porcentaje
Pediátricos (edad de 0 a 17 años cumplidos)	7	6.3%
Adultos (edad de 18 a 59 años cumplidos)	80	71.4%
Adultos mayores (edad igual o mayor a 60 años cumplidos)	25	22.3%
Total	112	100%

Fuente: Base de datos. Electrocardiogramas, Nacajuca, Julio/2012-Julio/2013.

Tabla 2. Descripción de parámetros electrocardiográficos por grupo de edad

Grupo	Parámetros	Media	Desviación estándar	Mediana	Moda	Mínimo	Máximo
<i>Pediatricos</i>	Frecuencia cardiaca	85	10	82	82	69	100
	Intervalo PR	124	20	123	89	89	147
	Segmento QRS	83	5	82	80	77	90
	Eje QRS	57	15	64	36	36	73
	Intervalo QT	336	20	336	336	310	368
<i>Adultos</i>	Intervalo QTc	396	26	390	405	360	443
	Frecuencia cardiaca	70	11	69	65	51	101
	Intervalo PR	138	16	136	120	102	182
	Segmento QRS	89	14	88	80	63	156
	Eje QRS	25	33	21	2	-45	121
<i>Adultos mayores</i>	Intervalo QT	382	32	382	394	281	481
	Intervalo QTc	404	33	403	440	264	548
	Frecuencia cardiaca	68	10	69	69	50	89
	Intervalo PR	139	17	135	120	120	182
	Segmento QRS	89	12	80	80	79	120
<i>Adultos mayores</i>	Eje QRS	7	30	9	-45	-45	68
	Intervalo QT	385	30	390	403	310	460
	Intervalo QTc	408	31	410	423	364	516

Fuente: Base de datos. Electrocardiogramas, Nacajuca, Julio/2012-Julio/2013.

el eje QRS tuvo una dirección media de 25 ± 33 grados, el intervalo QT tuvo una duración promedio de 382 ± 32 mseg y el intervalo QTc tuvo una duración media 404 ± 33 mseg. En usuarios adultos mayores, la frecuencia cardiaca promedio fue 68 ± 10 latidos por minuto, el intervalo PR tuvo una duración media de 139 ± 17 mseg, el complejo QRS tuvo una duración promedio de 89 ± 12 mseg, el eje QRS tuvo una dirección media de 7 ± 30 grados, el intervalo QT tuvo una duración promedio de 385 ± 30 mseg y el intervalo QTc tuvo una duración media 408 ± 31 mseg (Tabla 2).

Alteraciones electrocardiográficas

Se encontró una prevalencia de 33 % de electrocardiogramas anormales entre la población general ($N=112$, $n=37$). La frecuencia de alteraciones electrocardiográficas fue mayor en adultos mayores (52%, $N=25$, $n=13$) respecto a los adultos (43%, $N=80$, $n=24$), mientras que en ambos grupos de edad la frecuencia de éstas fue mayor en mujeres respecto a hombres, en tanto que en usuarios pediátricos no se encontraron alteraciones

electrocardiográficas (Tabla 3).

El 45.9% de los electrocardiogramas anormales presentó sólo una alteración ($n=17$), 43.2% presentó dos ($n=16$) y 10.8% presentó tres ($n=4$). Las alteraciones encontradas sumaron 61, con una media de $1.65 \pm 2 \pm 0.68 \approx 1$, una mediana de 2 y una moda de 1 dentro de un intervalo de 1-3, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre adultos y adultos mayores (adultos 1.50 ± 0.659 , adultos mayores 1.92 ± 0.641 , $t=1.868$, $p=0.0697$), ni entre mujeres y hombres (mujeres 1.68 ± 0.716 , hombres 1.60 ± 0.632 , $t=0.349$, $p=0.7287$).

Las alteraciones electrocardiográficas más frecuentemente encontradas fueron bradicardia sinusal (28%, $n=17$) y bloqueo fascicular anterosuperior del Haz de His (21%, $n=13$), mientras que el resto de las alteraciones electrocardiográficas halladas se observaron con una frecuencia igual o menor a 10% (Tabla 4).

Discusión

En aras de preservar la calidad y rigurosidad científica de la presente investigación, es menester comentar de inicio sus limitaciones y sesgos. En cuanto a las limitaciones, se trata de un estudio cuyos resultados se circunscriben a una región geográfica concreta de características demográficas y socioeconómicas particulares, por lo que estos sólo tienen utilidad práctica dentro de su contexto geográfico y social, en tanto que se perfilan como un antecedente científico relevante, dada la escasez de literatura hispana sobre alteraciones electrocardiográficas en población abierta. Mientras que, respecto a los sesgos, es necesario subrayar que el volumen de población estudiado obedece estrictamente a la demanda del servicio, que es en sí misma un evento aleatorio que se ve afectado por diversos factores que van desde la

Tabla 3. Número de alteraciones electrocardiográficas por grupo de edad y género

Género	Adultos		Adultos mayores	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Mujeres	14	58%	8	62%
Hombres	10	42%	5	38%
Total	24	100%	13	100%

Tabla 4. Alteraciones electrocardiográficas encontradas en la población general

Alteraciones electrocardiográficas	Frecuencia	%
Bradicardia sinusal	17	28
Bloqueo fascicular anterosuperior del HH	13	21
Desviación del eje cardíaco a la izquierda	6	10
Sobrecarga sistólica del ventrículo izquierdo	4	7
Bloqueo fascicular anterior del HH	3	5
Hipertrofia ventricular izquierda	3	5
Taquicardia sinusal	3	5
Trastorno inespecífico de la repolarización	3	5
Hipertrofia auricular izquierda	2	3
Arritmia sinusal respiratoria	1	2
Extrasístole ventricular aislada	1	2
Isquemia subepicárdica anteroseptal	1	2
Isquemia subepicárdica lateral	1	2
Lesión subepicárdica anteroseptal	1	2
Ondas T negativas de ramas asimétricas	1	2
Zona eléctrica inactivable anteroseptal	1	2
Total	61	100

Abreviaturas: HH - Haz de His.

Fuente: Base de datos. Electrocardiogramas, Nacajuca, Julio/2012-Julio/2013.

necesidad del mismo hasta la disponibilidad de los recursos para contratarlo; señalado esto, se puede asumir que el error de sistematización fue mínimo, dado que los investigadores no intervinieron de ninguna manera en la selección de los sujetos. Por otra parte, en cuanto al error de aleatorización, si bien se trata de una muestra no probabilística de apenas 112

sujetos dentro de una población total de 1,500, de la que no es representativa considerando que para que lo fuera debería ser de 304 ($p=0.5$, $Z=1.96$ y $d=0.05$), se puede asumir que el número de sujetos incluidos se encuentra dentro de la “normalidad” para este tipo de estudios,⁶⁻¹² dado que las muestras documentadas, varían desde 45 hasta 2,797, con una media de 592 ± 1020 y una mediana de 119 sujetos.

En lo tocante a los resultados obtenidos, se estudió a una población de nacionalidad mexicana, en su mayoría mujeres, de edad adulta, que acudieron a recibir servicios de electrocardiografía por cuenta propia a la institución, presumiblemente por instrucción médica. El perfil de la población estudiada es pues heterogéneo y por tanto, poco comparable con otras investigaciones de este tipo, realizados con poblaciones muy específicas, como neonatos,⁶ pacientes pediátricos,⁷ portadores de Diabetes Mellitus sin cardiopatías,^{8,9} y portadores de anticuerpos anti-*Trypanosoma cruzi*,¹⁰ siendo escasos los referentes que abordan población abierta,^{11,12} y aún más los que incorporan población abierta de ambos géneros¹² (Tabla 5). Señalado esto, en esta serie no se encontraron alteraciones electrocardiográficas en pacientes pediátricos, contrario a lo reportado por Reyes y cols.⁶ y por López y cols.⁷, quienes en pacientes pediátricos mexicanos de ambos géneros, observaron alteraciones electrocardiográficas en 1% y hasta 10.1% (Tabla 5). Así pues, salvo por la nacionalidad de los sujetos, el presente estudio es más comparable con el reporte de Rivero y cols.¹², quienes en población abierta de origen cubano de ambos géneros,

Tabla 5. Comparación de los resultados obtenidos contra los reportados en la literatura consultada

	AUTORES							
	Baeza y Zavala	Reyes y cols. ⁶	López y cols. ⁷	Rodríguez y cols. ⁸	Reyes y cols. ⁹	Aldana y cols. ¹⁰	Manzullo y cols. ¹¹	Rivero y cols. ¹²
Muestra	112	45	167	119	65	46	902	2,797
Nacionalidad	Mexicana	Mexicana	Mexicana	Mexicana	Mexicana	Mexicana	Argentina	Cubana
Tipo de población	Usuarios ambulatorios de todos los grupos de edad	Neonatos	Pediátricos	Diabéticos sin cardiopatías	Diabéticos sin cardiopatías	Portadores de Ac anti <i>Trypanosoma cruzi</i>	Sujetos aparentemente sanos	Usuarios ambulatorios de 1° nivel de atención a la salud
Género	Mujer y hombre	Mujer y hombre	Mujer y hombre	Mujer y hombre	Mujer y hombre	Mujer y hombre	Hombre	Mujer y hombre
Prevalencia	33%	1-4%	10.1%	29.1%	73.8%	51.3%	20.8%	54.05%
Alteraciones más frecuentes	Bradicardia sinusal y bloqueo fascicular anterosuperior del HH	Trastornos del ritmo y de la conducción	Arritmia cardíaca	Bloqueo fascicular anterior y BRDHH	BRDHH, QT largo, hemibloqueo izquierdo anterior	Bajo voltaje en derivaciones de miembros y TS acuminadas positivas de alto voltaje	BIRDHH, bradicardia sinusal y taquicardia sinusal	HVI, bloqueos fasciculares, infarto en onda Q, alteración del segmento ST

Abreviaturas: Ac - Anticuerpos, HH - Haz de His, BRDHH - Bloqueo de la Rama Derecha del Haz de His, BIRDHH - Bloqueo Incompleto de la Rama Derecha del Haz de His, HVI - Hipertrofia del Ventrículo Izquierdo.

observaron una prevalencia de alteraciones electrocardiográficas de 54.05%, bastante superior al resultado de esta investigación. Asimismo, el 33% de alteraciones electrocardiográficas observado en esta serie, es superior a la prevalencia observada en hombres argentinos aparentemente sanos,¹¹ y se encuentra dentro que lo que podría esperarse en portadores de Diabetes Mellitus sin cardiopatía^{9,10} con la salvedad de que en el presente estudio, se desconoce si los pacientes eran portadores de alguna enfermedad al momento del electrocardiograma. En virtud de estas consideraciones, habrá que realizar estudios de corte prospectivo en los que se incluya interrogatorio por aparatos y sistemas, así como exploración física, con el objetivo de identificar condiciones patológicas en los usuarios y obtener una mejor estratificación de los resultados electrocardiográficos.

Finalmente, respecto a las alteraciones electrocardiográficas observadas, en esta serie se encontró que las más frecuentes fueron la bradicardia sinusal y el bloqueo fascicular anterosuperior del Haz de His. En este

sentido, la elevada frecuencia de trastornos de la conducción en pacientes adultos, guarda correspondencia con los hallazgos reportados por los autores consultados en este grupo etario, tanto de nacionalidad mexicana,^{8,9} como argentina¹¹ y cubana,¹² en población aparentemente sana,^{11,12} tanto como portadora de Diabetes Mellitus,^{8,9} desconociéndose el porqué de este hallazgo, por lo que habrá que realizar futuros estudios encaminados a formular hipótesis al respecto. Mientras que por otro lado, la elevada frecuencia de bradicardia sinusal fue elevada para lo esperado de acuerdo a la literatura consultada, en función de la cual se esperaba una alta frecuencia de taquicardia sinusal.¹¹ En este orden de ideas, considerando que se trató de población rural, dedicada en su mayoría al campo, esta alteración podría ser fruto de una adaptación fisiológica para evitar la sobrecarga, tal como lo observaron Velázquez y Hernández²¹ en sujetos adultos con actividad física vigorosa, no obstante, esta hipótesis habrá de comprobarse en futuros estudios de corte prospectivo, preferentemente longitudinales.

Referencias bibliográficas

- Pozas-Garza G. El electrocardiograma normal. *Avances* 2011; 8(25): 35-9.
- Pozas-Garza G. Implementación de una técnica estándar para la adquisición del electrocardiograma. *Avances* 2010; 7(20): 52-6.
- Cajavilca C, Varon J, Herrero S. Historia de la medicina: Wilhem Einthoven y la aplicación clínica del electrocardiograma. *Arch Salud Sin* 2008 ;2(3): 104-7.
- Castro JA. Comienzos de la electrocardiografía clínica (1906). *Rev Urug Cardiol* 2007; 22(3): 212-3.
- Garófalo FB. Nacimiento de la cardiología como especialidad. En: Garófalo FB. Historia de la Cardiología de Rosario [monografía en Internet]. Argentina: Federación Argentina de Cardiología, 2004 [consultado, 3 de noviembre de 2013]. Disponible en <http://www.fac.org.ar/1/publicaciones/libros/histRosario/index.php>
- Mejía-Morin A, Espino-Vela J. Electrocardiografía en recién nacidos sanos de término en el Hospital General de Ciudad Nezahualcóyotl (Abril-Junio 1992). *Acta Pediatr Méx* 1995; 16(3): 118-24.
- López-Barrera MD, Hurtado-Capetillo JM, Solano-Cabrera BE. Evaluación electrocardiográfica en pacientes pediátricos con arritmia cardiaca. *Rev Med UV* 2008; 8(2): 14-9.
- Rodríguez-Moran M, Guerrero-Romero F. Alteraciones electrocardiográficas y factores de riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2. *Salud Pública Méx* 1999; 41(1): 12-7.
- Reyes-Delgado G, Martínez-Bohórquez C, Flores-Gómez L, Torres-Benitez JM. Hallazgos electrocardiográficos en diabéticos hospitalizados sin cardiopatías previas. *Rev Esc Med Dr J Sierra* 2011; 25(1): 8-16.
- Aldana-Cruz O, Escobedo-de la Peña J, Guzmán-Bracho C, Toledo-Méndez LE, Barbachano-Rodríguez E, González-Olagüe A. Hallazgos electrocardiográficos en pacientes aparentemente sanos con anticuerpos anti-tripanosoma cruzi. *Enf Inf Microbiol* 2009; 29(3): 141-4.
- Manzullo E, Boffi-Boggero H, Andrade J, Foglia L, Masaúti A. Alteraciones electrocardiográficas en jóvenes, aparentemente sanos [monografía en Internet]. Argentina: Federación Argentina de Cardiología, 2001 [consultado, 11 de diciembre de 2013]. Disponible en <http://www.fac.org.ar/scvc/llave/PDF/manzulle.PDF>
- Rivero M, Rodríguez J, González R, Fernández A. Estudio preliminar de anomalías electrocardiográficas. *BPMC* 2010; 11(3):14-8.
- Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática. Perspectiva Estadística Tabasco [monografía en Internet]. México: INEGI, 2011 [consultado, 7 de diciembre de 2013]. Disponible en <http://www.inegi.gob.mx/est/contenidos/espagnol/sistemas/perspectivas/perspectiva-tab.pdf>
- Instituto para el Federalismo y el Desarrollo Municipal. Enciclopedia de los Municipios y Delegaciones de México. Estado de Tabasco [monografía en Internet]. México: INAFED, SEGOB, 2010 [consultado, 15 de diciembre de 2013]. Disponible en <http://www.inafed.gob.mx/work/enciclopedia/EMM27tabasco/index.html>
- Rodríguez-Padial L, Rodríguez-Picón B, Jerez-Valero M, Casares-Medrano J, Akerström FO, Calderón A, et al. Precisión diagnóstica del electrocardiograma asistido por ordenador al diagnosticar hipertrofia ventricular izquierda en el bloqueo de rama izquierda. *Rev Esp Cardiol* 2012; 65(1): 38-46.
- Martin TC, Bhaskar YG, Umesh KV. Sensivity an specificity of the electrocardiogram in predicting the presence of increased left ventricular mass index on the echocardiogram in afro-caribbean hypertensive patients. *West Indian Med J* 2007; 56(2): 134-8.
- Rodríguez G, Rodríguez R, Almeida R, González R, Montes-de-Oca G, Albert MJ, et al. Electrocardiogramas digitales en función de la telemedicina. *Bioingeniería y Física Médica Cubana* 2003; 4(3): 20-5.
- Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Modelos de infraestructura en telesalud. Colección telesalud. Volumen 3 [monografía en Internet]. México D.F., México: Secretaría de Salud, 2011 [consultado, 7 de enero de 2014]. Disponible en http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/telemedicina/publicaciones/C_Modelosinfraestructura_tesalud_x30_pagx_imprimir.pdf
- Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Modelo de equipamiento para la atención médica a distancia [monografía en Internet]. México D.F., México: Secretaría de Salud, 2013 [consultado, 7 de enero de 2014]. Disponible en http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/Mod_de_equi_AMD.pdf
- Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Mecanismos y procesos para la implementación de proyectos de telesalud. Colección telesalud. Volumen 1 [monografía en Internet]. México D.F., México: Secretaría de Salud, 2011 [consultado, 7 de enero de 2014]. Disponible en http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/telemedicina/publicaciones/C_Mecanismos_Y_Procesos_x23_pagx_imprimir.pdf
- Velázquez-Fuentes MC, Hernández-Lopez V. Morfología electrocardiográfica en alumnos de Licenciatura en Entrenamiento Deportivo. Un estudio descriptivo. *Educación Física y Deportes* 2008; 13(123).

Recomendaciones nutricionales durante la etapa adulta para hombres y mujeres en edad reproductiva

Martínez-Ramos Ericay Berenice, García-Águila Carlos Alberto, Castro-Juárez Jonathan Carlos, Coronel-García Rómmel, Duque-Bautista Horacio, Ordaz-Zurita Francisco y Ramírez-García Sergio Alberto.

Autor para correspondencia

Sergio Alberto Ramírez García. Licenciatura en Nutrición (Centro de Investigación en Nutrición y Alimentación), Universidad de la Sierra Sur, Sistema de Universidades Estatales de Oaxaca. Guillermo Rojas Mijangos S/N Avenida Universidad, Miahuatlán de Porfirio Díaz Oaxaca, MX. Sistema Nacional de Investigadores, Nivel C. (CONACYT-México).
Teléfono: 5721400
Contacto al correo electrónico: sergio7genetica@hotmail.com

Palabras clave: Ácidos grasos poliinsaturados, antioxidantes, modelos monogénicos, salud reproductiva.
Keywords: Antioxidants, monogenic models, polyunsaturated fatty acids, reproductive health.



Recomendaciones nutricionales durante la etapa adulta para hombres y mujeres en edad reproductiva

Martínez-Ramos EB^a, García-Águila CA^b, Castro-Juárez JC^c, Coronel-García R^d, Duque-Bautista H^a, Ordaz-Zurita F^a, Ramírez-García SA^c

Resumen

La salud reproductiva, en el contexto de la Organización Mundial de la Salud es definida como el derecho que tienen las parejas de ejercer su sexualidad libre del temor a un embarazo no deseado o de contraer una enfermedad que afecte el desarrollo del producto, incluye la regulación de su fecundidad a través de la atención preconcepcional con el fin de realizar labor preventiva, que culmina con el desarrollo de un adulto sano con una buena capacidad reproductiva y permite que, el embarazo, parto-periparto, transcurran de forma segura y sin complicaciones con resultados positivos de supervivencia y bienestar para los padres e hijos. Este trabajo está enfocado en analizar las recomendaciones nutricionales en la mujer y en el hombre durante la etapa adulta orientadas a garantizar la capacidad funcional de las células gaméticas. Para ello se revisa el papel que desempeñan los nutrientes en el fenotipo funcional de las gónadas a través del análisis de cuatro modelos monogénicos, por otra parte se analizan las recomendaciones nutricionales determinantes de la calidad reproductiva como ácidos grasos omega-6 y 9, las vitaminas C y E, elementos cruciales como el zinc, selenio y nuevas alternativas que requieren estudios entre ellos el mioinositol y la melatonina.

Palabras clave: Ácidos grasos poliinsaturados, antioxidantes, modelos monogénicos, salud reproductiva.

Nutritional recommendation during the adulthood for men and women in reproductive age

Abstract

The reproductive age as defined in the context of the World Health Organization is the right the couples have to exercise their sexuality without the fear of an unwanted pregnancy or acquire a disease that affects the growth of the product. It includes the regulated fertilization through pre-conception attention in order to perform a preventive labor that culminates with the development of a healthy adult with reproductive capability and allowing the pregnancy, labor and puerperium to be carried safely and without complications. This has positive results in survival and wellness for both parents and children. This paper focuses on analyzing the nutritional recommendations in the woman and man during the adulthood oriented to guarantee the functional capabilities of gametic cells. For this, we revise the role the nutrients in the gonads functional phenotype through the analysis of four monogenic models, as well as analyzing the nutritional recommendations determinant on reproductive quality such as fatty acids, omega 6 and 9, vitamin C and E, zinc, selenium, and new alternatives requiring studies like myoinositol and melatonin.

Key words: Antioxidants, monogenic models, polyunsaturated fatty acids, reproductive health.

a. Licenciatura en Enfermería, Universidad de la Sierra Sur, Sistema de Universidades Estatales de Oaxaca.

b. Carrera de Médico Cirujano y Partero, Universidad de Guadalajara

c. Centro de Investigación en Nutrición y Alimentación, Universidad de la Sierra Sur, Sistema de Universidades Estatales de Oaxaca.

d. Departamento de Diseño, Servicios Escolares, Universidad de la Sierra Sur, Sistema de Universidades Estatales de Oaxaca.

Autor para correspondencia

Sergio Alberto Ramírez García. Licenciatura en Nutrición (Centro de Investigación en Nutrición y Alimentación), Universidad de la Sierra Sur, Sistema de Universidades Estatales de Oaxaca. Guillermo Rojas Mijangos S/N Avenida Universidad, Miahuatlán de Porfirio Díaz Oaxaca, MX. Sistema Nacional de Investigadores, Nivel C. (CONACYT-México). Teléfono: 5721400. Contacto al correo electrónico: sergio7genetica@hotmail.com

Introducción

La salud reproductiva depende de numerosos factores, entre ellos culturales, sociales, políticos, económicos, la condición social de la mujer, educación, vivienda, factores afectivos, genéticos y la alimentación.¹ La nutrición tiene un particular interés entre los factores ambientales y de estilo de vida. Para la Organización Mundial de la Salud, la salud reproductiva es definida como el derecho que tienen las parejas para ejercer su sexualidad libre del temor a un embarazo no deseado o de contraer una enfermedad que afecte el desarrollo del producto.² Dentro de las diferentes etapas para una buena salud reproductiva se consideran la atención preconcepcional con el fin de realizar labor preventiva, que culmina con el desarrollo de un adulto sano. Diversos acontecimientos importantes que se manifiestan durante la evolución del embarazo como la incidencia de peso bajo al nacer, niños pequeños para su edad gestacional, parto prematuro, muerte fetal intrauterina, perinatal y la mortalidad neonatal, están relacionados con la deficiencia del consumo de múltiples nutrientes, por lo tanto en 1999 la UNICEF y la OMS propusieron suplementación prenatal con diversos micronutrientes, dentro de ellos hierro y ácido fólico con el cual se proveen las necesidades diarias de estos elementos.²

En este contexto el objetivo de este trabajo es analizar las recomendaciones nutricionales en la mujer y en el hombre durante la etapa adulta en el periodo preconcepcional, enfocadas a garantizar la capacidad funcional de las células gaméticas así como también la capacidad de reproducción. Inicialmente se presentan cuatro modelos monogénicos que muestran el rol que tienen los nutrientes en la determinación del fenotipo funcional de las gónadas y posteriormente se analizan las particularidades para carbohidratos, proteínas, lípidos, derivados nitrogenados, vitaminas, minerales y oligoelementos.

Modelos monogénicos y el rol de los nutrientes en la reproducción

Existen evidencias de la participación de factores ambientales (como un estado de nutrición adecuada) y factores genéticos como determinantes de la capacidad reproductiva. Una forma de entender directamente el impacto del estado de nutrición sobre la reproducción, se puede lograr al analizar enfermedades mendelianas o monogénicas, en las cuales el fenotipo clínico es determinado por efecto de una mutación, y en estos casos se puede ver el efecto fenotípico severo por la deficiencia del nutrientes o por la falta de disposición de estos por el organismo.³ Para el caso de esta revisión seleccionamos enfermedades con un patrón de herencia recesivo que muestran una relación entre la deficiencia de un nutriente y/o exceso de nutrientes pero que cursan con alteraciones de la capacidad reproductiva. Por ello seleccionamos a la fibrosis quística, a la galactosemia, la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y la glucogenosis tipo 1.

Si consideramos que la reproducción es un mecanismo de perpetuación de las especies, en el humano está determinada por la capacidad funcional (fertilidad) que tienen las células

gaméticas, tanto el óvulo como el espermatozoide. Por otra parte, el óvulo es fecundado por el espermatozoide para formar los primordios celulares que darán origen a un producto que puede ser varón o mujer a través de un proceso de diferenciación sexual. Finalmente esta capacidad de reproducción (o diferenciación sexual) está determinada principalmente por una cascada de expresión de genes y por la interacción con factores ambientales.³ En este sentido la fibrosis quística (FQ) es un modelo importante de falta de disposición de nutrientes, ya que cursa con un síndrome de mala absorción secundario a la insuficiencia pancreática (para carbohidratos, lípidos y proteínas), y alteraciones de la capacidad reproductiva como esterilidad e infertilidad en mujeres, criptorquidia, azoospermia así como ausencia de los conductos deferentes en hombres. La FQ se debe a mutaciones en el gen que codifica para el canal de conductancia transmembranal (CFTR) (ver Figura 1), además se caracteriza por susceptibilidad a infecciones pulmonares recurrentes, retraso en el crecimiento, pancreatitis entre otros hallazgos.^{4,5}

Existen tres modelos que pueden ser usados para ejemplificar la deficiencia del nutrientes o disposición de algún nutriente y con alteraciones de la capacidad reproductiva, tenemos dos casos; la galactosemia, la deficiencia de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y la glucogenosis tipo 1. La galactosemia se debe a mutaciones en los genes GALK, GALT o GALE, que codifican para la galactocinasa, galactosa-1-fosfato-uridilo transferasa (GALT) y galactosa-4-epimerasa. Estas enzimas se encargan de la conversión de la galactosa que viene de la lactosa aportada por la dieta, en glucosa y/o glucógeno en el hígado (galactocinasa, galactosa-1-fosfato-uridilo transferasa y galactosa-4-epimerasa). La falta de la conversión a glucógeno y/o glucosa se traduce en la formación de metabolitos secundarios que son tóxicos para el organismo como el galactitol, el cual al acumularse en los tejidos causa daño. Entre las alteraciones relacionadas con este, y que están estrechamente relacionadas con la reproducción, son la amenorrea e infertilidad. Algunos casos también cursan con un síndrome de mala absorción relacionado con la enfermedad de Crohn.⁶ Otras alteraciones clínicas que están presentes son la cirrosis hepática, las cataratas y el retardo mental.⁶ Algunas variantes de la enzima GALT se asocian a cáncer de ovario.⁷ Esto sugiere que las variaciones en este gen podrían ser un factor de predisposición para amenorrea e infertilidad así como cáncer de ovario.

