



El contador
Óleo sobre tela
80 * 95 cm

Revista Médica MD

ISSN 2007-2953

Artículo Original

Obesidad Infantil, resistencia a la insulina y el polimorfismo (CAG)_n del gen *ATXN2*

Artículo de revisión

Factores de riesgo para enfermedad cardiovascular en adultos mexicanos

Directorio editorial

Dirección General

Alvaro López Íñiguez

Editor en Jefe

Javier Soto Vargas

Blanca Fabiola Fajardo Fregoso

Editores por sección

Edición literaria

Norma Gisel De León Peguero

Fernando Emmanuel Herrera Aguilar

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

Francisco Jaffet Ramírez Ramírez

Claudia Gómez Elias

Ginecología y Obstetricia

Rosa María Hernández Vega

Casos Clínicos

Sulei Bautista González

Diego Antonio Preciado Estrella

Damían Arellano Contreras

Traducción Literaria

Enrique Daniel Gallo Sandoval

David Enrique Carmona Navarro

Rosa Paulina Aldana Aguilar

Kenia Yolanda Lepe Moreno

Comité de diseño

Adriana Valle Rodríguez

Alberto Álvarez Gutiérrez

Jesús Rodríguez Salcido

Erik Zamudio López

Erick Pérez López

Manuel Soria Orozco

Sulei Bautista González

Comité de difusión y divulgación

Evelin del Rocio 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. José Antonio Mora Huerta

Subdirector de Enseñanza e Investigación del HCJIM

Dr. Enrique Romero Velarde

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. Juan Víctor Manuel Lara Velez

REVISTA MEDICA MD, Año 9, Número 2, noviembre 2017 - enero 2018, 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. 04-2016-03181801300-102. ISSN: 2007-2953. Licitud de Título y Licitud de Contenido: en Trámite. Responsable de la última actualización de este número Comité Editorial de la Revista Médica MD Sierra Grande 1562 Col. Independencia, Guadalajara, Jalisco C.P. 44340. Fecha de última modificación 31 de enero de 2018.

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. Indexada 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 (INCILAT), REDIB Red Iberoamericana de Innovación y Conocimiento Científico, en la Academic Search en su versión internacional de la base de datos EBSCO, Gale-Cengage Learning subdivisión de National Geographic y Sociedad Iberoamericana de Información Científica SIIIC.

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.

Editorial	Páginas	Artículo de revisión	Páginas
Mensaje del Comité Editorial	120	Factores de riesgo para enfermedad cardiovascular en adultos mexicanos	152
What we do and do not know about women and kidney diseases; Questions unanswered and answers unquestioned: Reflection on World Kidney Day and International Woman's Day	121	Castro-Juárez Carlos J., Cabrera-Pivaral Carlos E., Ramírez-García Sergio A., García-Sierra Lucia, Morales-Pérez Liliana, Ramírez-Concepción Heidi R.	
Giorgina B Piccoli, Mona Alrukhaimi, Zhi-Hong Liu, Elena Zakharova, Adeera Levin En representación del Comité Directivo del Día Mundial del Riñón*		Avances en la identificación de biomarcadores tempranos en la enfermedad de Parkinson	163
		Trejo-Ulibarri Hiram Manelic, Solís-S Juan C.	
		Síndrome de Ogilvie	170
		Morfin-Plascencia Luis Miguel.	
		Reporte de caso	
Correspondencia		Resección de hepatoblastoma y vena cava inferior en un lactante	177
La transversión G→C NT2621 del gen Nf1 produce un cambio conformacional en la estructura del dominio GTPasa de la neurofibromina	129	Martínez-Flores José Guillermo; Montes-Tapia, Fernando; Granados-Hernández Dulce María y Mares-Gil José Eduardo.	
Ramírez-García Sergio A., Rivera-Cárdenas Antonio, Pérez-García Guillermo, Ornelas-Arana Martha L., Candelario-Mejía Gerardo, Ramírez-Bohórquez Eric, Castro-Juárez Carlos J., Elzaurdin-Mora Rubén Alexander		Síndrome Meier Gorlin tipo 1	182
		Soto-Brambila Ada Paloma, Marín-Medina Alejandro.	
Primer trasplante cardiaco en el Hospital Civil Fray Antonio Alcalde	131	Síndrome de Bart	187
Herrera-Rodríguez M. Jessica., Lopez-Tylor Jaime G.		Pérez- Elizondo Antonio David, Valdés-López Alfredo.	
		Carcinoma de plexos coroides del III ventrículo en paciente adulto	191
Artículo original		Reyes-Velasco Esteban, Velázquez-Santana Héctor, Saldivar-Capetillo Christian, Zambrano-Velarde Luis Eduardo, Arellano-Contreras Damián, Velázquez-Torres Jorge Oliver.	
Obesidad Infantil, resistencia a la insulina y el polimorfismo (CAG)_n del gen ATXN2	134	La simpatectomía toracoscópica bilateral como tratamiento de la hiperhidrosis palmar	195
Guzmán-López Rufina, García-Cruz Diana, Magallanes-Ordoñez José de J., Siliceo-Murrieta José, Dávalos-Rodríguez Nory O, Ruiz-Mejía Rosalba, Madrigal-Ruiz Perla M., Cruz-Bastida Jareth M., Cruz-Bastida Jafet S., Duque-Bautista Horacio, Ramón-Canul Lorena, Castro-Juárez Carlos J., Ramírez-García Sergio A, miembros del Grupo Multidisciplinario para el Estudio Integral de las Enfermedades Metabólicas e infecciosas en Población Mexicana.		Trujillo-Hernández Diocel, Ruiz-Velazco Alfonso, Sánchez-Vergara Sergio, González-Luna Raúl, López-Taylor Jaime G.	
Genotipificación de Papilomavirus Humano en cavidad oral de personal médico	140	Intoxicación por fluoroacetato de sodio	199
Navarro-Meza María Cristina, González-Baltazar Raquel, Muñoz-Lozano Ricardo, Alcantar-Flores Fernanda, Carmona-Navarro David Enrique.		Sánchez-Guzmán Salvador, Sánchez-Guzmán Ismael, Sánchez-Guzmán María Teresa.	
Calidad de vida en pacientes con hipertensión arterial	146	Colgajo de rotación para carcinoma basocelular gigante en región craneal	205
Serrano-Garzón Esther, Michel-Olague Margarita Belén, Frías-Mora Rigoberto, Álvarez-Gutiérrez Ofelia Anaid, Frías-Serrano Rigoberto Gibran.		Gallegos-Sierra Cuauhtly, Flores-Hernández Ulises, Morales-Flores Edgar A., Velázquez-Flores Juan E., Villarreal-Salgado José L.	
		Fibrosarcoma sinonasal	210
		Navarro-Meza María Cristina, González-González José Antonio, Carmona-Navarro David Enrique, Borjas-del Toro María de Lourdes, Alcántara-Flores Fernanda.	

	Páginas	Páginas
Edema macular y retinopatía diabética en la atención primaria	214	
Lonngi-Ardila Marcela, Duque-Ramírez Juan José, Infante de Germán-Ribón Ricardo, Rodríguez-Alvira Francisco J., Lewis Antonio J., Mogollón Ivan.		
Absceso esplénico postraumático manifestado como síndrome pleuropulmonar	221	
De la Cruz-Temores Salvador, Islas-Rodríguez Juan Paulo, Leonher-Ruezga Karla Liseth, Michel-Mercado Iván Emmanuel y Gallegos-Sierra Cuauhtly.		
		Imagen clínica
		Fístula biliobronquial en paciente con cirrosis hepática
		225
		Evaristo-Méndez Gerardo, Andrade-Arróniz Luis Eduardo
		Adenoma paratiroideo
		226
		Arellano-Aguilar Gregorio, Galvez-Valdovinos Ramiro, González-Arrona Tomás, Aguirre-Trigueros José, Flores-Hernández Pedro Sixto, Pliego-Romero Blanca Janeth





Estimado lector

Iniciamos este año 2018 llenos de entusiasmo y con la enorme alegría de que estamos cercanos a cumplir nuestro 10mo aniversario de publicaciones ininterrumpidas. Cada número representa para la familia de la Revista Médica MD la suma de esfuerzos, trabajo y logros que se ven culminados en los artículos que aquí se presentan.

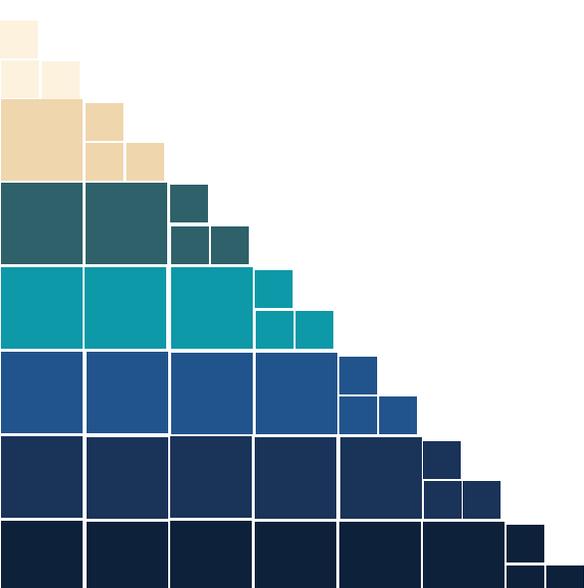
Como lo es cada número publicado, en esta revista encontrarás artículos científicos de distintas ramas de las ciencias de la salud con impacto y utilidad en la práctica médica diaria. La ciencia latinoamericana cada vez se posiciona como una de las fuentes de información científica de mayor reconocimiento en el mundo y es esto uno de los objetivos elementales de la Revista Médica MD.

De la mano del trabajo realizado y del cumplimiento de la normatividad internacional, hemos sido incluidos e indizados en la base de datos internacional de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica SIIC con sede en Buenos Aires, Argentina.

Estamos seguros que te será de interés el contenido que aquí te presentamos y concluimos invitándote a participar activamente con nosotros en la investigación, publicación y difusión del conocimiento científico.

El mayor error que una persona puede cometer es tener miedo de cometer un error.

Elbert Hubbard



ATENTAMENTE
Comité Directivo y Editorial



What we do and do not know about women and kidney diseases; Questions unanswered and answers unquestioned: Reflection on World Kidney Day and International Woman's Day

Giorgina B Piccoli^{a,b}, Mona Alrukhaimi^c, Zhi-Hong Liu^d, Elena Zakharova^{e,f,g}, Adeera Levin^h
En representación del Comité Directivo del Día Mundial del Riñón*

- a. Department of Clinical and Biological Sciences, University of Torino, Italy
- b. Nephrology, Centre Hospitalier Le Mans, Le Mans, France
- c. Department of Medicine, Dubai Medical College, Dubai, United Arab Emirates
- d. National Clinical Research Center of Kidney Diseases, Jinling Hospital, Nanjing University School of Medicine, Nanjing, China
- e. Nephrology, Moscow City Hospital n.a. S.P. Botkin, Moscow, Russian Federation
- f. Nephrology, Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation
- g. Nephrology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation
- h. Department of Medicine, Division of Nephrology, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada

Autor para correspondencia:

A. Levin, A. Levin, Department of Medicine, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada.
Contacto al correo electrónico:
alevin@providencehealth.bc.ca

***Members of the World Kidney Day Steering Committee are: Philip Kam Tao Li, Guillermo Garcia-Garcia, Mohammed Benghanem-Gharbi, Kamyar Kalantar-Zadeh, Charles Kernahan, Latha Kumaraswami, Giorgina Barbara Piccoli, Gamal Saadi, Louise Fox, Elena Zakharova, and Sharon Andreoli.*

Abstract

Chronic Kidney Disease affects approximately 10% of the world's adult population: it is within the top 20 causes of death worldwide, and its impact on patients and their families can be devastating. World Kidney Day and International Women's Day in 2018 coincide, thus offering an opportunity to reflect on the importance of women's health and specifically their kidney health, on the community, and the next generations, as well as to strive to be more curious about the unique aspects of kidney disease in women so that we may apply those learnings more broadly.

Girls and women, who make up approximately 50% of the world's population, are important contributors to society and their families. Gender differences continue to exist around the world in access to education, medical care, and participation in clinical studies. Pregnancy is a unique state for women, offering an opportunity for diagnosis of kidney disease, but also a state where acute and chronic kidney diseases may manifest, and which may impact future generations with respect to kidney health. There are various autoimmune and other conditions that are more likely to impact women with profound consequences for child bearing, and on the fetus. Women have different complications on dialysis than men, and are more likely to be donors than recipients of kidney transplants.

In this editorial, we focus on what we do and do not know about women, kidney health, and kidney disease, and what we might learn in the future to improve outcomes worldwide.

Keywords: women, access to care, kidney health, acute and chronic kidney disease, inequities

Kidney Health and Women's Health: a case for optimizing outcomes for present and future generations

Introduction

Chronic Kidney Disease (CKD) affects approximately 10% of the world's adult population: it is within the top 20 causes of death worldwide¹, and its impact on patients and their families can be devastating. World Kidney Day and International Women's Day in 2018 coincide, thus offering an opportunity to reflect on the importance of women's health and specifically their kidney health, on the community, and the next generations; as well as to strive to be more curious about the unique aspects of kidney disease in women, so that we may apply those learnings more broadly.

Girls and women, who make up approximately 50% of the world's population, are important contributors

to society and their families. Besides childbearing, women are essential in childrearing and contribute to sustaining family and community health. Women in the 21st century continue to strive for equity in business, commerce, and professional endeavours, while recognizing that in many situations, equity does not exist. In various locations around the world, access to education and medical care is not equitable amongst men and women; women remain under-represented in many clinical research studies, thus limiting the evidence base on which to make recommendations to ensure best outcomes (Figure 1).

In this editorial, we focus on what we

do and do not know about women's kidney health and kidney disease, and what we might learn in the future to improve outcomes for all.

What we know and do not know

Pregnancy is a unique challenge and is a major cause of acute kidney injury (AKI) in women of childbearing age; AKI and pre-eclampsia (PE) may lead to subsequent CKD, but the entity of the risk is not completely known²⁻⁵. CKD has a negative effect on pregnancy even at very early stages^{6,7}. The risks increase with CKD progression thus posing potentially challenging ethical issues around conception and maintaining of pregnancies⁶⁻⁸. We do know that PE increases the probability of hypertension and CKD in later years, but we have not

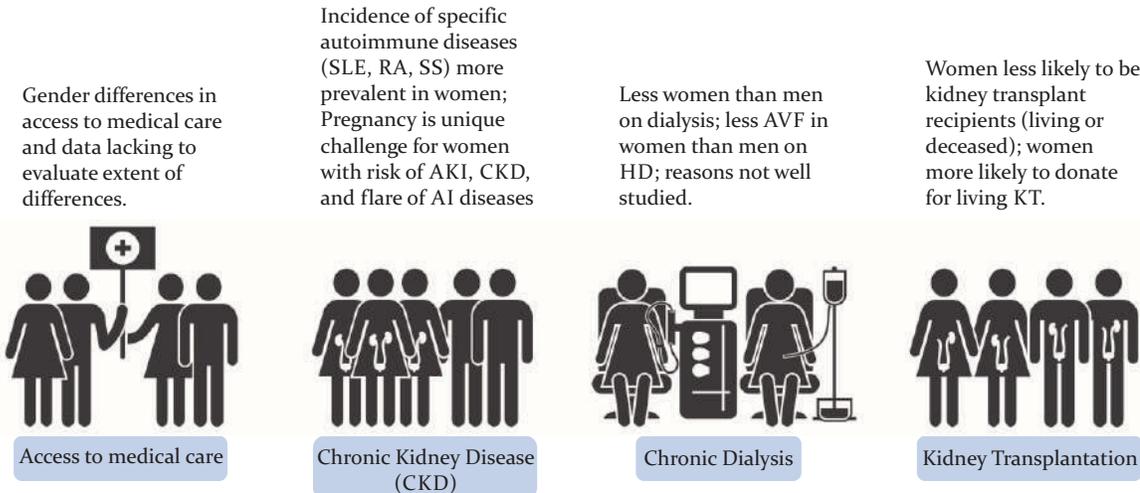


Figure 1. Sex differences throughout the continuum of CKD care
 SLE = Systemic Lupus Erythematosus; RA = Rheumatoid Arthritis; SS = Systemic Scleroderma; AKI = acute kidney injury; CKD = chronic kidney disease; AI = autoimmune; AVF = arteriovenous fistula; HD = hemodialysis; KT = kidney transplant

disorders the kidney is the main target of an unbalanced pro-angiogenic and anti-angiogenic derangement, leading to hypertension, proteinuria, and widespread endothelial damage. The incidence of PE, higher in low-middle income countries (possibly reflecting undiagnosed predisposing diseases), peaks at the extremes of reproductive age for reasons mentioned above^{12,20-22}.

evaluated a surveillance or renoprotective strategy to determine if progressive loss of kidney function can be attenuated^{9,12}.

Specific systemic conditions like Systemic Lupus Erythematosus (SLE), Rheumatoid Arthritis (RA), and Systemic Scleroderma (SS), are more likely to affect women than men. We do not know the relative contribution of these acute and chronic conditions on progression to end-stage renal disease (ESRD) in women.

In CKD cohorts, the prevalence in women is always less than in men, and they have slower progression to ESRD¹³⁻¹⁵. We do not know why and how much of this is due to differences in identification of kidney impairment, different access to care, or true difference in disease severity and prevalence.

Women with CKD have a higher cardiovascular risk than women without CKD¹⁶; but their risk is still lower than that of men with similar degrees of kidney impairment. In hemodialysis cohorts, there are differences in vascular access types in women versus men, which may be due to biological or systemic factors. In some locations there is differential use of peritoneal and hemodialysis in women and men.

Women are more likely to donate kidneys for transplantation than to receive them. We do not know if this is because of the differential incidence of CKD in men vs women, cultural factors, or other reasons.

There remain gender differences in access to care in different regions of the world, and we do not have data to directly evaluate the extent of these differences, in the poorest parts of the world in particular.

Pregnancy, preeclampsia, pregnancy-induced hypertensive disorders, and fetal health. The importance of women's health to present and future kidney health

What we know

PE is the principal cause of AKI and maternal death, particularly in developing countries^{2,17}. Pregnancy is the most common cause of AKI in women of childbearing age^{10,18,19}. Several diseases and conditions, besides PE, hypertensive disorders of pregnancy, and CKD, can lead to pregnancy-related AKI. Causes vary in different regions. Septic abortion after an illegal procedure is the leading cause of early AKI in countries where legal abortions are not available, while PE after assisted fertilization is becoming a leading cause in developed countries^{12,20-22}.

PE and hypertensive disorders of pregnancy occur in 3-10% of all pregnancies^{2-3,18}; in these

The relationship between kidney and placenta is biunivocal, and the presence of CKD is a risk factor for PE and hypertensive disorders of pregnancy (Figure 2). Besides CKD, other conditions cited as risk factors for PE (diabetes, immunologic diseases, baseline hypertension, obesity, and metabolic syndrome), are also risk factors for CKD. Given that even minor alterations of kidney function are present in many of these disorders, the importance of kidney function is indirectly recognized in the development of PE. Newer definitions of PE recognize differences between "placental" and "maternal" causes of

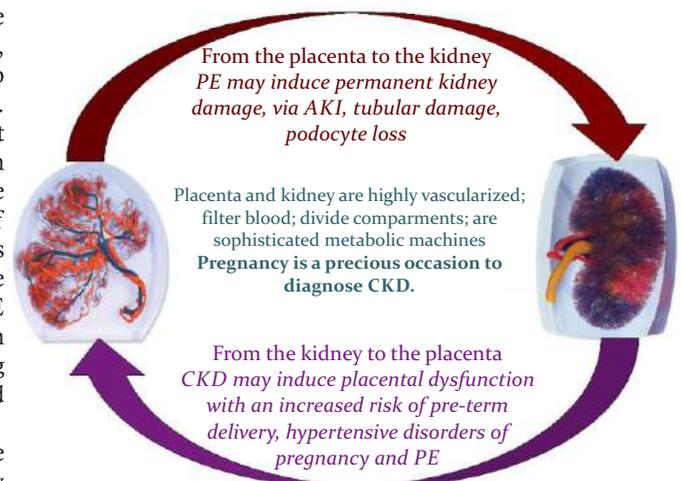


Figure 2. Pregnancy and kidney function: complex interactions between 2 organs, the kidney and placenta
 PE = preeclampsia; AKI = acute kidney injury; CKD = chronic kidney disease

PE, based on novel angiogenic-antiangiogenic markers^{23,24}, which may be important for management during and after pregnancy.

There are long term effects of PE on both maternal and fetal health, but this remains an area of active research with many unknowns.

PE is a risk factor for the future development of CKD and ESRD in the mother³⁻⁵. The reasons are not fully understood; podocyte loss is a hallmark of PE, suggesting permanent glomerular damage²⁵. Endotheliosis, associated with PE, but also found in normal pregnancies, may herald glomerulosclerosis; tubular and vascular damage may co-exist^{26,27}.

Besides maternal risks, PE is associated with intrauterine and perinatal death, preterm delivery, and restricted intrauterine growth; the latter two are linked to “small babies”^{2-3,5}. Small babies and preterm babies have highly increased risks of neurological deficits and postnatal complications, especially sepsis²⁸⁻³². The risks may be higher in low-income countries, since survival and deficit-free survival depend on the provision of postnatal intensive care^{20,21}. In the long term, small babies are at risk for the development of diabetes, metabolic syndrome, cardiovascular diseases (CVDs), and CKD in adulthood³³⁻³⁷. Since kidney development is completed in the last phases of pregnancy, delayed, insufficient kidney growth, resulting in low nephron number is probably the basis of the increased risk of CKD and hypertension in small for gestational age, and preterm babies³³⁻³⁷.

Pregnancy in chronic kidney disease, dialysis, and transplantation

What we know

Chronic kidney disease

CKD is a risk factor for adverse pregnancy outcomes from its early stages (Table 1)^{6,38,39}. The risks increase from CKD stage 1 to CKD stage 5, and may be higher in glomerular nephropathies, autoimmune diseases, and diabetic nephropathy^{6,7,38-41}. Results of pregnancy after kidney donation suggest that

reduction of kidney parenchyma may be associated with a higher risk of PE and hypertensive disorders of pregnancy^{42,43}.

Hypertension and proteinuria at baseline are important modulators of pregnancy-related risks; among the risks, we know that malformations are not increased with respect to the overall population (out of the context of inherited diseases, such as reflux nephropathy, polycystic kidney disease, or congenital anomalies of the kidney and urinary tract), maternal death is unusual (in highly resourced countries), while the incidence of preterm delivery and of small for gestational age babies, intrinsically linked, is increased in stage 1 CKD patients, and rises with the worsening of kidney function. Likewise, the effect of pregnancy on CKD progression is not fully understood because of different study designs, obstetric policies, and duration of follow-up. Overall, short- and long- term decrease in kidney function is unusual in early CKD, but the risk increases as CKD severity increases^{6,7,38-41,44-48}.

Pregnancy is a potential occasion for the initial diagnosis of CKD. In poorly or unevenly resourced countries, advanced CKD may be discovered only during pregnancy. The implications of dialysis initiation may present important clinical and ethical issues; in highly resourced countries with established prenatal care, the diagnosis of earlier stages of CKD may lead to more intensive therapy and surveillance⁴⁹⁻⁵¹.

Dialysis and transplantation

Fertility is reduced in ESRD; Australian and European data suggest a 1:10 ratio from general population to transplantation and from transplantation to dialysis (1:100 probability as compared to the general population)^{52,53}. The first sporadic cases of successful pregnancy on dialysis were described in the 70s, but in the new millennium this became an acknowledged real clinical possibility^{8,54,55}.

More than 1000 pregnancies have been reported in dialysis patients⁵⁵. The most important advance has been the demonstration of a strong relationship between the intensity (frequency and duration) of the dialysis sessions and positive pregnancy results: thus,

intensifying dialysis up to daily, is the current standard of care^{8,54}. Changing attitudes towards counselling women with advanced CKD may be impacted, with the knowledge of positive outcomes on dialysis for women and their offspring.

Fertility is partly restored after kidney transplantation⁵⁶⁻⁶⁰. However, even in an ideal situation (normal kidney function, no hypertension or proteinuria, at least 2 years after transplantation, without recent rejection episodes), the risk of complications is higher in women with transplanted kidneys than in the general population. However, if teratogen drugs are avoided (mycophenolic acid and rapamycin), the outcomes of pregnancy after kidney transplantation shares the same risk factors as CKD (kidney function, hypertension, and proteinuria)⁵⁹.

Experience with pregnancy in patients with a reduced renal function or failing kidney graft is limited and counseling is still forcedly based on personal experience or indirect evidence^{61,62}. Assisted fertilization techniques are increasingly popular in some settings, but dedicated studies in CKD patients are few; multiple pregnancies may bear an added risk in CKD patients, with both native and transplanted kidneys.

Autoimmune diseases, women, and kidney disease

What we know

Autoimmune diseases such as SLE, RA, and SS preferentially affect women and are characterized by systemic inflammation leading to target organ dysfunction, including kidneys. Sex differences in the incidence and severity of these diseases result from a complex interaction of hormonal, genetic, and epigenetic factors (Table 2). The public health burden of autoimmune diseases, which collectively represent a leading cause of morbidity and mortality among women throughout adulthood, is substantial⁶³⁻⁶⁵.

SLE is an autoimmune disease with multiple organ involvement, affecting approximately five million people worldwide; disproportionately predominant in women (9:1 female to

Table 1. Adverse pregnancy outcomes in patients with chronic kidney disease and in their offspring

Term	Definition	Main Issues
Maternal death	Death in pregnancy or within 1 week-1 month postpartum	Too rare to be quantified, at least in highly resourced settings, where cases are in the setting of severe flares of immunologic diseases (SLE in primis). Still an issue in AKI; and in low resourced countries; not quantified in low-resourced countries, where it merges with dialysis need.
CKD progression	Decrease in GFR, rise in sCr, shift to a higher CKD stage	Differently assessed and estimated; may be linked to obstetric policy (anticipating delivery in the case of worsening of the kidney function); between 20% and 80% in advanced CKD. Probably not increased in early CKD stages.
Immunologic flares and neonatal SLE	Flares of immunologic diseases in pregnancy	Once thought to be increased in pregnancy, in particular in SLE, are probably a risk in patients who start pregnancy with an active disease, or with a recent flare-up. Definition of a "safe" zone is not uniformly agreed; in quiescent, well controlled diseases do not appear to be increased with respect to non-pregnant, carefully-matched controls.
Transplant rejection	Acute rejection in pregnancy	Similar to SLE, rejection episodes are not increased with respect to matched controls; may be an issue in unplanned pregnancies, in unstable patients.
Abortion	Fetal loss, before 21- 24 gestational weeks	May be increased in CKD, but data are scant. An issue in immunologic diseases (eventually, but not exclusively linked to the presence of LLAC) and in diabetic nephropathy.
Stillbirth	Delivery of a nonviable infant, after 21-24 gestational weeks	Probably not increased in early CKD, maybe an issue in dialysis patients; when not linked to extreme prematurity, may specifically linked to SLE, immunologic diseases and diabetic nephropathy.
Perinatal death	Death within 1 week – 1 month form delivery	Usually a result of extreme prematurity, which bears a risk of respiratory distress, neonatal sepsis, cerebral hemorrhage.
Small, very small baby	A baby weighting < 2500-1500 g at birth	Has to be analyzed with respect to gestational age.
Preterm, early extremely preterm	Delivery before 37 – 34 or 28 completed gestational weeks	Increase in risk of preterm and early preterm delivery across CKD stages; extremely preterm may be an important issue in undiagnosed or late referred CKD and PE-AKI.
SGA (IUGR)	< 5th or < 10th centile for gestational age	Strictly and inversely related to pre-term delivery; SGA and IUGR are probably related to risk for hypertension, metabolic syndrome and CKD in adulthood.
Malformations	Any kind of malformations	Malformations are not increased in CKD patients not treated by teratogen drugs (MMF, mTor inhibitors, ACEi, ARBS); exception: diabetic nephropathy (attributed to diabetes); hereditary diseases, such as PKD, reflux nephropathy, CAKUT may be evident at birth.
Hereditary kidney diseases	Any kind of CKD	Several forms of CKD recognize a hereditary pattern or predisposition; besides PKD, reflux and CAKUT, Alport's disease, IgA, kidney tubular disorders and mitochondrial diseases have a genetic background, usually evident in adulthood and not always clearly elucidated.
CKD - hypertension	Higher risk of hypertension and CKD in adulthood	Late maturation of nephrons results in a lower nephron number in preterm babies; the risks are probably higher in SGA-IUGR babies than in pre-term babies adequate for gestational age.
Other long-term issues	Developmental disorders	Mainly due to prematurity, cerebral hemorrhage or neonatal sepsis, are not specific of CKD, but are a threat in all preterm babies.