Otro modelo es la deficiencia de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Esta enzima es la clave de la vía de las pentosas fosfato, su déficit provoca anemia hemolítica relacionada con una dieta rica en habas y frijoles, este fenotipo se correlaciona con el incremento del NAD y los radicales libres superóxido (estrés oxidativo), así como la disminución de 6-fosfogluconato que alimenta a la glucólisis y la vía del glutatión (Figura 2), a este fenómeno se le conoce con el nombre de favismo.⁸ Las variantes del gen que codifica para la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa son comunes en zonas endémicas de malaria, esto se debe a que el *Plasmodium falciparum*, responsable del paludismo, no puede parasitar los eritrocitos con estas variantes, aumentando la sobrevivencia de la

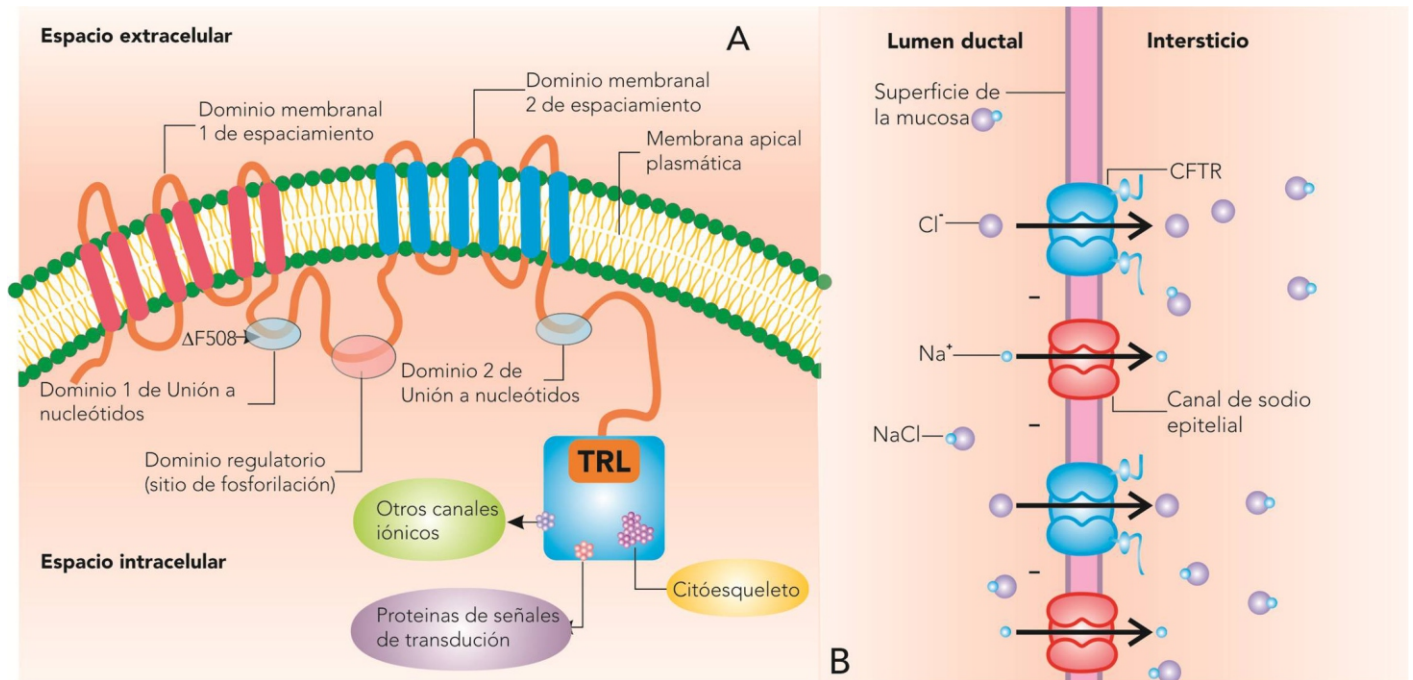


Figura 1. Canal de Conductancia Transmembranal de Fibrosis Quística. A) Muestra topología de dominios funcionales. B) Función panorámica como canal para el cloro.

población, en algunos casos se ha reportado obesidad e infertilidad en los *propositus*.⁸

La deficiencia de G6PD se considera un importante factor de riesgo heredado para muerte neonatal o discapacidad por kernicterus.⁸ Se propone que la deficiencia de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa inhibe la motilidad del espermatozoide por el incremento de los radicales superóxido, la inhibición de la vía de la hexosa monofosfato, disminuyendo los niveles de NADH, el cual es sustrato de la enzima NAD oxidasa de los espermatozoides, así como también disminuye la motilidad del axonema, por fosforilación e inmovilización del espermatozoide. Estos eventos en algunos estudios *in vitro* correlacionan con la lipoperoxidación de las membranas de los espermatozoides (Figura 3) y el incremento en el líquido seminal de radicales superóxido (lucospermia, detrimento de la condensación de la cromatina).⁹⁻¹¹

El último modelo donde se encuentra alterada la disposición de un nutriente y que tiene un impacto en la capacidad reproductiva, es la deficiencia de la glucosa-6-fosfatasa (de la vía glucolítica así como de la ruta gluconeogénica), cuando esta enzima está deficiente no puede salir la glucosa del hígado a los tejidos periféricos. El fenotipo clínico se caracteriza por hipoglucemias crónicas y acidosis metabólica por hiperlactatemia. Si no se corrige se desarrollan complicaciones secundarias como dislipidemia, hiperuricemia, glomeruloesclerosis, retardo en la pubertad en varones como en mujeres y en algunos casos infertilidad.¹² El mecanismo que lleva a esta última de las complicaciones es desconocido, se ha postulado que pudiera estar implicado en el daño a las células germinales por la hiperlactacidemia, aunque el fenotipo es menos severo comparado con los otros desórdenes monogénicos que se analizaron, ya que esta deficiencia afecta al desarrollo sexual en la mayoría de casos

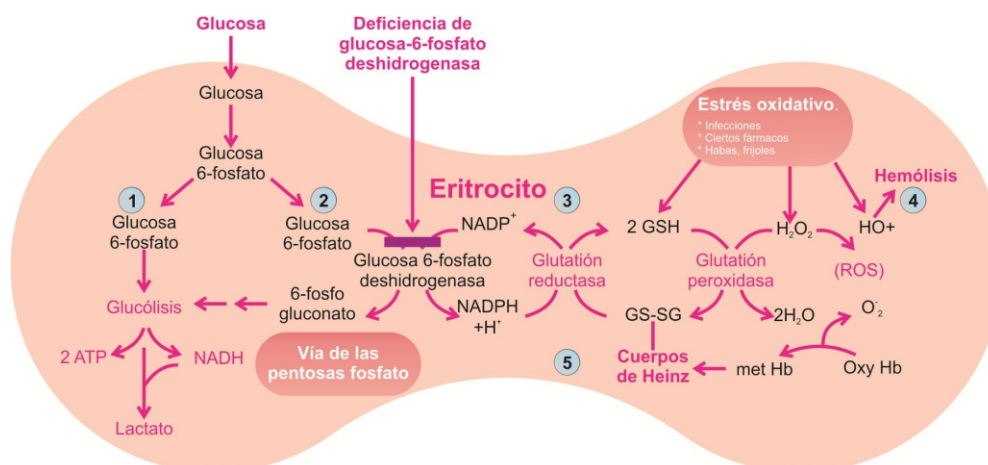


Figura 2. Se muestra la vía de la pentosa fosfato en el eritrocito y el sitio del bloqueo metabólico por la deficiencia de la glucosa-6-fosfatasa, también se aprecia como esta vía está acoplada con la vía de detoxificación del estrés oxidativo.

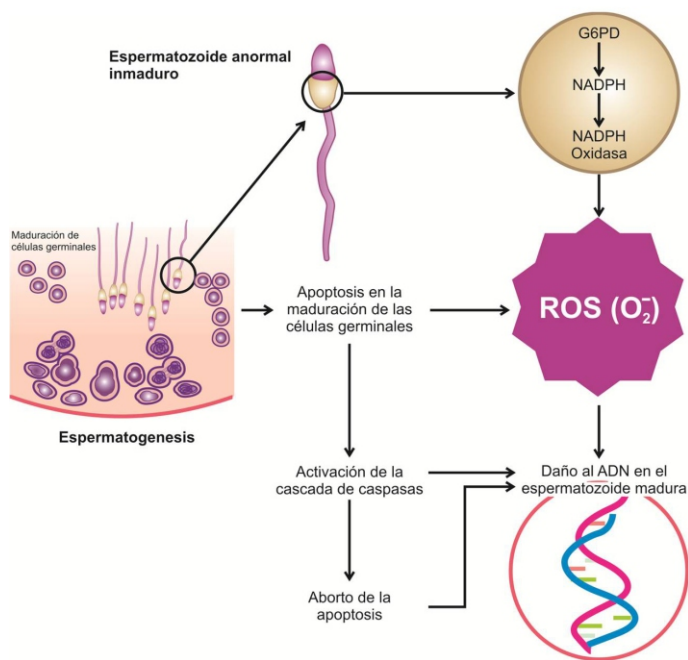


Figura 3. Mecanismo de la infertilidad masculina por deficiencia de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD). Modificación de Cocuzza M, Suresh C et al. *International Braz. J. Urol.* 2007;33(5):603-621.

con retraso en la pubertad. El control metabólico y nutricional de la hipoglucemia-hiperlactatemia se vuelve importante para la prevención de las complicaciones crónicas secundarias a la deficiencia.¹³

De estos modelos podemos concluir que la disposición de nutrientes durante la gametogénesis es importante, sobre todo de carbohidratos que son el principal aporte energético y cuando se ve alterada su disposición como en el caso de la fibrosis quística, la galactosemia, la glucogenosis tipo 1 y la deficiencia de glucosa-6-fosfatasa, se presentan alteraciones de la capacidad reproductiva. Como no existe un texto o trabajo publicado que demuestre que la dieta es un factor que incide directamente en la reproducción, presentamos estos modelos de enfermedad que son los errores de la naturaleza, en donde se ve el fenotipo en toda su expresión. Ciertamente hay que aclarar para los médicos y profesionales de la salud, que en las enfermedades monogénicas analizadas, los nutrientes no condicionan el desarrollo de la enfermedad, pero está alterada la disposición de nutrientes importantes, en ellas el control dietético es importante, ya que de progresar las enfermedades a complicaciones crónicas se puede alterar la capacidad reproductiva.⁴⁻¹³ Más adelante ya analizamos por separado el rol de cada nutriente para mejorar la capacidad reproductiva desde el punto de vista de ésta como un rasgo multifactorial.

Recomendaciones nutricionales para el consumo de carbohidratos

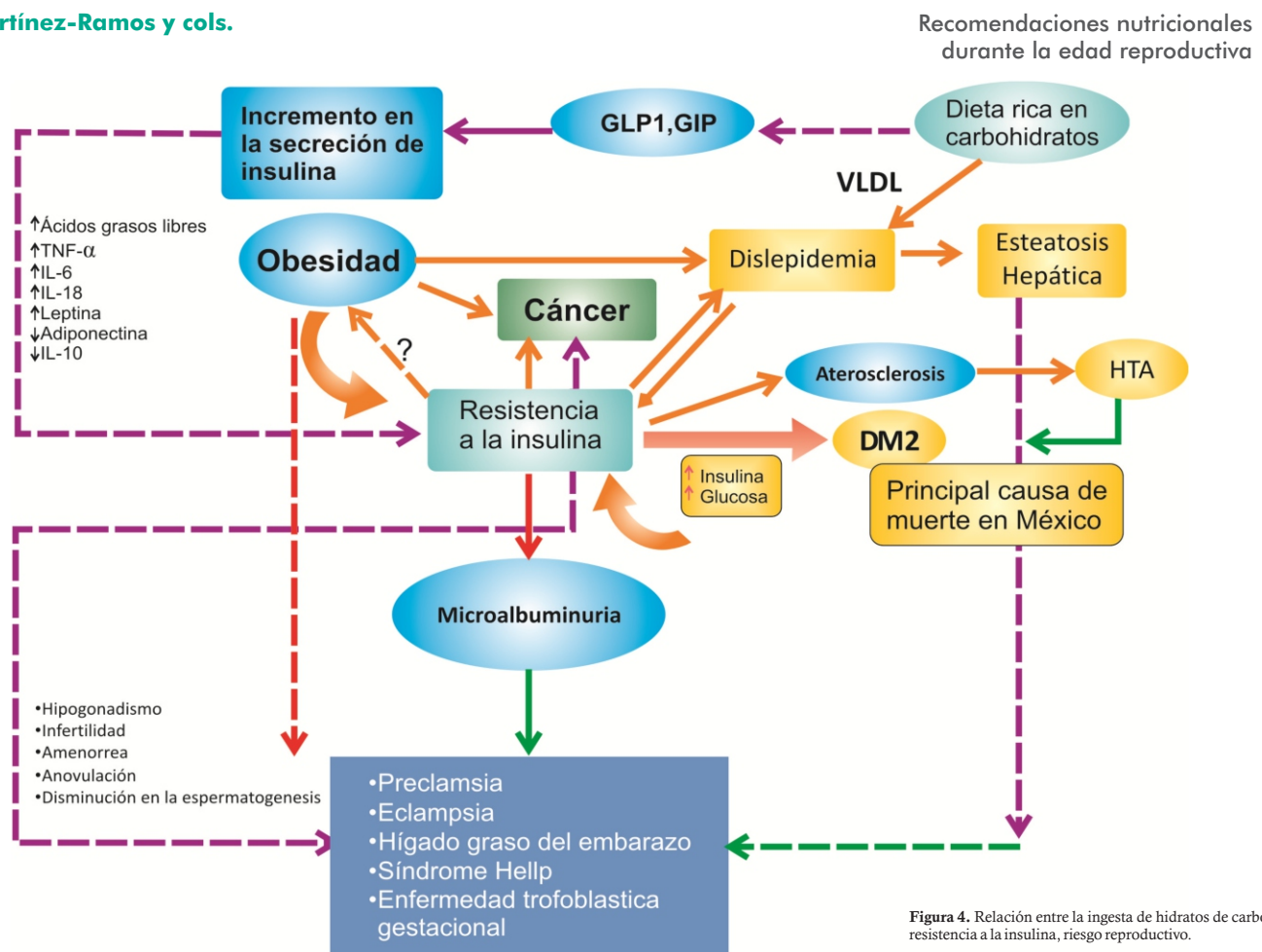
Los desórdenes mendelianos muestran la importancia que tiene el metabolismo de los hidratos de carbono en relación a la reproducción ya que éstos son una fuente importante de energía, y el óvulo así como el espermatozoide requieren una

gran cantidad de energía, sobre todo para mantener activo el ciclo los ácidos tricarboxílicos para generar ATP a través de los equivalentes reductores NADH_2 , FADH_2 , GTP al acoplarse con la fosforilación oxidativa así como la cadena transportadora de electrones en la membrana mitocondrial interna y en la matriz. Se sabe que durante el proceso de fecundación se transmiten alrededor de 1000 mitocondrias por óvulo y una por espermatozoide, lo cual muestra la necesidad de un aporte de carbohidratos durante la edad adulta, más para el varón si la pareja tiene planes de concepción.¹²

Hay que considerar que entre los 25 y 55 años el crecimiento corporal ya se completó, por lo cual suele haber muy pocos cambios en cuanto a requerimientos nutricionales. Los requerimientos calóricos disminuyen a partir de esta edad en relación a los índices de metabolismo basal, por lo cual hay que reducir los carbohidratos hasta en un 30-40% para no favorecer el incremento de peso, así como resistencia a la insulina. Se recomienda que un adulto de aproximadamente 70 kg consuma de 100-125 gr de carbohidratos al día. De 50-60% de la ingesta calórica deben ser carbohidratos, de los cuales preferentemente deben ser polisacáridos entre 40-50% y el 10% azúcares simples o refinados, para reducir el efecto incretínico que puede conducir a hiperinsulinismo e hipersensibilidad (resistencia o hiposensibilidad, dentro de la fisiopatología) a la insulina, que *per se* impide la ovulación (Figura 4).¹⁴ Dentro de las pacientes que no ovulan, la fisiopatología indica que el proceso se relaciona a la aromatización periférica de los andrógenos por la cantidad de grasa y estimulación de las células de la teca, no directamente por la resistencia a la insulina. El desbalance en este rubro, sobre todo en la mujer adulta en edad fértil, puede conducir al desequilibrio energético, por la resistencia a la insulina, dislipidemia, disfunción endotelial así como obesidad, los cuales pueden conducir a hígado graso, síndrome antifosfolípidos, enfermedad trofoblástica gestacional, prehipertensión. Estas patologías conducen a complicaciones a nivel de hígado y riñón como necrosis hepática así como microalbuminuria y eclampsia o síndrome HELLP (Anemia hemolítica, elevación de las enzimas hepáticas y trombocitopenia por sus siglas en inglés).¹⁵

El exceso de carbohidratos también puede conducir al incremento de la masa grasa magra y masa grasa muscular por la vía de la acetil-CoA, favoreciendo en los adipocitos los depósitos de ácidos grasos así como de triglicéridos a través de la ruta alternativa de la fructosa, llevando al desarrollo de obesidad visceral. Una de las posibles hipótesis que podrían explicar esto es la alteración en la expresión del transportador tipo 4 de glucosa en los tejidos periféricos y está relacionado con el incremento de dieta rica en grasas y la activación del factor proliferador de los peroxisomas gama (PPAR γ).¹⁶

La obesidad central está muy relacionada con el desarrollo de fertilidad. Se ha descrito una alteración en los oocitos así como en los cigotos en un modelo murino tras una dieta materna obesogénica durante 6 semanas basada principalmente de azúcares simples 7-10%, 3-20% de grasas, 28-50% de polisacáridos, 15-23% de proteínas. Esta dieta incrementó en las ratas el potencial mitocondrial así como la biogénesis de mitocondrias (revelado por el número de copias de ADN mitocondrial, ARNm, TFAM, niveles NADPH_2 ,



FADH₂), por otra parte incrementó las especies reactivas de oxígeno (ROS), los niveles de glutatión disminuyeron, lo que afectó severamente la formación del blastocisto ($p < 0.02$), por lo cual hubo un exceso de nutrientes, en especial de hidratos de carbono, de manera que este dato preconcepcional puede ser de pronóstico malo en mujeres obesas.¹⁷

En algunas formas sindrómicas de obesidad como el síndrome de Prader-Willi (SPW) y de Cohen que cursan con alteraciones en la homeostasis de los carbohidratos, se refleja la relación de la obesidad con el hipogonadismo hipogonadotrófico e infertilidad (tanto en varones como en mujeres).¹⁸⁻¹⁹ En los varones con SPW con obesidad severa, se ha descrito ausencia de espermatogonias.²⁰ Las premisas aportadas tanto en el modelo obesogénico murino y en estas formas sindrómicas que cursan con alteraciones de la homeostasis de hidratos de carbono con obesidad, conllevan a elucidar que existe otro mecanismo más complejo que regula el balance energético, sobre todo de carbohidratos durante el último trimestre del embarazo, ya que puede existir una reprogramación genética o impronta, que puede conducir a la infertilidad, se ha descrito impronta para IGF-2 (Factor de crecimiento semejante a la insulina tipo 2 por sus siglas en inglés), el cual es un regulador de la homeostasis de carbohidratos, en oligozoospermia.²¹

De este apartado podemos concluir que las recomendaciones alimentarias para el consumo de carbohidratos sugieren que se debe reducir la ingesta durante

la etapa adulta (25-55 años) tanto en varones como en mujeres quienes tienen planeada una concepción. Se recomienda que la dieta sea balanceada, evaluando la sensibilidad a la insulina para evitar el desarrollo de alteraciones metabólicas como el hígado graso, sobre todo en la mujer ya que durante el embarazo se pueden presentar comorbilidades como diabetes gestacional, preeclampsia, síndrome HELLP, entre otras alteraciones relacionadas.

Recomendaciones nutricionales para el consumo de lípidos

Los lípidos son una fuente energética importante para el organismo, en el adulto se recomienda que el consumo oscile entre 30-35% de la energía total consumida. Se recomienda menos de un 10% de grasas saturadas, 10-15% de monoinsaturados y de 8-10% de poliinsaturados, como parte de una dieta equilibrada. El ácido linoleico y el linolénico son esenciales, por lo que deben de encontrarse en cantidades de 2-6%.¹⁵ Considerando esto, desde el punto de vista reproductivo se debe hacer un ajuste en el porcentaje por varias razones;

- Se ha demostrado en modelos *in vitro* que cuando los ácidos grasos saturados oleico, palmítico, linoleico y esteárico se encuentran en altas concentraciones, se correlacionan con una pobre morfología de los folículos ováricos, con un factor de riesgo de 8.28 para la endometriosis y el porcentaje de oocitos es bajo.²²

- b) Para el caso de las grasas trans sus niveles séricos son inversamente proporcionales a la concentración de espermatozoides.²³
- c) Los suplementos con ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (eicosapentaenoico, alfa linolénico y docosahexaenoico) tienen alta capacidad antioxidante, y puede considerarse para el tratamiento de infertilidad en varones con oligoastenoteratozoospermia.²⁴
- d) El ácido linoleico y araquidónico son los principales omega-6, son cruciales para la espermatogénesis por su incorporación a la membrana celular del espermatozoo. Para cuestiones de reproducción se recomienda un consumo de omega-6/omega 3 con un tasa 1:1. El incremento en la tasa afecta la calidad del semen, esta tasa es afectada en oligozoospermia y astenozoospermia. En este sentido se ha reportado que en hombres con alta tasa de fertilidad mantienen niveles séricos altos en la tasa omega-6/omega 3 y reduce el estrés oxidativo así como al daño al ADN del espermatozoide.²⁴
- e) Algunos hombres tienen una tasa ácido araquidónico/docosahexaenoico y otros ácido araquidónico/eicosapentaenoico alta. Los ácidos docosahexaenoico, eicosapentaenoico y alfa-linolénico son una buena opción terapéutica adyuvante en pacientes sometidos a técnicas de reproducción asistida.²⁴

Recomendaciones nutricionales para el consumo de sustancias nitrogenadas

L-carnitina. La L-carnitina o 3-hidroxi-4-trimetilaminobutirato es una amina cuaternaria. Como suplemento alimentario se puede encontrar como L-carnitina o acetil-carnitina.²⁵ Es indispensable para el metabolismo energético, ya que activa la beta oxidación de los ácidos grasos del citosol a la matriz mitocondrial al conjugarse con la acetil-CoA, para posteriormente trasladarse en la mitocondria por medio de acilcarnitil transferasa y formar ATP. Su ingesta diaria se estima alrededor de 2-12 $\mu\text{mol}/\text{día}/\text{kg}$ de peso. La homeostasis en el humano se produce por síntesis, absorción de la dieta y reabsorción a nivel tubular renal. En el humano se produce en el hígado, riñones así como en el cerebro a partir de la lisina y metionina. Se puede ingerir en particular de las carnes rojas, su síntesis requiere como cofactores vitamina C, vitamina B3 y vitamina B6. Es transportada a los tejidos por medio de transportador catiónico orgánico 2 (OCTN2) (SLC22A5) con una constante de $K_m=4.3 \mu\text{Molar}$ a nivel renal, a nivel hepático $>500 \mu\text{Molar}$.²⁶ Se recomienda una dosis diaria entre 3 g ya que incrementa la movilidad de espermatozoide en un 26-37%, también está involucrada en el proceso de maduración del esperma, en el epidídimo es crucial en la oxidación de los ácidos grasos. Se ha administrado como suplemento en pacientes con astenozoospermia a dosis de 3-4 g/día durante 6 meses, en algunas parejas se ha logrado el embarazo.²⁵⁻²⁷

Arginina. Es un aminoácido básico precursor de la síntesis de putresina y espermina, esenciales para la movilidad del

espermatozoide. Se recomiendan alrededor de 4 g por día. En el hombre tiene cierta influencia sobre el número de espermatozoides y su movilidad.²⁷

Glutación. Es un tripéptido, con una alta capacidad antioxidante, por ser un reductor, importante particularmente en el ambiente altamente de oxidación del eritrocito, el consumo de glutación a dosis mayores a 600 mg/dL incrementa la motilidad del espermatozoide por lo cual se recomienda en la dieta.²⁷

Recomendaciones nutricionales para el consumo de minerales y oligoelementos

Zinc (Zn). Es un mineral traza, es requerido como cofactor por más de 200 enzimas en el organismo. Se recomiendan 90-200 mg 2 veces al día. Su deficiencia produce una disminución en los niveles de testosterona, también disminuye el conteo espermático (producción) así como la movilidad del espermatozoide. En casos de infertilidad se pueden administrar hasta 800 mg al día durante 3 meses.²⁵ El zinc está indicado también en casos de infertilidad idiopática con pobre conteo espermático (oligospermia).²⁷ Este mineral es importante para la calidad del oocito, maduración, implantación, placentación, crecimiento fetal, ovulación y desarrollo de órganos.²⁸ También su deficiencia se ha asociado con el desarrollo de complicaciones en el embarazo como ruptura prematura de membranas, preeclampsia, retardo del trabajo de parto, retardo en el crecimiento fetal y malformaciones congénitas, de ahí que la mujer adulta en edad fértil debe llevar una dieta balanceada que incluya zinc, con el objetivo de prevenir estas alteraciones.²⁹

Selenio (Se). El consumo de selenio a dosis mayores a 600 mg/dL incrementa la motilidad, morfología y conteo de los espermatozoides.²⁷ En los varones como en las mujeres es muy importante el selenio ya que es cofactor de las selenoproteínas que participan como protectores contra el estrés oxidativo, este es el caso de la glutación peroxidasa, tioreductasas, desiodonidasas, sobre todo en los tirocitos, glándulas suprarrenales, testículos y ovario.³⁰

Cuando no se consume selenio en cantidades indicadas se puede presentar mixedema por hipotiroidismo e infertilidad sobre todo en la mujer. Su deficiencia se produce de forma secundaria en la fibrosis quística (misma que cursa con infertilidad en varones y mujeres), incrementa el riesgo de enfermedades coronarias, así como las enfermedades de Keshan (que cursa con una cardiomiopatía) y Kaashin-Beck (se presenta como osteoartropatía). El desarrollo de estas enfermedades crónicas disminuye en el varón la capacidad reproductiva.³⁰

Por otra parte se ha asociado la deficiencia de selenio con el retardo en el crecimiento fetal y embarazos de pronóstico fatal, de ahí la importancia de su consumo preconcepcionalmente.²⁹

Magnesio (Mg). Este elemento es crucial para el control de la presión arterial, su deficiencia está asociada al desarrollo de preeclampsia, parto pretérmino y bajo peso al nacimiento, como suplemento es útil para evitar la pérdida del crecimiento

fetal durante el embarazo. La administración en la mujer de la pareja que tiene planeado tener un hijo es importante, sobre todo para la prevención de la enfermedad hipertensiva del embarazo.²⁹

Cromo (Cr). Es un metal el cual está incluido en muchos suplementos alimentarios, se utiliza normalmente en la terapéutica para mejorar la sensibilidad a la insulina a nivel periférico, mejorando el riesgo de padecimientos cardiovasculares. Sin embargo hay que manejarlo con precaución sobre todo en la mujer en edad fértil, considerando que en modelos murinos produce atresia folicular de las células de la granulosa a través de la activación de la expresión de BCL2, AKT, e incremento en la fosforilación de TRP53 y MAPK3/1 y PARP.³¹

Hierro (Fe). El hierro es un metal importante en el humano ya que se une a la hemoglobina, rol crucial para el transporte de oxígeno. Es importante consumir en el primer trimestre del embarazo para prevenir el desarrollo de anemia ferropénica, sin embargo preconcepcional es vital porque puede reducir el riesgo de hemorragia durante el parto y bajo peso al nacimiento.²⁹

Recomendaciones nutricionales para el consumo de vitaminas liposolubles

Vitamina A. Los requerimientos de vitamina A en la reproducción fueron los primeros en ser estudiados alrededor de los años 1900, en el desarrollo de los ojos de los embriones de ratas. Se le conoce con el nombre de ácido retinoico (RA) o ácido trans-retinoico. Esta molécula es esencial para el desarrollo normal de vertebrados, incluyendo el modelado del sistema nervioso central siendo muy importante en el desarrollo de los embriones de hombres como mujeres.³² La deficiencia conduce al desarrollo de defectos embrionarios, sea por defecto en el receptor para los retinoides, por deficiencia de la misma vitamina o por el incremento en el catabolismo de la enzima CYP26, que genera el patrón de respuesta del ácido retinoico necesario para el desarrollo posterior del cerebro. Esta vitamina es requerida durante el periodo de organogénesis temprana gonadal, también se ha descrito fallo en la implantación del ovulo tras la deficiencia.³³ Se ha reportado que mantiene la espermatogénesis y es crucial para la diferenciación del tracto genital masculino, es un iniciador de la meiosis, la deficiencia bloquea el desarrollo de las espermatogonias durante la mitosis y bloquea la formación de espermatocitos en la meiosis. Su exceso es teratogénico (produce paladar hendido, espina bífida), por lo cual la recomendación preconcepcional en la pareja que desea programar un embarazo es que debe ser monitoreada y usada con precaución en caso de ser requerida como suplemento.³³ En general, las dosis altas de vitamina A afectan la palatogénesis a través de la interferencia con la proliferación celular y factores de crecimiento tales como el TGFβ y el PDGF. Pueden alterar las etapas de palatogénesis: la hipertrofia de estante, la elevación estante al afectar la composición de la matriz extracelular y la hidratación y durante la fusión estante, que puede afectar a la diferenciación

del epitelio y de la apoptosis, lo que impide la formación de un paladar continuo.³⁴

Vitamina E. Conocida como alfa tocoferol, es el mejor antioxidante demostrado a nivel de membrana de los espermatozoides, así como en los ovocitos, se encarga de neutralizar tres tipos de radicales libres: superóxido, peróxido de hidrógeno y los radicales hidroxilo se recomienda a dosis de 600 mg/día, esta disminuye los niveles de malondialdehído (MDA) incrementando la motilidad espermática, en estudios *in vitro* incrementa la capacidad de penetración del espermatozoide al óvulo, también se ha documentado que incrementa el conteo espermático.^{27,35} Su efecto es proporcional a la dosis. La administración de 100 mg tres veces por día durante seis meses en pacientes con astenozoospermia con pareja femenina sana, muestra un decremento en la lipoperoxidación, incrementando la motilidad del espermatozoide así como el aumento en la tasa de embarazos.^{9,25}

Recomendaciones nutricionales para el consumo de vitaminas hidrosolubles

Vitamina C. También conocida como ácido ascórbico, es un antioxidante importante de cadena ramificada, neutraliza a los hidroxilos, superóxido y al peróxido de hidrógeno. Se ha demostrado que previene la aglutinación de espermatozoides así como la lipoperoxidación de las membranas tanto de los oocitos como del espermatozoide, además participa en el reciclado de la vitamina E.³⁵ Cuando la vitamina C se administra en la dieta, incrementa directamente su nivel en el plasma seminal. Se relaciona directamente con la calidad del espermatozoide, por lo cual se prescribe como suplemento alimentario de 250-1000 mg al día. Su deficiencia o reducción a 5 mg/día, está involucrada con el desarrollo de infertilidad, ya que incrementa el daño al ADN de los espermatozoides y oocitos inducido por el radical H₂O₂.²⁷ La administración oral de 200 mg con vitamina E y glutatión por dos meses reduce los niveles de la hidroxiguanina (8-OH-dG) en el espermatozoide, también incrementa su conteo.⁹ Adicionalmente la deficiencia también se ha asociado a complicaciones del embarazo.²⁹

Vitamina B12. La metilcobalamina es indispensable en la síntesis de ADN, ARN, así como en la replicación celular. Esto es importante en los espermatozoides. Se recomienda desde 1500-6000 µg/día. Su consumo sostenido por más de tres meses incrementa la movilidad espermática y en un 27% mejora el conteo espermático.²⁷

Ácido fólico. Esta vitamina se puede administrar a largo plazo como suplemento, la deficiencia se asocia a síndrome demencial similar al Alzheimer, así como a riesgo para malformaciones congénitas (defectos del tubo neural, bajo peso al nacimiento, parto pretérmino, mortalidad perinatal, falta de crecimiento fetal) y embarazo complicado. La administración preconcepcional disminuye el riesgo cardiovascular, importante en los varones adultos en edad fértil para reducir el riesgo de complicaciones secundarias como impotencia.²⁹

Recomendaciones nutricionales misceláneas

Coenzima Q-10 y sus análogos Q-7. La coenzima Q-10 y sus análogos son antioxidantes no enzimáticos que incrementan las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y protegen contra el daño peroxidativo en las membranas de las células gaméticas. Tiene una actividad pro-oxidante al favorecer el reciclado de la vitamina E. Los suplementos orales de 60 mg/día muestran un incremento en la tasa de fertilización en inyección intracitoplasmática de esperma, en varones infértiles normospermicos.⁹ A dosis de 10 mg/día incrementa el conteo así como la movilidad de los espermatozoides.²⁷

Mioinositol y melatonina. El mioinositol es un alcohol derivado de los fosfolípidos, mientras que la melatonina es la hormona producida por la glándula pineal, este tiene un potente efecto antioxidante directo. En el sistema reproductivo femenino mantienen la calidad de oocito y en el varón la calidad del esperma, el esquema de dosis como suplementos es controvertido, pero también se ha reportado son cruciales para el desarrollo embrionario y embarazo normal.³⁶

Conclusiones

Esta revisión muestra que para brindar orientación

nutricional en la etapa adulta con enfoque reproductivo, se requiere una reorganización de la dieta con un balance adecuado entre carbohidratos, proteínas y lípidos, ya que algunas de estas moléculas presentan metabolitos tóxicos pero para las células gaméticas masculina y femenina, como los radicales libres, los cuales a mayor cantidad propician falla en la ovulación, daño a los oocitos, a los espermatozoides, alteración de la movilidad de los espermatozoides entre otras. Las recomendaciones nutricionales también van orientadas en el consumo de minerales, oligoelementos, vitaminas y otras moléculas derivadas. El elemento fisiopatológico que hay que impactar desde la nutrición para mejorar la calidad reproductiva en el adulto es el estrés oxidativo, esto se revela ya que muchos de los nutrientes como sustancias nitrogenadas, vitaminas y minerales, actúan en rutas interrelacionadas de esta vía. Sin embargo hacen falta más estudios a largo plazo para analizar el impacto de la alimentación durante la gametogénesis y mejorar la calidad reproductiva tanto en el varón como la mujer.

Agradecimientos

Al PIFI por financiamiento, referencia PIFI-201320MSU0023N-04. Meta 2 Acción 2.2, BMS2.2.3.

Referencias bibliográficas

- Willimas-Netter. Manual de Obstetricia y Ginecología en la Salud de la Mujer, 2007 (2da Ed.) México, México: Doyma-Masson.
- Haider, Yakoub, A Bhutta. Effect of multiple micronutrient supplementation during pregnancy on maternal and birth outcomes. *BMC Public Health* 2011;11(Suppl 3):S19.
- Farrel, Kosorok, Axova, Hen, Koscik, Runs et al. Nutritional benefits of neonatal screening for cystic fibrosis. Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group. *Engl J Med.* 1997; Oct 2; 337(14): 963-9.
- Groman JD, Meyer ME, Wilmott RW, Zeitlin PL, Cutting GR. Variant cystic fibrosis phenotypes in the absence of CFTR mutations. *N Engl J Med.*, 2002 Aug 8; 347(6): 401-7.
- Pérez-García G, Ramírez-García SA, Flores-Martínez S, Corona-Hernández JL, Raya-Trigueros A, Rodríguez-Lara SQ, Ornelas-Arana ML. Fibrosis Quística; publicado en Texto de Bioquímica. 6ª. Edición en español: México, México; Cuellar Ayala; ISBN: 978-607-00-4120-4. 2011, 44-45.
- Elsas LJ, Langley E, Steele J, Evinger J, Fridovich-Keil A, Brown R et al. Galactosemia: A Strategy to Identify New Biochemical Phenotypes and Molecular Genotypes. *Am. J. Hum. Genet.*, 1995; 56: 630-639.
- Pérez-García G, Ornelas-Arana ML, Soto-Blanquel MA y González- Pérez G. Texto de Bioquímica. México, México: JYPEE-HIGHLIGHTS/Cuellar Ayala. (2011).
- Pérez-García G, Ornelas-Arana M y Pérez-Aranda M. Vía de las pentosas y deficiencia de la enzima glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (g6pd). *Bioquímica Casos Clínicos. Correlación Clínica, Bioquímica y Genética* (1ª ed.). México, México: Gráficos de México; 2005.
- Agarwal A, Makker K et al. Clinical relevance of oxidative stress in male factor infertility: an update. *Am J Reprod Immunol.*, 2008; 59: 2-11.
- Saleh RA, Agarwal A, Nelson DR, Nada EA, El-Tonsy M.H, Alvarez JG et al. Increased damage of sperm nuclear DNA in normozoospermic infertile men: a prospective study. *Fertil Steril* 2002;78:313-318.
- Cocuzza M, Suresh C et al. Clinical Relevance of Oxidative Stress and Sperm Chromatin Damage in Male Infertility: An Evidence Based Analysis. *International Braz. J. Urol.* 2007;33(5):603-621.
- Ornelas-Arana ML, Pérez-Ornelas C, Ramírez-García SA, Flores-Alvarado LJ, Cerda F, Espejo I et al. Glucogenosis tipo I; publicado en Texto de Bioquímica. 6ª. Edición en español: México, México; Cuellar Ayala. ISBN: 978-607-00-4120-4., 2011; 48-49.
- López V, Ramírez-García et al. Control metabólico y terapia dietética en severa expresión clínica de la glucosa-6-fosfatasa. *Archivos de Ciencia* 2012; 4(1): 76.
- Medycynny Z, Zapobiegawczy I y Warszawa J. Nutrition and fertility. *Med Wiek Rozwoj* 2011;15(4):431-6.
- Roth RA. Dieta durante las etapas adultas joven y media. En *Nutrición y dietoterapia* (9 ed.) New York: McGraw Hill; 2009.
- Pereira-Lancha L, Campos-Ferraz P, Antonio H y Lancha J. Obesity: considerations about etiology, metabolism, and the use of experimental models. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 2012; 5: 75-87.
- Igosheva N, Abramov AY et al. Maternal Diet-Induced Obesity Alters Mitochondrial Activity and Redox Status in Mouse Oocytes and Zygotes. *PLoS ONE* 2010; 5(4): 107-114.
- Jancar J. Prader-Willi syndrome (hypotonia, obesity, hypogonadism, growth and mental retardation). *J. Ment. Defic. Res.* 1971; 15: 20-29.
- Ornelas-Arana ML, Ramírez-Cuen D, Pérez-Ornelas G, Arellano D, Ramírez-García SA y Pérez-García G. Síndrome genético con obesidad: síndrome de Cohen, a propósito de un caso. *Archivos de Ciencia* 2012; 4(1): 107.
- Katcher M, Bargman G et al. Absence of spermatogonia in the Prader-Willi syndrome. *Europ. J. Pediatr.* 1977; 124: 257-260.
- Filipponi D y Fiel R. Perturbation of genomic imprinting in oligozoospermia. *Epigenetics* 2009; 4(1): 27-30.
- Jungheim ES, Macones GA, Odem RR, Patterson BW, Lanzendorf SE, Ratts VS, Moley KH. Associations between free fatty acids, cumulus oocyte complex morphology and ovarian function during in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2011; May; 95(6):1970-4.
- Chavarro JE, Furtado J et al. Trans-fatty acid levels in sperm are associated with sperm concentration among men from an infertility clinic. *Fertil Steril.* 2011; 95(5): 1794-7.
- Mohammad Reza S y Shiva S. The roles of omega-3 and omega-6 fatty acids in idiopathic male infertility. *Asian Journal of Andrology* 2012; 14: 514-515.
- Gharagozloo Aitken. The role of sperm oxidative stress in male infertility and the significance of oral antioxidant therapy. *Human Reproduction* 2011; 26(7): 1628-1640.
- Frédéric MV y Wanders RJ. Carnitine biosynthesis. *Biochem J.* 2002; 361: 417-429.
- Sinclair S. Male Infertility: Nutritional and Environmental Considerations. *Altern Med Rev.* 2000; 5(1): 28-38.
- Ebisch I, Thomas C et al. The importance of folate, zinc and antioxidants in the pathogenesis and prevention of subfertility. *Human Reproduction Update* 2007; 13(2): 163-174.
- Robert E. Black. Micronutrients in pregnancy. *British Journal of Nutrition* 2001; 85: S193S197.
- Kohrle F, Jakob B y Contempré JE. Selenium, the Thyroid, and the Endocrine System. *Endocrine Reviews* 2005; 26(7): 944-984.
- Patrick J, Devine D, Perreault A y Luderer L. Roles of Reactive Oxygen Species and Antioxidants in Ovarian Toxicity. *Biology of reproduction* 2012; 86(2): 1-10.
- Hernandez RE, Putzke AP, Myers JP, Margaretha L, Moens CB. Cyp26 enzymes generate the retinoic acid response pattern necessary for hindbrain development 2007; 134(1):177-87.
- Margaret C y Knutson D. Vitamin A in Reproduction and Development 2011; Nutrients, 3: 385-428.
- Ackermans MM, Zhou H et al. Vitamin A and cleaving: putative biological mechanisms. *Nutr Rev.* 2011; 69(10): 613-24.
- Ramasamy R, Peter J et al. Medical therapy for spermatogenic failure. *Asian Journal of Andrology* 2012; 14: 57-60.
- Carlomagno G, Nordio M et al. Contribution of myo-inositol and melatonin to human reproduction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011; 159(2): 267-72.

¿Existe una verdadera relación entre demencia y vitamina B12?

Aray-Andrade María Magdalena, Navarrete-Borja Ana Carolina y Villacís-Álava Consuelo.

Autor para correspondencia

Ana Carolina Navarrete Borja. Escuela de Medicina Leonidas Ortega Moreira de la Universidad Espíritu Santo, Ecuador. Domicilio: Urbanización Guayaquil Tennis km 4 vía Samborondón, Guayas. Ecuador. Contacto al correo electrónico: anacarolinanavarrete@hotmail.com

Palabras clave: Demencia, vitamina B12.

Keywords: Dementia, vitamin B12.



¿Existe una verdadera relación entre demencia y vitamina B12?

Aray-Andrade MM^a, Navarrete-Borja AC^b, Villacís-Álava C^b

Resumen

Introducción

La demencia crónica es una enfermedad neurológica caracterizada por una progresiva disminución del nivel cognitivo, ésta afecta considerablemente el estilo de vida del paciente limitándolo en sus actividades cotidianas. La Organización Mundial de la Salud estima que 25 a 29 millones de personas en el mundo sufren demencia. Existen diferentes factores de riesgo como el fumar, consumir alcohol, edad avanzada y antecedente de eventos vasculares cerebrales y deficiencias nutricionales como la deficiencia de vitamina B12.

Objetivo

Analizar la relación entre la demencia y el déficit de vitamina B12, así como el uso de suplementos de vitamina B12 como tratamiento del déficit cognitivo en pacientes de edad avanzada.

Material y Métodos

Se realizó una búsqueda en MEDLINE-PUBMED, REDALYC, DIALNET, BIOMED CENTRAL, SciELO, PLOS MEDICINE, Cochrane BVS, EMBASE utilizando descriptores sensibles que puedan captar todos los estudios referentes a la relación entre demencia y vitamina B12. Se procede a seleccionar aquellos estudios en los que se muestre una relación importante.

Resultados

Se encontraron 11 artículos referentes a la relación entre demencia y vitamina B12; de los cuales 3 eran artículos de revisión, 2 eran estudios de caso control, 3 revisiones sistemáticas y 3 artículos originales. En 6 estudios los pacientes con niveles bajos identificados de vitamina B12, recibieron como terapia dosis altas de esta misma sustancia. Existe una gran variabilidad en la duración del tratamiento.

Conclusión

Existe evidencia de la relación entre el déficit de vitamina B12 y el desarrollo de deterioro cognitivo leve a demencia, sin embargo no es estadísticamente significativa. Se necesitan más investigaciones sobre su uso terapéutico.

Palabras clave: *Demencia, vitamina B12.*

a. Química Farmacéutica, Máster en Nutrición y Dietética, Docente Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Espíritu Santo-Ecuador.

b. Escuela de Medicina, Universidad Espíritu Santo-Ecuador.

Autor para correspondencia

Ana Carolina Navarrete Borja. Escuela de Medicina Leonidas Ortega Moreira de la Universidad Espíritu Santo, Ecuador. Domicilio: Urbanización Guayaquil Tennis km 4 vía Samborondón, Guayas. Ecuador. Teléfono: 593999481096
Contacto al correo electrónico: anacarolinanavarrete@hotmail.com

Is there a true relation between dementia and vitamin B12?

Abstract

Introduction.

Dementia is a progressive neurological disease that causes cognitive impairment causing limitation in patient's life. The World Health Organization estimates that 25-29 millions of people have dementia. There are different risk factors like smoking, alcoholism, age, strokes and nutritional deficiencies like vitamin B12 deficiency.

Objective.

To analyze through a systematic revision the relation between dementia and the deficiency of vitamin B12, as well as the proper use of vitamin B12 supplements as treatment for cognitive deficiency in advanced age patients.

Material y Methods.

A search in the MEDLINE-PUBMED, REDALYC, DIALNET, BIOMED CENTRAL, SciELO, PLOS MEDICINE, Cochrane BVS, EMBASE databases using the sensitive descriptors that may capture all the related studies to dementia and vitamin B12. Thereafter, select the studies showing an important relation.

Results.

Only 11 studies showed relation to dementia and vitamin B12; 3 of which were revision articles, 2 were case-control studies, 3 systematic revisions and 3 original articles. In the majority of studies the patients with identified low levels of vitamin B1 received a high dose of the same substance. There is a big variability in the duration of the treatment.

Conclusion.

Despite there is no statistically significant data, there is evidence of a group of patients having deficiency of vitamin B12 and developing slight cognitive decline or even dementia. More research is needed on its therapeutic use.

Key Words: Dementia, vitamin B12.

Introducción

La demencia crónica es una enfermedad neurológica caracterizada por una progresiva disminución del nivel cognitivo, ésta afecta considerablemente el estilo de vida del paciente limitándolo en sus actividades cotidianas. La Organización Mundial de la Salud estima que 25 a 29 millones de personas en el mundo sufren demencia. Su incidencia ha aumentado considerablemente en la última década, causa discapacidad en individuos entre edades media y avanzada. Existen diferentes factores de riesgo como el fumar, consumir alcohol, edad avanzada y antecedentes de infartos cerebrales, lo cual varía según el tipo de demencia que se esté tratando. Un factor de riesgo que se considera como causal de demencia es la disminución de ciertas sustancias como la vitamina B12 y la homocisteína. El aumento de homocisteína que consecuentemente ocasiona una disminución en la vitamina B12 plasmática se ha relacionado como factor de riesgo en la demencia tipo Alzheimer. Sin embargo la vitamina B12 por sí sola sigue siendo caso de discusión como causa específica, y su uso terapéutico en la demencia es aún controversial. Podría existir mejoría con el uso de vitamina B12 y folato como suplemento y una correlación directa con la demencia, pero no existe evidencia

científica suficiente que lo compruebe. Es importante considerar la evidencia existente entre la causa-efecto de deficiencia de vitamina B12 con la aparición de la enfermedad. Hay que comprobar lo anterior mediante evidencia clínica pero; ¿existe verdaderamente una relación entre vitamina B12 y demencia?

Método

Se seleccionaron artículos que cumplen con los siguientes criterios de inclusión: artículos de revisión, artículos originales de estudios de cohortes, ensayos clínicos aleatorizados y casos clínicos publicados desde el 2005 a la fecha, relacionados con los niveles de vitamina B12 plasmática o el uso de la misma como terapia, en pacientes de edad media y avanzada con diagnóstico de demencia.

La búsqueda se hizo en las bases de datos MEDLINE-PUBMED, REDALYC, DIALNET, BIOMED CENTRAL, SciELO, PLOS MEDICINE, Cochrane BVS, EMBASE, con las palabras claves "vitamina B12 y demencia". Mediante la literatura gris en OPEN GRAY, se encontraron 21 artículos relacionados al tema pero de ellos se seleccionó 19 que cumplieran los criterios de inclusión, y se analizó su

validez.

Una de las limitaciones de la búsqueda es el idioma. Fueron revisados únicamente artículos en inglés y español. Los artículos de validez alta y media pasaron por la evaluación de riesgo de sesgo o calidad metodológica por dos revisores, utilizando las escalas AMSTAR 2005 para Revisiones Sistemáticas, GRADE 2004 para establecer los niveles de evidencia científica de las Guías Prácticas Clínicas, SIGN 50 2004 para los ensayos controlados aleatorizados y estudios observacionales de cohorte y de caso-control, seleccionando los de calidad metodológica alta y media, obteniendo 15

artículos, de los cuales se excluyó 4 ya que sólo 11 tenían verdadera relación entre demencia y niveles de vitamina B12.

Se extrajeron los datos relevantes de los estudios seleccionados mediante el formulario del Manual de Cochrane para revisiones sistemáticas de intervenciones versión 5.1.0. Se analizaron y sintetizaron los datos de manera cualitativa.

Resultados

Finalmente se estudió 11 artículos, de los cuales 3 eran artículos de revisión,^{1,2,3} 2 eran estudios de caso control,^{4,5} 3

Tabla 1. Resumen de las características de los estudios incluidos en la evaluación de vitamina B12 y demencia.

Referencia	Diseño del estudio	Nº de pacientes	Edad	Criterios diagnósticos	Intervención	Seguimiento
Silva et al. 2013	Artículo de revisión	310	No declara	Deterioro cognitivo leve	Niveles bajos de vit B12: administración dosis altas vit B12	6 meses - 3 años, no declara
Custodio et al. 2012	Artículo de revisión	10845	No declara	Deterioro cognitivo o demencia	No declara	No declara
Hin et al. 2006	Estudio caso-control	1000	>= 75 años	Ninguno, sólo que fueran >= a 75 años y vivan en sus domicilios	Niveles bajos de vit B12: administración de hidroxycobalamina	No declara
Aaron et al. 2005	Estudio caso-control	63	Media: 46.2	Demencia y niveles bajos de vit B12	Niveles bajos de vit B12: administración de vit B12	6 - 34 meses, incluía examen neurológico general y detallado
Vogel et al. 2009	Revisión sistemática	26192	Mínimo 65 años	Deterioro cognitivo, dificultad para actividades diarias	Niveles de folato, vit B12.	Pruebas sanguíneas
Aisen et al. 2008	Artículo original. Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado	409	Mayores de 50 años	Mini-Mental Test 14-26	Altas dosis de suplementos y placebo	Se hizo seguimiento con la prueba de ADAScog
Haan et al. 2007	Artículo original. Estudio de cohorte	1779	60-101	Niveles de homocisteína, folato y vit B12	Niveles de folato, homocisteína y vit B12	Niveles en plasma de vit B12 y folato
Clarke, 2006	Artículo de revisión	No declara	Mayores de 70 años	Pérdida progresiva de la memoria y función intelectual	Niveles de folato, vit B12	No declara
Balk et al. 2007	Revisión sistemática	No declara	No declara	No declara	Niveles de folato, vit B12	No declara
Mc Mahon et al. 2006	Artículo original. Estudio controlado aleatorizado	276	Mayores de 65 años	Deterioro cognitivo	Tratamiento para la hipohomocisteinemia	Disminución de niveles de homocisteína y valores reales de vit B12, test cognitivo luego de uno y dos años de tratamiento
Clarke, 2008	Revisión sistemática	48355	No declara	Deterioro cognitivo con compromiso de las funciones diarias	Niveles de folato, vit B12	Toma excesiva de ácido fólico podría hacer progresar el deterioro neurocognitivo

Tabla 2. Estudios excluidos en la revisión sistemática

Título del artículo	Referencia	Tipo	Principales motivos de exclusión
<i>Mild Cognitive Impairment and Dementia</i>	Etgen et al. 2011	Artículo de revisión	El estudio no es específico sobre el tema que se quiere investigar.
<i>The worldwide challenge of the dementias: A role for B vitamins and homocysteine?</i>	Smith, 2008	Artículo de revisión	No cumple con los lineamientos metodológicos propios de un estudio.
<i>Randomized controlled trial of homocysteine-lowering vitamin treatment in elderly patients with vascular disease</i>	Stott, 2005	Ensayo clínico aleatorizado	Uno de los criterios de exclusión era padecer demencia o afasia.
Deficiencia de vitaminas y enfermedad de Alzheimer	Lanyau et al. 2005	Revisión sistemática	Sólo trata sobre la enfermedad de Alzheimer, no demencia por disminución de vitamina B12.

revisiones sistemáticas^{6,7,8} y 3 artículos originales.^{9,10,11} La tabla 1 muestra las características de estos estudios.

Las principales causas de exclusión de los estudios en la revisión se indican en la tabla 2. Los estudios incluidos en la revisión fueron sometidos a evaluación del riesgo de sesgo, en la tabla 3 se muestran únicamente aquellos que no cumplieron ciertos marcadores de calidad metodológica.