SLE = Systemic Lupus Erythematosus; AKI = acute kidney injury; GFR = glomerular filtration rate; sCr = serum creatinine; CKD = chronic kidney disease; LLAC = Lupus-like anticoagulant; PE-AKI = preeclampsia acute kidney injury; SGA = small for gestational age; IUGR = intrauterine growth restriction; MMF = mycophenolate mofetil; mTor = mechanistic target of rapamycin; ACEi = angiotensin-converting-enzyme inhibitor; ARBS = angiotensin II receptor blockers; PKD = polycystic kidney disease; CAKUT = congenital anomalies of the kidney and urinary tract; IgA = immunoglobulin A

Table 2. Sex differences in the incidence and severity of autoimmune diseases

	SLE	RA	SS
Peak Incidence	Reproductive age	Perimenopausal	After 50-60 years
Female/Male Ratio	Peak 15:1	Peak 4:1	Peak 14:1
	Total 9:1	After 60 years 1:1	Total 3:1
Influence of estrogen			
High levels	Negative	Positive	Unknown
Low levels	Unknown	Negative	Negative

SLE = Systemic Lupus Erythematosus; RA = Rheumatoid Arthritis; SS = Systemic Scleroderma

male ratio) and individuals of non-European ancestry. The highest female predominance (up to 15:1) is in peak reproductive years. The biology of these differences has been explored: one explanation is the number of X chromosomes and genetic variants on the X chromosome (66-68); another important etiological explanation is the role of estrogen in SLE. Estrogen's primary effects are mediated by transcription activity of the intracellular estrogen receptors, whose profile is altered in T-cells from female SLE patients^{69,70}. Cathepsin S protein has recently been identified as a potential cause of lupus, triggering the immune system to attack healthy cells, particularly in females⁷¹. Numerous non-HLA genetic markers may predispose individuals of European, Hispanic, and Afro-American ancestry to lupus⁷². Susceptibility to SLE during pregnancy is also multifactorial; one factor being upregulation of IFN- α . Elevated IFN- α , expressed by the placenta, plays a pathogenic role in SLE, contributing both to the success of placental reproduction and to increased susceptibility to SLE⁷³. Regulatory T-cells (which may be the key to cell modulating fetomaternal tolerance) have abnormalities of structure and function, and may contribute to pregnancy pathology in women with SLE and to challenges of managing them during pregnancy⁷⁴. SLE affects kidneys in about 50% of patients, including glomerular, interstitial, and

vascular lesions. Lupus nephritis is a major risk factor for overall morbidity and mortality in SLE, and despite potent therapies still leads to significant impairment of kidney function for many patients⁷⁵. Kidney disease is a critical concern in counseling women with lupus considering pregnancy, with previous kidney involvement and lower C4 levels conferring high risk of active nephritis occurring in pregnancy⁷⁶. Socioeconomic disparities are also linked to the health of patients with lupus. Poverty is associated with an increased long-term level of accumulated disease-associated damage and a 1.67-times increased likelihood of experiencing a clinically meaningful increase in damage. Frequency of adverse pregnancy outcomes in women with lupus is twofold higher in black and Hispanic women than in white women. In blacks, socioeconomic status was a determinant of pregnancy outcomes and a key contributor to adverse pregnancy outcomes^{77,78}.

RA also preferentially affects women (4:1 ratio to men) with the peak incidence at age 45-55, coinciding with the perimenopausal years. This suggests a possible association between estrogen deficiency and disease onset. Female-to-male incidence ratio after age 60 years is approximately 1:1, potentially implicating changes in sex hormones in the development of RA, and a pattern of RA symptom improvement or even remission during pregnancy is well recognized^{79,81}. Renal involvement in RA is relatively common and multifactorial

and is a predictor of mortality in RA patients. The risk of CKD is significantly higher in patients with RA than in the general population. The development of CKD may result from several ongoing processes, including specific renal involvement associated with RA (e.g., glomerulonephritis, interstitial nephritis), chronic inflammation, comorbidities, and nephrotoxic anti-rheumatic drugs. The strong association between RA activity and AA amyloidosis increases morbidity and is the main cause of ESRD with RA and nephropathy. Importantly, some of the life-long and combined RA pharmacotherapy can lead to various renal side effects⁸²⁻⁸⁴.

SS predominantly affects women (female-to-male ratios ranging from 3:1 to 14:1), with the peak incidence in the fifth and sixth decades. Estrogen may play a role in scleroderma pathogenesis through its stimulatory effect on transforming growth factor- β 1 receptor and platelet-derived growth factor receptor (85). Vasculopathy is an important disease-related manifestation in SS, and the low estrogenic state associated with menopause has been suggested to aggravate vascular manifestations in affected women⁸⁶. SS can also be complicated by a number of different forms of kidney disease, including scleroderma renal crisis, which represents a form of malignant hypertension with acute renal failure; or more commonly ischemic nephropathy leading to slowly progressive CKD, accompanied by hypertension and albuminuria⁷⁸. Normotensive acute renal failure in patients with SS may be caused by interstitial nephritis or ANCA vasculitis, a separate entity in scleroderma with poor outcome^{87,89}.

Women, chronic kidney disease, and access to renal replacement therapies

What we know

Although renal replacement therapy (RRT), including dialysis and transplantation is life-sustaining, not all patients receive RRT. The rate of ESRD treated by RRT differs greatly between countries and regions, and intricately depends on the economy of a country and

health care system^{90,91}. Worldwide, only 50% of patients requiring RRT receive treatment (92), and in low and middle-income countries and regions, even less; in large parts of Sub-Saharan Africa, less than 2% of ESRD are treated by RRT⁹³. The equality of access to RRT for women and girls is of particular concern because, in many societies, they are disadvantaged by discrimination rooted in sociocultural factors^{94,95}.

Sex differences in access to dialysis

At least 2.284 million people may have died prematurely due to lack of access to RRT with treatment gaps being much larger in low-income countries, with conservative estimates in Asia and Africa of 1.907 million and 432,000 people not receiving RRT. By 2030, the estimated number of RRT should be more than double to 5.439 million (3.899–7.640 million), with the most growth in Asia (0.968 million to a projected 2.162 million [1.71–3.14 million])⁹². These numbers are derived from an extensive systematic review.

There are few data to compare the gender difference for the treatment gaps. Studies in Africa show that men were more likely to receive RRT than women^{96,97}. In Japan, the incidence of treated ESRD in females was less than half of that in males (3,287 in males vs. 1,764 women per million population treated)⁹¹: no explanations are given for this finding. One US study reports women having significantly higher odds ratio of 1.70 for late initiation of dialysis compared to men (98). Awareness levels of previous kidney disease in women were reported much lower than in men (2.9% ± 1.6% in women vs. 17.9% ± 5.9% in men), which may contribute to later initiation of RRT⁹⁹.

Mortality rates are similar in men and women on dialysis, but the incident rates of some dialysis-associated complications and morbidity are higher in women. A US report of hospitalizations in 111,653 patients undergoing maintenance hemodialysis describes higher hospitalization rates in women, and higher risk for 30-day readmissions¹⁰⁰.

In addition, the prevalent use of arteriovenous fistula, which is associated with reduced mortality,

complication, and costs, is lower among female than male hemodialysis patients¹⁰¹. This may be due to a number of different factors, including anatomical/surgical issues relating to vessel size, timing of referral, and attitudinal differences. This has not been systematically studied.

Dialysis dose, which is evaluated by Kt/V may result in under-dialysis in women who have an average smaller volume of urea distribution or total body water than men¹⁰². Women receiving dialysis have also been reported to have worse clinical parameters including anemia, nutrition, and quality of life¹⁰³. Reasons are not certain.

Sex differences in access to kidney transplantation

Transplantation represents the best form of RRT in patients without contraindications. Worldwide data describes that women are less likely than men to be kidney transplant recipients, either from a cadaveric or living donor, but are more likely to serve as living donors for kidney transplantation¹⁰⁴. Data from different countries, including the US, France, China, and India, confirm differential kidney transplant rates (lower in women than men), less likelihood of women being registered on national transplant waiting lists, and longer time from dialysis initiation to listing. Mothers are more likely to be donors, as are female spouses^{91,105-108}. Sex inequality also exists in the pediatric population. A survey from 35 countries participating in the European Society for Pediatric Nephrology/European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association Registry, reported girls had a lower access to renal transplantation than boys¹⁰⁹.

Socioeconomic factors undoubtedly play a role in the inequality of transplantation between sexes, especially in the low and middle-income countries and regions. Generally, men provide the major income for their family which may discourage them to donate kidneys. Different employment status and incomes between genders may contribute to sex differences in transplantation because employment and income status is usually associated with better healthcare insurance which cover the costs for

transplantation. Psychosocial factors and education of women have been suggested as a contribution to sex disparity. US data found black women were less likely to want living donor kidney transplantation compared with men, despite being twice as likely as men to receive unsolicited offers for kidneys. They were also less likely to have been evaluated for a kidney transplant¹¹⁰. Other reports describe disparities in age and sex in access to kidney transplantation which originate at the time of pre-referral discussions about kidney transplantation; irrespective of age, women were more likely not to have had discussions with medical professionals. This result may imply that there is a need for better clinical guidelines and education for women, their social network, and their providers¹¹¹.

Present and future what we do not know

Given the data presented above with respect to pregnancy, AKI, autoimmune diseases, CKD, dialysis and transplantation, there are many unanswered questions. In high income countries with increasing maternal age and assisted fertilization, there may be an increase in PE which may impact future generations if associated with adverse fetal outcomes. The increase in in-vitro fertilization techniques for those of advanced maternal age may lead to multiple pregnancies, which may predispose to PE, intrauterine growth restriction, or both. Will this lead to an increase in CKD and CVD for women in the future?

Due to the high heterogeneity of CKD, we do not know if and how pregnancy outcomes are modulated by the different nephropathies, as besides the most common ones such as IgA or lupus nephropathy, diabetic nephropathy, and reflux nephropathy, evidence is scant^{44,45,112-114}. How should we define preconception risks of pregnancy with respect to current proteinuria cut offs? Indications on when to start dialysis in pregnancy are not well established, nor is the specific role of frequency and duration. In those with kidney transplants, given the changing

expanded donor policies, higher age at transplantation, and reduced fertility in older women, there may be changes in attitudes towards pregnancy with less than optimal kidney function^{56,60}. How this will impact short and long-term outcomes of mothers and their babies is not clear.

Teen pregnancies are very common in some parts of the world, and are often associated with low income and cultural levels. The uneven legal rules for assisted fertilization and the lack of systematic assessment of the kidney function point to the need for further research.

Despite elegant demonstrations for the role of sex hormones in vascular health and immunoregulation, the striking predominance in females of SLE, RA, and SS remains unexplained relative to other systemic diseases such as ANCA vasculitis and hemolytic-uremic syndrome. Note that thrombotic thrombocytopenic purpura has a higher incidence in women, though this is likely due to the association with other conditions more common in women. The incidence of kidney involvement in SLE during pregnancy and similarities/differences in those with PE have not been well studied. The role of different medications and responses to medications for autoimmune diseases relative to sex has also not been well studied.

More attention to similarities between conditions, the importance of sex hormones in inflammation, immunomodulation, and vascular health, may lead to important insights and clinical breakthroughs over time. If women are more likely to be living donors, at differential ages, does this impact both CVD risk, and risk for ESKD: have we studied this well enough, in the current era, with modern diagnostic criteria for CKD and sophisticated tools to understand renal reserve? Are the additional exposures that women have after living donation compounded by hormonal changes on vasculature as they age? And are the risks of CKD and PE increased in the younger female kidney living donor?

In the context of specific therapies for the treatment or delay of CKD progression, do we know if there are sex differences in therapeutic responses to

ACEi/ARB? Should we look at dose finding/adjustments by sex? If vascular and immune biology is impacted by sex hormones as described earlier, do we know the impact of various therapies by level or ratio of sex hormones? In low-middle income countries how does changing economic and social cultures impact women's health, and what is the nutritional impact on CKD of increasing predominance of obesity, diabetes, and hypertension?

Summary

Women have unique risks for kidney diseases: kidney diseases, as well as issues related to access to care, have a profound impact on both the current and next generations. Advocating for improved access to care for women is critical to maintain the health of families, communities, and populations.

Focused studies on the unique contribution of sex hormones, or the interaction of sex hormones and other physiology, is important to improve our understanding of the progression of kidney diseases. Immunological conditions such as pregnancy (viewed as a state of tolerance to non-self) as well as SLE and other autoimmune and systemic conditions common in women, better studied may also lead to breakthroughs in understanding and care paradigms.

There is a clear need for higher awareness, timely diagnosis, and proper follow up of CKD in pregnancy. In turn, pregnancy may also be a valuable occasion for early diagnosis of CKD, allowing planning of therapeutic interventions.

On this occasion, World Kidney Day and the International Women's Day 2018 are commemorated on the same day, offering us the opportunity to highlight the importance of women's health and particularly their kidney health. On its 13th anniversary, World Kidney Day promotes affordable and equitable access to health education, healthcare, and prevention for all women and girls in the world.

The coinciding of World Kidney Day and International Women's Day offers an opportunity to develop and define best practices and future research agendas, and ultimately, to optimize the

outcomes of all people living with or at risk for kidney disease.

Disclosure

All authors have contributed to the manuscript equally. None of the authors have direct conflicts of interest with this paper and material contained herein; full disclosures are listed in the individual authors' Conflict of Interest forms.

References

1. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;08;388(10053):1545-602.
2. von Dadelszen P, Payne B, Li J, Ansermino JM, Broughton Pipkin F, Côté A-M, et al. Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: development and validation of the fullPIERS model. *Lancet*. 2011;377(9761):219-27.
3. Mol BWJ, Roberts CT, Thangaratnam S, Magee LA, de Groot CJM, Hofmeyr GJ. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2016;387(10022):999-1011.
4. Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T, Skjaerven R, Iversen BM. Preeclampsia and the risk of end-stage renal disease. *N Engl J Med*. 2008;359(8):800-9.
5. Theilen LH, Fraser A, Hollingshaus MS, Schliep KC, Varner MW, Smith KR, et al. All-Cause and Cause-Specific Mortality After Hypertensive Disease of Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2016;128(2):238-44.
6. Piccoli GB, Cabiddu G, Attini R, Vigotti FN, Maxia S, Lepori N, et al. Risk of Adverse Pregnancy Outcomes in Women with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(8):2011-22.
7. Zhang J-J, Ma X-X, Hao L, Liu L-J, Lv J-C, Zhang H. A Systematic Review and Meta-Analysis of Outcomes of Pregnancy in CKD and CKD Outcomes in Pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(11):1964-78.
8. Alkhunaizi A, Melamed N, Hladunewich MA. Pregnancy in advanced chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2015;24(3):252-9.
9. Piccoli GB, Cabiddu G, Castellino S, Gernone G, Santoro D, Moroni G, et al. A best practice position statement on the role of the nephrologist in the prevention and follow-up of preeclampsia: the Italian study group on kidney and pregnancy. *J Nephrol*. 2017;30(3):307-17.
10. Liu Y, Ma X, Zheng J, Liu X, Yan T. Pregnancy outcomes in patients with acute kidney injury during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017;17(1):235.
11. Jim B, Garovic VD. Acute Kidney Injury in Pregnancy. *Semin Nephrol*. 2013;37(4):378-85.
12. Acharya A. Management of Acute Kidney Injury in Pregnancy for the Obstetrician. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2016;43(4):747-65.
13. Iseki K. Gender differences in chronic kidney disease. *Kidney International*. 2008;74(4):415-7.
14. Nitsch D, Grams M, Sang Y, Black C, Cirillo M, Djurdjev O, et al. Associations of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with mortality and renal failure by sex: a meta-analysis. *BMJ*. 2013;346:f324.
15. Levin A, Djurdjev O, Beaulieu M, Er L. Variability and risk factors for kidney disease progression and death following attainment of stage 4 CKD in a referred cohort. *Am J Kidney Dis*. 2008;52(4):661-71.
16. Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, Griffith JL, Salem DN, Levey AS, et al. The Framingham

- predictive instrument in chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(3):217-24.
17. Oladapo OT, Adetoro OO, Ekele BA, Chama C, Etuk SJ, Aboyeji AP, et al. When getting there is not enough: a nationwide cross-sectional study of 998 maternal deaths and 1451 near-misses in public tertiary hospitals in a low-income country. *BIOG*. 2016;123(6):928-38.
 18. Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, Roberts J, Sibai BM, Steyn W, et al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertens*. 2014;4(2):97-104.
 19. Liu Y, Bao H, Jiang Z, Huang Y, Wang N. Pregnancy-related Acute Kidney Injury and a Review of the Literature in China. *Intern Med*. 2015;54(14):1695-703.
 20. Prakash J, Pant P, Prakash S, Sivasankar M, Vohra R, Doley PK, et al. Changing picture of acute kidney injury in pregnancy: Study of 259 cases over a period of 33 years. *Indian J Nephrol*. 2016;26(4):262-7.
 21. Ibarra-Hernández M, Orozco-Guillén OA, de la Alcantar-Vallín ML, Garrido-Roldán R, Jiménez-Alvarado MP, Castro KB, et al. Acute kidney injury in pregnancy and the role of underlying CKD: a point of view from México. *J Nephrol*. 2017 Oct 11;
 22. Blázquez A, García D, Rodríguez A, Vassena R, Figueras F, Vernaev V. Is oocyte donation a risk factor for preeclampsia? A systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet*. 2016;33(7):855-63.
 23. O'Gorman N, Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, de Alvarado M, et al. Multicenter screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation: comparison with NICE guidelines and ACOG recommendations. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;49(6):756-60.
 24. Zeisler H, Llubra E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, et al. Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med*. 2016;374(1):13-22.
 25. Garovic VD. The Role of the Podocyte in Preeclampsia. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(8):1337-40.
 26. Wide-Swensson D, Strevens H, Willner J. Antepartum percutaneous renal biopsy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2007;98(2):88-92.
 27. Shiiki H, Dohi K, Hanatani M, Fujii Y, Sanai H, Ichijo M, et al. Focal and segmental glomerulosclerosis in preeclamptic patients with nephrotic syndrome. *Am J Nephrol*. 1990;10(3):205-12.
 28. Linsell L, Malouf R, Morris J, Kurinczuk JJ, Marlow N. Risk Factor Models for Neurodevelopmental Outcomes in Children Born Very Preterm or With Very Low Birth Weight: A Systematic Review of Methodology and Reporting. *Am J Epidemiol*. 2017;185(7):601-12.
 29. Guellec I, Lapillonne A, Marret S, Picaud J-C, Mitanchez D, Charkaluk M-L, et al. Effect of Intra- and Extrauterine Growth on Long-Term Neurologic Outcomes of Very Preterm Infants. *J Pediatr*. 2016;175:93-99.e1.
 30. Moore T, Hennessy EM, Myles J, Johnson SJ, Draper ES, Costelloe KL, et al. Neurological and developmental outcome in extremely preterm children born in England in 1995 and 2006: the EPICure studies. *BMJ*. 2012;345:e7961.
 31. Guillén U, DeMauro S, Ma L, Zupancic J, Roberts R, Schmidt B, et al. Relationship Between Attrition and Neurodevelopmental Impairment Rates in Extremely Preterm Infants at 18 to 24 Months: A Systematic Review. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012;166(2):178-84.
 32. Ranke MB, Schweizer R, Rodemann SM, Bevtov A, Martin DD, Goelz R, et al. Schoolchildren born VLBW or VLGA show height-related changes in body composition and muscle function but no evidence of metabolic syndrome risk factors. Results from the NEOLONG study. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2015;29(2):163-172.
 33. Castanys-Muñoz E, Kennedy K, Castañeda-Gutiérrez E, Forsyth S, Godfrey KM, Koletzko B, et al. Systematic review indicates postnatal growth in term infants born small-for-gestational-age being associated with later neurocognitive and metabolic outcomes. *Acta Paediatr*. 2017;106(8):1230-8.
 34. Ong KK, Kennedy K, Castañeda-Gutiérrez E, Forsyth S, Godfrey KM, Koletzko B, et al. Postnatal growth in preterm infants and later health outcomes: a systematic review. *Acta Paediatr*. 2015;104(10):974-86.
 35. Low Birth Weight and Nephron Number Working Group. The Impact of Kidney Development on the Life Course: A Consensus Document for Action. *Nephron*. 2017;136(1):3-49.
 36. Luyckx VA, Bertram JF, Brenner BM, Fall C, Hoy WE, Ozanne SE, et al. Effect of fetal and child health on kidney development and long-term risk of hypertension and kidney disease. *Lancet*. 2013;382(9888):273-83.
 37. Luyckx VA, Brenner BM. Birth weight, malnutrition and kidney-associated outcomes—a global concern. *Nat Rev Nephrol*. 2015;11(3):135-49.
 38. Davison JM, Lindheimer MD. Pregnancy and chronic kidney disease. *Semin Nephrol*. 2011;31(1):86-99.
 39. Hall M. Pregnancy in Women With CKD: A Success Story. *Am J Kidney Dis*. 2016;68(4):633-9.
 40. Nevis IF, Reitsma A, Dominic A, McDonald S, Thabane L, Akl EA, et al. Pregnancy outcomes in women with chronic kidney disease: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(11):2587-98.
 41. Cabiddu G, Castellino S, Gernone G, Santoro D, Moroni G, Giannattasio M, et al. A best practice position statement on pregnancy in chronic kidney disease: the Italian Study Group on Kidney and Pregnancy. *J Nephrol*. 2016;29(3):277-303.
 42. Garg AX, Nevis IF, McArthur E, Sontrop JM, Koval JJ, Lam NN, et al. Gestational hypertension and preeclampsia in living kidney donors. *N Engl J Med*. 2015;372(2):124-33.
 43. Josephson MA. Transplantation: pregnancy after kidney donation: more questions than answers. *Nat Rev Nephrol*. 2009;5(9):495-7.
 44. Gianfreda D, Quaglini S, Frontini G, Raffiotta F, Messa P, Moroni G. Does pregnancy have any impact on long term damage accrual and on the outcome of lupus nephritis? *J Autoimmun*. 2017;84:46-54.
 45. Blom K, Odutayo A, Bramham K, Hladunewich MA. Pregnancy and Glomerular Disease: A Systematic Review of the Literature with Management Guidelines. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017 May 18;
 46. Imbasciati E, Gregorini G, Cabiddu G, Gammara L, Ambrosio G, Del Giudice A, et al. Pregnancy in CKD stages 3 to 5: fetal and maternal outcomes. *Am J Kidney Dis*. 2007;49(6):753-62.
 47. Fischer MJ. Chronic kidney disease and pregnancy: maternal and fetal outcomes. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2007;14(2):132-45.
 48. Bramham K. Diabetic Nephropathy and Pregnancy. *Semin Nephrol*. 2017;37(4):362-9.
 49. Eswarappa M, Rakesh M, Sonika P, Snigdha K, Midhun M, Kaushik K, et al. Spectrum of renal injury in pregnancy-induced hypertension: Experience from a single center in India. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*. 2017;28(2):279.
 50. Prakash J. The kidney in pregnancy: A journey of three decades. *Indian J Nephrol*. 2012;22(3):159-67.
 51. Piccoli GB, Fassio F, Attini R, Parisi S, Biolcati M, Ferraresi M, et al. Pregnancy in CKD: whom should we follow and why? *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27 Suppl 3:iii11-118.
 52. Piccoli GB, Cabiddu G, Daidone G, Guzzo G, Maxia S, Ciniglio I, et al. The children of dialysis: live-born babies from on-dialysis mothers in Italy—an epidemiological perspective comparing dialysis, kidney transplantation and the overall population. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(8):1578-86.
 53. Jesudason S, Grace BS, McDonald SP. Pregnancy Outcomes According to Dialysis Commencing Before or After Conception in Women with ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(1):143-9.
 54. Hladunewich MA, Hou S, Odutayo A, Cornelis T, Pierratos A, Goldstein M, et al. Intensive hemodialysis associates with improved pregnancy outcomes: a Canadian and United States cohort comparison. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(5):1103-9.
 55. Piccoli GB, Minelli F, Versino E, Cabiddu G, Attini R, Vigotti FN, et al. Pregnancy in dialysis patients in the new millennium: a systematic review and meta-regression analysis correlating dialysis schedules and pregnancy outcomes. *Nephrol Dial Transplant*. 2016 Nov;31(11):1915-34.
 56. Deshpande NA, James NT, Kucirka LM, Boyarsky BJ, Garonzik-Wang JM, Montgomery RA, et al. Pregnancy outcomes in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant*. 2011 Nov;11(11):2388-404.
 57. Deshpande NA, Coscia LA, Gomez-Lobo V, Moritz MJ, Armenti VT. Pregnancy after solid organ transplantation: a guide for obstetric management. *Rev Obstet Gynecol*. 2013;6(3-4):116-25.
 58. Bramham K, Nelson-Piercy C, Gao H, Pierce M, Bush N, Spark P, et al. Pregnancy in renal transplant recipients: a UK national cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(2):290-8.
 59. Piccoli GB, Cabiddu G, Attini R, Gerbino M, Todeschini P, Perrino ML, et al. Outcomes of Pregnancies After Kidney Transplantation: Lessons Learned from CKD. A Comparison of Transplanted, Nontransplanted Chronic Kidney Disease Patients and Low-Risk Pregnancies: A Multicenter Nationwide Analysis. *Transplantation*. 2017;101(10):2536-44.
 60. Webster P, Lightstone L, McKay DB, Josephson MA. Pregnancy in chronic kidney disease and kidney transplantation. *Kidney Int*. 2017;91(5):1047-56.
 61. Pietrzak B, Mazanowska N, Kociszewska-Najman B, Szymusik I, Grzechocinska B, Pazik J, et al. Successful Pregnancy Outcome after In Vitro Fertilization in a Kidney Graft Recipient: A Case Report and Literature Review. *Ann Transplant*. 2015;20:338-41.
 62. Norrman E, Bergh C, Wennerholm U-B. Pregnancy outcome and long-term follow-up after in vitro fertilization in women with renal transplantation. *Hum Reprod*. 2015;30(1):205-13.
 63. Tedeschi SK, Bermas B, Costenbader KH. Sexual disparities in the incidence and course of SLE and RA. *Clin Immunol*. 2013;149(2):211-8.
 64. Marder W, Vinet E, Somers EC. Rheumatic autoimmune diseases in women and midlife health. *Womens Midlife Health*. 2015 [cited 2017 Oct 19];1. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5444314/>
 65. Ortona E, Pierdominici M, Maselli A, Veroni C, Aloisi F, Shoenfeld Y. Sex-based differences in autoimmune diseases. *Ann Ist Super Sanita*. 2016;52(2):205-12.
 66. Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2002;16(5):847-58.
 67. Weckerle CE, Niewold TB. The unexplained female predominance of systemic lupus erythematosus: clues from genetic and cytokine studies. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2011 Feb;40(1):42-9.
 68. Scofield RH, Bruner GR, Namjou B, Kimberly RP, Ramsey-Goldman R, Petri M, et al. Klinefelter's syndrome (47,XXY) in male systemic lupus erythematosus patients: support for the notion of a gene-dose effect from the X chromosome. *Arthritis Rheum*. 2008;58(8):2511-7.