En cuanto a la intervención, existen variaciones entre los estudios: a) la cantidad de dosis que se administra de vitamina B12 en pacientes con niveles bajos; b) la administración de placebo a determinado grupo, y c) la adición de algún otro medicamento en el tratamiento.

Entre los principales resultados de los estudios se hace referencia a la necesidad de realizar más estudios al respecto, pues no hay datos concluyentes que indiquen que el déficit de la vitamina B12 esté directamente relacionado con la demencia (Tabla 4).

Discusión

La relación entre los niveles disminuidos de vitamina B12 y demencia ha tomado cada vez más interés entre la comunidad

médica. A pesar de los intentos realizados por diferentes grupos de investigación por dilucidar un vínculo no se ha conseguido obtener resultados contundentes, por lo tanto se requieren más estudios con criterios similares de abordaje para lograr una correlación adecuada de resultados.

De los 11 estudios tomados a consideración se puede resaltar que los pacientes evaluados son adultos mayores con un rango de edad de 50 a 90 años. Además se evidencia algún grado de deterioro cognitivo en base a criterios del *Mini-mental Test*. Así mismo se determinaron los niveles de vitamina B12, en algunos estudios también se cuantificaron valores de homocisteína y de folato. En cinco artículos^{1,3,4,6,10} hubo intervención farmacológica para valorar mejoría de los síntomas de deterioro cognitivo leve al restituir los valores normales de la vitamina B12 donde se pudo encontrar periodos más cortos de síntomas cognitivos, sin embargo no hay una evidencia clara que los suplementos mejoren el deterioro cognitivo.

La totalidad de los artículos proponen la existencia de una relación no claramente conocida en cuanto a fisiopatología. Entre un 8-13% de pacientes con niveles disminuidos de

Tabla 3. Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos: Objetivos que no lograron cumplir en cuanto a marcadores en la calidad

Referencia	Diseño del estudio	Escala utilizada	Marcadores que no cumplieron
Custodio et al. 2012	Artículo de revisión	AMSTAR	Sesgo de publicación evaluada y conflicto de interés establecido.
Vogel et al. 2009	Revisión sistemática	AMSTAR	Selección de estudios y extracción de datos. Lista de estudios incluidos.
Balk et al. 2007	Revisión sistemática	AMSTAR	Lista de estudios incluidos.
Clarke, 2008	Revisión sistemática	AMSTAR	Diseño <i>a priori</i> siempre. Selección de estudios y extracción de datos. Lista de estudios incluidos. Uso adecuado de la calidad.
McMahon et al. 2006	Control aleatorizado	SIGN	Ciego paciente e investigador.
Haan et al. 2007	Artículo original estudio de cohorte	SIGN	Identifica elementos confusión.
Aisen et al. 2008	Artículo original. Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado	SIGN	Identifica elementos confusión. Relación exposición efecto.

Tabla 4. Sumario de resultados de los artículos revisados (Demencia y vitamina B12).

Intervención	Variables medidas	Resultados
Niveles bajos de vit B12: administración dosis altas vit B12	Déficit de vit B12 y deterioro cognitivo leve	No hubo datos estadísticos significativos en cuanto a datos demográficos y clínicos. Sin embargo, los pacientes con déficit de vit B12 presentaron periodos más cortos de síntomas cognitivos.
No declara	Déficit de vit B12 y deterioro cognitivo leve o demencia de diversas causas	8.5% de los casos de >75 años sin demencia demostraron déficit de vit B12.
Niveles bajos de vit B12: administración de hidroxibalamina	>= 75 años que vivieran en casa	13% de los pacientes presentaron déficit de vit B12 y guardaron relación con deterioro cognitivo y depresión.
Niveles bajos de vit B12: administración de vit B12	Demencia y niveles bajos de vit B12	La manifestación más común asociada a déficit de vit B12 es mieloneuropatía (54%). Mieloneuropatía con deterioro cognitivo: 34%, deterioro cognitivo: 3% y manifestaciones neuropsiquiátricas: 38% (demencia 19%, depresión 11% y psicosis 8%), cambios en piel y mucosa: 41%.
Niveles de folato, vit B12	Pruebas sanguíneas	Homocisteína está asociada a un mayor riesgo de demencia independiente del folato. La influencia de homocisteína en demencia puede estar modificada por los niveles de vit B12.
Altas dosis de suplementos y placebo	Prueba de ADAScog	La intervención fue excelente en reducir los niveles de homocisteína pero estudiando la población en conjunto no hubo beneficio.
Niveles de folato, homocisteína y vit B12	Niveles en plasma de vit B12 y folato	No hay una evidencia clara de que los suplementos con vit B12 y folato mejoren el deterioro cognitivo o la demencia, aunque los niveles de homocisteinemia se normalicen.
Niveles de folato, vit B12	No declara	La vit B12 es un tema importante en la salud pública para adultos mayores y debería ser recomendada como suplemento.
Niveles de folato, vit B12	No declara	Aún no hay suficiente evidencia del efecto de la vit B6, B12 o ácido fólico como suplemento, solo o combinado, en función cognitiva en personas con función cognitiva normal o disfuncionante.
Tratamiento para la hiperhomocisteinemia	Niveles de homocisteína y valores reales de vit B12, test cognitivo luego de uno y dos años de tratamiento	Los resultados de este estudio no respaldan la hipótesis de que la disminución de homocisteína y aumento de vit B mejore los déficits cognitivos.
Niveles de folato, vit B12	Toma excesiva de ácido fólico podría hacer progresar el deterioro neurocognitivo	Puede haber cierta disminución cognitiva relacionada con el déficit de vit B12 pero generalmente se lo atribuye a la vejez.

vitamina B12 y de edad avanzada tendrán un deterioro cognitivo considerable que puede avanzar hacia demencia. La falta de vitamina B12 tiene como manifestación clínica principal la mieloneuropatía asociada a deterioro cognitivo. El porcentaje de pacientes con diagnóstico de demencia conjunto a déficit de vitamina B12 varía desde un 8.5 a 20% por lo cual es importante considerarlo en pacientes con este diagnóstico.

En cuanto a los resultados que se vieron luego de dar terapia farmacológica ya sea con suplementos de vitamina B12, folato o tratamiento para la hiperhomocisteinemia (el aumento de homocisteína está relacionada a la disminución de los valores de la vitamina B12), no hubo datos estadísticos significantes que impliquen a obligadamente dar una terapia

farmacológica a todos los pacientes que tengan disminuida la vitamina B12, sin embargo se pudo observar que el resultado de la intervención fue positivo ya que se demostró⁵ que el uso de vitamina B12 como terapia para la hiperhomocisteinemia mejora la función cognitiva medido por el *Mini-Mental Test* y el grado de dependencia en las actividades de vida diaria medida por la Escala de Barthel. Aún así se desconoce si el deterioro cognitivo se debe a un efecto directo del aumento de homocisteinemia o a la disminución de vitamina B12.

Cuatro artículos investigados refieren que no existe relación entre el déficit de vitamina B12 y el deterioro cognitivo^{7,10} y que se debe principalmente a un efecto de la vejez, no obstante falta evidencia para descartarlo por completo.

Conclusión

Existe evidencia no significativa estadísticamente de un porcentaje de pacientes con deterioro cognitivo leve hasta demencia asociado a déficit de vitamina B12. Por ello es importante dilucidar el mecanismo fisiopatológico que permita un abordaje terapéutico adecuado. Aún así se sigue incentivando que en los adultos mayores con sospecha de demencia determinen niveles de vitamina B12 y folato, y si se encontraran disminuidos iniciar su reposición con suplementos vitamínicos.

Referencias bibliográficas

1. Silva D, Albers U, Santana I, Vicente M, Martins I, Verdelho A, et al. Do MCI patients with vitamin B12 deficiency have distinctive cognitive deficits? 2013 [Internet]. 2013 [citado 19 Sept 2013]; 6:357: 1-6. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1756-0500-6-357.pdf>
2. Custodio N, Altamirano J, Bendejú L, Montesinos R, Escobar J, Lira D, et al. ¿Demencias reversibles o demencias tratables? La importancia del diagnóstico precoz. *Rev Per Neurol* 2012; 12(1): 4-14.
3. Clarke R. Vitamin B12, Folic Acid, and the Prevention of Dementia. *NEJM* 2006; 354(26): 2817-2819
4. Hin H, Clarke R, Sherliker P, Atoyebi W, Emmens K, Birks J, et al. Clinical relevance of low serum vitamin B12 concentrations in older people: the Banbury B12 study. *Age and Ageing* 2006; 35: 416-422.
5. Aaron S, Kumar S, Vijayan J, Jacob J, Alexander M, Gnanamuthu C. Clinical and laboratory features and response to treatment in patients presenting with vitamin B12 deficiency-related neurological syndromes. *Neurology India* 2005; 53: 55-58.
6. Vogel T, Dali-Youcef N, Kaltenbach G, Andre's E. Homocysteine, vitamin B12, folate and cognitive functions: a systematic and critical review of the literature. *IJCP* 2009; 63(7): 1061-1067.
7. Balk E, Raman G, Tatsioni A, Chung M, Lau J, Rosenberg I. Vitamin B6, B12, and Folic Acid Supplementation and Cognitive Function. *NEMC* 2007; 63.
8. Clarke R. B-vitamins and prevention of Dementia. *PNS* 2008; 67: 75-81.
9. Aisen P, Schneider L, Sano M, Díaz-Arrastia R, Van Dyck C, Weiner M, Bottiglieri T et al. High Dose B Vitamin Supplementation and Cognitive Decline in Alzheimers Disease: A Randomized Controlled Trial. *NIH* 2008; 300(15): 1774-1783.
10. Haan M, Miller J, Aiello A, Whitmer R, Jagust W, Mungas D et al. Homocysteine, B vitamins, and the incidence of dementia and cognitive impairment: results from the Sacramento Area Latino Study on Aging. *AJCN* 2007; 85(51): 1-7.
11. McMahon J, Green T, Skeaff C, Knight R, Mann Jm William S.A et al. Controlled Trial of Homocysteine Lowering and Cognitive Performance. *NEJM* 2006; 354: 2764-72.
12. Etgen T, Sander D, Bickel H, Fo rstl H., Mild Cognitive Impairment and Dementia. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108(44): 743-50.
13. Smith A. The worldwide challenge of the dementias: A role for B vitamins and homocysteine? *Food and Nutrition Bulletin* 2008; 29(2): 143-172.
14. Stott D, MacIntosh G, Lowe G, Rumley A, McMahon A, Langhorne P, et al. Randomized controlled trial of homocysteine-lowering vitamin treatment in elderly patients with vascular disease. *Am J Clin Nutr* 2005; 82:1320-6.
15. Lanyau Y, Macías C. Deficiencia de vitaminas y enfermedad de Alzheimer. *INHA* 2005; 31(4): 319-26.

Neuromielitis óptica, anticuerpos anti-acuaporina 4

Arias-González Nancy Paola y Valencia-Paredes Daniel.

Autor para correspondencia

Nancy Paola Arias-González, Médico preinterno, Hospital General de Zona número 46, Instituto Mexicano del Seguro Social, Lázaro Cárdenas 2063, Col. Morelos, Sector Juárez, Guadalajara, Jalisco, MX.
Contacto al correo electrónico: npagon.05@gmail.com

Palabras clave: Anticuerpos anti-acuaporina 4, inmunoterapia, mielitis, neuritis óptica, neuromielitis óptica.
Keywords: Anti-aquaporin 4 antibodies, immunotherapy, myelitis, neuromyelitis optica, optic neuritis.



Neuromielitis óptica, anticuerpos anti-acuaporina 4

Arias-González NP^{a,c}, Valencia-Paredes D^{b,c}

Resumen

La neuromielitis óptica es una enfermedad autoinmune con afectación a la médula espinal y nervio óptico, presentando síntomas como ceguera, dolor ocular, dolor radicular, paraplejía, espasmos y alteraciones neurológicas. Se creía que formaba parte de la esclerosis múltiple, sin embargo, se ha descubierto que es una entidad diferente y que presenta la característica particular de tener anticuerpos anti-acuaporina 4 (IgG-NMO). Los canales de acuaporina 4 están presentes en los astrocitos y son blanco de una activación del sistema inmune, mediada principalmente por linfocitos T y B y el sistema del complemento. El diagnóstico se basa en los criterios publicados en 2006 por Wingerchuk; modificación de los criterios publicados en 1999, estos se conforman de tres y basta con la presencia de dos de ellos para realizar el diagnóstico de neuromielitis óptica, incluyen; presencia de lesiones medulares en la resonancia magnética, anticuerpos anti-acuaporina 4 positivos y exclusión del diagnóstico de esclerosis múltiple. El tratamiento se basa en la utilización de inmunomoduladores e inmunosupresores. A pesar de los avances en el diagnóstico y el tratamiento; se trata de una enfermedad que tiene poca respuesta al tratamiento y un mal pronóstico.

Palabras clave: Anticuerpos anti-acuaporina 4, inmunoterapia, mielitis, neuritis óptica, neuromielitis óptica.

Neuromyelitis Optica, anti-aquaporin 4 antibodies

Abstract

Neuromyelitis optica is an autoimmune disease involving the spinal cord and the optic nerve, having clinical symptoms of optic neuritis, blindness, ocular pain, symptoms of radicular pain, paraplegia, spasms and neurological disorders. Initially believed to be part of multiple sclerosis, however, it has been found to belong to a separate entity and to have the particular feature of anti-aquaporin 4 antibodies (NMO-IgG). Aquaporin 4 channels are present in astrocytes and are target of activation of the immune system, which is mainly mediated by T and B lymphocytes and the complement system. The diagnostic is based on the criteria published in 2006 by Wingerchuk; modified from the same criteria published in the year 1999. The presence of two of the three criteria is enough to match the diagnosis to neuromyelitis optica including: the presence of vertebral lesions demonstrated by MRI, the presence of aquaporin-4 antibodies and exclusion of multiple sclerosis diagnosis. Treatment for these patients is based on the use of immunomodulators and immunosuppressants. Despite of diagnostic and treatment advances, neuromyelitis optica is a disease with poor response to treatment and a poor prognostic in most cases.

Key words: Anti-aquaporin 4 antibodies, immunotherapy, myelitis, neuromyelitis optica, optic neuritis.

- a. Médico preinterno Hospital General de Zona número 46, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, MX.
- b. Médico preinterno Hospital General de Zona número 89, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, MX.
- c. Instructor de Fisiología, Fisiopatología y Terapéutica Farmacológica del Laboratorio de Ciencias Fisiológicas, Departamento de Fisiología del Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, MX.

Autor para correspondencia

Nancy Paola Arias-González, Médico preinterno, Hospital General de Zona número 46, Instituto Mexicano del Seguro Social, Lázaro Cárdenas No 2063, Col. Morelos, Sector Juárez, Guadalajara, Jalisco, MX.
Contacto al correo electrónico: npagon.05@gmail.com

Introducción

La neuromielitis óptica (NMO) es una enfermedad autoinmune que afecta principalmente a la médula espinal y a los nervios ópticos. También conocida como Síndrome de Devic, ya que fue él quien lo describió a detalle en 1894. Al principio se pensaba que era una variante de la esclerosis múltiple, pero hoy se sabe que es un trastorno distinto que se caracteriza por la presencia de anticuerpos específicos contra la acuaporina 4 (IgG-NMO). Las características clínicas de la NMO son los ataques severos de neuritis óptica y mielitis; los cuales van progresando, aumentando la incapacidad funcional. La causa es desconocida, siendo relacionada con infecciones coexistentes, vacunas y otras enfermedades autoinmunes. El descubrimiento del anticuerpo específico ha mejorado los criterios diagnósticos y abre las puertas a nuevas estrategias terapéuticas.

Acuaporina 4

Las acuaporinas son una familia de proteínas con actividad de canal permeable al agua, hasta la fecha se han encontrado al menos 13 tipos. Estas proteínas se ensamblan en la membrana plasmática como tetrámeros, cada monómero es de 30 kDa, tiene seis dominios que rodean un poro, por el cual se transporta agua en ambas direcciones, excepto las acuaporinas 3, 7 y 9, que además de agua, también transportan glicerol y otras moléculas polares, siendo llamadas acuagliceroporinas.²

El gen de la acuaporina 4 (AQP4) se codifica en el cromosoma 8. AQP4 se expresa principalmente en cerebro, área periventricular y área periacueductal, materia gris y blanca en el cordón espinal y en menor proporción en músculo esquelético, núcleo supraóptico, células parietales gástricas, células de sostén (astrocitos y epéndimo del sistema nervioso central, células de Müller en retina y células de Claudio-Hensen en el oído). Los tetrámeros de AQP4 se encuentran en la membrana, formando matrices ortogonales de partículas (OAPs), estos OAPs parecen ser cruciales para la toxicidad del complemento, ya que se unen a C1q. AQP4 tiene dos isoformas; AQP4-M1 y AQP4-M23. La isoforma M23 es la más corta de las AQP4 y crea OAPs, contrario a M1 que es un tetrámero individual y no crea OAPs.^{1,2,3,4,5,7}

La AQP4 se encuentra de manera abundante en el cerebro, actuando en conjunto con canales de potasio y bicarbonato para regular la homeostasis del agua y la presión osmótica extracelular. Ha sido relacionada con la eliminación del líquido intracerebral durante el edema vasogénico. Existen publicaciones que le atribuyen un papel en el edema citotóxico, la isquemia y hasta participación como control de excitación en la epilepsia, siendo necesarios más estudios que confirmen esto.^{1,2,3,4,5,7}

Fisiopatología, rol de los anticuerpos anti-acuaporina 4 (NMO-IgG)

La acuaporina 4 es el blanco de los anticuerpos que muestran los pacientes con neuromielitis óptica. En médula espinal, sea sustancia gris o blanca, típicamente muestra procesos de desmielinización con múltiples zonas de

necrosis, cavitación y pérdida axonal. Las lesiones se localizan en el centro, respetando la periferia, con pérdida significativa de oligodendrocitos. Se han descrito dos tipos de lesiones; primero, aquellas con pérdida de AQP4, cursando con desmielinización y necrosis en el nervio óptico y médula espinal; y segundo, la pérdida de AQP4 sin desmielinización ni necrosis en la médula espinal y área postrema. En las porciones activas sin mielina se encuentra un extenso infiltrado de macrófagos, eosinófilos, linfocitos B (LB) y linfocitos T CD8⁺. De todas las células inflamatorias mencionadas, las más importantes son los LB, que se han encontrado aumentados en sangre periférica, además se les atribuye la formación de IgG-NMO, y su supervivencia depende de la IL-6. En cuanto a los linfocitos T, exhiben un sesgo de TH17 que promueven la infiltración de neutrófilos a través de la IL-17. Se han postulado dos tipos de cascadas fisiopatológicas, intentando explicar la consecuencia de la unión IgG-AQP4. Primero, una vez que existe la unión IgG-AQP4 se activa la cascada del complemento, provocando la endocitosis y degradación de AQP4. *In vitro* se ha demostrado que en la endocitosis de AQP4 también ocurre la endocitosis de EAAT2, transportador de glutamato, esto podría explicar la lesión que sufren los oligodendrocitos en la médula espinal y en el nervio óptico, ya que son estructuralmente dependientes de la homeostasis del glutamato. De manera distinta, otros estudios observaron diferentes patrones de pérdida de AQP4 y depósitos tanto de complemento como de inmunoglobulinas, incluso dentro de una sola lesión, concluyendo que tal vez el complemento no sea el único mecanismo de destrucción inmunológica. Informes médicos identifican NMO-IgG en pacientes, mucho antes de que comenzara la aparición de síntomas, y varios de ellos informaron del antecedente de infecciones virales.^{1,5,8}

En cuanto a las principales células afectadas, los astrocitos, se han descrito pérdida de los mismos. La presencia de macrófagos, sugiere que son estos los que los fagocitan. Las lesiones a los astrocitos se caracterizan por la presencia del complemento e infiltrado de granulocitos que provocan necrosis.^{1,5,8}

Cuadro clínico

Las características clínicas de la NMO son neuritis óptica aguda que suele ser bilateral y mielitis transversa que con frecuencia se extiende longitudinalmente. En cuanto a los síntomas oftalmológicos, se reporta dolor ocular, ceguera cortical y disfunción oculomotora. El nervio óptico puede afectarse de manera unilateral o bilateral, además de verse afectado el quiasma. En lo referente a otros síntomas neurológicos, se presentan: paraplejia severa, disfunción vesical, espasmos tónicos paroxísticos del tronco y extremidades, náuseas, vómitos, hipo, resistentes a tratamiento, hipersomnolencia, hiponatremia, hipotermia, confusión, disfagia, pérdida de la audición y narcolepsia. La lesión característica de la médula es longitudinalmente extensa en la que se involucran por lo menos 3 segmentos.

En la gran mayoría de los casos, se produce recaída a los 2-3 años después del episodio índice. La edad avanzada, el sexo femenino, compromiso motor menos severo con el evento

inicial de mielitis, evidencia de autoinmunidad sistémica, son factores que predicen recaídas de la enfermedad. Después de una recaída, la recuperación es incompleta y ésta aumenta con los ataques posteriores.

Una zona importante es el área postrema, la cual es rica en AQP4, está compuesta por dos estrechas estructuras simétricas en el suelo de la fosa romboidal y se conoce como "zona desencadenante de los quimiorreceptores" y el centro para el reflejo emético. Tiene una importante conexión con el hipotálamo, participando en el equilibrio hídrico, osmorregulación, inmunomodulación, función cardiorrespiratoria, termorregulación y metabolismo. Existe relación entre la presencia de vómitos, hipo y daño con el área postrema. Ciertos estudios asocian la infección del virus coxsackie como un antecedente a la NMO, además de la coexistencia de otras enfermedades autoinmunes como hipotiroidismo, Síndrome de Sjögren, entre otras.^{1,5,9,10}

Diagnóstico

Anticuerpos anti-acuaporina 4

En el año 2004 Lennon y colaboradores describieron un autoanticuerpo IgG, el cual se encontraba ausente en pacientes con esclerosis múltiple y que a la vez se encontraba en pacientes con NMO, encontraron una proporción de tres cuartas partes de pacientes previamente diagnosticado con NMO, que tenían la presencia de autoanticuerpos IgG; el NMO-IgG tenía un 73% de sensibilidad y un 91% de especificidad referido en dicho estudio. Un año después se descubrió que dichos anticuerpos estaban dirigidos contra la acuaporina 4; el cual se trata de un canal de naturaleza proteica en la membrana del astrocito, este canal se encuentra disminuido en pacientes con dicho cuadro, esta disminución es causada por una activación del sistema inmune, el cual causa citotoxicidad y su destrucción, ello explica en parte el porqué de la pobre respuesta al tratamiento; así como la importancia de realizar un diagnóstico precoz.^{7,12,16}

Estudios de imagen

La resonancia magnética de la médula espinal es el estudio de imagen convencional en pacientes con NMO, siendo visibles las lesiones medulares en la proyección T2. La lesión característica de la NMO y que forma parte de los criterios diagnósticos son lesiones longitudinales en 3 o más segmentos medulares consecutivos, teniendo una alta sensibilidad y especificidad en el diagnóstico, siendo esto a su vez complementado con la presencia de anticuerpos anti-acuaporina 4 y las características clínicas del paciente.¹⁴

Criterios diagnósticos

En el 2006 se revisaron los criterios diagnósticos realizados en 1999 por Wingerchuk, en donde el principal cambio era la introducción del anticuerpo anti-acuaporina 4, como biomarcador, en el diagnóstico. En la revisión se establecieron los siguientes criterios para el diagnóstico.^{14,15,16}

Diagnóstico definitivo

Neuritis óptica, Mielitis aguda

Al menos dos de los siguientes tres criterios

1. Lesión contigua de la médula espinal con una extensión de 3 o más segmentos medulares demostrados por resonancia magnética.
2. Una resonancia magnética sin datos para el diagnóstico de esclerosis múltiple.
3. Serotipo positivo para la presencia de NMO- IgG.¹⁵

Tratamiento

El tratamiento va encaminado a una inmunomodulación, para evitar la progresión rápida y el daño neuronal del paciente, sin embargo, la respuesta al tratamiento y el pronóstico es malo en la mayoría de los casos. Los tratamientos empleados en la actualidad se basan en la utilización de inmunosupresores, inmunomoduladores y plasmaféresis. Por lo cual el diagnóstico oportuno, es de gran importancia para mejorar las condiciones de los pacientes.¹⁴

Los eventos agudos de la NMO se tratan con dosis altas de metilprednisolona 1000 mg por vía intravenosa por 3 a 5 días, seguido de un tratamiento con prednisona de 1mg/kg/día; en pacientes que presenten resistencia a este tratamiento se debe de emplear plasmaféresis.¹⁷ El tratamiento de sostén se emplea con el objetivo de lograr la remisión de la enfermedad y de prevenir ataques agudos, en este se emplean inmunomoduladores, que interfieran principalmente con los linfocitos T y B, y algunos otros fármacos que están en desarrollo que se encuentran dirigidos contra el sistema del complemento.¹⁷

La azatioprina aparece como el inmunomodulador de mayor uso en el tratamiento de sostén de la NMO, puede ser iniciado a dosis de 50 mg al día e incrementarlo hasta 2-3mg/kg/día. El micofenolato de mofetilo se emplea en dosis de 2 g al día y en general es bien tolerado. Este inhibe la formación de anticuerpos por inhibir a las células B, además de inhibir también a las células T. El rituximab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el CD20 de las células B, por lo cual también inhibe la formación de anticuerpos, por las células plasmáticas. Se considera al rituximab como una opción de tratamiento efectiva a largo plazo. Los corticosteroides, por lo general se emplean en la terapia aguda, como es el caso de la metilprednisolona, y en algunos casos se utilizan combinados para el tratamiento de sostén, sin embargo, no están recomendados para ser empleados como una terapia a largo plazo o monoterapia.^{7,17,18}

Se han estado desarrollado fármacos que sean más específicos para los factores desencadenantes de la enfermedad como el sistema del complemento o los anticuerpos anti-acuaporina 4. Aquapumorab es un anticuerpo que va dirigido contra los AQP4-IgG, y que no interfiere con la permeabilidad al agua en los canales de acuaporina de los astrocitos.^{7,17,18}

Conclusión

El descubrimiento de la neuromielitis óptica, su descripción general, distinta a la esclerosis múltiple y el descubrimiento de anticuerpos específicos, ha permitido realizar un diagnóstico precoz, mejorando así el pronóstico, sin embargo, como muchas de las enfermedades autoinmunes, el tratamiento no brinda la remisión al cien por ciento, sino que es un proceso

“paliativo” en el cual se debería continuar investigando, para desarrollar estrategias de tratamiento más específicas para este trastorno neurológico progresivo.

Referencias bibliográficas

1. Oh J. Neuromyelitis Optica: An Antibody-Mediated Disorder of the Central Nervous System. *Neurology Research International* 2012; 30: 1-13.
2. Tait J. Water movements in the brain: role of aquaporins. *Trends of Neurosciences* 2008; 31(1): 37-43.
3. Asgari N. Epidemiological, clinical and immunological aspects of neuromyelitis optica. *Danish Medical Journal* 2012; 26: 1-19.
4. Pisani F. Aquaporin-4 Autoantibodies in Neuromyelitis Optica: AQP4 Isoform-Dependent Sensitivity and Specificity. *PLOS ONE* 2013; 8(11): 1-11.
5. Lucchinetti C. Optica, The Pathology of an Autoimmune Astrocytopathy: Lessons Learned from Neuromyelitis. *International Society of Neuropathology* 2014; 10-25.
6. Kolfenbach J. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder in Patients With Connective Tissue Disease and Myelitis. *Arthritis Care & Research* 2011; 63(08): 1203-1208.
7. Papadopoulos M. Aquaporin 4 and neuromyelitis optica. *The Lancet* 2012; 11(06): 535-544.
8. Paul F. Hope for a rare disease: eculizumab in neuromyelitis optica. *Lancet Neurology* 2013; 12(06): 529-531.
9. Wingerchuk D. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurology* 2008; 06(09): 805-815.
10. Okada H. Neuromyelitis Optica Preceded by Hyperkemia and a Possible Association with coxsackie Virus Group A10 Infection. *Internal Medicine* 2013; 1-4.
11. Wingerchuk D. The clinical course of neuromyelitis optica. *Neurology* 1999; 53(13): 1107-1119.
12. Lennon V. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *The Lancet* 2004; 364: 2106-21012.
13. Matthews L. The role of imaging in diagnosing neuromyelitis optica spectrum disorder. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2013; 15: 115-125.
14. Uzawa A. Neuromyelitis optica: Concept, immunology and treatment. *Journal of Clinical Neuroscience* 2014; 12: 12-21.
15. Wingerchuk D. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006; 66(10): 1485-1490.
16. Drori T. Diagnosis and classification of neuromyelitis optica. *Autoimmunity Reviews* 2014; 15(e.g. 2): 135-155.
17. Kimbrough D. Treatment of neuromyelitis optica: Review and recommendations. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2012; 1: 180-187.
18. Bienia B. Immunotherapy of Neuromyelitis Optica. *Autoimmune diseases* 2013; 10: 125-135.

Aneurisma disecante de aorta DeBakey I Stanford A corregido quirúrgicamente

Hernández-del Río Jorge Eduardo, Esturau-Santaló Ramón Miguel, López-Taylor Jaime, Salcido-Vázquez Eduardo, Sahagún-Flores Salvador y Guareña-Casillas Jorge.

Autor para correspondencia

Jorge Eduardo Hernández del Río. Servicio de Cardiología, Hospital Civil de Guadalajara “Fray Antonio Alcalde”, Domicilio: Hospital 278, Col. El Retiro, C.P. 44280, Guadalajara, Jalisco, MX.

Teléfono celular: (044) 3335776671

Contacto al correo electrónico: drjorgehdez@hotmail.com

Palabras clave: DeBakey, disección aórtica, tratamiento quirúrgico.

Keywords: Aortic dissection, DeBakey, surgical treatment.



Aneurisma disecante de aorta DeBakey I Stanford A corregido quirúrgicamente

Hernández-del Río JE^a, Esturau-Santaló RM^a, López-Taylor J^b, Salcido-Vázquez E^a, Sahagún-Flores S^a, Guareña-Casillas J^a

Resumen

La disección aórtica es un evento súbito de alta mortalidad, su incidencia es aproximadamente de 5 a 30 pacientes por millón y su mortalidad aumenta del 1-2% cada hora tras la disección, es más frecuente en hombres entre 50-60 años. El desgarro de la íntima en la arteria aorta es el evento principal dentro de esta patología. La degeneración o necrosis quística de la capa media aórtica, es el evento previo dentro de la fisiopatología para el desarrollo de la disección aórtica traumática. Se presenta el caso de un paciente con disección aórtica, su estudio, diagnóstico y el tratamiento quirúrgico realizado.

Palabras clave: DeBakey, disección aórtica, tratamiento quirúrgico.

Surgical Correction of a DeBakey I and Stanford A Dissecting Aortic Aneurysm

Abstract

Aortic dissection is a sudden event with high mortality rates. Its incidence is about 5 to 30 patients per million. The mortality of this disease increases 1-2% with each hour after dissection. It is most common in men between 50 to 60 years of age. The intimal tear of the aorta is the main event. Cystic necrosis or degeneration of the mid aortic layer is the previous for the development of a traumatic aortic dissection. We present the case of a patient with an aortic dissection accompanied by clinical features and imaging studies. After diagnosis, surgical treatment was performed without complications.

Key words: Aortic dissection, DeBakey, surgical treatment.

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

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

Autor para correspondencia

Jorge Eduardo Hernández del Río.
Servicio de Cardiología, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde",
Domicilio: Hospital 278, Col. El Retiro,
C.P. 44280, Guadalajara, Jalisco, MX.
Teléfono celular: (044) 3335776671
Contacto al correo electrónico:
drjorgehdez@hotmail.com

Introducción

La disección aórtica es un evento súbito de alta mortalidad, su incidencia es aproximadamente de 5 a 30 pacientes por millón y su mortalidad aumenta del 1-2% cada hora tras la disección, es más frecuente en hombres entre 50-60 años.¹

Presentación de caso

Se trata de paciente masculino de 50 años quien inicia su padecimiento con dolor importante localizado en epigastrio tipo lancinante que se irradia a tórax anterior que apareció en reposo. Acude al servicio de urgencias donde se detecta crisis hipertensiva, en radiografía posteroanterior de tórax detectan ensanchamiento mediastinal con desviación de tráquea como se muestra en la figura 1, por lo que se realiza ecocardiografía encontrando raíz aórtica dilatada de 42 mm con imagen sugestiva de flap por encima de la valva coronaria derecha descrita en la figura 1. La tomografía de tórax contrastada evidencia aneurisma disecante de aorta ascendente que involucra ostium de coronaria derecha hasta la aorta abdominal infrarenal mostrado en figuras 1 y 2. Se ingresa a cirugía donde se realiza esternotomía media, se realizó aortotomía transversal en el inicio de disección aórtica por encima de ostium coronario derecho, con hematoma disecante apreciándose antes de primer tronco. Se colocó parche de Dacron tubular recto y fistula de cabroll, se apreciaron ostium coronarios derecho e izquierdo sin obstrucción.

Discusión

El desgarro de la íntima en la arteria aorta es el evento principal dentro de esta patología. La degeneración o necrosis quística de la capa media aórtica, es el evento previo dentro de la fisiopatología para el desarrollo de la disección aórtica traumática.² La sangre pasa a la capa media aórtica a través del desgarro, separando la capa íntima de la media / adventicia, creando una falsa luz. El proceso iniciador es una ruptura fundamental de la íntima con disección secundaria o una hemorragia dentro de la media y la posterior rotura de la íntima subyacente.³

La disección puede progresar tanto distal o proximal a la rotura inicial, involucrando ramas vasculares, válvula aórtica o incluso entrar al espacio pericárdico.⁴ Esta propagación es la responsable de muchas de las manifestaciones clínicas

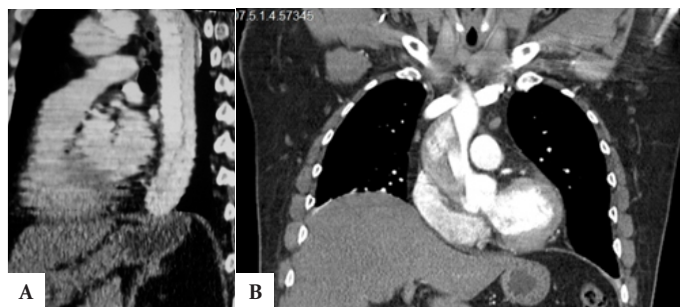


Figura 2. A, La tomografía de tórax contrastada evidenciando disección de aorta descendente intra torácica en toda su longitud demostrando la luz verdadera y la luz falsa. B, La tomografía de tórax contrastada en corte axial evidenciando disección a nivel de seno coronario derecho con afectación en toda la longitud de la aorta ascendente.

asociadas, incluida la isquemia coronaria, isquemia cerebral, espinal o visceral, además de regurgitación aórtica y taponamiento cardíaco. Múltiples comunicaciones pueden formarse entre la luz verdadera y la luz falsa.⁵

Se consideran urgencias quirúrgicas las disecciones agudas de la aorta ascendente.⁶ Por el contrario, las disecciones limitadas a la aorta descendente se tratan médicamente a menos que el paciente muestre una disección progresiva o continua, hemorragia en el espacio pleural o retroperitoneal.⁷

En una revisión de 464 pacientes del IRAD (Registro Internacional de Disección Aórtica Aguda), el 72% de los pacientes con disección tipo A y el 20% con disección tipo B fueron tratados quirúrgicamente.⁸ Dentro de los criterios para no ser intervenidos quirúrgicamente incluyeron: la edad avanzada, enfermedades crónicas degenerativas, la negativa del paciente al procedimiento, hematoma intramural o muerte antes de la cirugía programada.^{9,10}

En otra revisión del IRAD de 550 pacientes, se observó una diferencia similar en el tratamiento de los pacientes de edad avanzada con disección aórtica tipo A, el 32% tenían en promedio 70 años.¹¹ Los pacientes de edad avanzada fueron menos propensos para someterse a cirugía con 64% frente a 86% de los jóvenes, con una edad de 55 años en promedio. La mortalidad hospitalaria con cirugía o tratamiento médico reportada fue de 28% en pacientes jóvenes y 43% en pacientes con edad avanzada.¹²

El pronóstico de los pacientes que requieren cirugía mejoró notablemente en 1955 después de la introducción de DeBakey, técnicas quirúrgicas eficaces.¹³ El tratamiento

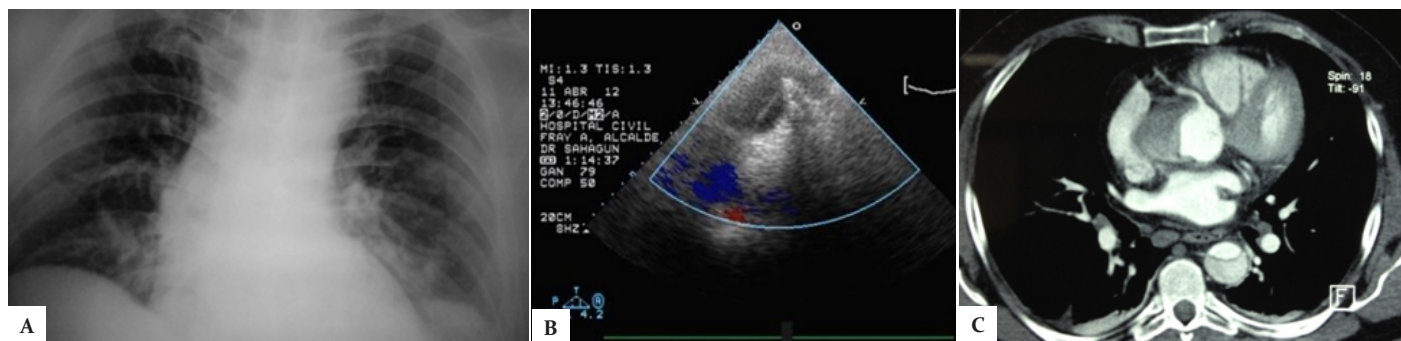


Figura 1. A Radiografía de tórax anteroposterior donde se detecta ensanchamiento mediastinal con desviación de tráquea. B, Ecocardiograma doppler color en eje largo paraesternal modificado para evaluar aorta ascendente con raíz aórtica dilatada de 42 mm con imagen sugestiva de Flap por encima del seno coronario derecho. C, La tomografía de tórax contrastada evidenciando aneurisma disecante de aorta ascendente que involucra ostium de coronaria derecha y se observa la continuación de la disección en aorta descendente intra torácica.

quirúrgico consiste en:

- Escisión del desgarro de la íntima.
- La obliteración de entrada en la falsa luz proximalmente.
- Reconstitución de la aorta con la interposición de un injerto vascular sintético.

La restauración de la competencia de la válvula aórtica se puede realizar en pacientes que desarrollen insuficiencia valvular aórtica significativa. Esto se puede lograr mediante la resuspensión de la válvula aórtica nativa o por sustitución de la misma.^{14,15}

El tratamiento médico de la disección aórtica implica la

reducción de la presión sanguínea y la disminución de la velocidad de la contracción ventricular izquierda, tanto para disminuir la tensión de cizallamiento de la aorta y minimizar la tendencia para la propagación de la disección.¹⁶

El abordaje diagnóstico debe seguirse por algoritmo de sospecha en el cual es importante definir las características de localización, extensión, sitio de daño a la íntima si es que está presente para definir el tipo de disección, ya que como fue el caso de nuestro paciente, en las tipo A el manejo indiscutiblemente es quirúrgico y pone en riesgo la vida.

Referencias bibliográficas

1. Larson EW, Edwards WD. Risk factors for aortic dissection: a necropsy study of 161 cases. *Am J Cardiol* 1984; 53:849.
2. Nienaber CA, Eagle KA. Aortic dissection: new frontiers in diagnosis and management: Part I: from etiology to diagnostic strategies. *Circulation* 2003; 108:628.
3. Bickerstaff LK, Pairolero PC, Hollier LH, et al. Thoracic aortic aneurysms: a population-based study. *Surgery* 1982; 92:1103.
4. Mészáros I, Mórocz J, Szlávi J, et al. Epidemiology and clinicopathology of aortic dissection. *Chest* 2000; 117:1271.
5. DeBakey ME, Henly WS, Cooley DA, et al. Surgical management of dissecting aneurysms of the aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1965; 49:130.
6. Daily PO, Trueblood HW, Stinson EB, et al. Management of acute aortic dissections. *Ann Thorac Surg* 1970; 10:237.
7. Erbel R, Alfonso F, Boileau C, et al. Diagnosis and management of aortic dissection. *Eur Heart J* 2001; 22:1642.
8. Hagan PG, Nienaber CA, Isselbacher EM, et al. The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD): new insights into an old disease. *JAMA* 2000; 283:897.
9. Mehta RH, O'Gara PT, Bossone E, et al. Acute type A aortic dissection in the elderly: clinical characteristics, management, and outcomes in the current era. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:685.
10. Eggebrecht H, Nienaber CA, Neuhäuser M, et al. Endovascular stent-graft placement in aortic dissection: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2006; 27:489.
11. Kusagawa H, Shimono T, Ishida M, et al. Changes in false lumen after transluminal stent-graft placement in aortic dissections: six years' experience. *Circulation* 2005; 111:2951.
12. Chen LW, Dai XF, Lu L, et al. Extensive primary repair of the thoracic aorta in acute type A aortic dissection by means of ascending aorta replacement combined with open placement of triple-branched stent graft: early results. *Circulation* 2010; 122:1373.
13. Uchida N, Shibamura H, Katayama A, et al. Operative strategy for acute type A aortic dissection: ascending aortic or hemiarch versus total arch replacement with frozen elephant trunk. *Ann Thorac Surg* 2009; 87:773.
14. Murzi M, Tiwari KK, Farneti PA, Glauber M. Might type A acute dissection repair with the addition of a frozen elephant trunk improve long-term survival compared to standard repair? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010; 11:98.
15. Uchida N, Katayama A, Tamura K, et al. Long-term results of the frozen elephant trunk technique for extended aortic arch disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010; 37:1338.
16. Gorlitz M, Weiss G, Meinhart J, et al. Fate of the false lumen after combined surgical and endovascular repair treating Stanford type A aortic dissections. *Ann Thorac Surg* 2010; 89:794.

Cardiomiopatía periparto: Reporte de caso

Siachoque-Jara José Julián, Dávila-Ramírez Fabián Antonio y Ardila-Montealegre Javier.

Autor para correspondencia

José Julián Siachoque Jara, Estudiante de Medicina, Universidad del Rosario, Hospital Universitario Mayor-Méderi, Bogotá, Colombia.

Contacto al correo electrónico: josejuliansiachoque@hotmail.com

Palabras clave: Cardiomiopatías, cardiovascular, factores de riesgo, falla cardiaca, pronóstico.

Keywords: Cardiomyopathies/therapy, cardiovascular/therapy, heart failure/therapy, prognosis, risk factors.



Cardiomiopatía periparto: Reporte de caso

Siachoque-Jara JJ^a, Dávila-Ramírez FA^b, Ardila-Montealegre J^c

Resumen

La cardiomiopatía periparto, es una enfermedad rara, su presencia durante el embarazo se asocia a alta morbilidad y mortalidad. Se ha propuesto el origen viral como su principal etiología. El diagnóstico constituye un reto clínico, ya que los cambios ocurridos semejan a los cambios fisiológicos del embarazo. Se presenta un caso clínico de una mujer con diagnóstico de cardiomiopatía periparto en la semana 24.4 de gestación, haciendo énfasis en el cuadro clínico de inicio silente, así como las dificultades del reto diagnóstico y desenlace que permitió la supervivencia del feto, con la lamentable muerte materna.

Palabras clave: *Cardiomiopatías, cardiovascular, factores de riesgo, falla cardíaca, pronóstico.*

Peripartum Cardiomyopathy: Case Report

Abstract

Peripartum cardiomyopathy (PPCM) is a rare disorder with high perinatal morbidity and mortality during pregnancy. Viral myocardopathy has been proposed as the main cause of this disease. Diagnosis seems to be a challenge, since many of the changes caused by this condition resemble those occurring during pregnancy. Maternal mortality is one of the main indicators of a country's health system deficiencies. We present a case of a female patient with PPCM diagnosis during week 24.4 of pregnancy. This case illustrates the asymptomatic beginning of the disease, as well as the diagnostic difficulties. In the end, the mother died, but the fetus was able to survive.

Key words: *Cardiomyopathies/therapy, cardiovascular/therapy, heart failure/therapy, prognosis, risk factors.*

a. Carrera de Medicina, Universidad del Rosario, Hospital Universitario Mayor-Méderi, Bogotá, Colombia.

b. Epidemiología y Econometría Avanzada, Universidad del Rosario, Hospital Universitario Mayor-Méderi, Bogotá, Colombia

c. Ginecología y Obstetricia, Master en Epidemiología, Hospital Universitario Mayor-Méderi, Bogotá, Colombia.

Autor para correspondencia

José Julián Siachoque Jara, Estudiante de Medicina, Universidad del Rosario, Hospital Universitario Mayor-Méderi, Bogotá, Colombia.

Contacto al correo electrónico: josejuliansiachoque@hotmail.com

Introducción

La cardiomiopatía periparto (CMPP) consiste en el desarrollo de falla cardíaca en ausencia de cualquier causa identificable o enfermedad cardíaca dentro del último mes del embarazo o los primeros cinco meses posparto. El ventrículo izquierdo puede o no estar dilatado, pero la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI), se encuentra casi siempre reducida e inferior al 45%.¹ Su presencia durante el embarazo se relaciona en gran medida con mortalidad y morbilidad perinatal. Las estrategias para la prevención de esta entidad van dirigidas más hacia la detección temprana del evento sin que esto implique una modificación en la frecuencia del mismo.²

La mortalidad materna se define como la ocurrida durante el embarazo o dentro de los 42 días posteriores a la terminación del mismo, independientemente de la duración y el sitio del embarazo. Es debida a cualquier causa relacionada o agravada por el embarazo y su atención, excluyéndose las causas accidentales o incidentales.¹ Representa un indicador de desigualdad de género, de pobreza y de injusticia social, revelando deficiencias significativas en el sistema de salud de un país.³ Las intervenciones sobre los factores de riesgo relacionados con la mortalidad materna a nivel global han logrado una disminución progresiva de los casos. Durante el año de 1990 se reportaron 7 casos por cada 100,000 nacidos vivos. Las causas más frecuentes son: hemorragia posparto, preeclampsia severa, obstrucción del parto, sepsis puerperal y abortos.⁴

Presentación de caso

Paciente femenina de 20 años, primigesta con embarazo de 24.4 semanas, que ingresó al servicio de urgencias por dolor de siete días de evolución, epigástrico tipo urente, 5/10 en la escala análoga del dolor, irradiado a región infracostal bilateral, asociado a disnea y palpitaciones que no mejoran con el reposo. Sin antecedentes crónico degenerativos, al examen físico signos vitales: frecuencia cardíaca de 120 latidos por minuto, temperatura de 37°C, presión arterial de 98/62 mmHg, frecuencia respiratoria de 20 respiraciones por minuto y saturación de oxígeno de 94%. Área cardíaca rítmica, taquicárdica, sin soplos, pulmonar sin datos patológicos. Abdomen blando con útero grávido y fondo uterino de 24 cm. Extremidades eutróficas, simétricas, pulsos perceptibles sin edema. No se realizó tacto vaginal. Contaba con exámenes previos, glucemia dentro de límites normales, serologías para toxoplasma, VDRL, VIH, Hepatitis B negativos, biometría hemática y general de orina normal.

Se ingresa por el servicio de urgencias obstétricas, se solicita radiografía de tórax que muestra infiltrado intersticial sin consolidaciones, electrocardiograma con taquicardia sinusal, gases arteriales con alcalosis respiratoria e hipoxemia y electrolitos con potasio de 2.67 mEq/L. El dímero D se reportó como positivo. Se propuso el diagnóstico de tromboembolismo pulmonar (TEP), por lo cual se comenzó manejo anticoagulante, así como terapia respiratoria para mantener la expansión torácica. Se realiza Angio-TAC (Tomografía Axial Computada), sin evidencia de TEP sólo con derrame pleural derecho. La paciente evoluciona a la

hipotensión y oliguria.

La ecocardiografía transtorácica mostró disfunción sistólica ventricular izquierda, con una fracción de eyección entre 15-20%, con hipoquinesia generalizada y disfunción diastólica severa. La ecografía obstétrica mostró feto único vivo, longitudinal en presentación pélvica, peso aproximado de 728 gramos de 25.1 semanas, líquido amniótico normal y placenta fundocorporal derecha. Se decide interrumpir el embarazo por vía abdominal obteniendo un recién nacido de sexo masculino, con peso de 840 gramos, 31 cm y APGAR de 6. La paciente en el postoperatorio en estado crítico se ingresa a la Unidad de Cuidados Intensivos, con inotrópicos y profilaxis antiembólica. Persiste con requerimientos de oxígeno, inestabilidad hemodinámica e hipoperfusión tisular marcada. Se realiza resonancia magnética nuclear cardíaca que evidenció cambios sugestivos de miocarditis viral. Evolucionó con bradicardia progresiva y actividad eléctrica sin pulso. Se iniciaron maniobras de reanimación sin respuesta y posteriormente asistolia. Reporte de anatomía patológica: macroscópicamente se aprecia miocardio pálido y dilatado con presencia de trombos ventriculares, microscópicamente degeneración de miofibrillas, infiltrado linfocitario, fibrosis y edema.

Discusión

La CMPP representa un desafío diagnóstico para el médico, debido a que los signos y síntomas de la enfermedad pueden ser confundidos con los cambios fisiológicos propios del embarazo, especialmente aquellos observados durante último mes.⁵ La mayoría de pacientes presenta signos y síntomas típicos de falla cardíaca tales como disnea, ortopnea, tos y dolor torácico. Al examen físico suele encontrarse taquicardia, taquipnea, presión arterial aumentada o disminuida, ingurgitación yugular, desplazamiento del impulso apical, auscultación del tercer ruido cardíaco S3 y soplos de regurgitación tricuspídea o mitral, estertores y edema periférico.⁶ Estos hallazgos conducen a que el diagnóstico de CMPP se realice de forma tardía o que incluso pase desapercibido, reportando hasta 28% de mortalidad materna.⁷

Dentro de los factores de riesgo se encuentran la multiparidad, mujeres mayores de 30 años, embarazos multifetales, preeclampsia, hipertensión gestacional y raza negra.⁸

Se ha considerado como una forma de enfermedad miocárdica primaria e idiopática asociada con el embarazo. Sin embargo, se han sugerido varios mecanismos etiológicos que pretenden explicar la causa de la enfermedad, dentro de ellos está la miocarditis viral como principal mecanismo de la CMPP, que por medio de biopsia endomiocárdica de ventrículo derecho se ha encontrado infiltrado linfocítico, edema, necrosis y fibrosis.⁹

Otras teorías propuestas son las infecciones por virus cardiotrópicos, quimerismo, respuesta inmunológica anormal y autoinmunidad, respuesta hemodinámica anormal, apoptosis e inflamación, malnutrición, producción excesiva de prolactina y uso prolongado de agentes tocolíticos.⁹ Además se requiere la exclusión de otras causas

de falla cardíaca como infarto miocárdico, sepsis, preeclampsia severa, TEP, enfermedades valvulares y otras formas de cardiomiopatía.

El diagnóstico de la CMPP inicialmente se hace mediante cuatro criterios:

1. Desarrollo de falla cardíaca dentro del último mes de embarazo o en los cinco meses posteriores al parto.
2. Ausencia de una causa identificable de falla cardíaca además del embarazo.
3. Ausencia de una causa reconocible de falla cardíaca antes del último mes de embarazo.
4. Disfunción sistólica del ventrículo izquierdo con FEVI inferior al 45% o la combinación de un acortamiento fraccional en modo M menor a 30% y dimensión de fin de diástole mayor de 2,7 cm/m² 8-10.

En este caso se sospechó un TEP, dada la disnea que no mejoraba con el reposo, la taquicardia y el dímero D reportado como positivo. Con respecto al dímero D en el embarazo, una revisión de *Clinical Chemistry* de 2011 reportó que sus concentraciones tienden a aumentar de manera progresiva a lo largo del embarazo para posteriormente alcanzar niveles normales un mes después del parto. Dado que no existen puntos de corte establecidos que determinen su utilidad como prueba de exclusión de TEP en el embarazo, no se considera una prueba costo-efectiva, siendo preferible el uso de imágenes diagnósticas.¹¹

Una vez realizado el diagnóstico de CMPP, se pueden utilizar métodos complementarios para confirmarlo o simplemente para hacer seguimiento de la enfermedad. Se utiliza el electrocardiograma, ecocardiograma, resonancia magnética cardíaca, biopsia endomiocárdica, péptido natriurético cerebral y enzimas cardíacas.⁵ En este caso, el estudio utilizado para confirmar el diagnóstico fue el ecocardiograma, que evidenció una FEVI reducida y disfunción ventricular.