69. Pierdominici M and Ortona E. Estrogen Impact on Autoimmunity Onset and Progression: the Paradigm of Systemic Lupus Erythematosus. *Int Trends in Immun.* 2013;1(2):24-34
70. Maselli A, Conti F, Alessandri C, Colasanti T, Barbati C, Vomero M, *et al.* Low expression of estrogen receptor β in T lymphocytes and high serum levels of anti-estrogen receptor α antibodies impact disease activity in female patients with systemic lupus erythematosus. *Biol Sex Differ* [Internet]. 2016 Jan 12 [cited 2017 Oct 19];7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4709986/>
71. Kim SJ, Schätzle S, Ahmed SS, Haap W, Jang SH, Gregersen PK, *et al.* Increased cathepsin S in Prdm1(-/-) dendritic cells alters the TFH cell repertoire and contributes to lupus. *Nat Immunol.* 2017 Sep;18(9):1016-24.
72. Langefeld CD, Ainsworth HC, Cunningham-Graham DS, Kelly JA, Comeau ME, Marion MC, *et al.* Transancestral mapping and genetic load in systemic lupus erythematosus. *Nat Commun.* 2017 17;8:16021.
73. Niewold TB, Hua J, Lehman TJA, Harley JB, Crow MK. High serum IFN-alpha activity is a heritable risk factor for systemic lupus erythematosus. *Genes Immun.* 2007;8(6):492-502.
74. Tower C, Mathen S, Crocker I, Bruce IN. Regulatory T cells in Systemic Lupus Erythematosus and Pregnancy. *Am J Reprod Immunol.* 2013;69(6):588-95.
75. Almaani S, Meara A, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis. *CJASN.* 2016;CJN.05780616.
76. Buyon JP, Kim MY, Guerra MM, Lu S, Reeves E, Petri M, *et al.* Kidney Outcomes and Risk Factors for Nephritis (Flare/De Novo) in a Multiethnic Cohort of Pregnant Patients with Lupus. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(6):940-6.
77. Yelin E, Yazdany J, Trupin L. Relationship Between Process of Care and a Subsequent Increase in Damage in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care & Research.* 2017 Jun 1;69(6):927-32.
78. Kaplowitz ET, Ferguson S, Guerra M, Laskin CA, Buyon JP, Petri M, *et al.* Socioeconomic Status Contributes to Racial/Ethnic Disparities in Adverse Pregnancy Outcomes among Women with Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017 May 8;
79. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, Therneau TM, Gabriel SE. Is the incidence of rheumatoid arthritis rising?: results from Olmsted County, Minnesota, 1955-2007. *Arthritis Rheum.* 2010;62(6):1576-82.
80. Goemaere S, Ackerman C, Goethals K, De Keyser F, Van der Straeten C, Verbruggen G, *et al.* Onset of symptoms of rheumatoid arthritis in relation to age, sex and menopausal transition. *J Rheumatol.* 1990;17(12):1620-2.
81. de Man YA, Dolhain RJEM, van de Geijn FE, Willemsen SP, Hazes JMW. Disease activity of rheumatoid arthritis during pregnancy: results from a nationwide prospective study. *Arthritis Rheum.* 2008;59(9):1241-8.
82. Icardi A, Araghi P, Ciabattini M, Romano U, Lazzarini P, Bianchi G. [Kidney involvement in rheumatoid arthritis]. *Reumatismo.* 2003;55(2):76-85.
83. Anders H-J, Vielhauer V. Renal co-morbidity in patients with rheumatic diseases. *Arthritis Research & Therapy.* 2011;13:222.
84. Chiu H-Y, Huang H-L, Li C-H, Chen H-A, Yeh C-L, Chiu S-H, *et al.* Increased Risk of Chronic Kidney Disease in Rheumatoid Arthritis Associated with Cardiovascular Complications - A National Population-Based Cohort Study. *PLOS ONE.* 2015 ;10(9):e0136508.
85. Vinet É, Bernatsky S, Hudson M, Pineau CA, Baron M. Effect of menopause on the modified Rodnan skin score in systemic sclerosis. *Arthritis Research & Therapy.* 2014;16:R130.
86. Sammaritano LR. Menopause in patients with autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2012;11(6-7):A430-436.
87. Penn H, Wiebecke B, Haedecke C, Sanden S, Combe C, Schlöndorff D. MPO-ANCA-Positive crescentic glomerulonephritis: a distinct entity of scleroderma renal disease? *Am J Kidney Dis.* 1999;33(4):e3.
89. Zakharova EV, Makarova TA, Stolyarevich ES. ANCA-Associated Vasculitis in Patient with CREST-Syndrome - Case Report [Internet]. [cited 2017 Oct 19]. Available from: <https://www.peertechz.com/Clinical-Nephrology/ACN-2-115.php>
90. Eckardt K-U, Coresh J, Devuyst O, Johnson RJ, Kötgen A, Levey AS, *et al.* Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. *Lancet.* 2013;382(9887):158-69.
91. Saran R, Robinson B, Abbott KC, Agodoa LYC, Albertus P, Ayanian J, *et al.* US Renal Data System 2016 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2017;69(3 Suppl 1):A7-8.
92. Liyanage T, Ninomiya T, Jha V, Neal B, Patrice HM, Okpechi I, *et al.* Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. *Lancet.* 2015;385(9981):1975-82.
93. Ojo A. Addressing the global burden of chronic kidney disease through clinical and translational research. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2014;125:229-243; discussion 243-246.
94. WHO. Addressing gender within primary health care reforms. In: WHO editor. Gender, women and primary health care renewal: a discussion paper [Internet]. [cited 2017 Oct 19]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44430/1/9789241564038_eng.pdf
95. Eguavoen ANT, Odiagbe SO, Obetoh GI. The Status of Women, Sex Preference, Decision-Making and Fertility Control in Ekpoma Community of Nigeria. *J Soc Sci.* 2007; 15(1):43-9
96. Halle MP, Takongue C, Kengne AP, Kaze FF, Ngu KB. Epidemiological profile of patients with end stage renal disease in a referral hospital in Cameroon. *BMC Nephrol.* 2015;16:59.
97. Ajayi S, Raji Y, Bello T, Jinadu L, Salako B. Unaffordability of renal replacement therapy in Nigeria. *Hong Kong Journal of Nephrology.* 2016;18(Supplement C):15-9.
98. Kausz AT, Obrador GT, Arora P, Ruthazer R, Levey AS, Pereira BJ. Late initiation of dialysis among women and ethnic minorities in the United States. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11(12):2351-7.
99. Coresh J, Byrd-Holt D, Astor BC, Briggs JP, Eggers PW, Lacher DA, *et al.* Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among U.S. adults, 1999 to 2000. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(1):180-8.
100. Adams SV, Rivara M, Streja E, Cheung AK, Arah OA, Kalantar-Zadeh K, *et al.* Sex Differences in Hospitalizations with Maintenance Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(9):2721-8.
101. Ethier J, Mendelssohn DC, Elder SJ, Hasegawa T, Akizawa T, Akiba T, *et al.* Vascular access use and outcomes: an international perspective from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(10):3219-26.
102. Depner TA. Prescribing Hemodialysis: The Role of Gender. *Advances in Renal Replacement Therapy.* 2003;10(1):71-7.
103. Sehgal AR. Outcomes of renal replacement therapy among blacks and women. *Am J Kidney Dis.* 2000;35(4):S148-52.
104. Jindal RM, Ryan JJ, Sajjad I, Murthy MH, Baines LS. Kidney transplantation and gender disparity. *Am J Nephrol.* 2005 Oct;25(5):474-83.
105. Couchoud C, Bayat S, Villar E, Jacquelinet C, Ecohard R, REIN registry. A new approach for measuring gender disparity in access to renal transplantation waiting lists. *Transplantation.* 2012 Sep 15;94(5):513-9.
106. Liu G, Li X, Liu T, Zhao X, Zhang S, Wang J, *et al.* Gender disparity of living donor renal transplantation in East China. *Clin Transplant.* 2013;27(1):98-103.
107. Naghibi O, Naghibi M, Nazemian F. Gender disparity in kidney transplantation. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2008 Jul;19(4):545-50.
108. Bal MM, Saikia B. Gender bias in renal transplantation: are women alone donating kidneys in India? *Transplant Proc.* 2007;39(10):2961-3.
109. Hogan J, Couchoud C, Bonthuis M, Groothoff JW, Jager KJ, Schaefer F, *et al.* Gender Disparities in Access to Pediatric Renal Transplantation in Europe: Data from the ESPN/ERA-EDTA Registry. *Am J Transplant.* 2016;16(7):2097-105.
110. Gillespie A, Hammer H, Kolenikov S, Polychronopoulou A, Ouzienko V, Obradovic Z, *et al.* Sex Differences and Attitudes toward Living Donor Kidney Transplantation among Urban Black Patients on Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(10):1764-72.
111. Salter ML, McAdams-Demarco MA, Law A, Kamil RJ, Meoni LA, Jaar BG, *et al.* Age and sex disparities in discussions about kidney transplantation in adults undergoing dialysis. *J Am Geriatr Soc.* 2014;62(5):843-9.
112. Piccoli GB, Attini R, Cabiddu G, Kooij I, Fassio F, Gerbino M, *et al.* Maternal-foetal outcomes in pregnant women with glomerulonephritides. Are all glomerulonephritides alike in pregnancy? *J Autoimmun.* 2017;79:91-8.
113. Seeger H, Salfeld P, Eisel R, Wagner CA, Mohebbi N. Complicated pregnancies in inherited distal renal tubular acidosis: importance of acid-base balance. *J Nephrol.* 2017;30(3):455-60.
114. Yefet E, Tovbin D, Nachum Z. Pregnancy outcomes in patients with Alport syndrome. *Arch Gynecol Obstet.* 2016;293(4):739-47.

La transversión G→C NT2621 del gen *NF1* produce un cambio conformacional en la estructura del dominio GTPasa de la neurofibromina

Ramírez-García Sergio A.^a, Rivera-Cárdenas Antonio^b, Pérez-García Guillermo^c, Ornelas-Arana Martha L.^d, Candelario-Mejía Gerardo^e, Ramírez-Bohórquez Eric^f, Castro-Juárez Carlos J.^g, Elzaurdin-Mora Rubén Alexander^g

Autor para correspondencia:

Sergio Ramírez García Universidad de la Sierra Sur. 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. Correo electrónico: sergio7genetica@hotmail.com

Estimado Editor en Jefe:

La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) es una facomatosis que tiene una prevalencia de 1 en 3000 habitantes. Esta, puede cursar con diversas neoplasias, entre ellas, la presencia de tumores del sistema nervioso. Tiene un patrón de herencia autosómico dominante y es causada por mutaciones en el gen *NF1*, cuyo locus se encuentra en 17q11.21-3.

Este gen codifica para la proteína neurofibromina, proteína de la familia de las GTPasas. Esta, se

expresa predominantemente en células gliales y tiene cuatro dominios altamente conservados; el más conservado es el dominio relacionado a GAP (GRD), el dominio rico en cisteína/serina (CSRD) y el dominio Sec14p además del dominio GTPasa.

Los estudios de cristalografía que demuestran el efecto de las mutaciones de este gen en la estructura de su producto son limitados¹⁻³. Se han realizado pocos estudios bioinformáticos que sugieren que puede haber cambios conformacionales. Por lo que el objetivo de este trabajo fue establecer un método para el tamizaje del efecto de las mutaciones del gen *NF1* que conducen a cambios de aminoácido en la región que codifica para el dominio GTPasa, en la estructura de la proteína. Para ello se buscaron las secuencias FASTA que corresponde a las isoformas de neurofibromina expresadas en las células gliales: NT_010799.15, M89914.1, NM_000267.2, NM_001128147.2, NM_000267.3, BX537850.1, BC144643.1, NM_001128147.1, AK289936.1, D12625.1, D42072.1, M82814.1, NM_001042492.1, NM_001042492.2, M38106.1, M38107.1. Se identificaron todos los cambios de nucleótidos que conllevan a cambios de aminoácidos en la región

codificadora para el dominio GTPasa. Se introdujeron los cambios en las diferentes secuencias FASTA y se analizaron por medio de los servidores software Search Database FASTA (con el criterio Chou-fasman, el cual aporta la topología conformacional: alfa-hélices, hojas-Beta giros y bobinas aleatorias) y PS2 que proporciona la estructura tridimensional.

De este estudio exploratorio, se encontró que la transversión G→C en el nt2621 es la mutación con un efecto más severo en la conformación, debido al cambio de Arg→Ser en el residuo 1362, a nivel estructural modifica la región con gran cantidad de giros y vueltas (color verde agua, figura 1 A-B), favoreciendo principalmente la formación de una horquilla en el dominio relacionado con GAP.

Consideramos que el método de tamizaje propuesto es útil ya que permite analizar si una mutación o polimorfismo tiene efecto patogénico en los diferentes niveles estructurales de las proteínas, como ya se ha demostrado en otros estudios⁴. Sin embargo *in vitro* las propiedades fisicoquímicas pueden influir directamente en la estructura de las proteínas, favoreciendo a estructuras diferentes. Por lo cual los resultados obtenidos de este estudio *in silico* para la neurofibromina, deben ser comprobados por estudios de cristalografía y de refracción con rayos X, para determinar completamente el efecto estructural de las mutaciones.

Referencias bibliográficas

- 1.-Boyd K, Korf B, Theos A. Neurofibromatosis type 1. *J Am Acad Dermatol* 2009;61(1): 1-16.
- 2.-Hegedus B, Yeh T, Lee D, Emnett J, Li J, Gutmann D. Neurofibromin regulates somatic growth through the

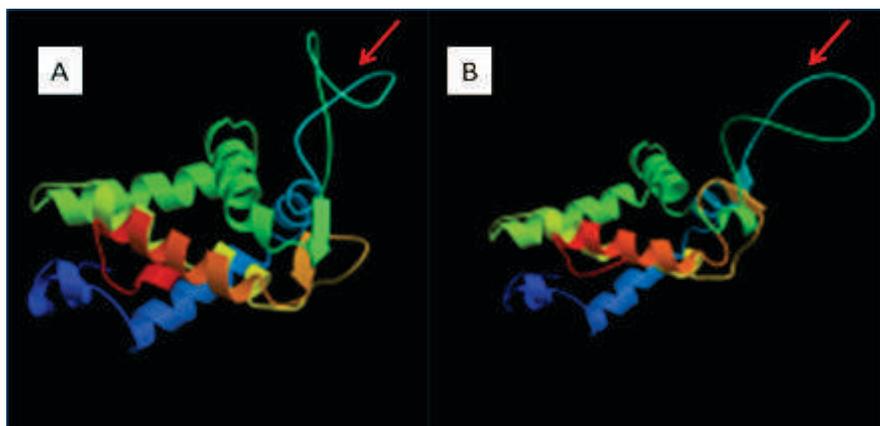


Figura 1. A. Estructura silvestre del dominio relacionado con GAP. B. Estructura mutada. El cambio conformacional ocasionado por la mutación, se aprecia en la estructura señalada por la flecha roja.

hypothalamic–pituitary axis. *Human Molecular Genetics* 2008;17(19):2956-2966.

- 3.-Trovó A, Goloni-Bertollo E, Mancini U, Rahal P, de Azevedo Jr W, Tajara E. *Genetics and Molecular Biology* 2004; 27(3);6-330.
- 4.-Ramírez-García SA, Flores-Alvarado LJ, Topete-González LR, Charles-Niño C, Mazariegos-Rubi M, Dávalos-Rodríguez NO. High frequency of ancestral allele of the TJP1 polymorphism rs2291166 in Mexican population, conformational effect and applications in surgery and medicine. *Cir Cir*. 2016;84(1):28-36.

Afiliaciones de autores

- a.Universidad de la Sierra Sur, SUNEО, Miahuatlán de Porfirio Díaz Oaxaca.
- b.Carrera de Medicina, Universidad de Guadalajara
- c.Servicio de Genética del OPD Hospital Civil de Guadalajara, Fray Antonio Alcalde.
- d.Departamento de Biología Molecular y Genómica, CUCS, Universidad de Guadalajara.
- e.SEMS-Universidad de Guadalajara.
- f.Programa de Maestría en Salud Pública, Universidad de la Sierra Sur, SUNEО.
- g.División de Oncología del Centro Internacional de Salud, La Pradera, La Habana, Cuba.



Primer trasplante cardiaco en el Hospital Civil Fray Antonio Alcalde

Herrera-Rodriguez M. Jessica., Lopez-Tylor Jaime G.

Servicio de Tórax y Cardiovascular. Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, MX.

Autor para correspondencia

Herrera Rodriguez M. Jessica. Servicio de Tórax y Cardiovascular, Hospital Civil de Guadalajara, MX.
Contacto al correo electrónico: jessicawild@hotmail.com

Estimado Editor en Jefe:

El primer trasplante cardiaco se realiza en Sudáfrica por el Doctor Christian Banard en el año de 1967. En 1988, se efectúa en el Hospital de Especialidades del Centro Médico "La Raza" del IMSS el primer trasplante de corazón en México¹.

El hospital civil de Guadalajara realizó con éxito el primer trasplante cardiaco el 28 de agosto de 2001, primera cirugía de su tipo realizada en un nosocomio público o asistencial fuera de la ciudad de México.

Herminio Cázares Godoy, de 42 años, recibió el corazón de un donante en muerte encefálica de 22 años de edad. Durante tres años se planeó este trasplante. El paciente ingresó al hospital a principios de agosto del 2001, con insuficiencia cardiaca severa. Después de haber sufrido un infarto y tener una expectativa de vida no mayor a cinco días; presentaba edema pulmonar refractario a tratamiento. El corazón fue obtenido por un donador generado en el mismo hospital.

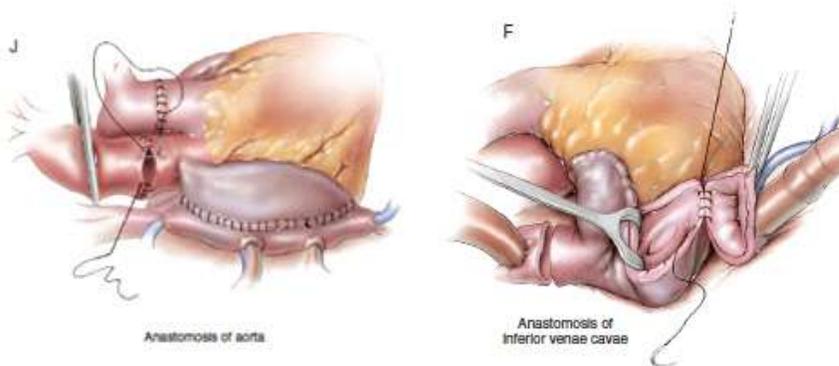


Figura 1. Cirugía cardiaca

Tomado y modificado de: Cardiac Surgery, Operative Technique. Doty and Doty, 2nd Ed. Capítulo 40

Discusión

El trasplante de corazón se encuentra en la gama de posibilidades terapéuticas de las enfermedades cardiacas, en particular, es el procedimiento de elección en pacientes con insuficiencia cardiaca terminal.

La insuficiencia cardiaca está considerada como uno de los principales problemas de salud pública y es la causa principal de admisión hospitalaria asociada a mal pronóstico. A nivel mundial son más de 23 millones de personas con ésta patología. Tan sólo en EUA el 2.8% de la población cuenta con éste diagnóstico. En el año 2000, los pacientes con insuficiencia cardiaca ocupaban el segundo lugar en estancia intrahospitalaria y la mortalidad en estos pacientes excedía el 35%.³

Hoy en día el tratamiento más efectivo para prolongar la vida en pacientes con falla cardiaca terminal es el trasplante cardiaco. En un reporte de la *International Society of Heart and Lung Transplantation*,

en donde se muestran los resultados de 394 centros a nivel mundial, se ve que desde 1982 a la fecha, el número de trasplantes cardiacos realizados ha crecido de manera exponencial.⁴

Los estados de la República Mexicana con mayor actividad de trasplantes de órganos del 2007 al tercer trimestre del 2014 fueron Coahuila, Distrito Federal, Guadalajara, Guanajuato, Monterrey, Puebla, San Luis Potosí, Sonora y Veracruz. A pesar del incremento en los trasplantes de órganos a nivel nacional, la donación aún no es óptima para cumplir con la demanda que se tiene. Para el 2014 se lograron tan solo 51 trasplantes cardiacos según datos del Centro Nacional de Trasplantes, con esto logrando un incremento del 10.9% con respecto al año 2013.²

Selección del receptor

El trasplante cardiaco está indicado en los pacientes con enfermedad cardiaca terminal con limitada esperanza de vida y/o pobre calidad de vida en quienes

todos los tratamientos convencionales han fallado o son inapropiados.²

se ha tomado en cuenta el consumo máximo de oxígeno que está relacionado con mL /kg minuto, la clase funcional IV de la clasificación de la Asociación del Corazón de Nueva York, la historia de hospitalizaciones recurrentes, la isquemia severa que limita la actividad diaria y no es susceptible de revascularización miocárdica quirúrgica o por métodos plásticos en las arterias coronarias, la presencia de fracción de expulsión del ventrículo izquierdo menor a 20%, las arritmias ventriculares sintomáticas recurrentes refractarias, entre otras, y recientemente la función del tabique interventricular. Este concepto es tan importante que ha sido considerado por algunos grupos de trabajo en los que ha hecho la resincronización del tabique a través del uso de estimulación eléctrica específicamente en la región del ventrículo del tabique interventricular.

En la actualidad es controversial la edad máxima de aceptación de pacientes para ser llevados a trasplante cardíaco. De acuerdo a las últimas guías de la *Heart and Lung Transplantation Society* del 2013, el trasplante cardíaco es permisible en pacientes mayores de 60 años, siempre y cuando sean evaluados cuidadosamente en busca de otros factores de riesgo o patologías que no mejoren su sobrevivencia o calidad de vida.³

Como contraindicaciones absolutas están: cáncer metastásico, infecciones presentes o recurrentes que no hayan sido tratadas, enfermedad cardíaca seria u otra insuficiencia que no permitan al paciente tolerar el procedimiento quirúrgico, lupus eritematoso sistémico, sarcoidosis con involucro sistémico, VIH y pacientes que tengan falta de apego a los tratamientos.²

Selección del donador

Los criterios de selección de los donadores de órganos, en particular para corazón, se encuentran perfectamente especificados y son del conocimiento universal.² Sin embargo, y en particular en nuestro medio, no necesariamente se aplican en todo su contexto, de tal manera que los resultados en el sujeto receptor no han

sido los ideales en la fase inicial de los programas de trasplante.

En donador potencial y en particular en las primeras horas de establecido el diagnóstico de muerte cerebral, éste puede tener cambios en diferentes órganos y sistemas: endocrinológico, metabólico, del tono vasomotor, bioquímico, entre otros que pueden dar lugar a un deterioro de tejidos y en particular en los órganos considerados para la fase donación-trasplante.²

Por otro lado, desde el punto de vista de la técnica quirúrgica han ocurrido cambios como el implante de la víscera cardíaca a través de la intususcepción bicaval, técnica que es la más empleada actualmente y con mejores resultados (Figura 1) en pacientes que están en fase de espera, en esta área evidentemente se observan avances, como: la cardiomioplastia dinámica² y el uso de dispositivos de asistencia ventricular, en este aspecto surge la pregunta de si estos dispositivos sustituyen al trasplante cardíaco; la respuesta es contundente: no es posible, y así lo ha demostrado la experiencia en los que se demuestra que no se puede sustituir por largos periodos la función cardíaca.⁴

Pronóstico

Según datos del registro internacional *Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT) en su informe del 2014, la supervivencia al primer año post trasplante cardíaco es superior al 80% y la vida media del paciente trasplantado es superior a 10 años.⁴

Estos excelentes resultados, deben atribuirse en gran parte a una efectiva estrategia de inmunosupresión inicial, un adecuado protocolo de inmunosupresión de mantenimiento, adecuados métodos para la monitorización de rechazo agudo y finalmente estrategias efectivas para el tratamiento del rechazo.⁵

El éxito a largo plazo del trasplante cardíaco, se basa en la premisa de que el tratamiento inmunosupresor debe ser lo suficientemente intenso para permitir la supresión de la respuesta inmune; y evitar que la supresión sea tan intensa que se facilite el desarrollo de infecciones y cáncer.

Con los protocolos actuales de inmunosupresión, la presencia de

rechazo agudo moderado o severo ha perdido protagonismo clínico en trasplante cardíaco; sin embargo, el rechazo agudo y la infección asociada a una sobre inmunosupresión se mantiene como la mayor causa de morbi-mortalidad en el primer año postrasplante.

Conclusiones

Los programas son desarrollados para pacientes que puedan reintegrarse a la vida productiva en un lapso de seis meses.

Los pacientes seleccionados para trasplante cardíaco deberán ser sometidos a una rigurosa evaluación para determinar su estado de salud y la necesidad de un trasplante cardíaco. El propósito de la evaluación es asegurar que el corazón trasplantado es necesario y que el paciente es capaz de tolerar la cirugía y tener un adecuado apego al tratamiento y seguimiento.

Es entendido, que los donadores de órganos son limitados y que la cirugía es compleja y muy costosa por todo lo que implica, por lo que todos los pacientes deben de ser sometidos a una revisión multidisciplinaria. Son educados acerca de su periodo de espera, recuperación, cuidados a largo plazo y probables complicaciones. Deben de evaluarse con el paciente el tratamiento médico de sostén, los procedimientos quirúrgicos y diagnósticos tales como biopsia miocárdica periódica, niveles séricos de inmunosupresores y exámenes generales en busca de lesiones asociadas a los mismo como daño renal, hepático o indicios de carcinoma.

Los resultados han sido satisfactorios, obteniéndose una sobrevida actual de 80% a un año y del 70% a 5 años.⁴ La mayoría de los pacientes trasplantados retorna a sus actividades normales.

El paciente trasplantado regresa a la vida cotidiana al poco tiempo de la cirugía. Su mayor beneficio se refleja en enfermos jóvenes con una afección cardíaca no susceptible de tratamiento médico o quirúrgico convencional.²

El trasplante cardíaco es una posibilidad terapéutica actual en nuestro medio; sigue siendo necesario la presencia de un programa activo de trasplante cardíaco y el involucro del manejo multidisciplinario para

aumentar las tasas de sobrevida del injerto.

Referencias bibliográficas

1. Argüero R, Castaño R, Portilla E, Sanchez O, Molinar F. Primer caso de trasplante de corazón en México. *Rev Med IMSS* 1989; 27: 107
2. Jorge M. Catrip Torres. Protocolo de trasplante de corazón. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chavez. 2015
3. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, *et al.* Heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2012;125:e2-220.
4. Hertz MI. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation--Introduction to the 2012 annual reports: new leadership, same vision. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:1045-51
5. Initial Immunosuppression Non-Induction Guidelines for Heart Trasplant Patients. *Mayo Clinic*. Rochester Minnesota. 2015

Obesidad Infantil, resistencia a la insulina y el polimorfismo (CAG)_n del gen *ATXN2*

Guzmán-López Rufina, García-Cruz Diana, Magallanes-Ordoñez José de J., Siliceo-Murrieta José, Dávalos-Rodríguez Nory O, Ruiz-Mejía Rosalba, Madrigal-Ruiz Perla M., Cruz-Bastida Jareth M., Cruz-Bastida Jafet S., Duque-Bautista Horacio, Ramón-Canul Lorena, Castro-Juárez Carlos J., Ramírez-García Sergio A, miembros del *Grupo Multidisciplinario para el Estudio Integral de las Enfermedades Metabólicas e infecciosas en Población Mexicana*.

Autor para correspondencia

Dr. Sergio Alberto Ramirez Garcia Profesor Investigador Titular B, Instituto de Investigaciones sobre la Salud Pública, Universidad de la Sierra Sur, Nivel C del Sistema Nacional de Investigadores, CONACYT. Teléfono/Fax 01(376) 76 5-23-25. Calle Guillermo Rojas Mijangos S/N, Esq. Av. Universidad Col. Ciudad Universitaria, Miahuatlán de Porfirio Díaz, Oaxaca., México C.P. 70800.
Contacto al correo electrónico: sergio7genetica@hotmail.com

Palabras clave: Ataxina-2, obesidad, polimorfismo genético, resistencia a la insulina.
Keywords: Ataxin-2, genetic polymorphism, insuline resistance, obesity.



Obesidad infantil, resistencia a la insulina y el polimorfismo (CAG)_n del gen *ATXN2*

Guzmán-López R^a, García-Cruz D^b, Magallanes-Ordoñez JJ^c, Siliceo-Murrieta J^d, Dávalos-Rodríguez N^b, Ruiz-Mejía R^e, Madrigal-Ruiz PM^e, Cruz-Bastida JM^f, Cruz-Bastida JS^f, Duque-Bautista H^d, Ramón-Canul L^d, Castro-Juárez CJ^d, Ramírez-García SA^d, miembros del Grupo Multidisciplinario para el Estudio Integral de las Enfermedades Metabólicas e infecciosas en Población Mexicana

Resumen

Introducción

El gen *ATXN2* codifica para la proteína ataxina-2, la cual es una proteína implicada en la neurogénesis. En modelos murinos, su deficiencia en células hipotalámicas embrionarias se asocia con el desarrollo de obesidad, hígado graso y disminución de la expresión del receptor de insulina. En México no se ha estudiado esta asociación por lo que el objetivo del presente estudio fue analizar la existencia de una relación entre la distribución de alelos del VNTR (número variable de las repeticiones en tándem) (CAG)_n en el exón 1 de *ATXN2* y obesidad en pacientes pediátricos con resistencia a la insulina.

Material y Métodos

De marzo de 2010 a agosto de 2014 a través de la clínica de enfermedades crónico degenerativas de la Unidad de Investigación en Epidemiología del Sistema Municipal para el Desarrollo Integral de la Familia (DIF) en Chapala, Jalisco, y de la Fundación Mexicana de Enfermedades Genéticas y Medicina Genómica AC se analizaron 785 niños originarios y residentes de la ribera de Chapala, con ascendencia indígena en la región de cinco generaciones atrás. Se seleccionaron aquellos con índice HOMA mayor 2. Formándose dos grupos, uno conformado por 29 niños con obesidad grado II y el otro grupo formado por 56 probandos sin obesidad y sin sobrepeso. Se determinó el polimorfismo de *ATXN2* por PCR punto final y se analizó la asociación con el diagnóstico de obesidad.

Resultados

No se encontró asociación entre el VNTR de *ATXN2* y la obesidad infantil en nuestra población. Las frecuencias genotípicas y alélicas son similares a las reportadas en otras poblaciones. Se encontró como polimórfico el alelo de 11 repeticiones.

Discusión

En este estudio, el VNTR de *ATXN2* no demostró influencia en el desarrollo de obesidad infantil en habitantes y residentes de la Ribera de Chapala, Jalisco.