El tratamiento de la CMPP busca detener el progreso de la falla cardíaca para recuperar y mantener la función de bomba del corazón. Idealmente debe ser un manejo temprano e interdisciplinario entre especialidades como cardiología,

obstetricia, medicina intensivista, anestesiología y perinatología. Debe incluir administración de oxígeno, restricción de líquidos, diuréticos, nitratos e hidralazina. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas del receptor de angiotensina II deben evitarse durante el embarazo por el riesgo de teratogenicidad, principalmente durante el segundo y tercer trimestre.⁸ Los β -bloqueadores pueden ser usados cuando no están contraindicados y su uso está aceptado en el posparto. Los agentes inotrópicos deben usarse en pacientes con signos de bajo gasto cardíaco o de congestión persistente a pesar de los diuréticos. La anticoagulación está recomendada en pacientes con CMPP con alta incidencia de formación de trombos en el ventrículo izquierdo y especialmente pacientes con FEVI <35%. La heparina no fraccionada y de bajo peso molecular se prefiere en el embarazo sobre la warfarina porque no atraviesa la placenta. Después del parto, la CMPP debe ser tratada de acuerdo a las guías actuales para el manejo de falla cardíaca.^{12,13}

La recuperación de la CMPP se define como la recuperación de la FEVI ≥ 0.50 o mejora de >0.20 . Ocurre generalmente entre los 3 y 6 meses después del parto, pero puede tardar hasta 48 meses. El diagnóstico tardío, una clase funcional mayor en la escala funcional de la *New York Heart Association* (NYHA,) raza negra, formación de trombos en el ventrículo izquierdo, multiparidad y enfermedades coexistentes son factores que se encuentran asociados con el retraso en la recuperación. Incluso después de la recuperación completa, el riesgo de recurrencia en los embarazos posteriores es alto y la FEVI una vez mejorada, puede empeorar de nuevo llevando a disfunción cardíaca recurrente y persistente e incluso a la muerte.^{3,5}

La rareza, la variabilidad en la presentación y gran letalidad de la CMPP, hacen importante el mantener siempre este diagnóstico en mente al enfrentarse a un caso de una materna con síntomas sugestivos de disfunción ventricular. Una orientación diagnóstica y terapéutica adecuada podría contribuir a una mejora en los desenlaces materno-fetales.

Referencias bibliográficas

1. Karaye KM, Henein MY. Peripartum cardiomyopathy: A review article. *Int J Cardiol Elsevier Ireland Ltd* 2013; 164(1): 33-8.
2. Gunderson EP, Croen L a, Chiang V, Yoshida CK, Walton D, Go AS. Epidemiology of peripartum cardiomyopathy: Incidence, predictors, and outcomes. *Obstet Gynecol* 2011; 118(3): 583-91.
3. Hoyert DL. Maternal mortality and related concepts. *Vital Health Stat* 3 2007; (33): 1-13.
4. Senanayake H, Dias T, Jayawardena A. Maternal mortality and morbidity: Epidemiology of intensive care admissions in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2013; 27(6): 811-20.
5. Bhattacharyya A, Basra SS, Sen P, Kar B. Peripartum cardiomyopathy: A review. *Tex Heart Inst J* 2012; 39(1):8-16.
6. Elkayam U. Clinical characteristics of peripartum cardiomyopathy in the United States: Diagnosis, prognosis, and management. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(7): 659-70.
7. Löser B, Tank S, Hillebrand G, Goldmann B, Diehl W, Biermann D, et al. Peripartum cardiomyopathy: interdisciplinary challenge. *Anaesthetist* 2013; 62(5): 343-54.
8. Ramaraj R, Sorrell VL. Peripartum cardiomyopathy: Causes, diagnosis, and treatment. *Cleve Clin J Med* 2009; 76(5):289-96.
9. Johnson-Coyle L, Jensen L, Sobey A. Peripartum cardiomyopathy: Review and practice guidelines. *Am J Crit Care* 2012; 21(2): 89-98.
10. Pearson GD, Veille J-C, Rahimtoola S, Hsia J, Oakley CM, Hosenpud JD, et al. Peripartum Cardiomyopathy. *JAMA* 2000; 283(9): 1183.
11. Tripodi A. D-dimer testing in laboratory practice. *Clin Chem* 2011; 57(9): 1256-62.
12. Shah T, Ather S, Bavishi C, Bambhroliya A, Ma T, Bozkurt B. Peripartum cardiomyopathy: A contemporary review. *Methodist Debakey Cardiovasc J* 2013; 9(1): 38-43.
13. Sliwa K, Hilfiker-Kleiner D, Petrie MC, Mebazaa A, Pieske B, Buchmann E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of peripartum cardiomyopathy: A position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2010; 12(8): 767-78.

Síndrome de uñas amarillas asociado a síndrome nefrótico

Batún-Garrido José Antonio de Jesús y Hernández-Núñez Éufrates.

Autor para correspondencia

José Antonio de Jesús Batún Garrido, Servicio de Medicina Interna, Hospital Regional de Alta Especialidad Gustavo A. Rovirosa Pérez, Calle 3 S/N Colonia el Recreo, 86020 Villahermosa, Tabasco, MX.
Contacto al correo electrónico: antonio_bg1986@hotmail.com

Palabras clave: bronquiectasias, síndrome de uñas amarillas, síndrome nefrótico.

Keywords: bronchiectasis, nephrotic syndrome, yellow nail syndrome.



Síndrome de uñas amarillas asociado a síndrome nefrótico

Batún-Garrido JAJ^o, Hernández-Núñez E^o

Resumen

El síndrome de uñas amarillas se caracteriza por la tríada uñas amarillas, linfedema y alteraciones pleuropulmonares. Sin embargo la tríada solo se cumple en el 23.4% de los pacientes, el diagnóstico se realiza con la presencia de dos de estos síntomas. Se asocia a enfermedades sistémicas como artritis reumatoide, neoplasias, enfermedades cardiovasculares y renales. Se presenta el caso de una paciente de 60 años con tos crónica, bronquiectasias, uñas de color amarillo-verdoso oscuro y la presencia de síndrome nefrótico. La asociación entre el síndrome de uñas amarillas y la enfermedad renal es poco frecuente.

Palabras clave: bronquiectasias, síndrome de uñas amarillas, síndrome nefrótico.

Yellow nail syndrome associated with the nephrotic syndrome

Abstract

Yellow nail syndrome is characterized by the triad of yellow nails, lymphedema and pleuropulmonary abnormalities. However, the triad is fulfilled only in 23.4% of patients. The diagnosis is made with the presence of two of these symptoms. Associated with systemic diseases such as rheumatoid arthritis, malignancy, cardiovascular and kidney diseases. We present the case of a patient of 60 years with chronic cough, bronchiectasis, nails dark yellow-green color and the presence of nephrotic syndrome. The association between yellow nail syndrome and renal disease is rare.

Key words: bronchiectasis, nephrotic syndrome, yellow nail syndrome, .

a. Departamento de Medicina Interna.
Hospital Regional de Alta Especialidad
Gustavo A. Rovirosa Pérez, Tabasco,
MX.

Autor para correspondencia
José Antonio de Jesús Batún Garrido,
Servicio de Medicina Interna, Hospital
Regional de Alta Especialidad Gustavo A.
Rovirosa Pérez, Calle 3 S/N Colonia el
Recreo, 86020 Villahermosa, Tabasco,
MX.
Contacto al correo electrónico:
antonio_bg1986@hotmail.com

Introducción

El síndrome de uñas amarillas (SUA) es una rara tríada clínica, que puede estar presente en la niñez o en la edad adulta, se asocia a numerosos tipos de cáncer y trastornos autoinmunes.¹ El diagnóstico clínico puede hacerse con la presencia de tan sólo dos de los tres signos.² Estas características clínicas pueden presentarse juntas o en etapas acumulativas. La patogénesis está asociada principalmente a la insuficiencia linfática, al observarse cambios estructurales en los linfagiógramas.⁴ El tratamiento con vitamina E ayuda a una lenta mejoría de las uñas amarillas.⁵ Se presenta el caso de una paciente con diagnóstico de síndrome nefrótico, en la que se había descartado un proceso fímico y enfermedades autoinmunes, se hospitaliza por la presencia de bronquiectasias infectadas y se observan uñas amarillo-verdosas oscuras de crecimiento lento, conformándose el diagnóstico de SUA. En la literatura existen pocos casos asociados entre SUA y el síndrome nefrótico.^{6,7}

Presentación de caso

Se trata de paciente femenino de 60 años de edad con diagnóstico previo de hipertensión arterial sistémica desde los 46 años en tratamiento con calcio antagonista. Sus antecedentes de importancia son: preeclampsia 14 años previos, COMBE positivo, exposición a biomasa con índice de exposición de 135, historia de tos crónica con expectoración blanquecina y amarillenta de 30 años de evolución y edema de miembros inferiores de 4 años de evolución.

En la valoración inicial presentó elevación de azoados con urea de 38.52 mg/dL, creatinina sérica (Cr) de 1.5 mg/dL, proteínas en orina de 24 hrs con proteínas 3777 mg/24 hrs y una depuración de Cr de 32.8 mL/min. Se realiza ultrasonido renal el cual muestra una disminución de la relación corticomedular y aumento de la ecogenicidad. El perfil lipídico reporta colesterol de 246 mg/dL y triglicéridos 398 mg/dL diagnosticándose síndrome nefrótico, por lo que se realiza la determinación de anticuerpos anti-nucleares, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) C, ANCA P, anticuerpos anti-membrana glomerular basal, anticuerpos anti-SM y anticuerpos anti-DNA nativo resultando todos ellos negativos. El complemento se reporta normal con C3 con 92 mg/dL y C4 con 40 mg/dL, la velocidad de sedimentación globular se reporta de 48 mm/hr. Se realiza biopsia renal en la que se reporta la presencia de cambios compatibles con enfermedad de cambios mínimos. Se complementa abordaje con determinación de factor reumatoide y *Veneral Disease Research Laboratory* (VDRL) resultando ambos negativos.

Desde hace tres años presenta accesos de tos con expectoración mucopurulenta que progresa a expectoración hemoptoica durante una semana y posterior hemoptisis no masiva por lo que se hospitaliza, se realiza prueba para tuberculosis de PPD la cual resulta positiva (11 mm), por lo que se realiza en conjunto: cultivo de expectoración reportando *Pseudomonas* sp., Bacilo Ácido Alcohol Resistente (BAAR) seriado en esputo que se reportan negativos, PCR en sangre para *Mycobacterium tuberculosis*, lavado bronquial y



Figura 1. Uñas de miembros superiores con presencia de melanoniquia.

reacción en cadena de la polimerasa (PCR por sus siglas en inglés) de secreción bronquial para *M. tuberculosis* resultando todos negativos. La citología del lavado bronquial reporta escaso detritus celular inflamatorio de tipo agudo.

La tomografía axial computarizada (TAC) de tórax revela engrosamiento apical del hemitórax derecho, lesión nodular a nivel de la bifurcación del bronquio principal derecho, presencia de bronquiectasias quísticas y cilíndricas bilaterales, con calcificaciones en ambos hemitórax y cardiomegalia. Se descarta tuberculosis y se maneja en la consulta externa con neumología para control de bronquiectasias y nefrología por síndrome nefrótico.

Durante su última consulta a neumología acude con cultivo de expectoración con crecimiento de *P. aeruginosa*, *Klebsiella* sp., *Staphylococcus* sp., por lo cual se hospitaliza para manejo antibiótico con cefepime ajustado a función renal, a la exploración física campos pulmonares con frémito normal, murmullo vesicular disminuido, pectoriloquia infraescapular derecha, uñas en miembros superiores con presencia de melanoniquia (Figura 1), uñas en miembros inferiores de color amarillo-verdoso oscuro, con engrosamiento de la



Figura 2. Uñas de miembros inferiores de color amarillo-verdoso oscuro, con engrosamiento de la curvatura transversal y longitudinal.

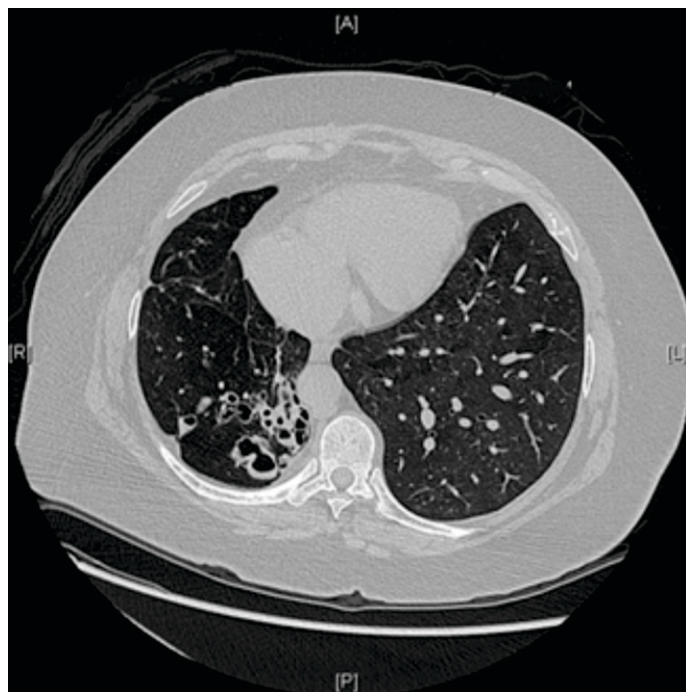


Figura 3. Corte axial de tomografía computada de tórax que muestra múltiples bronquiectasias quísticas de predominio en segmentos posteriores.

curvatura transversal y longitudinal, ausencia de cutícula y lúnula (Figura 2). Con estos hallazgos y la presencia de bronquiectasias se realiza el diagnóstico de SUA.

Los exámenes laboratoriales reportan proteína C reactiva (PCR) 0.4 mg/dL, glucosa 99 mg/dL, BUN 33.6 mg/dL, Cr 2.14 mg/dL, urea 71.9 mg/dL, proteínas totales 7.1 mg/dL, albúmina 3 g/dL, globulinas 4.1 g/dL, LDL 232 IU/L, leucocitos $12.2 \times 10^3/\mu\text{L}$, neutrófilos $8.9 \times 10^3/\mu\text{L}$, hemoglobina 12.4 g/dL, hematócrito 40.2%, plaquetas $200.00 \times 10^3/\mu\text{L}$, sodio 146 mmol/L, potasio 3.9 mmol/L, cloro 98 mmol/L, calcio 9 mg/dL. Se realiza recolección de orina para determinación de proteínas en 24 hrs reportando 4928 mg/24 hrs de proteínas, microproteínas totales en orina de 280 mg/dL y depuración de Cr 36.87 mL/min. El perfil lipídico con colesterol de 258 mg/dL, triglicéridos 414 mg/dL, c-HDL 71.2 mg/dL. Se realiza TAC de tórax la cual reporta presencia de múltiples bronquiectasias quísticas de predominio en segmentos posteriores y zonas de fibrosis discretas, engrosamiento peribronquial, zonas de vidrio despulido bilateral, múltiples granulomas calcificados (Figura 3). Se inicia tratamiento con Vitamina E y se realiza seguimiento por la consulta externa.

Discusión

El síndrome de las uñas amarillas (SUA) fue descrito por primera vez por Samman y White en un análisis de 13 pacientes que presentaban cambios en la morfología de las uñas y linfedema.¹ Un par de años más tarde Emerson añadió el derrame pleural como una característica frecuente presente en los pacientes con SUA, en 1969 Bower y cols. sugirieron bronquiectasias como el tercer componente de la enfermedad, estableciéndose así la tríada de uñas amarillas, linfedema y

manifestaciones pleuropulmonares como componentes del SUA. En 1972 Hiller y cols. establecen que la presencia de dos de los tres síntomas son suficientes para realizar el diagnóstico.²

Maldonado y cols. analizaron 41 casos de pacientes con SUA, sin encontrar diferencias significativas para el género con una edad promedio de diagnóstico de 61 años, sin antecedentes familiares de SUA, la tríada clásica se cumplió sólo en el 23.4% de los pacientes, el 97.5% presentaron uñas amarillentas, el 63% presentaron linfedema y 40 pacientes tuvieron manifestaciones respiratorias, el 46% derrame pleural y el 44% bronquiectasias, 41% sinusitis y 22% neumonías recurrentes.³

Norkild y cols. examinaron 97 pacientes con SUA encontrando que las uñas amarillentas estaban presentes en el 99% de los sujetos y fue el primer síntoma en el 37%. El linfedema estuvo presente en el 80% y como primer manifestación en el 34%. Los síntomas del tracto respiratorio estuvieron presentes en el 63%, y fue el primer síntoma en el 29%.⁸

Los cambios típicos de las uñas incluyen: color verde amarillento, sobrecurvatura, engrosamiento, onicolisis, crestas cruzadas, pérdida de lúnulas y cutículas y tasa baja de crecimiento, que se ha reportado como menor de 0.25 mm por semana. La onicolisis puede extenderse a la matriz y hacer que la placa ungueal se separe en capas.^{1,8}

A nivel pulmonar predomina el derrame pleural, que suele ser la última manifestación del SUA, de patrón exudado, idiopático o secundario a infección o quilotórax, con gran concentración de linfocitos. Puede manifestarse también en forma de bronquitis de repetición, bronquiectasias y tos crónica. La frecuente asociación de esta enfermedad con rinosinusitis ha hecho que se proponga como parte del síndrome.^{3,9}

El linfedema suele ser de extremidades inferiores pero también puede aparecer en extremidades superiores, en cara e incluso en párpados.³

Es una patología poco frecuente desde 1964 al 2008 se reportaron 150 casos.³ Se ha observado que puede asociarse a otras enfermedades como es el caso de la artritis reumatoide especialmente la tratada con D-penicilamina y sales de oro, el VIH, retraso mental, síndrome nefrótico, hipoplasia renal, tuberculosis, apnea obstructiva del sueño, enfermedades cardiovasculares, un gran número de neoplasias, enfermedades endocrinológicas y enfermedades del tejido conectivo como fenómeno Raynaud, polimialgia reumática y el síndrome eosinofilia-mialgia.^{3,9}

Existen pocos casos en la literatura reportados entre la asociación del SUA y la enfermedad renal, uno es el estudio realizado por Danenberg y cols. quienes reportan el caso de una mujer de 74 años de edad que presenta SUA en asociación con pielonefritis xantogranulomatosa ipsilateral, se le realiza nefrectomía con resolución completa del derrame pleural y lenta mejora de las uñas amarillentas.¹⁰ Yañez y cols. presentan el caso de un hombre de 38 años de edad, con SUA y síndrome nefrótico de cambios mínimos, manejado con prednisona y vitamina E con una resolución completa del síndrome nefrótico y mejora lenta de las uñas amarillentas.⁶ Cockram describe el caso de un paciente que presenta de forma

simultánea SUA y síndrome nefrótico el tratamiento del edema nefrótico coincidió con el regreso del crecimiento normal de las uñas.⁷ Modrzewska y cols. reportan el caso de un paciente de 52 años de edad con glomerulonefritis membranosa, con base en los hallazgos clínicos y radiológicos, se estableció el diagnóstico de SUA, el tratamiento de la enfermedad renal no afectó el curso del SUA, durante el seguimiento de dos años, a pesar de parámetros renales estables se observó la progresión de las manifestaciones respiratorias.¹¹ Se ha reportado un caso de SUA asociado a carcinoma de células renales.¹²

No se ha comprobado una causa genética de esta enfermedad, sin embargo existen reportes de hermanos afectados con SUA, casos asociados con consanguinidad paterna, además de la probable transmisión de padre a hijos. Govaert y cols. describieron la presencia de SUA en un recién nacido a quien se le diagnosticó hidropesía fetal no inmunitaria en un ultrasonido realizado a las 29 semanas, presentando quilotórax izquierdo que recurrió a las cuatro semanas de edad, junto con edema en tobillos durante la infancia, meses antes de la concepción, la madre presentaba SUA, cambios agudos de uña distrófica, sinusitis recurrente, bronquiectasia y deficiencia de IgG. Un segundo caso neonatal se diagnosticó de manera similar por hidropesía fetal no inmunitaria en el ultrasonido y quilotórax bilateral durante el parto, la madre presentaba cambios en las uñas y bronquiectasia, lo que demostró una clara predisposición genética de este padecimiento.¹³

La etiología es desconocida aunque se ha asociado a conductos linfáticos hipoplásicos o atrécicos y disfuncionales, según las observaciones en linfagiogramas de algunos pacientes con SUA, sin embargo no es un hallazgo consistente.⁴ En una investigación realizada por Hersh y cols; se observó mediante un estudio inmunohistológico, vasos dilatados de paredes delgadas en la piel de un paciente

linfoedematoso, la biopsia tiñó positiva para marcadores endoteliales que indicaban anomalías linfáticas y vasculares, lo que reflejaba un posible mal desarrollo de los vasos linfáticos con un precursor común de las células endoteliales vasculares y linfáticas.¹⁴ El defecto en el drenaje linfático en la región ungueal puede ser responsable del enlentecimiento del crecimiento y engrosamiento ungueal característico⁹ y podría explicar el linfedema y el derrame pleural, pero no la patogenia de las otras manifestaciones respiratorias que presentan los pacientes, como las bronquiectasias.

El diagnóstico es clínico, mediante la presencia de dos de los tres síntomas clásicos. La mayoría de los pacientes presenta antecedente de enfermedades pulmonares, es importante el empleo de imágenes como radiografía y TAC de tórax para confirmar las alteraciones pleuropulmonares.^{3,9}

El tratamiento es en gran medida, sintomático y se basa en la administración oral de vitamina E. Las dosis efectivas se encuentran en el límite de 100 UI diarios en niños a 800 UI diarias en adultos. Baran y cols. tras la aplicación de fluconazol y vitamina E oral a 13 pacientes con SUA, encontraron resolución completa en 11 pacientes.⁵ A pesar de las opciones de tratamiento, en 7 a 30% de los casos de SUA se aprecia una recuperación espontánea de los cambios de la uña. Maldonado encontró que el 56% de los pacientes presentaban resolución espontánea de las alteraciones ungueales después de la resolución de los síntomas pulmonares.³

El linfedema se maneja con drenaje linfático, dieta baja en sal y diuréticos. La enfermedad pulmonar se puede beneficiar de medidas de higiene broncopulmonar (drenaje postural), corticoides inhalados y antibióticos en las reagudizaciones, toracocentesis, pleurodesis o derivación pleuropéritoneal para el control de los derrames pleurales.^{3,9}

Referencias bibliográficas

- Samman PD, White WF. The "yellow nail syndrome". *Br J Dermatol* 1964; 76: 153-7.
- Hiller E, Rosenow E, Olsen A. Pulmonary manifestations of the yellow nail syndrome. *Chest* 1972; 61: 452-8.
- Maldonado F, Tazelaar H, Wang C, Ryu J. Yellow nail syndrome: analysis of 41 consecutive patients. *Chest* 2008; 134: 375-81.
- Bull RH, Fenton DA, Mortimer PS. Lymphatic function in the yellow nail syndrome. *Br J Dermatol* 1996; 134: 307-312.
- Baran R, Thomas L. Combination of fluconazole and alpha-tocopherol in the treatment of yellow nail syndrome. *Drug Dermatol* 2009; 8: 276-8.
- Yañez S, Val-Bernal J, Fernández J. Yellow nails and minimal change nephrotic syndrome. *Nephron*. 1999 Jun; 82 (2):180-2
- Cockram CS, Richards P. Yellow nails and nephrotic syndrome. *Br J Dermatol* 1979; 101: 707-709.
- Nordkild P, Kromann-Andersen H, Struve-Christensen E. Yellow nail syndrome the triad of yellow nails, lymphedema, and pleural effusions. A review of the literature and a case report. *Acta Med Scand* 1986; 219: 221-227.
- Iheonvnekwu N, Adedayo O, Clase A, Cummings C. Yellow nail syndrome in a medical clinic. *West Indiana Med J* 2011; 60: 99-101.
- Danenbergh H, Eliashar R, Flusser G, Rosenmann E, Chajek-Shault. Yellow nail syndrome and xanthogranulomatous pyelonephritis. *Postgrad Med J* 1995; 71(832):110-1.
- Modrzewska K, Fijek J, Ptak J, Wiatr E. Yellow nail syndrome in a patient with membranous Glomerulonephritis. *Pneumonol Alergol Pol* 2012; 80 (2): 158-162.
- Valiyaparambath N, Reid N. Yellow nail syndrome in association with renal cell carcinoma in an elderly patient. *Age and Ageing* 2010; 39: 513-514
- Govaert P, Leroy JG, Pauwels R, Vanhaesebrouck P, et al. Perinatal manifestation of maternal yellow nail syndrome. *Pediatrics* 1992; 89: 1016-1018.
- Hersh EA, Berger G, Bergman R. Yellow nail syndrome. *Isr Med Assoc J* 2011; 13: 577-578.

Síndrome de DRESS como una reacción de hipersensibilidad inducida por sulfasalazina: Reporte de caso

Bañuelos-Díaz Lourdes Daniela y Ramírez-Padilla Marisol.

Autor para correspondencia

Lourdes Daniela Bañuelos Díaz. Servicio de Dermatología del Antiguo Hospital Civil de Guadalajara
"Fray Antonio Alcalde", Guadalajara, Jalisco, MX.

Teléfono celular: (044) 3310650342

Contacto al correo electrónico: dra.dbanuelos@gmail.com

Palabras clave: Hipersensibilidad, síndrome de DRESS, sulfasalazina, toxicodermia.

Keywords: DRESS Syndrome, hypersensitivity, sulfasalazine, toxicoderma.



Síndrome de DRESS como una reacción de hipersensibilidad inducida por sulfasalazina: Reporte de caso

Bañuelos-Díaz LD, Ramírez-Padilla M

Resumen

El Síndrome DRESS es una toxicodermia que pone en riesgo la vida del paciente ya que no sólo es una afección cutánea sino sistémica, pudiendo ser mortal. Presentamos el caso, de una paciente femenina de 15 años, valorada de manera multidisciplinaria en nuestro hospital; por la gran diversidad de diagnósticos diferenciales a las que el médico se presenta ante esta situación, y con la finalidad de dar a conocer este síndrome poco reconocido fuera del ámbito dermatológico.

Palabras clave: *Hipersensibilidad, síndrome de DRESS, sulfasalazina, toxicodermia.*

DRESS Syndrome triggered by sulfasalazine-induced hypersensitivity: Case Report

Abstract

DRESS Syndrome is a toxicoderma that endangers the patient's life and it is not just a skin condition but a systemic one been potentially mortal. We present the case of a 15- year-old female, multidisciplinary-assesed in our hospital diagnosed with DRESS syndrome.

Key words: *DRESS Syndrome, hypersensitivity, sulfasalazine, toxicoderma.*

Servicio de Dermatología del Antiguo Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", Guadalajara, Jalisco, MX.

Autor para correspondencia

Lourdes Daniela Bañuelos Díaz. Servicio de Dermatología del Antiguo Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", Guadalajara, Jalisco, MX.

Contacto al correo electrónico: dra.dbanuelos@gmail.com

Introducción

El síndrome de sensibilidad a drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS por sus siglas en inglés) es una toxicodermia que pone en riesgo la vida del paciente ya que no sólo es una afección cutánea sino sistémica pudiendo ser potencialmente mortal.

La afección cutánea es un importante marcador diagnóstico, sin embargo, por la baja frecuencia del padecimiento (presentándose 1 de cada 100 mil habitantes)¹ es imperativa la valoración de un dermatólogo entrenado y mantener la posibilidad en mente al presentarse la tríada (fiebre, afección cutánea y daño a órgano blanco ante la presencia de eosinofilia, principalmente hígado), ya que una vez corroborado el diagnóstico dermatológico, se suspende el agente causal y se puede brindar de manera oportuna el tratamiento; evitando un desenlace fatal.

Presentamos el caso, de una paciente femenina de 15 años, valorada de manera multidisciplinaria en nuestro hospital; por la gran diversidad de diagnósticos diferenciales a las que el médico se presenta ante esta situación; y con la finalidad de dar a conocer este síndrome poco reconocido fuera del ámbito dermatológico.

Presentación de caso

Paciente femenino de 15 años de edad, con antecedente de Artritis Idiopática Juvenil Sistémica de dos años de diagnóstico, sin manejo terapéutico; iniciando tratamiento seis semanas previas a su ingreso con metotrexato 5 mg semanales, sulfasalazina 500 mg cada 12 horas y prednisona 5 mg cada 24 horas.

Inicia su padecimiento cursando con cuadro febril, cefalea, dolor retroauricular, odinofagia, dolor abdominal, mialgias, artalgias y 48 horas posteriores inicia con exantema diseminado.

Ingresa al hospital ante la sospecha clínica de dengue, por fiebre y rash cutáneo; valorada por el servicio de Infectología, quien inicia manejo conservador; con una evolución insidiosa, agregándose otros datos sistémicos, motivo por el cual se solicitó valoración multidisciplinaria.

Fue valorada por Reumatología con la sospecha de lupus eritematoso sistémico, el cual se descarta por falta de criterios clínicos y un perfil reumatológico negativo, de igual forma por Hematología quien reporta un aspirado de médula ósea hipocelular con maduración megaloblástica de serie eritrocítica y eosinofilia; probablemente compatible con



Figura 1. Afección de cara y mucosa oral, con exantema característico del Síndrome de DRESS.



Figura 2. Afección diseminada a extremidades superiores e inferiores, con respeto único de palmas, plantas y genitales.

proceso infeccioso.

Finalmente el examen dermatológico revela dermatosis diseminada que afectaba cara, mucosa oral, tronco, extremidades superiores e inferiores; respetando palmas, plantas y genitales, simétrica, constituida por numerosas pápulas milimétricas, algunas máculas eritematosas que confluyen formando grandes áreas cartográficas y edema; muy pruriginosa, de evolución aguda.

En el resto de la exploración se detectan adenopatías cervicales, hipoventilación bibasal y dolor abdominal en hipocondrio derecho. Los exámenes evidenciaron anemia, leucocitosis con neutrofilia y eosinofilia, elevación de azoados, de enzimas hepáticas e hiperbilirrubinemia.

En la tomografía axial computarizada de tórax se corrobora derrame pleural y el ultrasonograma abdominal descarta proceso obstructivo.

Fue valorada por el servicio de Gastroenterología, por afección hepática no esclarecida y probable hepatitis medicamentosa, solicitando biopsia hepática, la cual reporta: hepatitis subaguda con leve eosinofilia, esteatosis macrovesicular leve (10%), tumefacción celular y cambios reactivos consistentes con etiología metabólica-tóxica. Sin evidencia de malignidad o microorganismos.



Figura 3. Descamación residual y resolución completa de las lesiones, tras suspensión de la droga causal y manejo con esteroides.

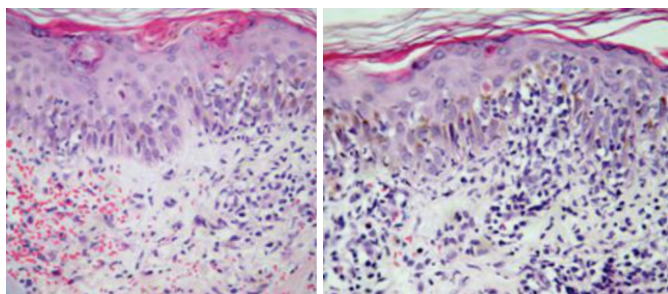


Figura 4. Biopsia de piel. Se observa vacuolización de la membrana basal y células disqueratósicas, la dermis papilar muestra un denso infiltrado inflamatorio linfohistiocitario con extravasación eritrocitaria. La imagen histológica corresponde a una reacción liquenoide inespecífica, compatible con Síndrome de DRESS.

La biopsia cutánea revela vacuolización de células basales y células disqueratósicas con un infiltrado linfohistiocitario en dermis y extravasación eritrocitaria. Ante estos hallazgos y cumpliendo criterios se corrobora el Síndrome de DRESS.

Se inició manejo por parte del servicio de Dermatología, a base de 3 pulsos consecutivos de 1 gr de metilprednisona al día, con descenso posterior gradual, más manejo tópico con emolientes; además de suspensión inmediata de la droga implicada (sulfasalazina), con resolución completa del cuadro sistémico y de la dermatosis 2 semanas después.

Discusión

El síndrome de DRESS es una muy infrecuente reacción de hipersensibilidad a fármacos que cursa con erupción cutánea, fiebre y adenopatías generalizadas, que puede originar grave daño visceral.¹ Las alteraciones hematológicas características son la eosinofilia y la presencia de linfocitos atípicos similares a los de la mononucleosis. La afectación visceral más frecuente es la hepática; otras manifestaciones orgánicas son

la neumonitis, carditis, nefritis y tiroiditis.⁵

Generalmente se presenta de dos a ocho semanas después de iniciar el medicamento responsable. Inicia con fiebre, adenopatías reactivas y exantema morbiliforme. Las lesiones maculopapulosas se van tornando más infiltradas y aparece edema dérmico, a veces tan intenso que origina ampollas.⁵

Los anticonvulsivantes aromáticos y las sulfonamidas son los fármacos que con mayor frecuencia se asocian a esta afección clínica.² El diagnóstico se establece por la exposición al fármaco, criterios clínicos y de laboratorio.³

Los criterios clínicos para hacer el diagnóstico son:

1. Erupción cutánea.
2. Alteraciones hematológicas: eosinofilia $>1,500/\text{mm}^3$ y/o presencia de linfocitos atípicos.
3. Compromiso sistémico: adenopatías (>2 cm de diámetro) y/o hepatitis (elevación de transaminasas al menos 2 veces de los valores normales) y/o nefritis intersticial, y/o neumonitis intersticial, y/o carditis.
4. Fiebre.⁶

El diagnóstico diferencial del síndrome de DRESS incluye numerosos procesos como infecciones virales, otras toxicodermias, síndrome de choque tóxico, sepsis, linfomas, leucemias, collagenosis, vasculitis, Kawasaki, síndrome hipereosinófilo y enfermedad de Still.⁵

El manejo terapéutico incluye la rápida retirada del fármaco responsable, el tratamiento de soporte, esteroides sistémicos y la prevención de la sepsis.²

La mortalidad del síndrome de DRESS es de aproximadamente el 10%. Las lesiones regresan en días-semanas aunque, en ocasiones, el exantema y la hepatitis son más persistentes.⁵

Referencias bibliográficas

1. Criado P, Avancini J, Santi C, et al. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): A complex interaction of drugs, viruses and the immune system. *IMAJ* 2012; 14: 577-582.
2. Jeung Y, Lee J, Oh M, et al. Comparison of the causes and clinical features of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms and Stevens-Johnson Syndrome. *Allergy Asthma Immunol Res* 2010; 2: 123-126.
3. Cervigón-González I, et al. Síndrome de DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) por sulfonamidas. *Med Cutan Iber Lat Am* 2010; 34(3): 120-126.
4. López-Rocha E, et al. Prevalence of DRESS Syndrome. *Revista Alergia México* 2014; 61: 14-23.
5. Cervigón-González I, et al. Síndrome de DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) por sulfonamidas. *Med Cutan Iber Lat Am* 2006; 34(3): 120-126.
6. Castagnino JP, et al. Síndrome DRESS inducido por fármacos anti tuberculosis. *Revista Americana de Medicina Respiratoria* 2011; 11(3).

Ependimoma del filum terminal: Reporte de caso y revisión de la literatura

Anaya-Delgadillo Gustavo y Velasco-Torre Andrea.

Autor para correspondencia

Gustavo Anaya Delgadillo, Médico interno de pregrado del Hospital Español de México, Universidad Autónoma de Guadalajara. Calzada Legaría 94, 1601-G. CP 11430, Colonia Legaría, delegación Miguel Hidalgo.

Contacto al correo electrónico: gus_anaya55@hotmail.com

Palabras clave: ependimoma, filum terminale, mixopapilar.

Keywords: ependymoma, filum terminale, myxopapillar variant.



Ependimoma del filum terminal: Reporte de caso y revisión de la literatura

Anaya-Delgadillo G^{a,b}, Velasco-Torre A^{a,c}

Resumen

Los ependimomas son tumores del sistema nervioso central con un registro anual de 0.24 por 100 000 habitantes. Los ependimomas medulares se presentan en la región lumbo-sacra en un 16% y según la última clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) la variante histopatológica más común es la mixopapilar. Los ependimomas localizados en el *filum terminale*, se presentan clínicamente con síndromes radiculares de larga evolución. El diagnóstico se realiza por medio de resonancia magnética y el definitivo por biopsia. Su tratamiento es la resección quirúrgica además de radioterapia y quimioterapia. Presentamos el caso clínico de un paciente con diagnóstico de ependimoma mixopapilar en *filum terminale* tratado con resección parcial además de terapia adyuvante.

Palabras clave: *ependimoma, filum terminale, mixopapilar.*

Filum Terminale Ependymoma: Case report and literature review

Abstract

Ependymomas are tumors of the central nervous system with an annual report of 0.24 every 100 00 inhabitants. About 16% of the medular ependymomas are presented in the lumbo sacral region and the most common histopathological variant is the myxopapillary according to the latest classification system by the World Health Organization (WHO). The clinical presentation of the ependymomas of the filum terminale can be long term radicular syndrome. The diagnosis can be established by MRI, but the definitive will be determined with a biopsy. The main treatment is surgery to remove the tumor; chemotherapy and radiotherapy may be necessary in some cases. Some immunohistochemistry markers like p53 y Ki67 have been related to the prognosis. We present the clinical case of a patient who presented radicular syndrome and the diagnosis of myxopapillary ependymoma was made, adjuvant treatment with chemo and radiotherapy was also required. We also performed research of the latest literature.

Key words: *ependymoma, filum terminale, myxopapillary variant.*

a. Departamento de neurocirugía.
Hospital Español de México

b. Carrera de Medicina, Universidad
Autónoma de Guadalajara.

c. Universidad Anáhuac.

Autor para correspondencia

Gustavo Anaya Delgadillo, Médico
interno de pregrado del Hospital Español
de México, Universidad Autónoma de
Guadalajara. Calzada Legaria 94, 1601-G.
CP 11430, Colonia Legaria, delegación
Miguel Hidalgo.

Contacto al correo electrónico:
gus_anaya55@hotmail.com

Introducción

Los ependimomas son tumores del sistema nervioso central que se originan del neuroectodermo, a partir de las células ependimarias que revisten las paredes de los ventrículos cerebrales y el canal medular. Tiene un registro anual de 0.24 por 100 000 habitantes. Descrito por primera vez en 1924 por Bailey.¹⁻³ La presentación de los ependimomas medulares es poco frecuente, constituyendo menos del 5% de los tumores del sistema nervioso central, representan un 10% de todos los tumores medulares en niños y 40% en adultos.⁴ El 16% de los ependimomas espinales se presentan en la región lumbosacra.^{2,5} Su incidencia es mayor en niños que en adultos, siendo 5.6 años en promedio la edad de presentación con predominio en el sexo masculino con relación 1.3:1 y la supervivencia a cinco años es del 83.3%.^{1,2,6,7} En la clasificación más reciente de la Organización Mundial de la Salud (OMS) del año 2007, los tumores ependimarios se clasifican en tres subgrupos principales: grado I subependimoma y mixopapilar, grado II ependimoma que se divide en cuatro subtipos celulares (Cuadro 1) y el grado II anaplásico que se describe en el cuadro 2.⁸⁻¹⁰

Presentación de caso clínico

Paciente masculino de 42 años de edad con antecedente de traumatismo en zona lumbar tres semanas previas realizando actividad deportiva, posteriormente inicia con síndrome radicular caracterizado por parestesias en ambos miembros pélvicos, marcha antiálgica acompañada de lumbalgia que se irradia a glúteo y muslo posterior derecho, disminución de la fuerza motora a la extensión y flexión de rodilla derecha 4/5, sin alteraciones de la sensibilidad. Clínica que se exacerbaba hasta ser incapacitante, por lo que se realiza resonancia magnética nuclear (RMN), encontrando lesión ovoidea intratecal que involucra cauda equina y *filum terminale* a nivel de L4-L5 (Figura 1).

Ingresa al Hospital Español de la Ciudad de México donde se realiza laminectomía L4 y apertura dural con exéresis parcial de la tumoración. El reporte postoperatorio de patología fue Ependimoma Mixopapilar grado I. Se realizó RMN de neuroeje posterior a la cirugía donde se muestra resección parcial del tumor (Figura 2A y B). El paciente se somete a quimioterapia con esquema de cisplatino que se complementa con radioterapia a 54 Gy, obteniendo disminución importante de la lesión y mejor delimitación de

Cuadro 1. Clasificación de la OMS de tumores ependimarios

Subependimoma (Grado I)

Se compone de conglomerados de neurogliocitos tumorales embutidos en una matriz fibrilar.

Mixopapilar (Grado I)

Células tumorales organizadas de forma papilar alrededor de núcleos estrómicos mixoideos vascularizados.

Ependimoma (grado II)*

Células neoplásicas que se subdividen en 4 subtipos.

Anaplásico o maligno (Grados III)

Células de diferenciación ependimaria con aumento de celularidad y actividad mitótica que se relaciona con proliferación microvascular y necrosis.

Cuadro 2. Ependimoma grado II*

Ependimoma celular

Es el subtipo más común, habitualmente muestra una celularidad significativa sin aumento de la actividad mitótica.

Ependimoma papilar

Forma en la que las células neoplásicas forman estructuras papilares adyacentes a los vasos.

Ependimoma de células claras

Presenta una apariencia oligodendroglioma con halos perinucleares; se localiza preferentemente en compartimiento supratentorial.

Ependimoma tanicítico

Es la forma menos común, las células se disponen en fascículos de ancho y densidad celular variables y se entrelazan pobremente.

* De acuerdo a la clasificación de la OMS 2007, véase cuadro 1. OMS, Organización Mundial de la Salud.

los márgenes. Actualmente el paciente se encuentra asintomático, continúa mismo manejo y seguimiento en la consulta externa de neurocirugía con sobrevida de cinco meses hasta la fecha desde su diagnóstico.

Discusión

Los pacientes con ependimomas localizados en el *filum terminale* se presentan con dolor lumbar intermitente con o sin irradiación ciática de larga evolución, la variante histopatológica es casi exclusivamente mixopapilar.¹¹⁻¹⁴ La RMN es el principal método diagnóstico ya que permite delimitar de manera precisa el tumor debido al mayor contraste de los tejidos blandos, capacidad de imagen multiplanar y habilidad para obtener mayor información en las secuencias T1, T2 y neuroeje.^{5,15,16} El diagnóstico definitivo se realiza por biopsia transoperatoria con reporte de neuropatología.¹⁰ El manejo de estos pacientes se basa en la resección quirúrgica parcial con sobrevida a 10 años del 32.5%, o total, con sobrevida a los 10 años del 69.8%. Actualmente con los avances de la neurocirugía y radiocirugía es posible realizar la resección de los tumores de manera completa en más el 70% de los casos siendo la fosa posterior y la región extradural el lugar anatómico más complicado para su resección, el ácido 5- aminolevulínico se puede utilizar para visualizar la lesión y lograr su resección completa.^{6,11,17,18}

En los casos en que es imposible la resección total del ependimoma se debe realizar terapia adyuvante con radioterapia y quimioterapia.^{9,19,20} Se ha demostrado cierta quimioresistencia en estos tumores, principalmente cuando se presenta sobreexpresión del gen de multidrogorresistencia-1 o Ki67. El cisplatino es el único agente que ha mostrado total eficacia, el carboplatino, procarbazona, etoposido, vincristina y ciclofosfamida son otros agentes que también se han utilizado con el efecto de retrasar la radioterapia en niños.^{9,21,22} El irinotecan es un nuevo derivado de la campotecina que ha mostrado buena lisis tumoral, actualmente se está utilizando en protocolos de tumores irresecables o que no son candidatos para manejo quirúrgico.⁴ El esquema más utilizado actualmente es el de cisplatino 120 mg/m² en el día uno y vincristina/procarbazona 16/100 mg/m² días uno, dos y tres por cuatro ciclos para continuar con radioterapia hiperfraccionada a 54 Gy, durante cuatro ciclos más de quimioterapia.¹⁹

* Véase cuadro 2. OMS, Organización Mundial de la Salud 2007.



Figura 1. A. Resonancia magnética con gadolinio en T2 donde se observa lesión ovoide intra-raquídea a nivel de L4-L5; B y C. Resonancia magnética de neuroeje con gadolinio donde se observa cambios postquirúrgicos de la lesión a nivel de L4-L5, con ligera disminución de ésta en comparación al estudio previo.

La radioterapia como monoterapia o terapia adyuvante es un tema debatido en las últimas tres décadas debido a que aún no se han obtenido datos significativos al respecto.¹ La radioterapia ha mostrado beneficio en pacientes en los cuales el tumor es inoperable, cuando la resección es parcial y en los cuales se presentan recidivas. La técnica de radioterapia

estereotáctica fraccionada aumenta la tasa de curación ya que se logra radiación mejor dirigida y provoca menor área de necrosis de estructuras no tumorales. Las dosis pueden ir de 40 a 60 Gy, se recomienda que en ependimomas grado I y II, la radiación sea de 45 a 54 Gy, en grado III de 54 a 60 Gy y cuando los pacientes muestran diseminación leptomeningea deben recibir radioterapia de todo el neuroeje con dosis de 30 Gy.^{4,9,20,23-25}

Existen estudios genómicos que pueden establecer cierta relación y agresividad del tumor relacionado con expresión genética.⁸ Se han observado ganancias y pérdidas cromosómicas relacionadas con la localización del tumor, encontrándose que en los ependimomas de 30 a 50 % involucran monosomía y deleciones del cromosoma 22, de las cuales la deleción 22q es la más frecuente y se asocia con tumores de baja proliferación, pérdidas en los cromosomas 4, 10, 11, 16, 17, 19 y 20; estos han sido hallazgos que continúan estudiándose y que en un futuro podrían proveer oportunidades para desarrollar tratamientos más específicos.⁸ Actualmente se conocen 65 marcadores inmunohistoquímicos de los cuales los más estudiados son la proteína ácida glial fibrilar, vimentina, antígeno epitelial de membrana, S-100, p53, Ki67, eNOS y CD57, todos ellos utilizados como auxiliares para las diversas opciones terapéuticas.^{26,27} Con relación al pronóstico, existen 13 marcadores estudiados, p53 y Ki67 son los relacionados con peor pronóstico y el ependimoma de tipo anaplásico.^{21,22,27-29} La metástasis es generalmente dentro del mismo eje axial, cuando alcanza estructuras altas la progresión es rápida y casi siempre fatal.³⁰

La recurrencia se presenta en más del 30% de los pacientes, con un promedio de aparición de 45 meses.^{7,31} La mortalidad se observa en 33.8% siendo 30% por progresión tumoral y 3.8% por complicaciones. De acuerdo al grupo histológico el ependimoma anaplásico se asocia con mayor mortalidad con una tasa del 41%.^{10,19}

Referencias bibliográficas

1. Terapor PE, et al. Pathology of spinal ependymomas: an institutional experience over 25 years in 134 patients. *Neurosurgery* 2013; 73: 247-255.
2. Gelabert-González M, et al. Ependimomas del filum terminal. Análisis de 20 casos consecutivos. *Neurocirugía (Astur)*. 2010;21(5):381-9
3. Santiesteban-Velázquez NJ, et al. Ependimoma mixopapilar: reporte de un caso a forma de recaídas y remisiones. *Rev Cubana Neurol de Neurocir*. 2012; 2(1): 40-42.
4. Medina-Sansón A, et al. Protocolo de Tratamiento de Ependimomas del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" departamento de Oncología. *Guías Médicas 2011*. <http://www.himfg.edu.mx/descargas/documentos/planeacion/guiasclinicasHIM/Ependimomas.pdf> (2011 accessed march 2014).
5. Diagnóstico y Tratamiento del Ependimoma en Niños. México. Secretaría de Salud, 2010.
6. Stephen JH, et al. Spinal cord ependymomas and myxopapillary ependymomas in their first 2 decades of life: a clinicopathological and immunohistochemical characterization of 19 cases. *J Neurosurg Pediatr*. 2012;9(6):646-53.
7. Kocka Z, et al. Spinal cord ependymomas in adults: analysis of 15 cases. *J Exp Clin Cancer Res*. 2004; 23(2): 201-206.
8. National Cancer Institute at the National Institutes of Health. Clasificación histopatológica de los tumores ependimarios infantiles. <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/ependimoma-infantil/HealthProfessional/page2> (Febrero 2014 accessed March 2014).
9. Combs SE, et al. Local radiotherapeutic management of ependymomas with fractionated stereotactic radiotherapy (FSRT). *BMC Cancer*. 2006; 16: 222-230.
10. Godfraind, C. Classification and controversies in pathology of ependymomas. *Childs Nerv Syst*. 2009;25(10):1185-93.
11. Fasset DR, Schmidt MH. Lumbosacral ependymomas: a review of the management of intradural and extradural tumors. *Neurosurg Focus*. 2003; 15(5):13.
12. Hanbali F, et al. Spinal cord ependymoma: radical surgical resection and outcome. *Neurosurgery*. 2002; 51(5):1162-72.
13. Fabra-Noguera A, et al. Ependimoma mixopapilar. *Butlletín* 2010; 28: 3.
14. Martínez-Suárez JE, et al. Ependimoma mixopapilar dorsolumbar. Reporte de un caso. *Rev. Chil. Neurocirugía* 2011 (36); 6: 69-71
15. López-Aguilar E, et al. Factores pronósticos de pacientes pediátricos con ependimomas. *Gac Méd Méx* 2009; 145(1): 7-13.
16. Kotani T, et al. Mobile ependymoma diagnosed with cine MRI. *BMJ Case Rep* 2014;19: 13.
17. Millesi M, et al. Analysis of 5-amonilevulinic acid-induces fluorescence in 55 different spinal tumors. *Neurosurg Focus* 2014; (36) 1-11.
18. Kochbati L, et al. Primary intramedullary ependymomas: retrospective study of 16 cases. *Cancer Radiother*. 2003; 7(1): 17-21.
19. González-Navarro DA, et al. Análisis descriptivo y de la supervivencia del ependimoma en la comunidad de Madrid. In: XV jornadas de medicina preventiva y salud pública de la Universidad Complutense de Madrid. España. 2009.
20. Lin YH, et al. Treatment of spinal cord ependymomas by surgery with or without postoperative radiotherapy. *J Neuro-Oncol* (2005) 71: 205-210.
21. Rushing EJ, Brown DF, Hladik CL, et al. Correlation of bcl-2, p53 and MIB-1 expression with ependymoma grade and subtype. *Mod Pathol*. 1998 May;11(5):464-70.
22. Prayson RA. Myxopapillary ependymomas: a clinicopathologic study of 14 cases including MIB-1 and p53 immunoreactivity. *Mod Pathol*. 1997; 10(4):304-10.
23. Sgouros S, et al. Spinal ependymomas the value of postoperative radiotherapy for residual disease control. *Br J Neurosurg*. 1996;10(6):559-66.
24. Del Valle-Robles R, et al. Requerimientos para la operación y control de calidad en los servicios de radiocirugía y radioterapia estereotáctica. *Rev. Médica Sur* 2002; 9:119-126.
25. Reni M, Gatta G, Mazza E, Vecht C.

- Ependymoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2007; 63: 81-89.
26. Gil-Salú JL, Domínguez-Pascual I, Pérez-Requena J, *et al*. Características citomorfológicas e inmunohistoquímicas de cultivos primarios obtenidos a partir de tumores cerebrales. *Rev Esp de Patol*. 2002; (35)207-212.
27. Yan X, Cheng X, Liu J, *et al*. Clinicopathological evaluation of immunohistochemical Ki-67 and endothelial nitric oxide synthase expression in intracranial ependymoma. *Chun Invest Med*. 2008; 31(4): 206-211.
28. Suri VS, Tatke M, Singh D, *et al*. Histological Spectrum of Ependymomas and Correlation of p53 and Ki67 Expression with Ependymoma Grade and Subtype. *Indian J Cancer*. 2004 Apr-Jun;41(2):66-71.
29. Kuncova K, Janda A, Kasal P, Zamecnik J. Immunohistochemical prognostic markers in intracranial ependymomas: systematic review and meta-analysis. *Pathol Oncol Res*. 2009 Dec;15(4):605-14.
30. Pencovich N, Bot G, Lidar Z, *et al*. Spinal ependymoma with regional metastasis at presentation. *Acta Neurochir (Wien)*. 2014 Jun; 156(6):1215-22.
31. Antony R, Wong Ke, Patel M, *et al*. A retrospective analysis of recurrent intracranial ependymoma. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61:1195-1201.

Síndrome de Rasmussen, una encefalitis autoinmune de difícil control: el tratamiento quirúrgico como última alternativa

Ornelas-Casillas Mario Alberto y López-Buenrostro Sergio Antonio.

Autor para correspondencia

Sergio Antonio López Buenrostro, Internado Médico de Pregrado, Antiguo Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", Universidad de Guadalajara, Guadalajara, MX.

Teléfono celular: (044) 3311787535

Contacto al correo electrónico: sergio_salb_100@hotmail.com

Palabras clave: Encefalitis autoinmune, hemisferectomía, síndrome de Rasmussen.

Keywords: Autoimmune encephalitis, hemispherectomy, Rasmussen syndrome.



Síndrome de Rasmussen, una encefalitis autoinmune de difícil control: el tratamiento quirúrgico como última alternativa

Ornelas-Casillas MA^a, López-Buenrostro SA^a

Resumen

El síndrome de Rasmussen es una encefalitis de tipo autoinmune, con un cuadro clínico inicial de crisis parciales continuas de difícil control a la mayoría de anticonvulsivos disponibles, más un déficit neurológico caracterizado por afasia. La evidencia muestra la existencia de auto anticuerpos contra la subunidad 3 del receptor de glutamato (Glu3), como el componente autoinmune de la enfermedad, además que se le atribuye una asociación causal con infecciones virales, principalmente la línea de los herpes virus como citomegalovirus (CMV) y virus de Epstein-Barr (VEB).