Palabras clave: *Ataxina-2, obesidad, polimorfismo genético, resistencia a la insulina.*

- a. Programa de Maestría en Salud Pública, Universidad de la Sierra Sur, Miahuatlán de Porfirio Díaz, Oaxaca, MX.
- b. Instituto de Genética Humana, Departamento de Biología Molecular y Genómica, Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara, Guadalajara, MX.
- c. Hospital Regional Dr. Valentín Gómez Fariás, ISSSTE, Guadalajara, MX.
- d. Instituto de Investigaciones sobre la Salud Pública, Universidad de la Sierra Sur, Miahuatlán de Porfirio Díaz, Oaxaca, MX.
- e. Laboratorio de Bioquímica, Departamento de Biología Molecular y Genómica, CUCS, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, MX.
- f. Laboratorio de Genética Forense, Licenciatura en Criminología y Criminalística, CLEU, Oaxaca de Juárez, MX.

Autor para correspondencia

Dr. Sergio Alberto Ramírez García
Profesor Investigador Titular B, Instituto de Investigaciones sobre la Salud Pública, Universidad de la Sierra Sur, Nivel C del Sistema Nacional de Investigadores, CONACYT. Telephone/Fax 01(376) 76 5-23-25. Calle Guillermo Rojas Mijangos S/N, Esq. Av. Universidad Col. Ciudad Universitaria, Miahuatlán de Porfirio Díaz, Oaxaca, México C.P. 70800.
Contacto al correo electrónico: sergio7genetica@hotmail.com

Childhood obesity, insulin resistance and the polymorphism (CAG)_n of the ATXN2 gene

Abstract

Introduction.

The ATXN2 gene codes for the protein ataxin-2, which is a protein involved in the neuritogenesis. In murine models, its deficiency in embryonic hypothalamic cells is associated with the development of obesity, fatty liver and decreased expression of the insulin receptor. In Mexican population there has not been a study analyzing this association so the objective of the present study was to analyze the existence of a relationship between the distribution of alleles of the VNTR (variable number of tandem repeats) (CAG)_n in exon 1 of ATXN2 and obesity in pediatric patients with insulin resistance.

Material and Methods.

From March 2010 to August 2014 through the clinic for chronic degenerative diseases of the Research Unit in Epidemiology of the Municipal System for the Integral Development of the Family (DIF) in Chapala, Jalisco, and the Mexican Foundation for Genetic Diseases and Genomic Medicine AC analyzed 785 native children and residents of the riverside of Chapala, with indigenous ancestry in the region of five generations ago. Those with index were selected HOMA mayor 2. Two groups are formed, one consisting of 29 children with obesity grade II and the other group formed by 56 probands without obesity and without overweight. The polymorphism of ATXN2 by PCR end-point and the association with the diagnosis of obesity was analyzed.

Results.

No association was found between ATXN2 VNTR and childhood obesity in our population. The Genotypic and allelic frequencies are similar to those reported in other populations. It was found as polymorphic the allele of 11 repetitions.

Discussion.

In this study, the ATXN2 VNTR showed no influence on the development of childhood obesity in inhabitants and residents of the Ribera de Chapala, Jalisco.

Key Words: Ataxin-2, genetic polymorphism, insuline resistance, obesity.

Introducción

El gen ATXN2 codifica para la proteína ataxina-2, la cual es una proteína implicada en la neuritogénesis, lleva a cabo su función al unirse al ARN e interactuar con el poli(A). Su localización es en los ribosomas del retículo endoplasmático rugoso y en modelos murinos, su deficiencia en células hipotalámicas embrionarias conduce a la disminución del gen ATXN2, *Insr*, y *Mc4r*, lo que se ha asociado con el desarrollo de obesidad, hígado graso y disminución de la expresión del receptor de insulina. En humanos, se ha reportado que la expansión anormal del número variable de repeticiones en tándem “microsatélites” (del inglés VNTR) (CAG)_n en el exón 1 de ATXN2 está relacionada con el desarrollo de ataxia espinocerebelosa (>33 repeticiones). Los alelos superiores a 22 repeticiones, así como el homocigoto C para el polimorfismo de un nucleótido (SNP) rs695872 que flanquea al VNTR, están asociados con obesidad severa análoga a las mutaciones en los genes *LEP*, *LEPR* y *MC4* en población del Reino Unido. También la expansión de alelos largos dentro del rango normal, se ha asociado a Diabetes. Considerando estas premisas, el objetivo del presente estudio fue analizar la existencia de una relación entre la distribución de alelos del VNTR (CAG)_n en el exón 1 de ATXN2 y obesidad en pacientes pediátricos con resistencia a la insulina.

Material y métodos

Pacientes

De marzo de 2010 a agosto de 2014 a través de la clínica de enfermedades crónicas degenerativas de la Unidad de Investigación en Epidemiología del Sistema Municipal para el Desarrollo Integral de la Familia (DIF)-Chapala, y de la Fundación Mexicana de Enfermedades Genéticas y Medicina Genómica AC se analizaron 785 niños originarios y residentes de la ribera de Chapala, con ancestros indígenas en la región de cinco generaciones atrás. Se seleccionaron aquellos con índice HOMA mayor 2. Formándose dos grupos, uno conformado por 29 niños con obesidad grado II y el otro grupo formado por 56 probandos sin obesidad y sin sobrepeso. La edad promedio osciló entre 8 y 11 años, todos del sexo masculinos. La obesidad se definió de acuerdo con los criterios de la OMS-2004, mediante el índice de masa corporal.⁵

Análisis bioquímico

Las muestras de sangre fueron tomadas en ayuno de 8 horas. Los niveles de glucosa, fue determinada mediante el kit calorimétrico de Human Co™ Glucosa oxidasa, por espectrofotometría con el equipo Beckman Coulter DU730™. La insulina sérica se determinó por RIA por Laboratorios TOLSA™. Los índices de resistencia a la insulina fueron determinados mediante las siguientes fórmulas: HOMA-IR= (insulina en ayuno (μU/ml)* glucosa en ayuno (mmol/l))/22.5. El índice QUICKI= 1/[log insulina plasmática (uU/ml) + log glucosa plasmática en ayuno (mg/dl)].⁶

Amplificación por PCR-punto final de la expansión CAG del gen *ATXN2* y electroforesis

A todos los participantes se les extrajeron 5mL de sangre periférica por punción venosa en tubos BD Vacutainer para extraer ADN genómico mediante el método de Miller modificado y realizar la cuantificación de insulina sérica. Al tomar las muestras inmediatamente se centrifugaron a 3500 rpm, se extrajo el plasma y fue almacenado en congelación a menos 70 grados hasta el momento en que se procesaron.

Se utilizaron los iniciadores:

5'-GGGCCCTCACCATGTCG-3',

5'-CGGGCTTGCGGACATTGG-3',

Estos son sintetizados, diseñados y han sido probados por la compañía Sigma Aldrich™, previamente diseñados y probados. El Programa de Amplificación fue el siguiente; 1.-96°C 3 min, 2.-96°C 60 segundos, 3.-59°C 30 segundos, 4.-72°C 1 min, 5.-28 veces del ciclo 2 al 4.⁷ El producto de PCR se mezcló con formamida desionizada y se desnaturizó en baño María durante 10 minutos, posteriormente se colocó en hielo frapé durante 3 minutos para su corrimiento electroforético. Las condiciones de amplificación fueron las descritas por Magaña y colaboradores.⁷ Los productos amplificados fueron sometidos a electroforesis en geles de poliacrilamida al 8% (19:1) 180V durante 2 horas. Posteriormente, los geles fueron teñidos con nitrato de plata (Figura 1). La identificación de las repeticiones se realizó con base en la clasificación de los productos de PCR, 106 pb corresponde al alelo de 14 repeticiones, 22 repeticiones, 130 pb corresponde al alelo de mayor frecuencia y 154 para el alelo de 30 repeticiones (Tabla 1).⁸ Las reacciones de PCR y electroforesis fueron realizadas e interpretadas por triple ciego.

Análisis estadístico

Se utilizó la Ji-cuadrada de Pearson (χ^2), para analizar si era significativa la distribución de alelos y genotipos en los pacientes pediátricos obesos, para ello se consideraron valores de $p < 0.05$ como significativos.

Aspectos éticos

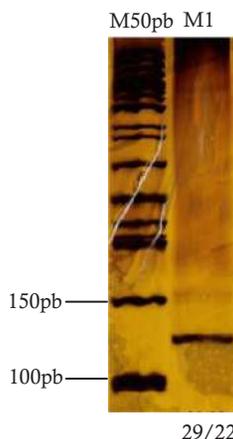


Figura 1. Electroforesis en poliacrilamida al 8% PCR del VNTR de *ATXN2*. Se muestra la amplificación del alelo de 22 repeticiones y el de 29. M1=muestra 1. M50pb. Marcador de 50 pares de bases, Gold Biotechnology D100-1000.

La presente investigación se realizó basada en la declaración de Helsinki revisada en el 2008 así como en la Ley General de Salud en México. El trabajo fue aprobado por las comisiones institucionales de Investigación y Bioética del Sistema Municipal para el Desarrollo Integral de la Familia (DIF)-Chapala con fecha de autorización del 12 de marzo del 2010. Se obtuvo el consentimiento informado de los padres y/o tutores de los adolescentes incluidos, en el que autorizaron que a sus hijos o tutorados aportaran una muestra de sangre para la evaluación bioquímica y molecular. También autorizaron la publicación de los resultados clínicos, bioquímicos y moleculares con fines académicos y/o científicos, guardando el anonimato de los datos personales y legales.

Resultados

En la población total analizada el genotipo más frecuentemente encontrado fue el homocigoto para 22 repeticiones con un 88.23% y el heterocigoto 22/25 con 3.52%, el resto de genotipos encontrados se aprecia en la tabla 1. En cuanto a los alelos, el más frecuente es el de 22 repetidos con 94.11%, le siguió en frecuencia el alelo de 25 repeticiones con 1.74% y el alelo de 11 repetidos con 1.17, los demás alelos son variantes raras en la población analizada (Tabla 2).

Por otra parte el genotipo más frecuente en el grupo de pacientes con obesidad y sanos es el homocigoto de 22 repetidos. Mientras que el alelo más común es el de 22 repetidos y le sigue el de 25 repeticiones. No se encontró asociación significativa con obesidad a nivel genotipo ($\chi^2=1.27$, $p=0.2594$) o alelos (Figura 2).

Tabla 1. Identificación de los repetidos CAG mediante escala de pares de bases del VNTR de *ATXN2*

pb observadas	Número de Repetidos CAG	pb observadas	Número de Repetidos CAG
106	14	139	25
109	15	142	26
112	16	145	27
115	17	148	28
118	18	151	29
121	19	154	30
124	20	157	31
127	21	160	32
130	22	163	33
133	23	166	34
136	24	169	35

Tabla 2. Frecuencia de alelos y genotipos en la población analizada

Genotipos	N	Frecuencia (%)	Alelos	N	Frecuencia (%)
22/22	75	88.2353	11	2	1.1765
11/22	2	2.3530	15	1	0.5882
15/22	1	1.1765	18	1	0.5882
18/22	1	1.1765	20	1	0.5882
20/22	1	1.1765	22	160	94.1176
22/23	1	1.1765	23	1	0.5882
22/25	3	3.5294	25	3	1.7647
22/29	1	1.1765	29	1	0.5882
Total	85	100	Total	170	100

Discusión

Este estudio es el primero que revela que el VNTR2 de *ATXN2* no contribuye a la predisposición de obesidad infantil asociada con resistencia a la insulina. Las frecuencias alélicas y genotípicas son muy similares a las reportadas en población del centro de México y occidente, siendo el repetido de 22 el más frecuente, seguido del de 25 repetidos.^{7,8} Esto sugiere que el *locus* tiene una tasa de mutación baja y que es una región altamente conservada, como ya se ha descrito previamente.⁷ Sin embargo a diferencia de lo que ya se ha reportado en población mexicana, se encontró como polimórfico el alelo de 11 repeticiones, con lo cual se concluye que el polimorfismo CAG es un VNTR, ya que por lo menos tiene dos alelos con una frecuencia superior al 1%.

Este es el primer estudio sobre la diversidad genética de la región de la Ribera de Chapala en Jalisco, México. La relevancia de esto, radica en que los nativos de esta región tuvieron su origen genético a partir de la mezcla del grupo nahuatl migrante del legendario Aztlán, en los purépechas tarascos y huicholes durante el siglo XII. A partir de la conquista, esta mezcla ha continuado mezclándose con españoles, pero también con migrantes extranjeros desde finales del siglo XIX (ingleses, noruegos); a partir del 2003 en su mayor parte blancos no hispanos (norteamericanos), caucásicos canadienses y con una menor proporción con caucásicos europeos (italianos e irlandeses) y latinos de América del Sur (argentinos). También se ha mezclado a partir de 1995 a la fecha con grupos étnicos migrantes del Estado de Oaxaca; mixtecos, zapotecas y triqui, por cuestiones laborales.⁸⁻¹¹

En el presente estudio se incluyeron nativos con ancestros originarios de la Ribera independiente de su mezcla genética

Referencias bibliográficas

1. Lastres-Becker I, Brodessa S, Lütjohann D, Azizov M, Buchmann J, Hintermann E, et al. Insulin receptor and lipid metabolism pathology in ataxin-2 knock-out mice. *Hum Mol Genet* 2008

15;17(10):1465-81.

2.-Ma L, Hanson RL, Traurig MT, Muller YL, Kaur BP, Perez JM, et al. Evaluation of A2BP1 as an obesity gene. *Diabetes* 2010;59(11):2837-45.

3.-Figueroa KP, Farooqi S, Harrup K, Frank J,

O'Rahilly S, Pulst SM. Genetic variance in the spinocerebellar ataxia type 2 (*ATXN2*) gene in children with severe early onset obesity. *PLoS One* 2009; 4(12):e8280.

4.-Auburger G, Gispert S, Lahut S, Omür O, Damrath

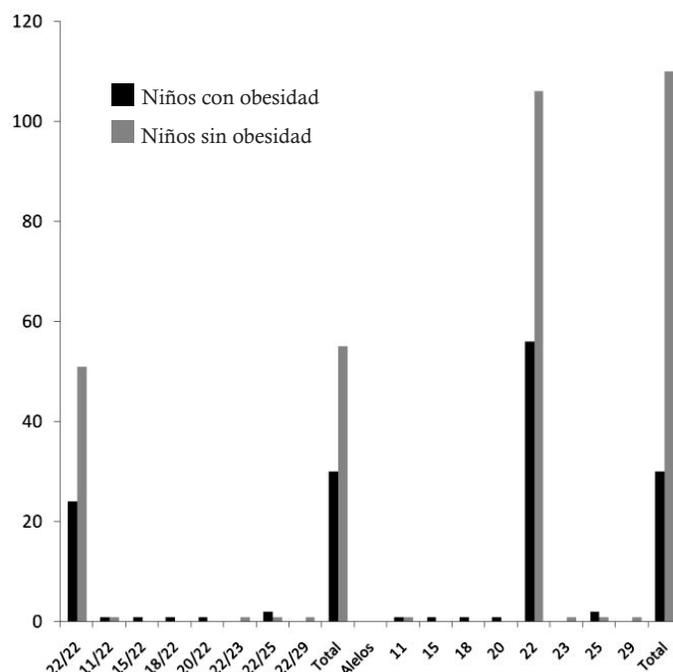


Figura 2. Genotipos y alelos del VNTR2 de *ATXN2* en población pediátrica de la Ribera de Chapala.

(la cual no fue objetivo estimar del presente estudio), por lo cual las frecuencias de alelos y genotipos del polimorfismo estudiado son una contribución sustancial a la epidemiología y antropología genética de la población mexicana.

En población inglesa el VNTR2 de *ATXN2* se ha encontrado como responsable de obesidad.³ En la población analizada de la Ribera de Chapala no, probablemente se explica ya que es una población seleccionada, pero se debe seguir explorando en la población mexicana y en otras poblaciones latinas, ya que cada población tiene su composición genética diferente, por lo cual los resultados tienen que ser replicados en otros estudios de genes candidato.¹²

Conclusiones

El VNTR2 de *ATXN2* no contribuye a la predisposición de obesidad con resistencia a la insulina en la población infantil analizada de la Ribera de Chapala. Además se encontró que en esta población de nativos el alelo de 11 repetidos es polimórfico. Estos hallazgos no han sido descritos previamente siendo una contribución importante a la diversidad genética de la población mexicana.

Declaración de intereses y agradecimientos

Los autores del presente trabajo declaramos que no existe conflicto de intereses. Se agradece por su financiamiento a PROMEP-SEP Convocatoria 2013 para el fortalecimiento de cuerpos académicos, laboratorios TOLSA y la Fundación Mexicana de Enfermedades Genéticas y Medicina Genómica AC.

- E, Heck M, *et al.* 12q24 locus association with type 1 diabetes: SH2B3 or ATXN2? *World J Diabetes.* 2014;5(3):316-27.
- 5.-WHO Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet* 2004;363:157-63.
 - 6.-Patarrão RS, Wayne LW, Macedo MP. Assessment of methods and indexes of insulin sensitivity. *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab* 2014;9(1):65-73.
 - 7.-Magaña JJ, Vergara MD, Sierra-Martínez M, García-Jiménez E, Rodríguez-Antonio F, Gómez MR, *et al.* Análisis molecular de los repetidos CAG en pacientes mexicanos con ataxia espinocerebelosa tipo 2. *Gac Med Mex* 2008;144(5).
 - 8.-Flores-Alvarado LJ, Dávalos-Rodríguez N, García-Cruz D, Madrigal-Ruiz P, Ruiz-Mejía R, Aguilar Aldrete, *et al.* El polimorfismo (CAG)_n del gen ATXN2, nuevo marcador de susceptibilidad para diabetes mellitus tipo 2. *Rev Panam Salud Publica.* 2016. En prensa.
 - 9.-Covarrubias F, Cruz M, Ojeda A. El paisaje prehispánico de la ciénaga de Chapala. *Tecsisotecatl* 2008; 1(4):1-15.
 - 10.-Huerta Barrios J. *Plan de desarrollo municipal 2012-2030.* Chapala, Jalisco, México. 2012. Gobierno Municipal de Chapala.
 - 11.-Chavez E, Cobo S. *Extranjeros residentes en México.* México, DF. 2012. Secretaría de Gobernación México.
 - 12.-Martínez Cortés G, Salazar FJ, Fernández LG, Rubi R, Rodríguez C, Velarde JR, *et al.* Admixture and population structure in mexican-mestizos based on paternal lineages. *J Hum Genet* 2012;57(9):568-74.

Genotipificación de Papilomavirus Humano en cavidad oral de personal médico

Navarro-Meza María Cristina, González-Baltazar Raquel, Muñoz-Lozano Ricardo, Alcantar-Flores Fernanda, Carmona-Navarro David Enrique.

Autor para correspondencia

DCST. María Cristina Navarro Meza. Hospital Regional Dr. Valentín Gómez Farías, ISSSTE, México. Av. Soledad Orozco 203, Col el Capullo. CP 45030. Zapopan, Jalisco, Teléfono + (52) 33 38360650. Ext 445 Fax + (52) 333 826 7010

Contacto al correo electrónico: jefaturainvestigacion@hotmail.com

Palabras clave: cavidad oral, genotipos, personal médico, virus del papiloma humano
Keywords: oral cavity, viral typification, health care providers, human papillomavirus



Genotipificación de Papilomavirus Humano en cavidad oral de personal médico

Navarro-Meza María C^a, González-Baltazar R^a, Muñoz-Lozano R^c, Alcantar-Flores F^c, Carmona-Navarro DE^b.

Resumen

Introducción

Los genotipos de virus del papilomavirus humano (VPH) que infectan las áreas genitales pueden infectar la boca y esta entidad se conoce como “VPH oral”. Los métodos de contagio descritos son la vía sexual, el contacto con líquidos o material quirúrgico contaminados, la exposición a humo de vaporizaciones de lesiones condilomatosas y la inmunosupresión. El personal médico tiene un riesgo implícito en su práctica diaria, por lo que el objetivo del presente estudio fue diagnosticar e identificar los genotipos de papilomavirus humano en la cavidad oral de personal médico.

Material y Métodos

Se realizó un estudio transversal, un muestreo aleatorio simple por reemplazo a 176 médicos de diferentes especialidades, se tomaron datos personales, edad, área laboral, tabaquismo, alcohol, prácticas sexuales y se realizó revisión de la cavidad oral y biopsia para genotipificación del VPH, mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

Resultados

Fueron valorados 176 médicos, identificando cambios en la mucosa oral (áreas acetoblancas) en un 15.9% (n=28). Los sitios anatómicos afectados fueron: la lengua en un 14.7% (n=26), úvula en un 0.5% (n=1) y el trigono 0.5% (n=1). Posteriormente se realizó una biopsia, bajo inspección visual con ácido acético positiva, encontrando procesos inflamatorios en el 11.93% (n=21), hiperplasia en el 2.27% (n=4) y en el 1.7% (n=3) cambios histopatológicos compatibles con infección por VPH. La genotipificación por PCR de las lesiones fueron positivas para el VPH6.

Discusión

Las infecciones orales por VPH en la población estudiada es alta, teniendo un riesgo multifactorial.

Palabras clave: *cavidad oral, genotipos, personal médico, virus del papiloma humano.*

a. Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado (ISSSTE), Universidad de Guadalajara, México.

b. Instituto de Investigación en Salud Ocupacional, Departamento de Salud Pública, Universidad de Guadalajara, México.

c. Hospital Civil de Guadalajara, México.

Autor para correspondencia

DCST. María Cristina Navarro Meza. Hospital Regional Dr. Valentín Gómez Farías, ISSSTE, México. Av. Soledad Orozco 203, Col el Capullo. CP 45030. Zapopan, Jalisco, Teléfono + (52) 33 38360650. Ext 445 Fax + (52) 333 826 7010 Contacto al correo electrónico: jefaturainvestigacion@hotmail.com

Genotyping of Human Papillomavirus in the oral cavity of health care providers

Abstract

Introduction.

Genotypes of human papillomavirus (HPV) viruses that infect the genital areas can infect the mouth and this entity is known as "oral HPV". The contagious methods described are the sexual route, the contact with contaminated liquids or surgical material, the exposure to vaporization smoke of condylomatous lesions and the immunosuppression. The medical staff has an implicit risk in their daily practice, so the objective of the present study was to diagnose and identify human papillomavirus genotypes in the oral cavity of medical personnel.

Material and Methods.

This is a cross-sectional study employing aleatory sampling using substitution with a total amount of 176 physicians from various specialties. Personal data, age, sex, working area, smoking, alcohol consumption and sexual habits were recorded along with an oral cavity inspection and biopsy. HPV genotyping was done to every biopsy using polymerase chain reaction (PCR).

Results.

176 members of the medical staff were evaluated, identifying oral muca changes (acetowhite) in 15.9% (n=28). Identified anatomic sites were: tongue in 14.7% (n=26), uvula 0.5% (n=28) and trigone 0.5% (n=1). Afterwards, patients underwent biopsy with visual inspection of acetowhite positive areas. Inflammation was found in 11.93% (n=21), hyperplasia in 2.27% (n=4) and histopathologic changes compatible with HPV infection in 1.7% (n=3). PCR genotyping of the lesions was positive for HPV-6.

Discussion.

HPV oral infections in the population studied is high and with multifactor risks.

Key Words: oral cavity, genotypes, medical staff, human papillomavirus.

Introducción

La incidencia de infección por el virus del papiloma humano en cavidad oral es de 0.1% de la población mundial, considerándose un grave problema, que afecta a muchos países del mundo.¹

El virus del papiloma que infecta a los seres humanos se llama virus del papiloma humano o VPH. Por lo general, el VPH causa proliferaciones epiteliales en las superficies cutáneas y mucosas. Se apunta que las infecciones orales por algunos tipos de VPH se transmiten durante la realización de sexo oral, por lo que la conducta sexual, el número de parejas, la edad temprana de inicio de la actividad sexual, hacen sopechandar que el virus que infecta el área genital puede también infectar la cavidad oral.¹ Otra teoría de infección de este virus, es la autoinoculación, por el contacto con mucosas, manejo de líquidos y fluidos orgánicos potencialmente infecciosos o bien el humo inhalado de vaporizaciones láser de lesiones condilomatosas, la esterilización inadecuada de instrumentos médicos quirúrgicos, durante la exploración endoscópica y bucales; aunado a esto el consumo de alcohol y tabaco o ambos, son factores de riesgo para la población médica.^{2,3}

La Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés) en 2012, informa que existe una asociación importante de VPH 16 y cáncer oral.^{4,5} En la cavidad oral, se han identificado 24 tipos de HPV asociado con lesiones benignas, 1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 11, 13, 16, 18, 30, 31,

32, 33, 35, 45, 52, 55, 57, 59, 69, 72 y 73, y 12 tipos con lesiones malignas, 2, 3, 6, 11, 13, 16, 18, 31, 33, 35, 52 y 57.^{6,7}

De las infecciones por VPH un 99%, están relacionadas con los genotipos 16, 18, 31 y 33 de alto riesgo, siendo el VPH 16 el subtipo más común.⁸ Histopatológicamente las lesiones papilomatosas se caracterizan por la presencia de una proliferación de epitelio escamoso estratificado queratinizado, siendo lesiones con apariencia clínica blanquecina que se tiñen con ácido acético por su alto contenido de coilocitos. Las lesiones asociadas al VPH pueden aparecer como una lesión exofítica tipo fresa, frecuentemente en la base de la lengua o en el área de las amígdalas.^{8,9}

La presencia del VPH en la cavidad oral, ha sido clasificada en dos grandes grupos: lesiones benignas y lesiones premalignas y/o malignas. Entre las lesiones bucales benignas se incluyen: el virus del papiloma bucal (VPB), la verruga vulgar bucal (VPB), el condiloma acuminado bucal (CAB) y la hiperplasia epitelial focal. Las lesiones premalignas incluyen la leucoplasia y malignas el carcinoma espinocelular.¹⁰

El diagnóstico de VPH en cavidad oral, se basa en el examen clínico y utilizando como auxiliar en el diagnóstico de estas lesiones, las técnicas de biología molecular, que se utilizan para la tipificación de VPH, como la reacción en cadena de la polimerasa.¹⁰⁻¹³

El 7% de la población entre las edades de 30 y 69 años están

infectados por el VPH en cualquier momento dado dentro de la mucosa oral, los sitios de localización son: lengua, paladar blando, úvula, frenillo y bermellón. Clínicamente presentan un aspecto parecido a la coliflor, una superficie digitiforme, con crecimiento exofítico y base sésil. Por lo general son lesiones solitarias, indoloras, de un tamaño aproximado de 1 cm de diámetro y de crecimiento lento, estas lesiones son ocasionadas principalmente por los subtipos de VPH 6 y 11, sin embargo, sólo alrededor del 1% de esas infecciones se asocia con los tipos cancerígenos de alto riesgo del virus. Hasta la fecha se han identificado pocos factores de riesgo de infección por VPH, incluyendo la edad, el sexo, el comportamiento sexual, alcohol, tabaco y jornada laboral. También se ha informado que el tabaquismo y la inmunosupresión desempeñan un papel en la infección por VPH.¹⁴⁻¹⁸

Los médicos de las diferentes especialidades llevan implícito un riesgo en su práctica diaria al manejar fluidos biológicos, potencialmente infecciosos, que representan un riesgo para la salud del trabajador. Es importante concientizar al personal médico de las diferentes especialidades que se encuentra ante un posible riesgo biológico asociado al manejo de mucosas y que en el momento actual, se tiene un desconocimiento total del virus en su vía de transmisión no sexual, así como su asociación a procesos oncológicos en cavidad oral. En base de lo que hasta aquí se presenta, se hace evidente la necesidad de realizar la presente investigación.

Material y métodos

Estudio transversal, descriptivo. El universo de trabajo estuvo conformado por 176 médicos adscritos de diferentes especialidades de un Hospital de tercer nivel en Zapopan Jalisco México en el periodo comprendido de mayo a diciembre de 2016. El cálculo de tamaño de la muestra se realizó por muestreo aleatorio simple con remplazo en el cual se asignó un número a cada individuo de la población, dentro de una urna se introdujeron los números y nombres de los trabajadores de estudio por especialidades médicas y se eligieron tantos sujetos como fuera necesario para completar el tamaño de muestra requerida. Cuando el sujeto participante que fue seleccionado, no deseó participar en el estudio, se completó con otro del mismo servicio, para conformar la población seleccionada, hasta que se extrajeron todos los sujetos de la población que conformo la muestra. A los médicos seleccionados, se les aplicó el cuestionario que consta de datos socio laborales, edad, sexo, hábitos tabáquicos y practicas sexuales y como requisito, se le informo que debían acudir en ayuno y sin cepillarse los dientes ni haberse realizado enjuague bucal. Se hizo una inspección de la cavidad oral y se efectuó con magnificación con lupa.

Se les pidió que realizaran enjuague con solución de ácido acético al 5% en la cavidad oral, durante 3 minutos, lo cual permitió resaltar las áreas contaminadas por el VPH y con magnificación del equipo de colposcopia marca Olympus modelo OCS-3, posteriormente se les aplicó tópicamente gel de benzocaína para anestesia del área, lo que permitió realizar la biopsia por sacabocado del tejido acetoblanco. El tejido

obtenido fue enviado a histopatología en tubo con formol para procesamiento de la muestra y tipificación viral por PCR, en la Unidad de Medicina Genómica de nuestra Institución para su estudio. La información recogida fue mantenida en la más estricta confidencialidad y se proporcionó el teléfono y nombre de la investigadora para contestar sus dudas y preguntas.