Debido a la resistencia farmacológica ante los anticonvulsivos, el manejo con inmunoglobulina, en la mayoría de los pacientes, demuestra una mejoría de la clínica y disminución de la progresión de la misma. A pesar del manejo con inmunoglobulina, el único manejo terapéutico que hasta la actualidad parece dar los mejores resultados, es la hemisferectomía.

Presentamos el caso de un paciente femenino de 2 años de edad quien posterior a un traumatismo craneoencefálico inicia con crisis tónico-clónicas del hemicuerpo derecho, las cuales mostraron una pobre respuesta al manejo anticonvulsivo; se le inicia abordaje para la epilepsia y el electroencefalograma y la resonancia magnética revelan hallazgos diagnósticos de la entidad; es intervenida quirúrgicamente de una lobectomía fronto-temporal derecha, se obtiene biopsia cuyo resultado fue compatible con el síndrome de Rasmussen.

Palabras clave: Encefalitis autoinmune, hemisferectomía, síndrome de Rasmussen.

Rasmussen Syndrome: autoimmune encephalitis of difficult control where surgical treatment is the last alternative

Abstract

Rasmussen syndrome is an autoimmune encephalitis characterized by continuous partial seizures of difficult control and aphasia. Evidence shows that the autoimmune component of the disease relies on the existence of auto antibodies against subunit 3 of the glutamate receptor (Glu3). There is also a causal association with viral infections; most of them are part of the herpes virus family, like citomegalovirus (CMV) and Epstein-Barr Virus (EBV).

Due to resistance to antiepileptic drugs, management with immunoglobulin shows slower progression of the disease and clinical improvement in most patients. Despite the benefits shown with immunoglobulin, the only therapeutic strategy that has shown better results is hemispherectomy.

We present the case of a 2-year-old girl with seizures after suffering traumatic brain injury. She experienced tonic-clonic seizures on the right side of the body with poor response to anti-seizure medications. Magnetic resonance imaging and electroencephalography revealed characteristics that suggested this disease. The patient underwent right fronto-temporal lobectomy and biopsies confirmed the Rasmussen Syndrome diagnosis.

Key words: Autoimmune encephalitis, hemispherectomy, Rasmussen syndrome.

a. Médico interno de pregrado, Antiguo Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", Universidad de Guadalajara, Guadalajara, MX.

Autor para correspondencia
Sergio Antonio López Buenrostro, Internado Médico de Pregrado, Antiguo Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", Universidad de Guadalajara, Guadalajara, MX.
Contacto al correo electrónico: sergio_salb_100@hotmail.com

Introducción

Históricamente, el síndrome de Rasmussen fue descrito por primera vez en 1958, por un médico que bautizó la entidad con su apellido, estudiando a pacientes que se presentaron con crisis parciales continuas y un déficit neurológico.^{1,5}

El síndrome de Rasmussen se trata de una encefalitis autoinmune que en su gran mayoría afecta a un sólo hemisferio cerebral. Es una entidad bastante inusual, y se presume que se han descrito 500 casos en el mundo. Tiene un predominio epidemiológico en la niñez, teniendo su máximo pico entre los 5 a 10 años, con una media de 6, y son extraordinarios los casos de niños menores 5 años y en los adultos.^{2,3,5}

La fisiopatología de esta encefalitis corresponde al proceso autoinmune, demostrado por la presencia de autoanticuerpos frente a la subunidad 3 del receptor de glutamato (Glu3); los estudios histopatológicos han demostrado que el componente celular del proceso inflamatorio corresponde en su mayoría a linfocitos T citotóxicos, los cuales median sus efectos deletéreos a través de la granzima-B, traducándose como la apoptosis de neuronas y astrocitos, pero sin afeción de los oligodendrocitos y de la vaina de mielina.^{1-4,5}

Los estudios inmunohistoquímicos a diferentes pacientes, revelan que existe la asociación de la encefalitis de Rasmussen con infecciones virales, principal a herpes virus como: citomegalovirus y el virus de Epstein-Barr.⁵

Presentación de caso

Paciente femenino de 2 años de edad sin antecedentes de importancia, inicia su padecimiento a finales del mes de marzo del año 2013, presentando una caída libre referida de 40 cm aproximadamente, recibiendo el golpe en cráneo y cuello, sin eventualidades al momento. Pasadas 3 horas y media inicia con vómitos de contenido gastrobiliar, pérdida del estado de consciencia y posteriormente presenta una crisis convulsiva tónico-clónica del hemicuerpo derecho, es trasladada a un centro de salud donde se maneja con diazepam y se realiza una Tomografía Axial Computarizada (TAC) de cráneo simple, cuyo reporte refiere que no hay hallazgos patológicos; las crisis desaparecen y es dada de alta. A principios del mes de abril comienza con crisis tónico-clónicas generalizadas a pesar del tratamiento, por lo cual es llevada al Hospital Civil de Guadalajara “Dr. Juan I. Menchaca”, donde se realiza una resonancia magnética de cráneo la cual no muestra anormalidades; además de una punción lumbar sin hallazgos patológicos, se le da de alta con tratamiento a base de carbamazepina suspendiendo el diazepam. Dos semanas después se presentan nuevas crisis de mismas características, acude al mismo centro hospitalario y se inicia manejo con valproato de magnesio y se le da de alta sin necesidad de hospitalización; al no mejorar, se acude con médico particular quien decide elevar la dosificación del valproato, se mantiene estable la paciente y se controla por un mes. La paciente, ya pasado un mes, comienza con nuevas crisis caracterizadas por nistagmos unilaterales derechos hasta 300 veces al día, se eleva la dosificación nuevamente y se obtiene control de las crisis. A mediados de julio reinciden las crisis acompañadas de movimientos involuntarios del labio

inferior, que pronto progresan a movimientos mandibulares circulares y sialorrea; es llevada al Hospital General de Occidente “Zoquepan” donde manejan con diazepam intranasal y al no mejorar es trasladada al Antiguo Hospital Civil de Guadalajara “Fray Antonio Alcalde”, donde se impregna con levetiracetam y dosis de mantenimiento aunado al diazepam y valproato, donde se obtiene un control de las crisis y es internada en dicha institución.

Ya hospitalizada se le realiza un electroencefalograma en el cual se observa actividad alfa hipersincrónica en hemisferio derecho posterior a la administración de diazepam, y se demostró actividad epiléptica en la misma zona, lo cual despertó la sospecha de un síndrome de Rasmussen y se inicia tratamiento con inmunoglobulina, con la cual se observa una leve mejoría, pero sin resultados satisfactorios.

Posteriormente se realiza resonancia magnética de cráneo, la cual revela múltiples zonas de inflamación en el hemisferio derecho con aumento en la señal de la sustancia gris en *FLAIR* (*Fluid Attenuation Inversion Recovery*) y en T2, así como disminución de la señal en T1, de la sustancia gris cortical del hemisferio derecho; tallo y el hemisferio izquierdo sin alteraciones (Figura 1). La conclusión del estudio fue que los hallazgos son compatibles con el síndrome de Rasmussen.

A principios de agosto se programa cirugía en la cual se realiza lobectomía fronto-temporal derecha además de biopsia del tejido, cuyo estudio histopatológico reporta acúmulo de linfocitos perivasculares, proliferación de nódulos microgliales y pérdida neuronal con gliosis; todos estos hallazgos compatibles y diagnósticos del síndrome de Rasmussen.

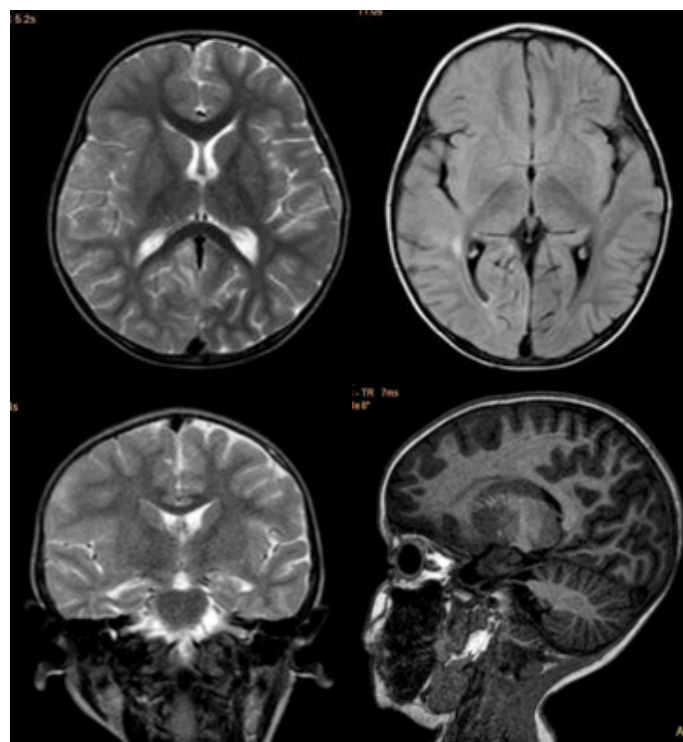


Figura 1. Resonancia magnética de cráneo, en la cual se observa edema en hemisferio derecho, predominante en lóbulos frontal y temporal; se aprecian con claridad el borramiento de cisuras en contraste con el hemisferio izquierdo.

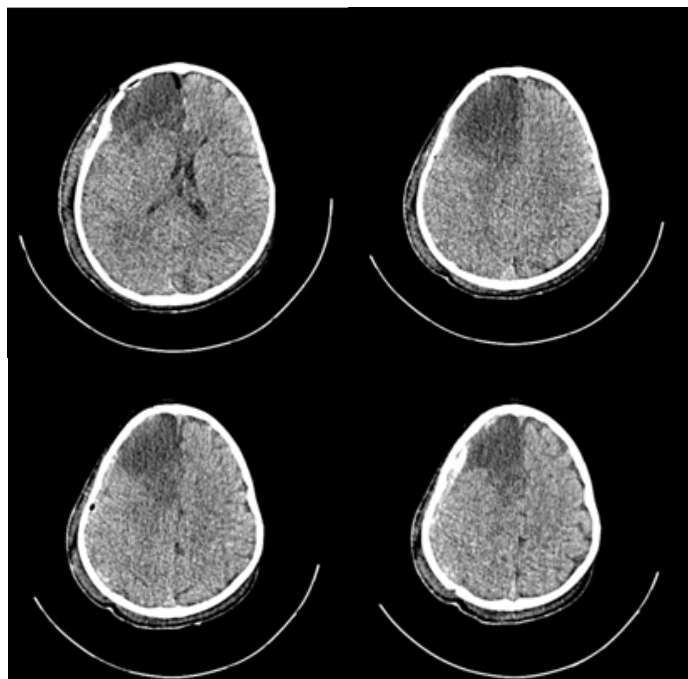


Figura 2. Tomografía Axial Computarizada simple de cráneo posquirúrgica, se aprecia una zona hipodensa en lo que corresponde a la lobectomía fronto-temporal derecha, además de edema cerebral con desviación de la línea media.

Después del acto quirúrgico, se ingresa la paciente a la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica de la misma institución, en donde se le mantiene estable y con manejo anticonvulsivo a base de levetiracetam, lacosamida, clobazam y topiramato; a pesar del esquema la paciente quedó con crisis residuales presentadas como nistagmo unidireccional hacia el lado derecho, presentándose con una frecuencia de 4 ocasiones al día.

Discusión

El punto clave de la clínica del síndrome de Rasmussen son las crisis parciales continuas, las cuales suelen afectar a un hemicuerpo; además de un déficit neurológico que se presenta como retraso mental, hemiparesia la cual puede comprometer la marcha, disartria, disfasia, hemianopsia y trastornos psiquiátricos. Actualmente se reconocen 3 etapas por las cuales se desarrolla la enfermedad. Inicialmente comienza con un pródromo con crisis esporádicas y hemiparesias; seguido viene la etapa aguda en donde las crisis son cada vez más frecuentes, además del inicio del deterioro neurológico, como afección cognitiva, hemiparesias, hemianopsia y afasia (si está afectado el hemisferio dominante). Después de ello los pacientes pasan a una fase residual donde ya se establecieron de forma permanente el déficit neurológico y las crisis, aunque con menor frecuencia que en la fase aguda; si bien, algunos pacientes quedarán hemipléjicos. En cuanto al carácter de las crisis las predominantes son las motoras parciales simples de un hemicuerpo, al menos la mitad evolucionarán a la generalización secundaria, otra mitad desarrollarán estatus epiléptico y en un tercio se añaden las crisis parciales complejas. Etariamente se reconocen a 2 tipos de pacientes:

los tipo 1, que corresponden a los niños cuyo curso de la enfermedad es más rápido y severo; y los tipo 2, que corresponden a los adolescentes y adultos, que aunque es poco común, ellos presentan menor severidad y un curso más prolongado.^{1-4,6}

Para realizar el diagnóstico del síndrome, además de la clínica, es de suma importancia la realización de un electroencefalograma y resonancia magnética, y en su conjunto reunir criterios diagnósticos (Cuadro 1). En cuanto al electroencefalograma, los hallazgos comunes son ondas delta polimórficas en el hemisferio afecto y actividad epileptiforme, además de ondas lentas y asincrónicas en el hemisferio sano. El estudio de imagen de elección consta de la resonancia magnética, en donde los hallazgos compatibles con la entidad son datos de inflamación con aumento en la señal de la sustancia gris en FLAIR y en T2, especialmente en etapas iniciales; para después progresar a la atrofia del hemisferio afecto. La biopsia suele mostrar hallazgos inflamatorios, tales como acúmulo de linfocitos

Cuadro 1. Criterios diagnósticos del síndrome de Rasmussen.

El síndrome de Rasmussen puede ser diagnosticado si todos los criterios de la parte A, o 2 de la parte B están presentes

Parte A

1. Clínica

Crisis focales (con o sin epilepsia parcial continua) y déficit cortical unilateral.

2. EEG

Desaceleración unihemisférica con o sin actividad epileptiforme y el inicio de crisis unilaterales.

3. RMN

Atrofia cortical focal de un hemisferio y al menos uno de los siguientes:

- * Señal hiperintensa en T2/FLAIR de la materia gris o blanca.
- * Señal hiperintensa o atrofia del núcleo caudado ipsilateral.

Parte B

1. Clínica

Epilepsia parcial continua o progresiva con déficits corticales unilaterales.

2. RMN

Atrofia cortical focal progresiva de un hemisferio.

3. Histopatología

Datos de encefalitis con predominio de linfocitos T con células microgliales activadas (típicamente formando nódulos, pero no necesario) y astrogliosis reactiva. Numerosos macrófagos en el parénquima, linfocitos B o células plasmáticas, o cuerpos de inclusión viral excluyen el diagnóstico del síndrome de Rasmussen.

Abreviaturas: EEG - Electroencefalograma, RMN - Resonancia Magnética Nuclear.

perivasculares, proliferación de nódulos microgliales, pérdida neuronal y gliosis. De igual forma pueden rastrearse los anticuerpos anti-Glu3 en suero.^{1,4,6}

El tratamiento supone un verdadero reto, puesto que el médico se enfrenta a una enfermedad rebelde ante la mayoría de los anticonvulsivantes disponibles, pero son la primera línea del manejo ante un paciente con crisis convulsivas, pronto se irán escalando los medicamentos sin obtener un control satisfactorio. Cuando ya se tiene diagnosticada la encefalitis de Rasmussen y ante la resistencia farmacológica; la aplicación de inmunoglobulina ha demostrado brindar una mejoría clínica y una detención del progreso de la enfermedad, pero no es efectiva en todos los pacientes, y muchos de los que ya habían mostrado mejoría, presentan recaídas y resistencia a los efectos de la inmunoglobulina. Los esteroides por sí solos muestran pobres o nulos beneficios, la única eficacia vista es en el estatus epiléptico, sobre todo a

largo plazo con el uso de metilprednisolona o prednisona. El tacrolimus se ha usado en algunos pacientes y muestra mejoría de los síntomas del déficit neurológico, más no da resultados en el control de las crisis convulsivas.^{2,4,6}

El tratamiento quirúrgico es la última opción y es la que ha demostrado los mejores resultados, ya que detiene el progreso de la enfermedad por completo, lo que muestra un relativo control de las crisis; es decir, el déficit neurológico jamás será corregido, pero se detiene su progreso, y en algunos pacientes las crisis muestran una frecuencia y severidad mucho menor, y en algunos otros desaparecen por completo. La hemisferectomía es la intervención de elección; sin embargo, el propio acto quirúrgico conlleva un riesgo y las secuelas se harán presentes, como hemianopsia homónima contralateral, hemiplejía espástica contralateral, pérdida del movimiento fino de las manos, crisis residuales y trastornos del lenguaje.^{2,4,6}

Referencias bibliográficas

1. Pryson R & Frater J. Rasmussen encephalitis, a clinicopathologic and immunohistochemical study of seven patients. *Am J Clin Pathol* 2002; 117: 776-782.
2. Bian CG & Schramm J. Treatment of Rasmussen encephalitis half a century after its initial description: Promising prospects and a dilemma. *Epilepsy Res.* 2009; 86(2-3): 101-12.
3. Bian CG, Widman G, Urbach H, et al. The natural history of Rasmussen's encephalitis. *Guarantors of Brain* 2002; 125: 1751-1759.
4. Bian CG, Granata T, Antozzi T, et al. Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis. A European consensus statement. *Guarantors of Brain* 2005; 128: 454-471.
5. Aguilar F, Ruvalcaba C, Rayo D, y Rojas JC. Síndrome de Rasmussen. Seguimiento de siete años. Aspectos relacionados con plasticidad cerebral en epilepsia. *Revista de Investigación Clínica* 2002; 54(3): 209-217.
6. Caraballo R, Tenenbaum S, Cersósimo R, et al. Síndrome de Rasmussen. *Revista de Neurología* 1998; 26(154): 978-983.



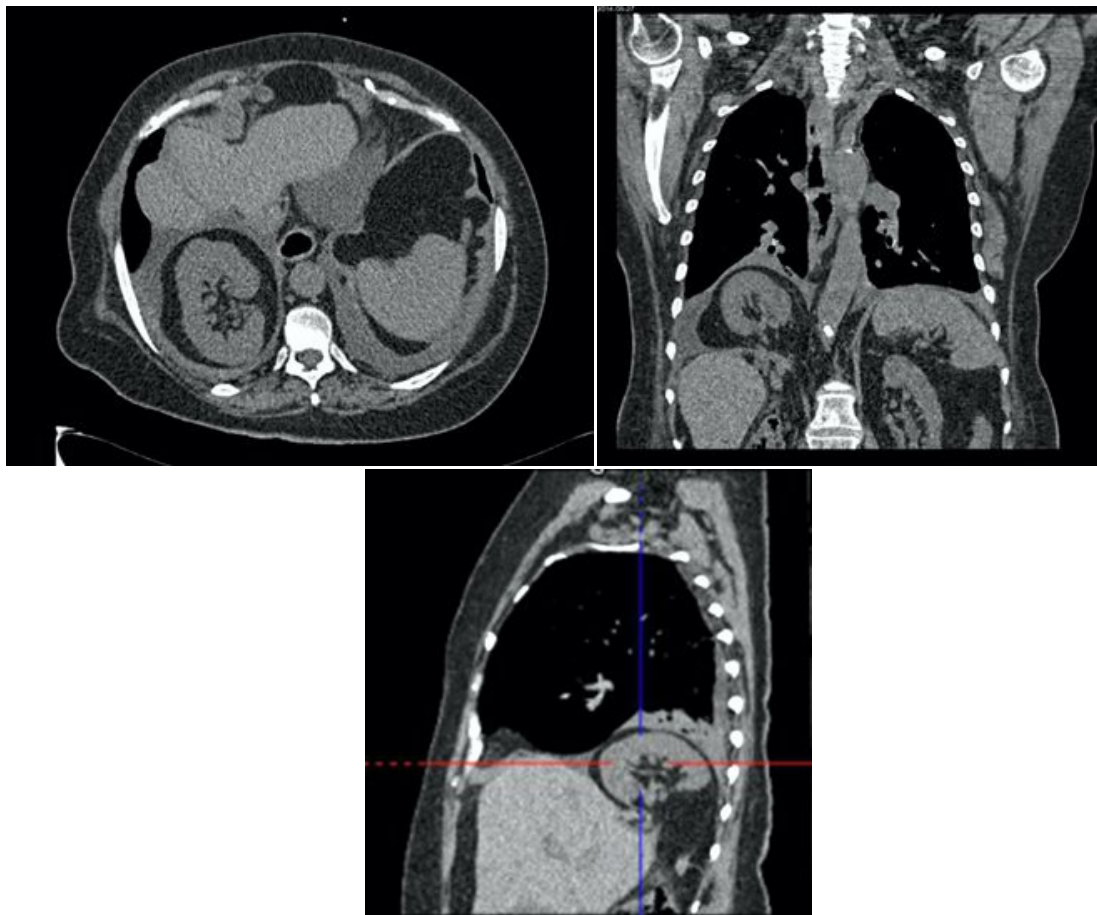
Riñón intratorácico

Matildes-Mariscal JB, Martín-Nares E, Rubio-Reynoso R, Valerdi-Contreras L

a. Servicio de Medicina Interna
Hospital Civil de Guadalajara Fray
Antonio Alcalde, Guadalajara, MX.

Autor para correspondencia

Jessica Berenice Matildes Mariscal.
Servicio de Medicina Interna
Hospital Civil de Guadalajara Fray
Antonio Alcalde. Hospital 278,
Colonia el Retiro, Guadalajara,
Jalisco, MX.
Contacto al correo electrónico:
dra.matildes@gmail.com



Descripción de la imagen

Paciente femenino de 69 años con diagnóstico de hipertensión arterial sistémica, hipotiroidismo y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, que ingresó por presentar disnea de esfuerzo, de un mes de evolución, que progresó hasta hacerse en reposo y se acompañó de sibilancias audibles a distancia. La radiografía de tórax posteroanterior reveló, como hallazgo incidental, elevación del hemidiafragma derecho. Se realizó tomografía de tórax simple en donde se observó la presencia de hernia de Bochdalek que condicionó ectopia renal derecha en posición intratorácica, además de hernia hiatal. El cuadro clínico fue catalogado como exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

La ectopia renal ocurre cuando el riñón no

asciende a la fosa renal retroperitoneal (a nivel de la segunda vértebra lumbar) y se encuentra en región pélvica o cruza la línea media al lado contralateral. Ocurren en hasta 1 de cada 1000 nacimientos pero solo 1 en 10 son diagnosticados. La ectopia renal intratorácica es extremadamente rara y ocurre en 0.5-5% de los casos en la edad pediátrica. En adultos se descubre incidentalmente en radiografías de rutina y la literatura reporta pocos casos.^{1,2}

En la mayoría de los casos el riñón no se encuentra en el espacio pleural; la vasculatura y el uréter entran y salen a través de una hernia de Bochdalek; este defecto puede ser congénito o adquirido (trauma). En casos raros el diafragma puede estar intacto. No se conoce porque sucede esta migración. El estudio de elección es la

tomografía axial computarizada. Los riñones intratorácicos son usualmente asintomáticos y funcionan normalmente, sin comprometer la función respiratoria, por lo que raramente necesitan tratamiento.³ Se debe considerar esta entidad en el diagnóstico diferencial de masa intratorácica.

Lecturas recomendadas:

1. Pandey J, Gujral RB, Kumar A. Incidentally diagnosed right-sided intrathoracic kidney. *BMJ Case Rep.* 2012 Oct 10;2012.
2. Yuksel A, Batukan C. Sonographic findings of fetuses with an empty renal fossa and normal amniotic fluid volume. *Fetal Diagn Ther.* 2004;19(6):525-32.
3. Fiaschetti V, Velari L, Gaspari E, Mastrangeli R, Simonetti G. Adult intra-thoracic kidney: a case report of Bochdalek hernia. *Case Rep Med.* 2010. pii: 975168



Espondiloartritis: clasificación y algoritmo diagnóstico

Martín-Nares Eduardo



Espondiloartritis



Crterios de clasificacin ASAS para SpA axial	Crterios de clasificacin ASAS para SpA perifrica
Dolor de espalda de > 3 meses y edad < 45 aos. Sacroiliitis en imagen* + ≥ 1 caracterstica de SpA* HLA-B27 + otras ≥ 2 caracterstica de SpA* Definiciones *Caractersticas de SpA. Dolor de espalda inflamatorio.[†] Artritis. Entesitis. Uveitis. Dactilitis. Psoriasis. CUCI/Crohn. Respuesta a AINES. Historia familiar de SpA. HLA-B27. PCR elevada. †Dolor de espalda inflamatorio. 4 de las siguientes caractersticas: Edad de inicio < 40 aos. Inicio insidioso. No mejoría con ejercicio. Mejoría con el ejercicio. Dolor nocturno con mejoría al levantarse.	Artritis o Entesitis o Dactilitis + > 1 de las siguientes: Psoriasis. Enfermedad inflamatoria intestinal. Infección precedente. HLA-B27 Uveitis. Sacroiliitis en imagen.# + > 2 de las siguientes: Artritis. Entesitis. Dactilitis. Historia familiar positiva para SpA. Dolor de espalda inflamatorio en el pasado. *Clasificacin por subgrupos: -Espondiloartritis axial. oEspondilitis anquilosante. oEspondiloartritis axial no radiográfica. -Espondiloartritis perifrica. -Artritis psoriásica. -Artritis reactiva. -Artritis relaciona a enfermedad inflamatoria intestinal. -Espondiloartritis indiferenciada. -Espondiloartritis juvenil.

Referencias bibliográficas:

- 1.- Sieper J, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009 Jun;68 Suppl 2:ii1-44.
- 2.Rudwaleit M, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis.* 2011 Jan;70(1):25-31.
- 3.Sieper J, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis.* 2009 Jun;68(6):784-8.



Servicio de Medicina Interna. Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde

Autor para correspondencia:

Eduardo Martín Nares.
Medicina Interna. Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.
Hospital 278. Colonia El Retiro. C.P. 44280. Guadalajara, Jalisco, México.

Sombrero
25 x 45 cms
Mixta/papel
2005



Amo el Cirko
50 x 70 cms
Mixta/tela
2006



Ryno de paseo
30 x 30 cms
Mixta/tela
2010



Besito Konejito chikito
30 x 30 cms
Mixta/madera
2009



Luis Macías

Luis Macías creció entre obras de arte, juegos y una gran biblioteca donde las obras completas de William Shakespeare y Oscar Wilde formaban parte de la lectura vespertina, pero los cuentos infantiles eran sus predilectos poco antes se dormir, Alicia en el País de las Maravillas y El Principito forjaron una gran influencia en su obra. Luis Macías se funde en la oscuridad de la noche, atrapando y entretejiendo con sus pinceles y sus dedos, sueños, magia, dulces, nubes de algodón y helado de cajeta. De esta manera se adentra en lo más recóndito de los sentimientos del espectador y hace que afloren los más íntimos e infantiles recuerdos de la niñez.

*Aldo Macías Gutiérrez
Septiembre 2012*