Resultados

Participaron en el estudio 176 médicos, cubriendo con ello un 104% de la muestra calculada; correspondiendo 58.5% (n=103) al sexo masculino y 41.5% (n=73) al femenino, cuya edad osciló entre 22 y 66 años de edad, con un promedio de 43 años y una moda de 47 años.

Para su estudio fueron divididos en área quirúrgicas 53% (n=93), médicas 35% (n=61) y pediátricas 12% (n=22). El análisis de los hábitos personales en los trabajadores en relación a toxicomanías, mostró que el alcoholismo fue manifestado como hábito en el 39% (n=70) del total de los trabajadores, siendo de mayor predominio en el área quirúrgica 21% (n=38). En cuanto al tabaquismo, el hábito fue referido como presente en el 26% (n=46) de los trabajadores, siendo de mayor frecuencia también en el área quirúrgica 15% (n=26).

Al total de los trabajadores encuestados se les preguntó el tipo de prácticas sexuales a las que el 80% (n=140) practica sexo oral y el 20% (n=36) refirieron no practicarlo; además se investigó infección por el VPH mediante inspección de la cavidad oral; encontrando zonas macroscópicamente sospechosas de infección mediante la técnica de tinción con ácido acético en 15.9% (n=28) de los trabajadores de las diversas áreas. El 84% de los trabajadores (n=148) fueron negativos tanto por inspección como por tinción con ácido acético.

De los 28 trabajadores con zonas sospechosas de infección los del área de trabajo que presentó la mayor cantidad de tejido acetoblanco fue el área quirúrgica con el 64.28% (n=18), seguida del área médica con el 28.57% (n=8) y la pediátrica con solo el 7.14% (n=2) (p=0.35) (Figura 1).

A los 28 trabajadores con lesiones sospechosas se les realizó biopsia para estudio histopatológico de los cuales los sitios anatómicos con lesiones sospechosas se presentaron en el siguiente orden; lengua 93% (n=26), 3.5% (n=1) úvula y 3.5%

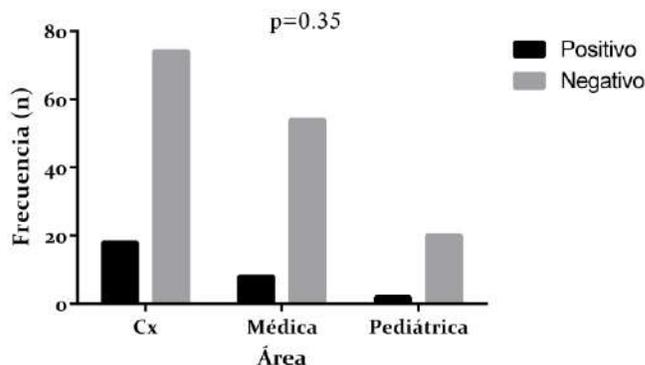


Figura 1. Frecuencia de tinción con ácido-acético positiva y su relación con el área laboral

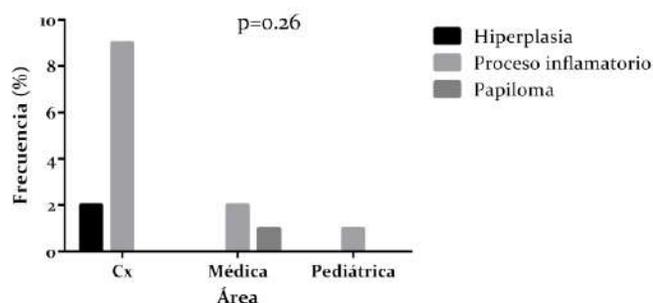


Figura 2. Análisis histopatológico de las lesiones de los trabajadores

(n=1) en trigono. (Ver figura 1). En el análisis histopatológico de las lesiones biopsiadas, se encontraron procesos inflamatorios en el 75% (n=21), hiperplasia en el 14.28% (n=4) y solo en el 10.72% (n=3) de los casos se encontraron cambios histopatológicos compatibles con infección por VPH 6. Los 3 trabajadores en los que se encontró infección por VPH, 2 fueron masculinos y solo un femenino, siendo su estado civil casados, con una edad promedio de 40 años. Todos los afectados negaron toxicomanías y sexo oral. Los 3 (1.7%) trabajadores laboraban en el área médica y pertenecen 2 al servicio de urgencias adultos y 1 al servicio de neumología. Se utilizó la prueba estadística de Kendall's Tau b, con una $p=0.26$ (Figura 2 y 3).

En las biopsias en las que se reportó VPH en el histopatológico fueron reportadas como resacas en su totalidad, analizándose el tipo específico mediante PCR, en las 3 muestras analizadas se reportó como virus del papiloma número 6, correspondiente a bajo grado de malignidad.

Discusión

En este estudio se encontró que la población afectada se encuentra predominante en la cuarta década de la vida (43 años), se identificaron que no existieron factores de riesgo en la población como: hábito tabáquico y alcohol, para presentar VPH oral, lo cual coincide con lo reportado por Golusinski en 2017, el cual menciona que son pocos factores de riesgo por de infección VPH, incluyendo la edad, el sexo y el tipo de prácticas sexuales; pero menciona, que la inmunosupresión desempeñan un papel en la infección por VPH de cavidad oral.

Respecto a la jornada laboral de mayor predominio fue la del turno matutino 50% (n=89), ya que dicha jornada tiene el mayor número de trabajadores en esta institución. Anaya Flores en 2009, en un estudio de nivel de conocimientos de los trabajadores de la salud sobre infecciones nosocomiales, reporta dentro de su jornada laboral población similar para el turno matutino (74.8%) 225 trabajadores.

Referencias bibliográficas

- Cháirez-Atienzo P, Vega-Memije ME, Zambrano-Galván G, García-Calderón AG, Maya-García IA, Cuevas-González JC. Presencia del Virus Papiloma Humano en la Cavidad Oral: Revisión y Actualización de la Literatura. *International journal of odontostomatology*, 2015;9(2):233-238.
- Golusinski P. Risk Factors for Oral Infection with Human Papillomavirus. *Cancer Res*. 2017;206:73-85.

- Estrada-Pereira GA, Márquez-Filiu M, González-Heredia E. Infección por papilomavirus humano en pacientes con liquen plano bucal. *MEDISAN*. 2013;17(5):784-791.
- Dayyani F, Etzel CJ, Liu M, Ho CH, Lippman SM, Tsao AS. Meta-analysis of the impact of human papillomavirus (HPV) on cancer risk and overall survival in head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC). *Head Neck Oncol*. 2010;2:15.
- IARC Working Group on the Evaluation of

Carcinogenic Risks to Humans. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: IARC monographs, volume 100B. A review of human carcinogens. B. Biological agents. *Lyon: International Agency for Research on Cancer*; 2012;280-278.

- Bouda M, Gorgoulis VG, Kastinakis NG, Giannoudis A, Tsoli E, Danassi-Afentaki D, et al. "High risk" HPV types are frequently detected in potentially malignant and malignant oral lesions, but

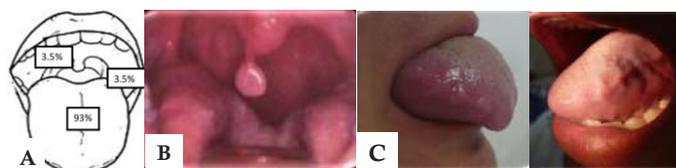


Figura 3. Sitios de lesiones sospechosas de VPH
A) Lengua 93% (n=26), 3.5% (n=1) úvula y 3.5% (n=1) en trigono.; B) Lesión en úvula (papiloma); C) Lesiones en cara lateral de lengua

La lesión más frecuente en cavidad bucal fue el procesos inflamatorios en el 11.93% (n=21), seguida de hiperplasia con un 2.27% (n=4) y solo en el 1.7% (n=3) se encontraron cambios histopatológicos compatibles con infección por VPH. Jiménez en el 2000 aporta datos diferentes, en el que observó que la lesión más frecuente en cavidad bucal fue el papiloma bucal 67.5% (n=27), seguida de verruga vulgar 10% (n=4); el 2.5% (n=1) condiloma acuminado y la hiperplasia focal 20% (n=8). Se desprende un hallazgo importante que indica la necesidad, de analizar las lesiones histopatológicas de los trabajadores de la salud.

Respecto a la localización de las lesiones biopsiadas se reportaron como sitios la lengua 14.7% (n=26), 0.5% (n=1) úvula y 0.5% (n=1) en trigono. Jiménez en 2000 reportó lesiones en mucosa labial 30% (n=12), cara dorsal de lengua 22.5% (n=9).¹¹

Estos hallazgos confirman que al analizar los sitios biopsiados; es fundamental observar las diferencias en su localización, que indica la necesidad de analizar el virus del papiloma y sus sitios de predilección.

Con respecto a la tipificación del VPH por (PCR) se obtuvo que de las lesiones biopsiadas, fueron de bajo riesgo oncogénico correspondiendo a virus del papiloma 6, Limongi y Jiménez 2006, reporta prevalencia de VPH de bajo riesgo en cavidad oral; siendo muy similares a los de nuestra población.

Conclusión

Las infecciones orales por VPH en la población estudiada es alta, teniendo un riesgo multifactorial. Este estudio, no permite establecer relación entre hábitos y presencia de VPH, por lo que se propone, un programa de vigilancia epidemiológica para el personal de salud, que permitan identificar cualquier lesión en cavidad oral y la utilización de métodos moleculares de alta sensibilidad.

Agradecimiento: Los autores del presente documento queremos agradecer al Dr. Eduardo Orozco Chávez, por la revisión crítica del texto y comentarios técnicos a este artículo.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés en la publicación de este artículo.

- not in normal oral mucosa. *Mod Pathol.* 2000;13:644–653.
7. Kojima A, Maeda H, Sugita Y, Tanaka S, Kameyama Y. Human papillomavirus type 38 infection in oral squamous cell carcinomas. *Oral Oncol.* 2002;38:591–596.
 8. Kim KS, Park SA, Ko KN, Yi S, Cho YJ. Current status of human papillomavirus vaccines. *Clin Exp Vaccine Res.* 2014;3:168–175.
 9. Fakhry C, Westra WH, Li S, Cmelak A, Ridge JA, Pinto H, et al. Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100:261–269.
 10. L.M. Myriam, M. Marcelo, A.M. Luis. Valoración diagnóstica de técnicas moleculares para detección de infección bucal por virus del papiloma humano. *Enf Inf Microbiol.* 2012;32(1):25–30.
 11. Jimenez C., Correnti M, Salma N, Cavazza M, Perrone M. Detección del virus papiloma humano en entidades clínicas benignas de la cavidad bucal, mediante la reacción en cadena de la polimerasa e hibridación molecular. *Acta Odontológica Venezolana.* 2001;39(2):10–15.
 12. Gonzalez-Losa MR, Barrera ES, Herrera-Pech V, Conde-Ferrández L, Puerto-Solis M, Ayora-Talavera G. (2015). Epidemiology of oral HPV in the oral mucosa in women without signs of oral disease from Yucatan, Mexico. *Brazilian Journal of Microbiology.* 2015;46(1):301-306.
 13. Agrawal GP, Joshi PS, Agrawal A. Role of HPV-16 in pathogenesis of oral epithelial dysplasia and oral squamous cell carcinoma and correlation of p16ink4a expression in HPV-16 positive cases: An immunohistochemical study. *I. S. R. N. Pathol.* 2013;(2013):1-8.
 14. Álvarez Aldana A, Sepúlveda Arias JC, Siller López F. Carcinogénesis inducida por el virus del papiloma humano. *Investig. Andin.* 2012;14(24):438-56.
 15. Badaracco G, Venuti A, Di Lonardo A, Scambia G, Mozetti S, Benedetti Pacini P, Mansuco S, Marcante ML. Concurrent HPV infection in oral and genital mucosa. *J Oral Pathol Med.* 1998;27:130-134
 16. Anaya Flores y cols. Nivel de conocimiento de los trabajadores de la salud sobre infecciones nosocomiales y su prevención. *Enf Inf Microbiol.* 2009;29(1):20-28.
 17. Limongi L, Pérez C, Jiménez C. Prevalencia de la infección por virus papiloma humano en la cavidad bucal en pacientes pediátricos. *Acta Odontol Venez.* 2006;44:277-83.
 18. Ha PK, Califano JA. The role of human papillomavirus in oral carcinogenesis. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine.* 2004;15(4):188–196.
 19. Greer RO, Schroeder KL, Crosby L. Morphologic and immunohistochemical evidence of human papillomavirus capsid antigen in smokeless tobacco keratoses from juveniles and adults. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 1988;46(11):919–929.

Calidad de vida en pacientes con hipertensión arterial

Serrano-Garzón Esther, Michel-Olague Margarita Belén, Frías-Mora Rigoberto, Álvarez-Gutiérrez Ofelia Anaíd, Frías-Serrano Rigoberto Gibran.

Autor para correspondencia

Dra. Ofelia Anaíd Álvarez-Gutiérrez. Coordinación Clínica de Educación e Investigación en Salud. Unidad de Medicina Familiar No. 48, Instituto Mexicano del Seguro Social. Guadalajara, México.
Contacto al correo electrónico: ofe_ana7@hotmail.com

Palabras clave: Calidad de vida, Enfermedades Crónico-degenerativas, Hipertensión arterial.
Keywords: Arterial hypertension, Chronic-degenerative diseases, Quality of life.



Calidad de vida en pacientes con hipertensión arterial

Serrano-Garzón E^a, Michel-Olague MB^a, Frías-Mora R^b, Álvarez-Gutiérrez OA^b, Frías-Serrano RG^c

Resumen

Introducción

La hipertensión arterial ocupa el tercer lugar de los motivos de consulta de las enfermedades crónicas y afecta al 30% de la población adulta. Su presencia se asocia a un incremento en el riesgo cardiovascular, además de que representa un aumento en la morbilidad con deterioro de la calidad de vida. El objetivo del presente estudio fue evaluar la calidad de vida en pacientes con hipertensión arterial controlados y descontrolados en la Unidad Médico Familiar número 51 en Guadalajara Jalisco.

Material y Métodos

Se trata de un estudio transversal analítico realizado en pacientes adultos con hipertensión arterial crónica adscritos a la U.M.F. No. 51 del IMSS. Se aplicó la encuesta SF-36 para determinar la calidad de vida de los encuestados. Se utilizó estadística descriptiva (medias, mediana, promedios) así como estadística inferencial realizando el test de X² y OR para complementar su análisis.

Resultados

Se incluyeron 321 pacientes, 214 (66.7%) estaban controlados y 107 (33.3%) descontrolados. La única variable sociodemográfica con significancia estadística fue el sexo femenino. La estimación de riesgo para un inadecuado control de la presión arterial y una calidad de vida deteriorada fue de 3.944 (IC 95% 2.844-5.470, $p < 0.001$).

Discusión

Aquéllos pacientes descontrolados presentaron mayor deterioro de la calidad de vida. El control de la presión arterial mediante tratamiento farmacológico y no farmacológico, impacta la su calidad de vida de quien la padece.

Palabras clave: *Calidad de vida, Enfermedades Crónico-degenerativas, Hipertensión arterial.*

1. Coordinación Clínica de Educación e Investigación en Salud. Unidad de Medicina Familiar No. 51, Instituto Mexicano del Seguro Social. Guadalajara, México.
2. Coordinación Clínica de Educación e Investigación en Salud. Unidad de Medicina Familiar No. 48, Instituto Mexicano del Seguro Social. Guadalajara, México.
3. Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.

Autor para correspondencia

Dra. Ofelia Anaíd Álvarez-Gutiérrez.
Coordinación Clínica de Educación e Investigación en Salud. Unidad de Medicina Familiar No. 48, Instituto Mexicano del Seguro Social. Guadalajara, México.

Contacto al correo electrónico:
ofe_an7@hotmail.com

Quality of life in patients with hypertension

Abstract

Introduction.

Hypertension occupies the third place of the reasons for consultation of chronic diseases and affects 30% of the adult population. Its presence is associated with an increase in cardiovascular risk, in addition to representing an increase in morbidity with deterioration of quality of life. The aim of the present study was to evaluate the quality of life in patients with controlled and uncontrolled arterial hypertension in the Family Medical Unit number 51 in Guadalajara, Jalisco.

Material and Methods.

This is an analytical cross-sectional study carried out in adult patients with chronic arterial hypertension assigned to the U.M.F. No. 51 of the IMSS. The SF-36 survey was applied to determine the quality of life of the respondents. We used descriptive statistics (means, median, averages) as well as inferential statistics, performing the X² and OR test to complement their analysis.

Results.

We included 321 patients, 214 (66.7%) were controlled and 107 (33.3%) were uncontrolled. The only sociodemographic variable with statistical significance was the female sex. The estimation of risk for inadequate control of blood pressure and impaired quality of life was 3,944 (CI 95% 2,844, -5,470, $p < 0.001$).

Discussion.

Uncontrolled patients presented greater deterioration of the quality of life. The blood pressure control through pharmacological and non-pharmacological treatment impacts the quality of life of those who suffer from it.

Key Words: Arterial hypertension, Chronic-degenerative diseases, Quality of life.

Introducción

La Hipertensión arterial crónica (HTA) constituye uno de los problemas de salud pública más importantes a nivel mundial. Ésta, es uno de los principales factores de riesgo cardiovascular y su asociación con otros factores como diabetes, obesidad o dislipidemia, es común e incrementar el riesgo de enfermedad cardiovascular.¹

Se estima que 30% de la población adulta está afectada, mientras una tercera parte de la población afectada desconoce el diagnóstico. Una de cada tres personas que se está en tratamiento para hipertensión no consigue alcanzar cifras de tensión arterial por debajo del límite de 140/90². A nivel mundial, la OMS estima que la hipertensión arterial causa la muerte de 9.4 millones de personas y estas muertes representan el 12.8% del total de las muertes en cada año.²

En México, según la encuesta ENSANUT 2012 la prevalencia de hipertensión arterial se ha mantenido constante en los últimos seis años (ENSANUT 2006 y 2012) tanto en hombres (32.4 frente a 33.3%) como en mujeres (31.1 frente a 30.8%).³

Esta enfermedad afecta el bienestar físico, social y emocional de las personas que la padecen, convirtiéndose en una de las principales causas de morbimortalidad asociada con el actual modelo económico y social.

Este bienestar físico, social y emocional es conocido como "calidad de vida". Tal concepto apareció en la literatura

coincidiendo con el resurgimiento económico del siglo XX, convirtiéndose en un factor indispensable para el desarrollo del individuo con una enfermedad crónica. Es definido por la OMS como "la percepción que un individuo tiene de su lugar en la existencia, en el contexto de la cultura y del sistema de valores en los que vive y en relación con sus objetivos, sus expectativas, sus normas, sus inquietudes. Se trata de un concepto que está influido por la salud física del sujeto, su estado psicológico, su nivel de independencia, sus relaciones sociales, así como su relación con su entorno".^{4,5}

Actualmente se ha convertido en un indicador importante para evaluar la efectividad de tratamientos e intervenciones en el área de salud. Debido a que se trata de una percepción del individuo y por tanto en ocasiones no puede ser observada en forma directa, se evalúa a través de cuestionarios que contienen grupos de preguntas, y en teoría, se asume que hay un valor verdadero de la calidad de vida y que puede medirse indirectamente por medio de escalas.⁵

Uno de los primeros estudios sobre este tema fue desarrollado por Roca y cols. en España, en 1992, quienes diseñaron el cuestionario de Calidad de Vida CHAL y lo aplicaron a tres muestras: uno hospitalario (n=90) uno de asistencia primaria (n=89), y a un grupo control (n=76). Se observó que aunque las dos poblaciones hipertensas diferían entre sí significativamente en edad, sexo, usos terapéuticos, repercusión orgánica y presión arterial, su calidad de vida era

globalmente similar; se diferenciaba en cambio de la del grupo control, en el que se observaban unos índices mejores. En la población hipertensa, ni el género, ni la gravedad de la hipertensión, ni el tipo de tratamiento o el tiempo de evolución influyeron en la calidad de vida.⁶

En el 2001 nuevamente Roca y cols., desarrollaron una investigación para determinar la relación entre variables clínicas y terapéuticas y los niveles de calidad de vida en sujetos hipertensos. Trabajaron con una muestra de 269 pacientes hipertensos y 106 personas controles normotensos a quienes se les aplicaron los cuestionarios de calidad de vida CHAL y el EuroQol-5D. Los resultados arrojaron puntajes desfavorables en la calidad de vida en los sujetos hipertensos a comparación con los sujetos normotensos, igualmente se encontró que la terapia hipertensiva producía un impacto positivo en la calidad de vida de los pacientes hipertensos.⁷

Más recientemente en el 2006 Banegas y cols. investigaron en una muestra de 3368 sujetos hipertensos con más de 60 años de edad, la calidad de vida mediante el cuestionario SF-36 y la presión arterial fue medida bajo condiciones estandarizadas. Se encontró que ni la hipertensión ni el control de la droga antihipertensiva pareció influir sobre la calidad de vida de esta muestra poblacional.⁸

En Latinoamérica existen algunas publicaciones que muestran el deterioro de la calidad de vida en pacientes con hipertensión arterial como el realizado por Álvarez Toste y Alfoso Sague en Cuba en el 2006 el cual sugirió, que a mayor duración de la enfermedad sin control, mayor afectación de la calidad de vida relacionada con la salud aplicando el Euroqol-5D.⁹

En México existe una investigación publicada en la Revista Mexicana de Enfermería Cardiológica realizada en el 2009 que evaluó la calidad de vida en pacientes que viven con hipertensión arterial en una comunidad del estado de México cuya muestra fue de 30 pacientes y se aplicó el cuestionario CHAL, de éstos, solo el 3.3% presentó una regular calidad de vida y concluyeron que el estado de ánimo y las manifestaciones somáticas se asocian con una peor calidad de vida.⁵ El objetivo del presente estudio fue evaluar la calidad de vida en pacientes con hipertensión arterial controlados y descontrolados en la UMF 51 en Guadalajara Jalisco.

Material y métodos

Se trató de un estudio transversal analítico que se llevó a cabo en la UMF no. 51 del Instituto Mexicano del Seguro Social en Guadalajara Jalisco, en el periodo comprendido entre noviembre de 2014 y febrero de 2015. Se calculó el tamaño de muestra mediante la aplicación StatCal del programa Epi Info versión 3.5.3. Con un nivel de confianza de 95% y un poder estadístico de 80%. Con una prevalencia esperada de exposición en el grupo no enfermo del 0.01%, y una prevalencia de exposición en las personas enfermas de 5.8%, lo que dio un tamaño de muestra de pacientes con T/A controlada de 214 y con T/A descontrolada de 107, siendo un total de 321 pacientes. Fueron incluidos pacientes con hipertensión arterial crónica, mayores de 18 años, adscritos a la U.M.F mencionada. No se incluyeron aquéllos pacientes con la vida amenazada o estados de enfermedad de

pronóstico fatídico y pacientes con estados de enfermedad en los que está deteriorada, de forma importante, la capacidad de autovaloración e introspección. Se eliminaron aquéllos pacientes que entregaron instrumentos incompletos o mal llenados.

Recolección de información

Se aplicó el cuestionario SF-36 a todos los pacientes en forma auto-administrada. El SF-36 es uno de los cuestionarios más utilizados en nuestro medio para evaluar la calidad de vida en pacientes con enfermedades crónicas. Durán y Gallegos validaron este cuestionario en nuestro país en el año 2004.⁴ La prueba de Cronbach mostró un coeficiente de confiabilidad de 0.9314. Éste cuestionario ofrece las ventajas de ser amplio, confiable y permite evaluar la enfermedad de interés, las intervenciones terapéuticas y las poblaciones.⁷ Cubre 8 dimensiones del estado de salud y una pregunta que hace referencia a la transición de salud que enfrenta el paciente. Consta de 36 ítems, las dimensiones evaluadas son: salud general, función física, rol físico, rol emocional, función social, dolor corporal, salud mental y vitalidad.

Para su calificación se utilizó el enfoque *Rand Group* el cual transforma el puntaje a escala de 0 a 100 (la mejor calificación es igual a 100). Posteriormente, los puntajes de ítems de una misma dimensión se promedian para crear los puntajes de las 8 escalas que van de 0 a 100. Para simplificación de resultados se promediaron las 8 esferas, un puntaje mayor a 50 refleja una adecuada calidad de vida y un porcentaje menor a 50 una calidad de vida deficiente.

Así mismo se colectaron variables sociodemográficas como edad, sexo, escolaridad, ocupación, estado civil, presencia de comorbilidades. También se incluyó la última T/A reportada en el expediente y se clasificó en grados de acuerdo al JNC 8.

Análisis estadístico

Se utilizó estadística paramétrica descriptiva con medias y desviación estándar. Las variables cualitativas se describieron mediante frecuencias y proporciones. Se utilizaron estadísticos inferenciales con χ^2 para comparación de proporciones. Se tomó como significativo un valor de $p \leq 0.05$. Para la variable cuantitativa que fue edad se utilizó estadística descriptiva. Se realizó estadística inferencia mediante la utilización de χ^2 y OR donde se evaluó la asociación entre ambos grupos de variables (los pacientes con TA controlada/descontrolada, y su asociación con los pacientes con calidad de vida adecuada/inadecuada) mediante OR, IC 95%. El análisis estadístico de la información recolectada se llevó a cabo en el software estadístico SPSS® para Windows versión 20.

Resultados

En total se incluyeron en la muestra 321 pacientes. 214 (66.7%) cuyos parámetros de presión arterial se consideran en descontrol y 107 (33.3%) cuyas cifras tensionales se encontraban dentro de parámetros controlados. No hubo pérdidas en el estudio. Se incluyeron 108 (33.6%) hombres y

213 (66.4%) mujeres.

El 43.9 % (141) del total de la muestra tenían más de 60 años y 50.8% (163) fueron casados. En cuanto al nivel de estudios el porcentaje más alto se ubicó en nivel primaria con el 48.3% (155), 53.9% (173) no tenían ningún tipo de trabajo formal.

105 (32.7%) pacientes presentaron alguna comorbilidad y 216 (67.3%) no la presentaron. La comorbilidad más frecuente fue Diabetes Mellitus 2, presentada en 102 pacientes (31.8%). Las características generales de la muestra se muestran en la Tabla 1.

De acuerdo al JNC 8, el mayor número de pacientes tenía una presión normal, 29.6% (95), le siguieron aquellos pacientes con HTA grado 1, 22.4% (72) y solo el 0.3% (1 paciente) presentó hipertensión aislada.

Todas las esferas del SF -36 fueron promediadas y el puntaje global fue el siguiente: 33.3 % (107 pacientes) obtuvo un puntaje menor a 50 y en el 66.7 % (214 pacientes) presentaron un puntaje mayor de 50. Los resultados de cada esfera se muestran en la **Tabla 3**.

Se analizó la relación entre la calidad de vida de los sujetos hipertensos y las variables sociodemográficas dicotómicas estudiadas. La primera de ellas fue el sexo. Se encontró una estimación de riesgo (ER) de 1.277 en mujeres (IC 95% 1.101-1.481, $p=0.003$). La segunda variable analizada fue vida laboral, con una ER 1.149 (IC 95% 1.149-1.462, $p=0.268$) para aquellas personas con una vida activa. Para aquellos que tenían alguna comorbilidad, ER 1.134 (IC 95% 0.821-1.567, $p=0.449$)

También, se analizó la relación entre un inadecuado control de la presión arterial y una calidad de vida deteriorada, encontrando una ER de 3.944 (IC 95% 2.844-5.470, $p<0.001$). Para el grupo con adecuado control de la presión arterial la ER fue de 3.404 (IC 95% 2.844-5.470, $p<0.001$). Al asociar aquellos pacientes controlados con aquellos cuya calidad de vida fue adecuada (SF-36 > 50) por medio de OR el resultado fue de 0.1025, esto muestra que las cifras de tensión arterial controladas se convierten en un factor de protección para una calidad de vida adecuada

Discusión

Del total de los 321 pacientes. 214 (66.7%) tenían cifras en descontrol y 107 (33.3%) eran pacientes que estaban controlados comparable a lo observado en Grecia por Theodorou y Kaitelidou que reportaron 39.6% pacientes no controlados¹². Las características sociodemográficas como edad mayor a 60 años, predominancia del sexo femenino y la escolaridad primaria eran las esperadas, debido a que la mayoría de los derechohabientes en ésta UMF cumple con tales características. De las variables sociodemográficas analizadas el sexo femenino presentó mayor riesgo de presentar deterioro en su calidad de vida si mantenía cifras de presión arterial descontroladas (ER 1.277, $p=0.003$).

Al analizar la relación entre un inadecuado control de la presión arterial y una calidad de vida deteriorada se obtuvo un RR de 3.944 ($p<0.001$), lo que significa que aquellos pacientes con cifras de presión arterial descontroladas tiene casi 4 veces más riesgo de tener una mala calidad de vida, esto

Tabla 1. Características basales de la población

Característica	Frecuencia (%)
Mujer	213 (66.4)
Grupo de edad	
18-30	11 (3.4)
31-40	25 (7.8)
41-50	48 (15)
51-60	96 (29.9)
> 60	141 (43.9)
Escolaridad	
Sin estudio	57 (17.8)
Primaria	155 (48.3)
Secundaria	70 (21.8)
Preparatoria	28 (8.7)
Licenciatura	10 (3.1)
Posgrado	1 (0.3)
Activo	148 (46.1)
Comorbilidades	
Ninguna	216 (31.8)
Diabetes mellitus 2	102 (67.3)
Presión arterial*	
Óptima	65 (20.2)
Normal	95 (29.6)
Normal alta	58 (18.1)
Grado 1	72 (22.4)
Grado 2	27 (8.4)
Grado 3	3 (0.9)

Total de pacientes 321. * De acuerdo a la clasificación de JNC 8.

ha sido demostrado en la mayoría de las investigaciones que han explorado la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con hipertensión arterial, en las que la calidad de vida de aquellos pacientes con cifras tensionales elevadas es inferior a aquellos pacientes cuyas cifras se encuentran en parámetros de control como lo observado por Roca y Ametlla en España⁶.

En comparación con investigaciones latinoamericanas

Tabla 2. Puntaje obtenido en las esferas evaluadas del SF-36

	Puntaje < 50	Puntaje >50
Transición de salud	30.2% (97)	69.8% (224)
1) Salud General	52.6% (169)	47.4% (152)
2) Función Física	11.5% (37)	88.5% (284)
3) Rol físico	35.5% (114)	64.5 % (207)
4) Rol emocional	34% (109)	66% (214)
5) Función social	22.7 % (73)	77.3% (248)
6) Dolor corporal	22.1 % (71)	77.9% (250)
7)Salud mental	28.3 % (91)	71.7 % (230)
8) Vitalidad	33.3 % (107)	76.9% (247)

como la realizada por Álvarez Toste y Alfoso Sague en 2006

Referencias bibliográficas

- World Health Organization [internet]. Ginebra. OMS; [citado 10 ene 2014] Comunicado de prensa. Día Mundial de la Salud 2013: Mida su tensión arterial, reduzca su riesgo. Disponible en: http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2013/world_health_day_20130403/es/.
- Organización Panamericana de la Salud. [internet]. Washington. OPS; [actualizado abr 2013; citado 14 abr 2014]. Disponible en: <http://www.paho.org/hipertension/>.
- Gutiérrez J, Rivera J, Shamah T, Villalpando S, Franco A, Cuevas L, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública (MX), 2012. Disponible en: <http://ensanut.insp.mx/informes/ENSANUT2012ResultadosNacionales.pdf>.
- The WHOQOL Group. The World Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQOL): Position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med*. 1995;41(10):1403-9.
- Gómez G. Calidad de vida en pacientes que viven con hipertensión arterial sistémica. *Revista Mexicana de Enfermería Cardiológica*. 2011;19:(1).
- Roca AC, Ametlla J, Calero S, Comas O, Fernández M., Lospaus R, et al. Calidad de vida en la hipertensión arterial. *Medicina Clínica* 2014;98(13):486-490.
- Roca AC, Dalfó A, Badia X, Aristegui I, Roset M. Relation between clinical and therapeutic variables and quality of life in hypertension. *J Hypertens*. 2001;19(10):1913-9.
- Banegas JR, Rodríguez FA, Graciani A, GE, Ruilope LM. Association between awareness, treatment, and control of hypertension, and quality of life among older adults in Spain. *J Hypertens*. [Internet] 2006. [citado 16 de mayo 2015]19(7):686-93.
- Álvarez T. Alfonso S, Bonet M. Calidad de Vida Relativa a Salud e Hipertensión Arterial en Cuba. Instituto Nacional de Higiene, Epidemiología y Microbiología. 2009; 47 (3) Disponible en : http://bvs.sld.cu/revistas/hie/vol47_3_09/hie03309.pdf
- Hacia una base normativa mexicana en la medición de calidad de vida relacionada con la salud, mediante el Formato Corto 36* *Salud Pública Méx*. 2004; 46(4)

los resultados generales fueron similares, mostrando deterioro en la calidad de vida en aquellos pacientes con cifras descontroladas. Sin embargo las esferas que más se observaron afectadas fueron salud general y rol físico con el 52.6 % y 35.5 % en comparación con dolor corporal y ansiedad/depresión que fueron las esferas más afectadas en la investigación mencionada. Es trascendente mencionar que según los resultados de ésta investigación las cifras tensionales de aquellos pacientes en control se asociaron a mejores puntajes en el SF-36.

Conclusiones

En general, los pacientes hipertensos descontrolados tienen una peor calidad de vida que aquellos con adecuado control. Por lo anterior, todo paciente con hipertensión arterial, tras ser diagnosticado, se encuentra ante un problema de salud crónico, que implicará un control periódico, para tratar de controlar la enfermedad y por ende intentar evitar la presentación de complicaciones que suelen tener una repercusión importante sobre el estado de salud general del paciente.

Factores de riesgo para enfermedad cardiovascular en adultos mexicanos

Castro-Juárez Carlos J., Cabrera-Pivaral Carlos E., Ramírez-García Sergio A., García-Sierra Lucia, Morales-Pérez Liliana, Ramírez-Concepción Heidi R.

Autor para correspondencia

Castro-Juárez, Carlos Jonathan, Instituto de Investigaciones sobre la Salud Pública, Universidad de la Sierra Sur. Guillermo Rojas Mijangos s/n, esquina Av. Universidad Col. Ciudad universitaria, Miahuatlán de Porfirio Díaz, Oaxaca, MEX. C.P. 70805.

Contacto al correo electrónico: k-rlos00_13@hotmail.com

Palabras clave: adultos mexicanos, enfermedad cardiovascular, factores de riesgo.

Keywords: cardiovascular diseases, mexican population, risk factor.



Factores de riesgo para enfermedad cardiovascular en adultos mexicanos

Castro-Juárez CJ^a, Cabrera-Pivaral CE^b, Ramírez-García SA^a, García-Sierra L^c, Morales-Pérez L^c, Ramírez-Concepción HR^c

Resumen

Las enfermedades cardiovasculares afectan al corazón y a los vasos sanguíneos principalmente. En el mundo son responsables de 17.5 millones de muertes anuales. Las principales son enfermedad isquémica del corazón, Diabetes Mellitus II, enfermedades del hígado y enfermedades cerebrovasculares. El aumento de las enfermedades cardiovasculares tiene una relación directa con factores de riesgo de tipo cardiovascular, cuya presencia confiere una mayor probabilidad de sufrir estas enfermedades. En el presente trabajo se realizó una revisión exhaustiva de ensayos clínicos, boletines, encuestas de salud/epidemiológicas, artículos de revisión y normas de salud (desde el año 1956 al 2016), para la población mexicana principalmente. Los resultados indicaron que los parámetros bioquímicos, alteraciones en el peso, circunferencias, inactividad física, ingesta de alcohol y consumo de tabaco son los principales FRCV para la población mexicana. Hay poca información que relacione las condiciones de trabajo, estrés laboral, y horas de descanso con las enfermedades cardiovasculares.

Palabras clave: *adultos mexicanos, enfermedad cardiovascular, factores de riesgo.*

Risk factors for cardiovascular disease in Mexican adults

Abstract

Cardiovascular diseases (CVD) affect the heart and blood vessels mainly. They are responsible for 17.5 million deaths per year in the world. The main CVD are ischemic heart disease, Diabetes Mellitus II (DMII), liver diseases and cerebrovascular diseases. The increase in CVD has a direct relationship with cardiovascular risk factors (CVRF), whose presence confers a greater probability of suffering from these diseases. In the present work an exhaustive review of clinical trials, newsletters, health / epidemiological surveys, review articles and health norms (from 1956 to 2016) was conducted, mainly for the Mexican population. The results indicated that the biochemical parameters, alterations in weight, circumferences, physical inactivity, alcohol intake and tobacco consumption are the main CVRF for the Mexican population. There is little information that relates work conditions, work stress, and hours of rest with CVD.

Key words: *Adults, Mexicans, Cardiovascular disease, Risk factors.*

a. Instituto de Investigaciones sobre la Salud Pública, Universidad de la Sierra Sur.

b. Departamento de Salud Pública, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara

c. Licenciatura en Nutrición, Universidad de la Sierra Sur.

Autor para correspondencia

Castro-Juárez, Carlos Jonathan, Instituto de Investigaciones sobre la Salud Pública, Universidad de la Sierra Sur. Guillermo Rojas Mijangos s/n, esquina Av. Universidad Col. Ciudad universitaria, Miahuatlán de Porfirio Díaz, Oaxaca, MEX. C.P. 70805.

Contacto al correo electrónico:
k-rlosoo_13@hotmail.com

Introducción

En México desde hace 50 años se ha generado un descenso importante de la mortalidad en todos los grupos de edad¹. Este descenso se ha acompañado de un cambio significativo en las principales causas de muerte y discapacidad. En el siglo XX los problemas reproductivos, la desnutrición, así como las enfermedades infectocontagiosas fueron las principales causas de defunción. Actualmente predominan las enfermedades crónicas degenerativas o enfermedades no transmisibles (ENT), estas enfermedades se definen así por no ser transmisibles de persona a persona, no cuentan con un agente biológico y físico. Este cambio o transición epidemiológica está asociado al incremento de la longevidad de la población, produciendo un importante aumento en la esperanza de vida. En México este aumento pasó de 49.6 años en 1950 a 75.5 años en el 2011^{2,4}. Las ENT son de larga duración y por lo general evolucionan lentamente⁵. La mayoría de estas enfermedades ocurre en los periodos tardíos de la vida (senescencia). Las ENT más frecuentes son la hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), dislipidemias, trastornos psicológicos, ciertos tipos de neoplasias, lesiones óseo-articulares, enfermedades respiratorias, neurodegenerativas, ceguera y defectos de la audición principalmente⁶. Las frecuencias de estas enfermedades aumentarán en el futuro, por lo que los costos de atención en salud de los adultos mayores se incrementarán⁷⁻⁸. Estas ENT no presentan un agente biológico específico para enfermar. De igual manera algunas de estas se pueden generar por los procesos propios del envejecimiento⁹⁻¹⁰.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a las ECV como el conjunto de trastornos que afectan al corazón y a los vasos sanguíneos, las cuales se sitúan dentro de las primeras causas de mortalidad y morbilidad a nivel mundial¹¹. Dentro de las ECV más relevantes, se señalan a los síndromes coronarios agudos, enfermedad cerebrovascular (apoplejía), HTA, vasculopatías periféricas, cardiopatía reumática, cardiopatías congénitas e insuficiencia cardíaca^{11,12}. El aumento de las ECV tiene una relación directa con factores de riesgo de tipo cardiovascular (FRCV). En este trabajo, se entiende por FRCV aquellas características biológicas no modificables y características conductuales modificables (estilos de vida), cuya presencia confiere una mayor probabilidad de sufrir una enfermedad en el futuro¹³. Dentro de los FRCV no modificables se encuentra la edad, sexo, predisposición genética y raza. Los FRCV modificables, que se presentan de manera frecuente en la población son: consumo de tabaco, niveles elevados de colesterol de baja densidad (c-LDL, por sus siglas en inglés), colesterol total (CT), triglicéridos (TG), alteraciones de glucosa, HTA, obesidad, sedentarismo o inactividad física, consumo de alcohol, dietas inadecuadas, estrés, el uso de anticonceptivos orales y estrógenos para el caso de las mujeres¹⁴⁻¹⁷.

Prevalencia de ECV en adultos jóvenes

Según la OMS las ENT ocasiona más de 38 millones de muertes cada año. Casi el 75% de las defunciones por ENT se producen en los países de ingresos bajos y medios. Las ECV

constituyen la mayoría de las defunciones y son responsables de 17.5 millones de estas muertes anuales en todo el mundo⁶. Se estima que para el 2030 las muertes por ECV aumenten hasta 23.3 millones⁶. En América Latina, las ENT ocasionan hasta un 84% de defunciones en la población, siendo las más prevalentes la enfermedad isquémica del corazón, enfermedad cerebrovascular y la diabetes mellitus tipo dos¹⁸.

Actualmente en México, las principales causas de defunción son ECV, enfermedades isquémicas del corazón, (Por su frecuencia se separan de las ECV)^{1,19,20}. Los datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) del 2012 muestran que la frecuencia de FRCV son principalmente el consumo de alcohol, el sobrepeso y la obesidad, el aumento en los niveles de colesterol plasmático además del consumo de tabaco.

El presente trabajo realizó una revisión de los principales FRCV que se presentan en la población adulta, con el objetivo de discutir los estudios más importantes a nivel mundial y los encontrados en la población adulta mexicana. Se realizó una búsqueda exhaustiva en las bases de datos Medline, Science Direct, Pubmed y las publicaciones libres en Internet. Se revisaron los resultados encontrados de los últimos 60 años (desde el año 1960 al 2016), que correspondieran a ensayos clínicos, boletines, encuestas de salud/epidemiológicas, artículos de revisión y normas de salud emitidos por grupos de investigadores u organizaciones nacionales e internacionales reconocidas. No se incluyeron artículos no publicados, tesis o comunicaciones personales. Los resultados se agruparon en: a) Estudios de factores de riesgo en población adulta y b) Principales factores de riesgo cardiovascular en población adulta.

Estudios de factores de riesgo en población adulta

Actualmente los estudios de factores de riesgo son importantes para poder relacionar la causalidad de un padecimiento, principalmente de las enfermedades emergentes como lo son las ENT. Los estudios epidemiológicos de estas enfermedades se iniciaron a principios del siglo XX. La razón fue debido a que las poblaciones desarrolladas comenzaban a presentar una modificación en las causas de morbi-mortalidad. En 1948 se realizó el "Framingham Heart Study", en este trabajo se identificaron al colesterol elevado y la presión arterial alta como factores determinantes de la aparición de enfermedad coronaria. En este estudio se comenzó a utilizar el término "risk factors" (factor de riesgo) el cual contribuyó a la identificación temprana de variaciones metabólicas antes de que apareciera la enfermedad franca. En ese momento, se definió un factor de riesgo como un elemento o una característica mensurable que tiene una relación causal con un aumento de frecuencia de ocurrencia de una enfermedad y constituye factor predictivo independiente/dependiente y significativo del riesgo de contraer una enfermedad²¹. Ya en 1971 el Framingham Heart Study tenía una cohorte de más 5209 habitantes de entre 30 a 60 años. Este estudio el cual ya lleva tres generaciones, fue la base para comenzar a relacionar la evolución natural de las ECV con el estilo de vida y las

características bioquímicas/fisiológicas/genéticas incluyendo los marcadores sub-clínicos de la enfermedad que se consideran actualmente FRCV22 (Figura 1).

Otro de los primeros estudios en donde se analizaron los factores de riesgo (previamente identificados años antes) y estilos de vida se encuentra el de Reaven²³. El trabajo mostró que una intolerancia a la glucosa, hipertrigliceridemia, HTA así como una disminución en las concentraciones de cHDL, generaba un aumento en el riesgo para ECV e incrementaba la mortalidad por estas causas. Estos estudios, durante las últimas dos décadas, los estudios epidemiológicos de factores de riesgo fueron la antesala para la generación de guías clínicas y poblacionales en los tres niveles de atención a la salud. Esto dio pie a que en la población se pudiera predecir el riesgo de presentar un evento cardiovascular, lo cual generó programas de atención (en los tres niveles) de acuerdo al riesgo mínimo o máximo y evitar la muerte a causa de ECV. Actualmente los cálculos de estos riesgos cardiovasculares provienen principalmente del estudio Framingham, el cual recomienda que se atiendan con el Programa de Tratamiento para los Adultos (ATP-III)²⁴.

En Europa se intentó replicar el estudio Framingham, sin embargo los expertos consideraron que los factores de riesgo eran sobreestimados de acuerdo a su estilo de vida. Lo que generó el proyecto SCORE²⁵, el cual incluyó a 12 países con 205,178 personas de la población general. En el estudio se presentaron 7,934 muertes cardiovasculares lo cual generó el modelo (Weibull) a 10 años, este trabajo predecía el aumento del riesgo conforme la edad avanzaba. El modelo incluyó factores de riesgo como edad, sexo, consumo de tabaco, presión arterial y CT o razón de CT/c-HDL datos que son específicos para medir la mortalidad cardiovascular a diferencia del modelo Framingham el cual mide riesgo coronario total de manera específica (sin adecuación para la población). El modelo SCORE es replicable en cada población europea si se cuenta con datos de morbimortalidad específicos y sus respectivos factores de riesgo que se encuentran en las historias clínicas de la población²⁶.

Estos dos estudios (Framingham y SCORE) son adaptados y replicados en diversas poblaciones, tanto de Europa, como

del continente Americano. La OMS exhorta que se adapten a cada país tomando en cuenta la clasificación que la misma OMS proporciona de acuerdo a los datos de morbilidad y mortalidad para grupos específicos. México se encuentra en el grupo B (con baja mortalidad infantil y en adultos). Basándose en estos resultados, la OMS recomienda que se generen guías de prevención de ECV, las cuales indican que la prevención debe realizarse cuando existan signos clínicos de alarma (FRCV), y debe durar de tres a seis meses antes de comenzar el tratamiento farmacológico²⁶.

En la población adulta mexicana, uno de los estudios más actuales y significativos sobre los FRCV para determinar la asociación con las ECV es el de Meaney, *et al.*²⁷ Los autores realizaron el proyecto "Linda vista Estudio", el cual es un ensayo múltiple de intervención sobre los FRCV, que abarca una muestra de conveniencia de la clase media urbana de habitantes de la Ciudad de México. Los datos que se utilizaron fueron: sexo, edad, estado civil, nivel de educación, el empleo y los ingresos, así como antecedentes familiares y personales de dislipidemias, HTA, obesidad y eventos cardiovasculares. El nivel de tabaquismo también se registró, incluyendo la magnitud del consumo diario, incluye al fumador pasivo el cual lo define como una persona no fumadora que inhala humo de segunda mano producido por los fumadores dentro de su vecindad (casa o lugar de trabajo) durante al menos ocho horas. Se midió el peso corporal, la altura, se calculó el índice de masa corporal (IMC), circunferencia de cintura. Se determinó la presión arterial, determinaciones de química sanguínea se hicieron exclusivamente en la sangre venosa. Las mediciones de CT, c-HDL y los TG, se hicieron de acuerdo con la Asociación Mexicana para la Prevención de la Aterosclerosis y sus Complicaciones (AMPAC)²⁸. Para todas las variables, excepto la circunferencia de cintura (donde los puntos de corte específicos fueron los establecidos para los mexicanos), se utilizaron los puntos de corte establecidos en las últimas recomendaciones del ATP-III del *Third Report of the National Cholesterol Education Program* (NCEP), el sobrepeso fue diagnosticado con un IMC superior a 25 e inferior a 30 kg/m², y la obesidad cuando el IMC era ≥30 kg/m². La circunferencia de cintura se consideró factor de riesgo cuando los datos eran ≥80 cm en mujeres y ≥90 cm en los hombres²⁹.

Hipertrigliceridemia se diagnosticó cuando los TG eran ≥150 mg/dL, y cuando el cHDL era <40 mg/dL en ambos géneros. De acuerdo con la Asociación Americana de Diabetes (ADA), la glucemia en ayunas se consideró un nivel normal cuando estaba a menos de 100 mg/dL. Un diagnóstico de la alteración de la glucosa en ayunas se estableció con la glucemia entre 100 y 125 mg/dL y, de DMII, cuando la glucemia era ≥126 mg/dL. Por último, sobre la base de las ecuaciones de regresión de Framingham, se estimó el riesgo absoluto de infarto de miocardio no fatal y muerte coronaria a los 10 años, y los sujetos se clasificaron adicionalmente en las tres categorías originales del ATP-III de riesgo (<10%, entre el 10% y menos del 20% y >20%)²⁷. Estos datos de corte son coherentes con los estudios previos en diversas investigaciones²¹, cortes los cuales se manejan y son validados en los trabajos epidemiológicos.

Contreras, *et al.*,³⁰ determinaron la frecuencia de los factores

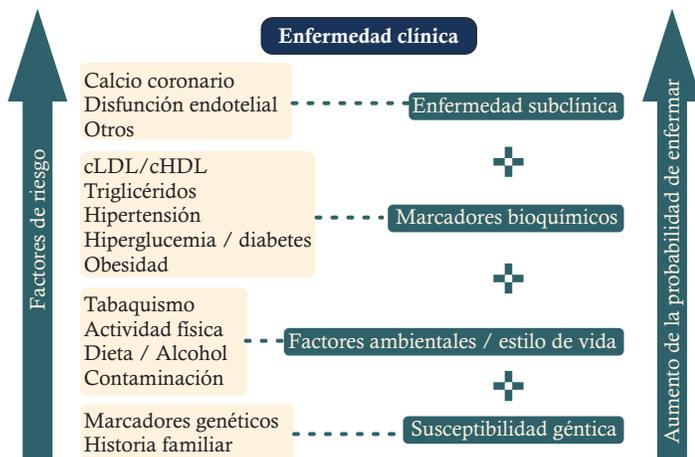


Figura 1. Evolución natural de las enfermedades cardiovasculares (ECV) y su interacción con algunos aspectos del estilo de vida y características bioquímicas y fisiológicas que se consideran factores de riesgo de esas enfermedades. Tomado y modificado de perspectivas derivadas del Framingham Heart Study.

de riesgo cardiovascular en la población adulta de Meoqui, Chihuahua. Este estudio descriptivo, incluyó 558 personas adscritas a la Unidad Médica del Instituto Mexicano de Seguridad Social, de 20 a 79 años. Las variables fueron similares al estudio "Linda vista Estudio", donde los resultados mostraron que la frecuencia de HTA fue de 26%, 10%, obesidad (IMC) 42%, obesidad abdominal 61%, tabaquismo 24%, hipercolesterolemia 36%, hipertrigliceridemia 41%, c-HDL 42% (cifras <40 mg/dL), cLDL 65% (cifras de ≥ 100 mg/dL). Los autores concluyeron que la obesidad abdominal fue la variable más frecuente y quizá su relación directa con el síndrome metabólico (SM) sean los factores de mayor impacto para cardiopatía isquémica en el medio de su región. Escobedo, *et al.*,³¹ utilizaron otros puntos de corte para los valores de CT (≥ 240 mg/dL). En este estudio se buscó estimar la frecuencia de dislipidemias en la ciudad de México y su relación con otros FRCV. Los datos tomados fueron similares al estudio "Linda vista Estudio"²⁷. Los resultados mostraron que la frecuencia de colesterol ≥ 240 mg/dL fue de 16.4%, valores de 200 a 240 mg/dL tuvieron una frecuencia de 34.1%, siendo la mayor prevalencia de dislipidemia en los adultos de mayor edad. Sin embargo los autores mencionan que hay que tomar con cautela estos resultados. Ya que no se determinó la exposición a factores de riesgo alternos que pueden modificar estos valores, se sugiere que en particular se relacione con datos como la dieta³².

Ya que se ha demostrado el incremento en los valores plasmáticos de lípidos. Martínez, *et al.*,³³ estudiaron a la población mexicana del personal de enfermería en el segundo nivel de atención, el objetivo fue determinar el nivel de riesgo cardiovascular según los puntos de corte Framingham. Las variables utilizadas fueron tensión arterial sistólica y escala de riesgo cardiovascular de Framingham (para contextos donde no se mide colesterol). Los resultados indicaron que el nivel de riesgo para enfermedad cardiovascular en personal de enfermería fue "muy bajo" según escala de Framingham. Dato opuesto al que Robaina, *et al.*,³⁴ ellos realizaron un estudio de tipo transversal con la finalidad de identificar algunos factores de riesgo que estuvieran incidiendo en la aparición de trastornos entre los trabajadores de la salud en un hospital. En el período analizado las enfermedades cardiovasculares representaron un problema de salud con una tasa de 10.6%. La HTA estuvo situada en primer lugar con una tasa de 6.3%, seguida por las Cardiopatías isquémicas 2.4%. Los más afectados fueron los médicos, administrativos y las enfermeras, siendo los hombres ligeramente más incidentes que las mujeres con tasas de 11.5% y 10.0% respectivamente.

El hábito de fumar así como el estrés fueron factores que pudieron estar involucrados en los resultados, ya que más del 55% de los enfermos eran fumadores, y la mayoría de ellos (76.66%) están sometidos al estrés del propio trabajo. Es interesante discutir estos resultados ya que la utilización de incidencia es un dato predictor de casos nuevos, por lo tanto este incremento en un estudio de prevalencia indica que existe una alta tasa de enfermedad emergente en esta población. Castillo, *et al.*,³⁵ determinaron el ausentismo laboral por enfermedad según causalidad y su relación con edad, sexo,

nivel de instrucción, ocupación y factores de riesgo cardiovascular en empleados públicos hospitalarios. Los resultados mostraron que las enfermedades articulares, la depresión, y HTA son las causas más frecuentes que se relacionan con el ausentismo. Esta población no tuvo asociación con la hipercolesterolemia, tabaquismo y obesidad, lo que demuestra la heterogeneidad de las poblaciones y sus FRCV.

Principales factores de riesgo cardiovascular

Los FRCV toman importancia a partir de la segunda mitad del siglo XX, los cuales debido al interés en salud, redimensionan la génesis de las enfermedades y por lo tanto el proceso de salud-enfermedad⁹. Es importante mencionar que las ECV están mediadas por la frecuencia de FRCV, siendo los más frecuentes los que se describen a continuación³⁶⁻³⁸.

Tabaco

Antes del estudio de Framingham, el tabaquismo no se consideraba como un FRCV de ECV, la evidencia existente en ese entonces era insuficiente para llegar a la conclusión de que hubiera una relación causal entre el consumo de cigarrillos y la incidencia de ECV (*American Heart Association Committee on Smoking and Cardiovascular Disease*,⁶ 1956). Los estudios epidemiológicos demostraron que los fumadores presentaban un aumento del riesgo de IAM (Infarto al Miocardio) o muerte súbita. Actualmente los estudios indican que existe una relación directamente proporcional al número de cigarrillos consumidos al día²¹.

Los mecanismos nocivos del tabaco son diversos, debido a sus efectos sistémicos, vasculares así como protrombogénicos. El exceso en el consumo de cigarrillos genera disfunción endotelial en arterias sistémicas, modifica nocivamente el perfil lipídico así como aumenta la rigidez en la capa íntima y media de la carótida. Los efectos negativos en especial del tabaco se incrementan con el número de cigarrillos diarios y con la antigüedad del mismo. Se considera fumador ocasional cuando se consumen 2 o 3 cigarrillos por semana, también y fumador frecuente cuando se consumen 4 o más veces por semana³⁶⁻³⁸.

Dislipidemias

Estudios prospectivos mostraron que el CT tiene relación con cambios en la capa íntima y media de las arterias, así como presencia de lesiones ateroscleróticas. Esta asociación de riesgo se dio en inicio por los resultados en estudios epidemiológicos inferenciales, que mostraron una relación fuerte entre las cifras de CT en suero y cambios en las tasas de incidencia de ECV³⁹. Lo que fue confirmado en los estudios clínicos, los cuales indicaron que el colesterol plasmático total constituía un marcador útil para predecir ECV. Especialmente el c-LDL que son las principales lipoproteínas de transporte de colesterol en la sangre, las cuales si se incrementan (≥ 130 mg/dL) aumentan el riesgo de ECV, aún en los adultos jóvenes³⁹⁻⁴⁰. Los estudios sustentaron que el incremento en el c-LDL es un proceso continuo el cual inicia en una etapa temprana de la vida. Las directrices actuales

identifican al c-LDL como objeto de interés principal en el tratamiento de la hipercolesterolemia⁴¹. Por lo que actualmente en programas públicos y clínica individual se busca disminuir la mortalidad en los adultos esto mediante la reducción del c-LDL⁴¹⁻⁴³.

O'Donnell, *et al.*,²¹ realizó una revisión sistemática la cual determinó que una disminución del 10% en el colesterol sérico produce una disminución del riesgo de ECV en un 50% a la edad de 40 años, del 40% a los 50 años, del 30% a los 60 años y del 20% a los 70 años. Por otra parte, mantener concentraciones altas de c-HDL (hombres ≥ 40 mg y mujeres ≥ 50 mg) proporciona una protección en la génesis de ECV en comparación con individuos con concentraciones de c-HDL bajas. Birjmohun & Brousseau, *et al.*,⁴⁴⁻⁴⁵ mostraron que el aumento de 1 mg/dL en la concentración de c-HDL se asocia a una disminución del riesgo coronario de un 2% en los varones y un 3% en las mujeres. Por lo que actualmente la disminución en las concentraciones de c-HDL es factor de riesgo en el incremento de ECV y viceversa⁴³.

Hiperglucemia

La hiperglucemia (Valores de glucosa en ayunas entre 111-126 mg/dL), en sí misma, es un factor de riesgo de enfermedad micro y macrovascular. La intolerancia a la glucosa se asocia a un aumento de 1.5 veces en el riesgo de aparición de ECV. Estudios indican que existe una elevación de los marcadores de inflamación y factores procoagulantes los cuales generan modificaciones lipoproteicas que resultan en un mayor riesgo aterogénico⁴⁶. Aunado a esto, se ha señalado que la RI es un mecanismo frecuente de hiperglucemia⁴⁷. Una de las primeras revisiones donde se describe anomalías en la producción de insulina la realiza Licea-Puig⁴⁸, en este trabajo el autor indica que existe una marcada relación entre el aumento en la producción de insulina debido a cuadros de hiperglucemia y el incremento en el riesgo de aterosclerosis, enfermedad isquémica del corazón, insuficiencia vascular cerebral o en extremidades inferiores e IAM.

Sin embargo, existe controversia sobre los resultados, ya que no son homogéneos en todas las poblaciones. No obstante, el riesgo de ECV y mortalidad cardiovascular se incrementa 1.5-2 veces en comparación a población general si estos pacientes presentan SM⁴⁸. La respuesta al aumento a este riesgo está en que, la hiperglucemia tanto en situación de ayuno como posprandial, es responsable de modificaciones lipoproteicas que resultan en un mayor riesgo aterogénico. La glicosilación de las apoproteínas es proporcional a la concentración de glucosa en plasma, existiendo una buena correlación entre la glucemia y c-LDL. Por lo que se utiliza a la hemoglobina glucosilada (HbA1c) la cual es un marcador de riesgo de mortalidad en pacientes con diabetes y un marcador continuo de riesgo de ECV. Existiendo una relación directa entre el descenso de la HbA1c y la incidencia y evolución de las complicaciones vasculares⁴⁹⁻⁵⁰.

Diabetes mellitus tipo 2

El presentar DM2 (Valor de referencia considerado >126 mg/dL de glucosa en ayunas) aumenta al doble el riesgo de

ECV debido a las complicaciones microvasculares que esta presenta, y debe considerarse de alto riesgo si además el paciente presenta SM, HTA e insuficiencia renal⁴⁶.

La DM2 está relacionada con un aumento de 2-4 veces más en la probabilidad de aparición de una ECV (este aumento es mayor en mujeres que en hombres). Además, la diabetes se asocia también a una mayor probabilidad de aparición de hipertrigliceridemia, c-HDL bajo, HTA y obesidad, que generalmente anteceden a la aparición de la DM2⁵¹. Los estudios epidemiológicos indican que la arterosclerosis en pacientes con DM2 es responsable del 70% al 80% de las defunciones por esta complicación. Las lesiones arterioscleróticas en esta población son de evolución más rápida con isquemia necrosis silente, provocando cardiopatía isquémica, los Accidentes Vasculares Cerebrales (AVC), la arteriosclerosis obliterante de las extremidades inferiores, la afectación de las arterias renales y aorta⁵².

Por otro lado, el tiempo de duración de la diabetes, el mal control y evolución, así como exposición crónica a hiperglucemia (HbA1c aumentada), genera un aumento en el estrés metabólico, aumento en la insulinoresistencia y complicaciones macro y microvasculares. La situación se vuelve de alto riesgo tras 10 años del diagnóstico. En la tabla 1 se muestran los principales FRCV asociados a DM2⁴⁹⁻⁵⁰.

Sobrepeso y obesidad

Estos trastornos se definen como el exceso de peso corporal comparado con la talla y el exceso de grasa corporal total (IMC >25 kg/m²). Valores mayores a 102 cm de perímetro de cintura para el caso de los hombres y 88 cm para el caso de las

Tabla 1. Principales FRCV asociados con DM2

FRCV	FRCV en pacientes con DM2
Dislipemia	Hiperglucemia
cLDL	Mal control y evolución de la diabetes
TG	Glicosilación de lipoproteínas
CT/cHDL	Aumento del estrés oxidativo
Apo B	Insulinorresistencia y síndrome metabólico
Apo B/Apo A1	Alteraciones de la coagulación
IMC ≥ 30	Disfunción endotelial
ICC elevado (adiposidad central)	Inflamación crónica
Hipertensión arterial	Microalbuminuria
Tabaquismo	Enfermedad renal crónica

FRCV, factor de riesgo cardiovascular; DM2, diabetes mellitus tipo 2; LDL, lipoproteína de baja densidad; TG, triglicéridos; CT, colesterol total; HDL, lipoproteína de alta densidad; IMC, índice de masa corporal (kg/m²); ICC, índice cintura/cadera. Tomado y modificado de Grupo de Trabajo Diabetes Mellitus y Enfermedad Cardiovascular de la Sociedad Española de Diabetes.

mujeres está asociado con el aumento en el riesgo de presentar ECV, ya que la acumulación de grasa de tipo visceral (abdominal o central) incrementa los valores en la concentración de TG y c-LDL (ATP III, 2001)⁵³.

La obesidad es un trastorno metabólico crónico asociado a numerosas co-morbilidades, como ECV, DMII, HTA. Los investigadores de Framingham hace 40 años identificaron que la obesidad es un FRCV frecuente en todas las causas de muerte por ECV⁵⁴. El aumento de peso genera alteraciones del perfil metabólico, cuando se comienza acumular tejido adiposo (TA), se producen diversas adaptaciones de la estructura y la función cardíacas⁵⁵⁻⁵⁶. Los estudios han demostrado que un IMC alto durante la infancia se asocia a un aumento del riesgo de ECV en la edad adulta. Esta asociación parece ser más intensa en los niños que en las niñas y aumenta con la edad en ambos sexos⁵⁵⁻⁵⁶. Lo cual sigue respaldando que la aparición de FRCV se da por un proceso continuo que se inicia en una fase temprana de la vida⁵⁵⁻⁵⁶. Además, el exceso de grasa abdominal está relacionado con el desarrollo de hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, e intolerancia a la glucosa, hipertrigliceridemia e HTA⁵⁷.

Sedentarismo o inactividad física

La disminución en la actividad física favorece la acumulación excesiva de TA y una disminución en la sensibilidad a la insulina. La Norma Oficial Mexicana NOM-037-SSA2-2002⁵⁸ para la prevención, tratamiento y control de las dislipidemias, indica que la inactividad física se considera cuando se realizan menos de 15 minutos de actividad física por semana⁴³.

Diversos estudios epidemiológicos han confirmado que existe una relación entre la inactividad física y la ECV²¹. El riesgo relativo de muerte por ECV en un individuo sedentario en comparación con un individuo activo es 1.9⁵⁹. Mora, *et al.*,⁶⁰ encontraron que la actividad física tenían una relación inversa con las ECV lo que explicaba un 59% de su frecuencia.

Hoy en día se considera a la inactividad física o sedentarismo como un problema de salud pública, ya que esto afecta a más del 40% de la población mundial, ahora bien, el concepto de sedentarismo es la falta de movimiento físico diario en una cantidad mínima (25-30 minutos) la que produzca un gasto energético. En el año 2005 se registraron cerca de 170,000 defunciones en América Latina ocasionadas por la falta de actividad física, así lo informó la Organización Panamericana de la Salud (OPS). La OMS estimó que la prevalencia de inactividad física a nivel global es de 17%, numerosos estudios han manifestado una estrecha relación entre el sedentarismo y la presencia de FRCV, tales como DM2, dislipidemia, sobrepeso y obesidad, por lo que la realización de actividad física desempeña un papel protector para la prevención y tratamiento de ECV¹⁸.

La realización de actividad física favorece la pérdida de peso, ya que estimula la lipólisis debido a que la mayor fuente de lípidos son los TG almacenados en el TA los cuáles proveen toda la energía asociada con el ejercicio⁶¹. Gómez, *et al.*,¹⁸ indicó que la actividad física aumenta la actividad de la lipasa lipoproteica a nivel muscular, favoreciendo la disminución del c-LDL, TG y un aumento del c-HDL. Estos efectos en mayor o menor cantidad dependen de la frecuencia

del ejercicio y son independientes del sexo, edad y tipo de dieta. Sin embargo, otro dato interesante es el expuesto por Strempler, *et al.*⁶² Los cuáles indicaron que el sedentarismo es más frecuente en mujeres, lo que facilita un mayor acumulo de TA en zona abdominal, predisponiendo a un porcentaje más alto para el desarrollo de ECV.

Consumo de alcohol

El consumo provoca mayor acumulación de grasa en el organismo dando inicio a alteraciones en los niveles de TG y CT, produce también HTA y un estado hipercoagulante induciendo a arritmias cardíacas y reduciendo el flujo sanguíneo cerebral⁶³.

La ingestión de alcohol se ha relacionado con aumento en el riesgo cardiovascular. Se considera bebedor ocasional cuando se consumen 2 o 3 sustancias elaboradas a base de alcohol por semana y bebedor frecuente cuando se consumen 4 o más sustancias elaboradas a base de alcohol por semana. Se estima que en México, una de las sustancias más consumidas socialmente es el alcohol, el cual contribuye de manera importante a las causas frecuentes de morbilidad y mortalidad⁶⁴. El consumo de alcohol es un factor causal de más de 200 enfermedades y trastornos, está asociado con el riesgo de desarrollar problemas de salud como cirrosis hepática, algunos tipos de cáncer y ECV⁶. De igual manera diversos autores indican que existe una relación fuerte entre el consumo de alcohol y la edad. Para la población masculina entre más edad tengan, mayor será el consumo de alcohol^{38,65}. Dato que es sustentado por las encuestas actuales, las cuales indican que más de la mitad de la población adulta son consumidores de alcohol de manera frecuente⁶⁶.

Así mismo Fernández-Solà⁶⁷, realizó un meta-análisis de diversos estudios donde indicó que el RCV se incrementa con el aumento del consumo de alcohol de más de 60g. Los ACV isquémico, hemorrágico fueron un poco más frecuentes en comparación de 2:1 en personas que consumían dicha cantidad (riesgo similar en hombres y en mujeres). Cuando el consumo es ≥ 80 g al día la función ventricular izquierda se deteriora, aumenta el riesgo a desarrollo de insuficiencia cardíaca terminal o arritmias, con frecuente inducción de muerte súbita. No obstante Martínez, *et al.*, indican que un consumo inferior a 30 g diarios se ha relacionado con menor RCV^{33,68-69}.

Calidad de la dieta

La consideración de la dieta como un FRCV se sustenta en los estudios epidemiológicos que han demostrado que al aumentar el consumo de grasas saturadas así como una disminución en el consumo de fibra aumenta la mortalidad por cardiopatía isquémica. Estudios epidemiológicos prospectivos, demuestran que el CT sérico en particular el c-LDL es un importante FRCV⁷⁰. Estudios en el metabolismo en seres humanos, demuestran que los valores de CT y sus fracciones cambian con la dieta, principalmente con la ingestión de grasas y colesterol⁷¹. El efecto de las grasas y otros componentes de la dieta sobre el perfil lipídico sérico se resumen en la tabla 2.

Referente a la ingesta calórica, se ha demostrado que a mayor ingesta calórica en relación al GET mayor es la

Tabla 2. Componentes lipídicos de la dieta

Dieta/ perfil lipídico	CT	LDL	HDL	VLDL	TG
Colesterol	↑	↑	↑	*	*
Ácidos grasos saturados	↑	↑	↑	*	↑
Ácidos grasos monoinsaturados	↓	↓	↑	*	*
Ácidos grasos polinsaturados ω-6	↓	↓	↓	*	*
Ácidos grasos polinsaturados ω-3	↓	↓	↓	↓	↓
Hidratos de carbono	↓	↓	↓	↑	↑
Exceso calórico	↑	↑	↓	↑	↑

* No determinado. CT, colesterol total; LDL, lipoproteína de baja densidad; HDL, lipoproteína de alta densidad; VLDL, lipoproteína de muy baja densidad; TG, triglicéridos. Tomado y modificado de Medicina Clínica (Barc) 2002;119: 80-8.³²

probabilidad de desarrollar ECV, dando inicio a la ganancia de peso ponderal con almacenamiento continuo de TA principalmente en zona abdominal, favoreciendo así mayor liberación de TG, CT y por ende glucosa sanguínea⁷². Factores ambientales inadecuados como elevada ingesta de grasas saturadas, sedentarismo, consumo de alcohol y tabaco predisponen a desarrollar tempranamente ECV, la cual disminuye la calidad de vida³⁸.

La OMS y la FAO publicaron un “Informe de expertos independientes sobre dieta, nutrición y prevención de enfermedades crónicas”, en este informe se indicó que los países en vías de desarrollo como México presentaron un aumento en el consumo de proteínas de origen animal tres veces mayor que los países no industrializados o subdesarrollados². No obstante la FAO indicó que esta disminución se debe al menor consumo de cereales como el trigo, el arroz y el maíz.

Diversos estudios identifican que la transición nutricional que se ve reflejada en los regímenes alimentarios actuales, muestran un incremento en el consumo de grasas totales (mantecas y aceites), la FAOSTAT (división de estadística de la FAO) mostró en el 2003 un estudio donde se dio a conocer que para la población de América Latina el consumo en gramos de grasa fue de 79 g (1997-1999) incrementándose paulatinamente desde 1967 (25 g desde entonces). Sin embargo otros estudios indicaron que la ingesta de grasas de origen animal aumento en 9 g (valor medio) en los países industrializados⁷³.

Estrés

El estrés genera mayor hiperactividad del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, generando un aumento en catecolaminas las cuales aumentan la frecuencia cardiaca, consumo de oxígeno y generan HTA además de agregación plaquetaria⁷⁴. Dentro de las clasificaciones de estrés, se tiene que mencionar al estrés oxidativo, los datos publicados en los últimos años parecen indicar el papel central del estrés

oxidante en el desarrollo de las comorbilidades asociadas a la obesidad. Aunque no se conocen con exactitud los mecanismos, se ha sugerido que el aumento del tejido adiposo blanco (TAB) conlleva una infiltración de macrófagos, que son responsables de un aumento de la expresión de la NAD(P)H oxidasa y ésta a su vez es la responsable de un aumento selectivo de la producción de especies reactivas de oxígeno (ROs) en el TAB. De esta manera, se genera un aumento del estrés oxidante en el TAB que desencadena una alteración en la secreción de adipocinas, lo cual se ha relacionado en la causa del SM, HTA y aterosclerosis⁷⁵.

Factores genéticos

Estudios en diversas poblaciones, indican que una historia de antecedentes heredofamiliares de ECV aumenta la predisposición para el desarrollo de DM2, obesidad/sobrepeso y dislipidemias. Se han identificado mutaciones que son responsables de obesidad (monogénicas), en los genes que codifican para la leptina, receptor de leptina, pro-opiomelanocortina (POMC) y receptores de la melanocortina (MC), siendo la forma 4 (MC4R) la más común^{76,77}.

Algunos de los genes, cuyas variantes o polimorfismos han tenido mayor número de investigaciones, son los que codifican para los receptores adrenérgicos β2 y β3 (ADRB2, ADRB3), adiponectina (ACDC), el factor de transcripción receptor proliferador de peroxisomas activados gamma (PPARγ) y las proteínas desacoplantes 1, 2 y 3 (conocidas como UCP-1, 2 y 3)^{78,79}. Sin embargo dentro de las modificaciones genéticas se tiene que mencionar a la obesidad generada por síndromes. Los síndromes de PraderWilli, Bardet-Biedl, osteodistrofia hereditaria de Albriht, Adler, Frágil X, Borjeson-Forsman-Lehman y Cohen se han relacionado con obesidad infantil por mutaciones en genes para los RNAs, genes de centrosoma, ciliogenesis, factores de transcripción y traducción de señal de las proteínas. En México son limitados los estudios, entre los genes estudiados en obesidad esta el FTO y SERPINE1.⁸⁰ Pero es necesario todavía analizar su efecto en el riesgo cardiovascular, no solo en el desarrollo de obesidad.

En la génesis de DM 2 (que es la que se asocia a obesidad y riesgo cardiovascular), se han identificado más de 50 genes en población mexicana, entre ellos *LRP2*, *ELMO1*, *CYP2A9* y *AKT*⁸¹⁻⁸⁴. También se puede mencionar las diversas formas de MODY (del inglés *Maturity onset diabetes of the Young*), las cuales explican que en etapas tempranas de la vida, muy poco estudiadas en México⁸⁵. En relación a la dislipidemias se han explorado como factores de riesgo los genes *APOE*, *ABCG8/5*, *TNFA*, *IL-6*, entre otros.⁸⁶⁻⁸⁸ En síndromes coronarios e hipertensión el *PAI-1* y *HLA-G89-90*.

Factores hormonales

Evidencias recientes proponen que una dieta inadecuada al igual que el sedentarismo puede causar menarquía temprana en las mujeres, lo cual se ha relacionado en una disminución en la sensibilidad a la insulina, HTA y aumento en el c-LDL. Los mecanismos por los que los anticonceptivos orales combinados (ACOC) pueden inducir ECV son diversos e

implican la acción de los estrógenos sobre el sistema hemostático, la de los progestágenos sobre el metabolismo de los lípidos y la acción combinada de ambos sobre el metabolismo de los hidratos de carbono y la PA91. La frecuencia de IAM en mujeres en edad reproductiva es baja, sin embargo, el uso de ACOC eleva al doble el riesgo de IAM. Sin contar los riesgos aditivos que tienen estas mujeres si se presenta tabaquismo, HTA, hipercolesterolemia, diabetes y obesidad. Los ACOC muestran en su etiqueta de venta que aumenta el riesgo de IAM y que este riesgo aumenta si son mayores de 35 años, por lo que si se llega a esa edad lo más recordable es cambiar de método anticonceptivo. Los progestágenos de 2ª generación muestran incremento de lípidos plasmáticos, por lo que se recomienda usar progestágenos de nueva generación como el desogestrel, gestodeno, norgestimato. El riesgo de presentar accidente cerebro vascular (ACV) isquémico es 2.2 veces mayor en usuarias de ACOC. Aumentando hasta 10 veces si la mujer padece HTA⁹¹.

Referencias bibliográficas

1. Secretaría de Salud [SSA]. Programa Nacional de Salud 2007-2012. Por un México sano: construyendo alianzas para una mejor salud. Ed. I. 2007. México: Editorial SSA.
2. Organización para la Agricultura y la Alimentación & Organización de la Salud [OMS/FAO]. Federación Internacional de Diabetes. ¡Actuemos ya! Contra la diabetes. Federación Internacional de Diabetes Ed 1. 2003. [Recuperado el 24 de octubre del 2016 <http://www.who.int/diabetes/actionnow/Booklet>]
3. -López-Ramos F. *Epidemiología: enfermedades transmisibles y crónicas degenerativas*. Ed. Segunda, pp 307-24. 2004. México: Editorial Manual Moderno.
4. -Secretaría de Salud [SSA]. Subsecretaría de prevención y promoción de la salud dirección general de epidemiología. *Información histórica de estadísticas vitales nacimientos y defunciones 1983-2010*. México. Ed. I. 2011. México: Editorial SSA.
5. -Organización Mundial de Salud [OMS]. 2016. Enfermedades crónicas. Nota descriptiva. [Recuperado el 13 de septiembre del 2016 de: http://www.who.int/topics/chronic_diseases/factsheets/es/].
6. -Organización Mundial de Salud (OMS). Factores de riesgo. 2016. En: http://www.who.int/topics/risk_factors/es/ [consultado 24/08/2016].
7. -American Heart Association Committee on Smoking and Cardiovascular Disease. Cigarette smoking and cardiovascular diseases: report of the American Heart Association. *Circulation* 1960;22(S12):160-6.
8. -Di Cesare M. Interacciones entre transición demográfica y epidemiológica en Nicaragua: implicancias para las políticas públicas de salud. Notas de población (CEPAL) 2007; 89:147-85.
9. -Trout GG. Epidemiología de la Diabetes Mellitus y enfermedad cardiovascular. *Duazary* 2007; 4(2):84.
10. -Espínosa-González L. Cambios del modo y estilo de vida; su influencia en el proceso salud-enfermedad. *Revista Cubana de Estomatología* 2004; 41:45-49.
11. -Organización Mundial de Salud [OMS]. (2014). Adolescentes: riesgos para la salud y soluciones. [Recuperado el 24 de agosto del 2016 de: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs345/es/>].
12. -Organización Mundial de la Salud [OMS]. (2015). Centro de prensa. Enfermedades cardiovasculares. [Recuperado el 23 de agosto del 2016 de: www.who.int/mediacentre/factsheet/fs317/es/].

13. -Lara-EA, Velázquez-MO, Ruiz MC, Martínez-Abundiz E, Valera G, González-Ortiz M. Factores de riesgo cardiovascular modificables en los médicos y en otro personal del equipo de salud. *Salud Pública de México* 2007; 49:83-84.
14. -Sans-Menéndez S. Enfermedades cardiovasculares. Programa de Formación de Formadores/as en Perspectiva de Género en Salud. 2005. *Institut d'Estudis de la Salut*, Barcelona.
15. -Romero T. Factores modificables de riesgo cardiovascular: ¿Cuáles estamos realmente modificando? *Revista Médica de Chile* 2009; 137: 1498-1501.
16. -Chacín M, Rojas J, Pineda C, Rodríguez D, Núñez-Pacheco M, Márquez GM. Predisposición humana a la Obesidad, Síndrome Metabólico y Diabetes: El genotipo ahorrador y la incorporación de los diabetógenos al genoma humano desde la Antropología Biológica. *Síndrome cardiometabólico* 2011; 1:11-25.
17. -Fortino, M., Modini, L., Zurbriggen, A., & Folonier, D. (2012). 1995-2010: Estudio comparativo de factores de riesgo cardiovascular en jóvenes universitarios. *Revista de la Federación Argentina de Cardiología*, 4, pp. 269-276.
18. -Contreras-Zuñiga EC, Guillermo-Arango L, Zuluaga-Martínez S, Ocampo V. Diabetes y embarazo. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología* 2008; 59: 38-45.
19. -Gómez H, Castro MV, Franco F, Bedregal P, Rodríguez J, Espinoza A. La carga de la enfermedad en países de América Latina. *Salud Pública México* 2011; 53: 72-7.
20. -Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). Principales causas de mortalidad por residencia habitual, grupos de edad y sexo del fallecido. 2014. [Recuperado el 24 de agosto del 2016 de: www.inegi.org.mx/est/contenidos/proyectos/registros/vitales/mortalidad/tabulados/ConsultaMortalidad.asp]
21. -O'Donnell CJ, Elosua R. Factores de riesgo cardiovascular. Perspectivas derivadas del Framingham Heart Study. *Revista Española de Cardiología* 2008; 61: 299-310.
22. -Beswick A, Brindle P. Risk scoring in the assessment of cardiovascular risk. *Current Opinion in Lipidology* 2006; 17: 375-386.
23. -Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-607.
24. -Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults.

- Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-2497.
25. -Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Baker G, et al. Estimation of ten year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: The SCORE Project. *European Heart Journal* 2003; 24:987-1003.
26. -Alcocer LA, Lozada O, Fanghanel G, Sánchez L, Campos E. Estratificación del riesgo cardiovascular global. Comparación de los métodos Framingham y SCORE en población mexicana del estudio PRIT. *Cirugía y Cirujanos* 2011; 79(1):168-174.
27. -Meaney A, Ceballos G, Gutiérrez G, Samaniego V, Vela A, Alcocer L et al. Investigación Clínica factores de riesgo cardiovascular en una población urbana de clase media mexicana. El Estudio de Lindavista. Datos de referencia. *Archivos de Cardiología de México* 2013; 83:42-67.
28. -Ahumada-Ayala M, Calzada-León I, Canale-Huerta JM, Cardona-Muñoz EG, Cardoso-Saldaña G, Chávez A, et al. Recomendaciones de la Segunda Reunión de Expertos en Dislipidemias Organizada por la Asociación Mexicana para la Prevención de la Aterosclerosis Y Sus Complicaciones, AC Lineamientos Sobre la detección el Manejo Diagnóstico y Tratamiento el dietario y farmacológico de la hipercolesterolemia y la hipertriglicéridemia. *Revista Mexicana de Cardiología* 1996; 7:724.
29. -Sanchez-Castillo C, Velásquez-Monroy O, Berber. Puntos de corte antropométricos para la predicción de enfermedades crónicas en la encuesta nacional de salud 2000. *Obesity Research* 2003; 11:442-451.
30. -Contreras-Solis RE, Rendón-Aguilar P, Tufiño-Olivares ME, Levario-Carrillo M, Uranga-Urías TM. Factores de riesgo cardiovascular en población adulta de la Unidad de Medicina Familiar de Meoqui, Chih. *Revista Mexicana de Cardiología* 2008; 19:7-15.
31. -Escobedo J, Pérez JR, Schargrodsky H, Champagne B. Prevalencia de dislipidemias en la ciudad de México y su asociación con otros factores de riesgo cardiovascular. Resultados del estudio CARMELA. *Gaceta Médica de México* 2014; 150: 128-136.
32. -Rodríguez AF, Banegas-Banegas JR, Oya-Otero M. Dieta y enfermedad cardiovascular. *Medicina Clínica (Barc)* 2002; 119: 80-8.
33. -Martínez-Gurrión LA, Landeros-López M, Cortés-

Conclusiones

De los estudios epidemiológicos analizados, se encontraron como principales FRCV en la población adulta mexicana: 1) los parámetros bioquímicos: glucosa plasmática, HbA1c, CT, c-HDL, c-LDL, TG; 2) antropométricos: alteraciones en el peso (IMC), circunferencias (ICC); 3) conductuales: inactividad física, ingesta de alcohol y consumo de tabaco. Sin embargo, es importante valorar las condiciones de trabajo, estrés laboral, jornadas excesivas de trabajo, tiempo para la ingesta de alimentos, pocas horas de descanso y la ingesta de dietas hiperenergéticas ya que se han comenzado a asociarse con las ECV.

Declaración de conflicto de Interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés

- Mendoza F, Betancourt-Esparza MC, Venegas-Cepeda M. Riesgo cardiovascular en el personal de enfermería de un hospital de segundo nivel de atención hospitalaria según Framingham. *Revista Mexicana de Enfermería Cardiológica* 2014;22:13-16.
- 34.-Robaina AC, Martínez AR, Robaina AF, Plunket RD. Riesgo cardiovascular en trabajadores de la salud. *Revista Cubana de Medicina General Integral* 1999;15:115-22.
- 35.-Stamler J, Daviglius ML, Garside DB, Dyer AR, Greenland P, Neaton JD. Relationship of baseline serum cholesterol levels in 3 large cohorts of younger men to long-term coronary, cardiovascular, and all-cause mortality and to longevity. *JAMA* 2000; 284:311-8.
- 36.-Castillo-Rascón MS. Ausentismo laboral y factores de riesgo cardiovascular en empleados públicos hospitalarios. *Acta bioquímica clínica latinoamericana* 2016;50:57-82.
- 37.-Extremera BG, Maldonado MA, Soto MJ y Gómez JF. Hiperglucemia postprandial como factor de riesgo cardiovascular. *Revista Clínica Española*. 2002;202:399-402.
- 38.-Sánchez-Contreras M, Moreno-Gómez GA, Marín-Grisales ME, García-Ortiz LH. Factores de Riesgo Cardiovascular en Poblaciones Jóvenes. *Revista de Salud Pública* 2009;11: 110-122.
- 39.-Mantilla-Tolosa SC, Gómez-Conesa A, Hidalgo-Montesinos MD. Actividad física, tabaquismo y consumo de alcohol, en un grupo de estudiantes universitarios. *Revista de Salud Pública* 2011;13: 748-758.
- 40.-Klag MJ, Ford DE, Mead LA, He J, Whelton PK, Liang KY, et al. Serum cholesterol in young men and subsequent cardiovascular disease. *New Engl J Med* 1993;328:313-8.
- 41.-Third Report of the National Cholesterol Education Program [NCEP]. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final report. *Circulation* 2002; 106: 3143.
- 42.-Gundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HBJr, Clark LT, Hunnigake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education. Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227-39.
- 43.-Villalobos AL, Mora BA, Gallegos RM, Xequé AS, Zamora MA, Hernández CM. Percepción de Salud y Riesgo de Cardiopatía Isquémica en el Personal de Enfermería. *Desarrollo Científico de Enfermería* 2012;20:217-222.
- 44.-Birjohán RS, Hutten BA, Kastelein JJ, Stroes ES. Efficacy and safety of high-density lipoprotein cholesterol-increasing compounds: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of the American College Cardiology* 2005;4:185-97.
- 45.-Brousseau ME, Schaefer EJ, Wolfe ML, Bloedon LT, Digenio AG, Clark RW, et al. Effects of an inhibitor of cholesterol ester transfer protein on HDL cholesterol. *N Engl J Med* 2004;350: 1505-15.
- 46.-Benzadón M, Forti L, Sinay I. Actualización en el diagnóstico de la diabetes. *Medicina (B. Aires)* 2014; 74(1):1-5.
- 47.-Eckel RH, Kahn R, Robertson RM, Rizza RA. Preventing cardiovascular disease and diabetes: a call to action from the American Diabetes Association and the American Heart Association. *Diabetes Care* 2006;29:1697-9.
- 48.-Licea-Puig ME. Hiperinsulinismo como factor de riesgo cardiovascular. *Rev Cubana Endocrinol* 1998; 9(1):40-46.
- 49.-Lyons TJ, Jemkins AJ. Lipoprotein glycation and its metabolic consequences. *Curr Opin Lipidol* 1997;8: 174-80.
- 50.-Selvin E, Coresh J, Golden SH, Brancati FL, Forsom AR, Steffes MW. Glycemic control and coronary heart disease risk in persons with and without diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Arch Intern Med* 2005; 165:1910-6.
- 51.-Fox C, Coady S, Sorlie P, Levy D, Meigs JB, D'Agostino RB Jr. Trends in cardiovascular complications of diabetes. *JAMA* 2004;292: 2495-9.
- 52.-Grupo de Trabajo Diabetes Mellitus y Enfermedad Cardiovascular de la Sociedad Española de Diabetes. Diabetes mellitus y riesgo cardiovascular. Recomendaciones del grupo de trabajo Diabetes Mellitus y Enfermedad Cardiovascular de la Sociedad Española de Diabetes 2009. *Clinica e Investigación de Arteriosclerosis* 2010; 22(3):115-121.
- 53.-Segura VL, Regulo A, Parodi RJ. Factores de riesgo de las Enfermedades Cardiovasculares en el Perú. (Estudio TORNASOL). *Revista Peruana de Cardiología* 2006;32:82-189.
- 54.-González-Chávez A, Simental L, Elizondo-Argueta S, Sánchez ZJ, Gutiérrez SA, Guerrero-Romero F. Prevalencia del síndrome metabólico entre adultos mexicanos no diabéticos, usando las definiciones de la OMS, NCEP-ATP III e IDF. *Revista Médica del Hospital General de México* 2008;71: 11-19.
- 55.-Kannel WB, Le Bauer EJ, Dawber TR, Mc Namara PM. Relation of body weight to development of coronary heart disease. The Framingham Study. *Circulation* 1967; 35:734-44.
- 56.-Baker JL, Olsen LW, Sørensen TI. Childhood body-mass index and the risk of coronary heart disease in adulthood. *New Engl J Medicine* 2007;357:2329-37.
- 57.-Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, et al. Obesity and cardiovascular disease: Pathophysiology, evaluation, and effect of Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Statement on Obesity and Heart Disease From the Obesity Committee of the Weight Loss: An update of the 1997 American Heart Association Scientific. *Circulation* 2006; 113: 898-918.
- 58.-Secretaría de Salud [SSA]. Panorama epidemiológico y estadístico de la mortalidad en México. 2010.
- 59.-Norma Oficial Mexicana NOM-037-SSA2-2002, Para la prevención, tratamiento y control de las dislipidemias. 2002.
- 60.-Berlin JA, Colditz GA. A meta-analysis of physical activity in the prevention of coronary heart disease. *American Journal Epidemiology* 1990;132(4):612-28.
- 61.-Mora S, Cook N, Buring JE, Ridker PM, Lee IM. Physical activity and reduced risk of cardiovascular events: potential mediating mechanisms. *Circulation* 2007; 116: 2110-8.
- 62.-Strempler SJ, Cuevas VP, Espinosa MC, García TG. Sedentarismo y obesidad en estudiantes universitarios de primer semestre, estudio comparativo. *Revista Electrónica de Investigación en Enfermería FESI-UNAM* 2012;1:64-70.
- 63.-Secretaría de Salud [SSA]. Programa Nacional de Salud 2001-2006. La democratización de la salud en México. 2002. México.
- 64.-Latorre-Román PA, Gallego-Rodríguez M, Mejía-Meza JA, García F. Consumo de tabaco y alcohol y práctica deportiva en universitarios mexicanos y españoles: asociación con la calidad de vida relacionada con la salud y búsqueda de sensaciones. *Gaceta Médica de México* 2015; 151:197-205.
- 65.-Zimmer P, George K, Serrano RM. Una nueva definición mundial del síndrome metabólico propuesta por la Federación Internacional de Diabetes: fundamento y resultados. *Revista Española de Cardiología* 2005;58: 1371-6.
- 66.-Ruiz JF, Cruz-Sánchez E, García-Montes ME. Motivos para la práctica deportiva y su relación con el consumo de alcohol y tabaco en jóvenes españoles. *Salud Pública de México* 2009; 51: 496-504.
- 67.-Fernandez-Solà J. Consumo de alcohol y riesgo cardiovascular. *Hipertensión y Riesgo Vascular* 2005;22: 117-132.
- 68.-Reynales-Shigematsu LM, Guerrero-López CM, Lazcano-Ponce E, Villatoro-Velázquez JA, Medina-Mora ME, Fleiz-Bautista C. *Encuesta Nacional de Adicciones 2011: Reporte de tabaco*. Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz; Instituto Nacional de Salud Pública; Secretaría de Salud México. 2011. México D.F.
- 69.-Álvarez CA. Las tablas de riesgo cardiovascular. Una revisión crítica. *MEDIFAM* 2001;1:122-139.
- 70.-Álvarez-Sala W, Millán A, Núñez-Cortes J. Evidencias de la eficacia del tratamiento hipocolesterolemizante en la prevención primaria y secundaria de la cardiopatía isquémica. *Medica Clínica (Barc)* 2000;114:1-10.
- 71.-Hooper L, Summerbell CD, Higgins JP, Thomson RL, Capps NE, Smith GD, et al. Dietary fat intake and prevention of cardiovascular disease: systematic review. *BMJ* 2001;322:757-63.
- 72.-Arias-Merino ED, Velázquez E, Pacheco LJ, Torres-Sánchez ED, Cortes F, González ED, Ortiz G. Envejecimiento y metabolismo: Cambios y regulación. *Archivo latinoamericano de nutrición* 2012;62: 59-64.
- 73.-Juárez-García A. Factores psicosociales laborales relacionados con la tensión arterial y síntomas cardiovasculares en personal de enfermería en México. *Salud pública de México* 2007; 49:109-117.
- 74.-Alegria E, Castellanos JM. Estrés y Enfermedad Cardiovascular. *Departamento de cardiología y cirugía cardiovascular* 2007;2:60-64.
- 75.-Valdecantos MP, Pérez-Matute P, Martínez JA. Obesidad y estrés oxidante: papel de la suplementación con antioxidantes de la dieta. *Revista de investigación clínica* 2009; 61(2):127-39.
- 76.-Cummings DE, Schwartz MW. Genetic and pathophysiology of human obesity. *Annual Review of Medicine* 2003; 54: 453-71.
- 77.-Tejero ME. Genética de la obesidad. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México* 2008;65:32-41.
- 78.-Farooqi IS, O'Rahilly S. Monogenic obesity in humans. *Annual Review of Medicine* 2005; 56: 443-458.
- 79.-Steck AK, Winter WE. Review on monogenic diabetes. *Current Opinion in Endocrinology Diabetes and Obesity* 2011;18:252-258.
- 80.-De la Cruz-Mosso U, Muñoz-Valle JF, Salgado-Goytia L, García-Carreón A, Illades-Aguir B, Castañeda-Saucedo E, Parra-Rojas I. Relationship of metabolic syndrome and its components with -844 G/A and HindIII C/G PAI-1 gene polymorphisms in Mexican children. *BMC Pediatr* 2012;12:41.
- 81.-Becerra-Morales E, Ramos-Márquez ME, Carrillo-Pérez MC. Asociación del genotipo TT del polimorfismo rs1130214 del gen *AKT1* con obesidad, en población adulta del Occidente de México. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2013;21(2):69-73.
- 82.-Flores-Alvarado LJ, Ramirez-García SA, Ferman PD, Davalos-Rodríguez NO, Chavéz-López C, Cruz-Bastida JM, et al. Molecular heterogeneity of type 2 diabetes mellitus in mexican population and its Impact of the public health on policies in primary care. *Med chem* 2014;4:791-797.
- 83.-Ramirez-García SA, Charles-Niño C, Mazariegos MR, Topete-González LR, Flores-Alvarado LJ, Leyva-Santiago J, et al. Asociación del gen *ELMO1* (snpr1345365) con el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 en población mestiza mexicana. *Invest Clin* 2015;56(4): 41-55.
- 84.-Hoyo-Vadillo C, García-Mena J, Valladares A, Venturelli CR, Wachter-Rodarte N, et al. Association of CYP2C19 genotype with type 2 diabetes. *Health* 2010;2(10): 1184-1190.
- 85.-Aguilar-Salinas CA, Melgarejo MA, Gómez D, Muñoz L, Guillén L, Moreno C, et al. Genética de las dislipidemias en México. Mensaje bioquímico 2016;50: 125-141.
- 86.-Hernández-Nazará ZH, Ruiz-Madrigal B, Martínez-López E, Roman S, Panduro A. Association of the epsilon 2 allele of *APOE* gene to hypertriglyceridemia and to early-onset alcoholic cirrhosis. *Alcohol Clin Exp Res* 2008;32(4):559-66.
- 87.-Colima-Fausto AG, González-García JR, Wong-

- Ley Madero LE, Magaña-Torres MT. Two novel mutations in the *ABCG5* gene, c.144 -1G>A and c.1523 delC, in a Mexican family with sitosterolemia. *J Clin Lipidol*. 2016;10(1):204-8.
- 88.-Parra-Rojas I, Ruiz-Madrigal B, Martínez-López E, Panduro A. Influence of the -308 TNF α and -174 IL-6 polymorphisms on lipid profile in Mexican subjects. *Hereditas* 2006;143: 167-172.
- 89.-García-González IJ, Valle Y, Sandoval-Pinto E, Valdés-Alvarado E, Valdez-Haro A, Muñoz-Valle JF, et al. The -844 G>A *PAI-1* polymorphism is associated with acute coronary syndrome in Mexican population. *Dis Markers*. 2015;2015:460974.
- 90.-García-González IJ, Valle Y, Rivas F, Figueroa-Villanueva LE, Muñoz-Valle JF, Flores-Salinas HE, et al. The 14 bp Del/Ins *HLA-G* polymorphism is related with high blood pressure in acute coronary syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Biomed Res Int*. 2014;2014:898159.
- 91.-De la Cuesta-Benjumea R, Franco-Tejeda C, Iglesias-Goy E. Actualización en anticoncepción hormonal. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud* 2011;35:75-87.

Avances en la identificación de biomarcadores tempranos en la enfermedad de Parkinson

Trejo-Ulibarri Hiram Manelic, Solís-S Juan C.

Autor para correspondencia

Solís-S Juan C. Departamento de Investigación Biomédica. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Querétaro.

Domicilio: Clavel 200, Col. Prados de la Capilla, Querétaro, Qro. CP 76170, MX.

Teléfono (+52) 442.192.1200, ext. 6240

Contacto al correo electrónico: carlos.solis@uaq.mx

Palabras clave: Cuerpos de Lewy, dopamina, enfermedad de Parkinson, enfermedad neurodegenerativa, neuroinflamación, neuromelanina, sustancia negra, TNF-alfa.

Keywords: Black substance, dopamine, Lewy bodies, neurodegenerative disease, neuroinflammation, neuromelanin, Parkinson's disease, TNF-alpha.



Avances en la identificación de biomarcadores tempranos en la enfermedad de Parkinson

Trejo-Ulibarri HM, Solís-S JC.

Resumen

Hasta la fecha en México no se cuenta con estudios epidemiológicos acerca de la prevalencia e incidencia de la enfermedad de Parkinson. Tampoco existen estudios de carácter multicéntrico y con tamaño muestral suficientes para elaborar un perfil demográfico y clínico de los sujetos con Parkinson en el país. Empero, en nuestro país se ha estimado una prevalencia entre 40 a 50 casos por cada 100,000 habitantes/año. La evidencia actual sugiere una heterogeneidad clínica en poblaciones de distintos países. En esta revisión se presentan los aspectos etiológicos, fisiopatogénicos, clínicos y la asociación existente con algunos marcadores bioquímicos de esta polifacética enfermedad.

Palabras clave: *Cuerpos de Lewy, dopamina, enfermedad de Parkinson, enfermedad neurodegenerativa, neuroinflamación, neuromelanina, sustancia negra, TNF-alfa*

Advances in the identification of early biomarkers in Parkinson's disease

Abstract

To date in Mexico, there are no epidemiological studies on the prevalence and incidence of Parkinson's disease. There are also no studies of a multicentric nature and with sufficient sample size to develop a demographic and clinical profile of subjects with Parkinson's in the country. However, in our country, a prevalence has been estimated between 40 to 50 cases per 100,000 inhabitants/year. Current evidence suggests clinical heterogeneity in populations of different countries. In this review, we present the etiological, physiopathogenic and clinical aspects and the existing association with some biochemical markers of this multifaceted disease.

Key words: *Black substance, dopamine, Lewy bodies, neurodegenerative disease, neuroinflammation, neuromelanin, Parkinson's disease, TNF-alpha*

Departamento de Investigación Biomédica. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Querétaro, MX.

Autor por correspondencia:

Solís-S Juan C. Departamento de Investigación Biomédica. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Querétaro.

Domicilio: Clavel 200, Col. Prados de la Capilla, Querétaro, Qro. CP 76170, MX.

Teléfono (+52) 442.192.1200, ext. 6240

Contacto al correo electrónico: carlos.solis@uaq.mx

Introducción

Hasta la fecha en México no se cuenta con estudios epidemiológicos acerca de la prevalencia e incidencia de la enfermedad de Parkinson (EP). Tampoco existen estudios de carácter multicéntrico y con tamaño muestral suficientes para elaborar un perfil demográfico y clínico de los sujetos con EP en el país. Empero, en nuestro país se ha estimado una prevalencia entre 40 a 50 casos por cada 100,000 habitantes/año. En el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía la EP es la cuarta causa de consulta.¹

La evidencia actual sugiere una heterogeneidad clínica en poblaciones con EP de distintos países, por lo que es factible que los pacientes mexicanos con EP se comporten de forma diferente tanto desde el punto de vista fenotípico (motor y no motor) como genotípico. A todo ello se deben sumar las diferencias socioculturales y económicas propias del país.²

Todos los grupos étnicos y razas se ven afectados. Aunque la terapéutica puede mejorar los síntomas de la EP, y puede mejorar tanto la calidad como la esperanza de vida, la EP continúa siendo asociada con incapacidad progresiva y mortalidad incrementada. La EP es causada por una interrupción de la neurotransmisión dopaminérgica en los ganglios basales. Al examen anatomopatológico, las neuronas dopaminérgicas en la sustancia nigra se ven francamente reducidas, y están presentes los cuerpos de Lewy (inclusiones citoplasmáticas) en las neuronas dopaminérgicas residuales. Más de 10 genes autosómico dominantes o recesivos o posiciones genéticas han sido identificados con la EP, pero la mutación en un único gen no es causa común.³

No obstante, del 10 al 15% de pacientes con EP tendrán un familiar afectado en primer o segundo grado. No han sido identificadas determinantes ambientales claras con la EP. Previamente, se pensaba que la EP era causada primariamente por factores ambientales, pero la investigación ha revelado que la enfermedad se desarrolla por un complicado entramado de genética y ambiente.⁴

La EP está reconocida como el trastorno neurodegenerativo más común luego de la enfermedad de Alzheimer. La prevalencia de la EP parece ser más alta en Europa, Norteamérica y Suramérica (prevalencia cruda estimada para todas las edades: 66-1,500/100,000, 111-329/100,000 y 31-470/100,000; respectivamente), en comparación con los países africanos, asiáticos y árabes (prevalencia cruda estimada para todas las edades: 10-43/100,000, 15-119/100,000, y 27-43/100,000; respectivamente). La incidencia de la EP va de 10-18/100,000 personas al año. El género es un factor de riesgo establecido, con una razón hombre:mujer aproximadamente de 3:2. El grupo étnico es un factor de riesgo para esta enfermedad. En los Estados Unidos de Norteamérica, la incidencia es más alta en gente de origen étnico latino, seguido por blancos no latinos, asiáticos y afrodescendientes. La prevalencia y la incidencia se incrementan casi exponencialmente con la edad y tienen su pico luego de los 80 años de edad. Esta tendencia tiene importantes repercusiones de salud pública, con una población envejeciendo y una expectativa de vida elevándose a nivel mundial, el número de personas con EP se espera incrementen más del 50% para 2030.³ Por tanto, debido a la

falta de biomarcadores los cuales puedan dar diagnóstico oportuno, midan la evolución de la enfermedad o puedan dar un panorama pronóstico, en esta revisión se analizan los biomarcadores candidatos que están siendo actualmente evaluados en la EP.

Generalidades de la enfermedad de Parkinson

Etiología

La etiología de la EP es frecuentemente explicada por factores genéticos y ambientales, con una interacción postulada entre ellos. Ya que quizá esto sea parcialmente correcto, esta es una forma pobremente definida de determinar la causa de esta patología. Los estudios ambientales o epidemiológicos han identificado factores de riesgo significativos para la EP, tales como la exposición a pesticidas, o entidades protectoras como el tabaquismo de cigarrillos y la ingesta de cafeína. No obstante, no debemos olvidar que fueron las observaciones clínicas y epidemiológicas que llevaron al descubrimiento de la toxicidad a la sustancia nigra de la MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,5,6 tetrahidropiridina), y la neurodegeneración causada por el herbicida paraquat.⁵

Gran parte del reciente progreso proviene de entender como algunas causas genéticas raras de la EP se relacionan con la patología de Lewy común, demostrándose que las mutaciones en el *SNCA*, el gen codificante de la proteína α -sinucleína, pueden causar EP, y que la α -sinucleína es el principal componente de la patología de Lewy en todos los casos de la EP. Existen vínculos claros entre estas causas de enfermedad y factores de riesgo identificados en estudios de asociación de genoma completo (GWAS) de EP idiopática. El concepto de que la EP se origina en el sistema nervioso entérico o en el tallo cerebral, e involucra sólo la sustancia nigra posteriormente, amplía su definición, la cual incluye ahora los sistemas nervioso central, autónomo y entérico. La aceptación de que el concepto de que los procesos patológicos que conducen a la EP permean a través del sistema nervioso, incluye la propuesta de que la estadificación del material encefálico utilizando inmunoreactividad a la α -sinucleína, refleja un proceso dinámico que se disemina reproduciblemente desde un punto inicial de acumulación de las proteínas. Está apoyado por creciente evidencia de que la α -sinucleína se comporta como una proteína tipo prión. Para probar posteriormente este concepto, será necesario hacer seguimiento longitudinalmente a pacientes quienes están desarrollando síntomas motores.⁵

Características clínicas

Los síntomas motores clásicos de la EP han sido identificados como componentes prominentes de la enfermedad desde la descripción inicial de la enfermedad por James Parkinson en el siglo XIX, más tarde reforzados por Jean-Martin Charcot. Estos síntomas parkinsonianos incluyen bradicinesia, rigidez muscular, temblor en reposo, e impedimento postural y en la marcha. Las características motoras de pacientes con EP son heterogéneas, lo cual ha desencadenado intentos para clasificar subtipos de esta

enfermedad.³ El reconocimiento de la aparición de los síntomas no motores tanto tempranos como tardíos de la EP es reflejado claramente en la evolución de los componentes cognitivos y neuropsiquiátricos de la enfermedad. Algunos de estos déficits son tan debilitantes como los síntomas motores en sí mismos, pero se tratan menos efectivamente al presente y esto, actualmente, representa una necesidad insatisfecha importante.⁵ El ritmo de degeneración nigroestriatal, tanto en lo concerniente a la denervación estriatal como con la pérdida de neuronas positivas a melanina y tirosina hidroxilasa, queda pobremente entendido especialmente en el proceso temprano de la enfermedad de Parkinson. La pérdida de marcadores dopaminérgicos en el putamen dorsal ocurre rápidamente y se completa virtualmente a los 4 años post-diagnóstico. La pérdida de neuronas nigrales melanizadas queda detrás de la pérdida de marcadores a dopamina. Estos hallazgos tienen implicaciones importantes para entender la naturaleza de la neurodegeneración en la enfermedad de Parkinson y para los estudios de terapias neuroprotectoras/restauradoras sustitutivas.⁶

Fisiopatología

La extensa producción de las ERO (especies reactivas del oxígeno) en el cerebro puede proveer una explicación para la magnitud del papel que estas moléculas reactivas juegan en el EP. El cerebro consume alrededor del 20% de la provisión de oxígeno del organismo, y una significativa proporción de este se convierte en ERO. Éstos pueden generarse en el cerebro de varias fuentes, tanto en las neuronas como en la glía, siendo la cadena de transporte de electrones el principal contribuyente a nivel mitocondrial. Otras fuentes de ERO incluyen la monoamino-oxidasa (MAO), la NADPH oxidasa (NOX) y otras flavoenzimas junto con el óxido nítrico (NO), el cual es abundante en el encéfalo debido la presencia de especies reactivas del nitrógeno (NOS). La considerable evidencia experimental sugiere que un contribuyente significativo a la pérdida de neuronas dopaminérgica en el encéfalo en EP son las ERO, las cuales resultan del metabolismo de la dopamina, glutatión bajo (GSH) y altos niveles de hierro y calcio en la SNpc (*substantia nigra pars compacta*). Adicionalmente, el encéfalo contiene altas concentraciones de ácidos grasos poliinsaturados, los cuales bajo condiciones de estrés oxidativo resultan en peroxidación lipídica y la generación de productos tóxicos.⁷

Genes asociados con la EP

Han sido identificadas las formas monogénicas de la EP y caracterizadas por el modo de transmisión, edad de inicio y la proteína afectada por la mutación. Estas incluyen la α -sinucleína (SNCA o PARK1), la cinasa de repetición rica en leucina 2 (LRRK2 o PARK8), glucocerebrosidasa, proteína tau asociada a microtúbulos y parkina (PARK2). El inicio para la PARK 1 es menor que el que se está viendo para la EP idiopática. La PARK 2 (parkina) es una forma recesiva con inicio juvenil, comúnmente antes de los 40 años. Las mutaciones heterocigotas para la parkina también están asociadas con un inicio más temprano de la EP, típicamente en el inicio y hacia la mitad de la sexta década.⁸

Biomarcadores

a) Marcadores no inflamatorios

Ácido úrico. Los niveles bajos de ácido úrico (AU) en sangre se consideran un biomarcador de riesgo para desarrollar una EP y de progresión de la enfermedad. En un grupo de pacientes del estudio DATATOP (n= 58) se objetivó que concentraciones elevadas de urato en suero y líquido cefalorraquídeo (LCR) se relacionaban con una progresión más lenta de la enfermedad y un retraso mayor en la necesidad de tratamiento con levodopa. Por el contrario, los niveles bajos de AU en suero antes del diagnóstico incrementaban el riesgo de desarrollar la enfermedad. Tras el diagnóstico, los niveles bajos de AU en sangre y en LCR se relacionan con una progresión más rápida de la discapacidad y con una mayor disminución del transportador de dopamina estriatal en la SPECT. Esta correlación es más evidente en varones que en mujeres. En el estudio PRECEPT, los pacientes con EP inicial sin tratamiento dopaminérgico que tenían niveles basales de AU en plasma altos precisaron tratamiento más tardíamente y tenían puntuaciones más bajas en la UPDRS y también menor pérdida de captación del trazador DAT en la SPECT. También se objetivó un mayor porcentaje de SWEDD (Imágenes sin evidencia de déficit dopaminérgico). Todos estos trabajos apuntan que el AU podría actuar como un agente neuroprotector por sus potenciales efectos antioxidantes y, en consecuencia, niveles bajos de AU podrían condicionar una evolución más rápida de la EP a un estadio avanzado.⁹

α -sinucleína. En vista de la importancia de la α -sinucleína en la patogénesis de la enfermedad de Parkinson, se han intentado ensayos para usar mediciones de la α -sinucleína como marcador para la enfermedad y otras sinucleopatías. La mayor parte de los estudios en Líquido Cerebroespinal (LCE) aparentan demostrar una reducción de los niveles totales de α -sinucleína en pacientes con enfermedad de Parkinson comparados con controles, de hecho, un estudio exhaustivo sugirió, que los niveles de α -sinucleína, medidos por una técnica sensible de ELISA, pueden ayudar a diferenciar sinucleopatías, donde la α -sinucleína se encuentra reducida comparada con otras condiciones neurodegenerativas, tales como tauopatías o amiloidosis. En contraste, la α -sinucleína oligomérica, medida por un método específico de ELISA, fue mayor en líquido cerebroespinal de pacientes con enfermedad de Parkinson comparado con controles, extendiendo los hallazgos previos de identificación de la α -sinucleína oligomérica soluble en tejido encefálico de pacientes con demencia de cuerpos de Lewy, pero este intrigante resultado espera replicación en una cohorte más amplia. Los datos de mediciones de α -sinucleína en fluidos/tejidos periféricos, han sido inconsistentes, y, en general, los niveles de α -sinucleína periféricos, a pesar de la accesibilidad de obtener el material, no aparentan tener potencial como biomarcadores.¹⁰

DJ-1. La DJ-1 (*Protein Deglycase DJ-1*) es una proteína multifuncional que juega un papel importante en el estrés oxidativo, muerte celular, y sinucleopatías, incluyendo enfermedad de Parkinson. Estudios previos han demostrado

que los niveles de DJ-1 totales decrecen en líquido cerebrospinal, pero no cambian significativamente en plasma humano de pacientes con EP, cuando se comparó con controles. En un estudio se midieron los niveles totales de DJ-1 y sus isoformas en sangre total de pacientes con EP en varias etapas, enfermedad de Alzheimer y controles saludables para identificar biomarcadores periféricos potenciales. En un estudio inicial exploratorio de 119 sujetos, 7 isoformas de la DJ-1 fueron fiablemente detectados, y los niveles de sangre de aquellos con modificaciones en la 4-hidroxi-2-nonenal, se descubrieron alterados en enfermedad de Parkinson de etapa tardía. Este resultado fue posteriormente confirmado en un estudio de validación de otros 114 participantes, sugiriendo que, a diferencia de los niveles de DJ-1 total, las isoformas modificadas post-traduccionales de la DJ-1 en sangre total, son biomarcadores candidatos para enfermedad de Parkinson en etapas tardías.¹¹

Factor de Crecimiento Epidérmico. Con la meta de identificar un biomarcador con base en sangre para deterioro cognitivo en enfermedad de Parkinson, se adoptó un enfoque no sesgado utilizando una plataforma de inmunoensayos multiplex a larga escala. Se analizaron muestras de plasma de 70 pacientes con enfermedad de Parkinson para 102 proteínas simultáneamente, y se usaron análisis de regresión lineal para analizar la asociación de cada proteína y el desempeño cognitivo en la *Mattis Dementia Rating Scale*, ajustada por edad y género. Once proteínas demostraron asociaciones nominalmente significativas con el desempeño cognitivo, y el Factor de Crecimiento Epidérmico se identificó como el marcador cumbre. Además, la asociación transversal entre mayores niveles del Factor de Crecimiento Epidérmico y mejor cognición, fueron replicados en una cohorte independiente de 113 pacientes con enfermedad de Parkinson, y los niveles bajos del Factor de Crecimiento Epidérmico iniciales, también pueden predecir mayor riesgo de desarrollo de demencia en el corto plazo (razón de riesgo >8 para el desarrollo de deterioro cognitivo en el seguimiento del cuartil más bajo de éste factor versus todos los otros cuartiles). El reporte inicial de que los niveles del Factor de Crecimiento Epidérmico pueden ser un biomarcador promotor del desempeño cognitivo en la EP, han sido replicados desde entonces por un grupo independiente. Específicamente, Pellecchia y colaboradores encontraron en una cohorte de 65 pacientes con EP en su fase temprana que no han recibido tratamiento, que los menores niveles séricos del Factor de Crecimiento Epidérmico se correlacionaron con un desempeño más empobrecido en tests de fluidez semántica al inicio y en el seguimiento de dos años.^{12,13}

b) Citocinas proinflamatorias

Entre los procesos fisiopatológicos considerados que contribuyen al estado de enfermedad es la activación de mecanismos inmunes. Numerosos estudios han examinado si los índices medidos en plasma o líquido cefalorraquídeo pudieran servir como marcadores moleculares del riesgo de enfermedad, su presencia y progresión. Ha sido estudiado un grupo de varias moléculas IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α , IFN- γ ; además de varias sustancias relacionadas con el estrés

oxidativo, especies reactivas del oxígeno, prostaglandinas proinflamatorias y citocinas. Aunque estudios han revelado niveles elevados de varias citocinas y moléculas tróficas en la EP, estas observaciones aún tienen que probar ser medios de segregación de fenotipos de la enfermedad, o para monitorear la evolución de la enfermedad.¹⁴

Polimorfismos funcionales del TNF- α . En un estudio por Wu y colaboradores, se probó la hipótesis de que las variaciones genéticas en la TNF- α pueden afectar el riesgo de EP en taiwaneses-as examinando las distribuciones de cuatro SNP promotores dentro del gene del TNF- α , nombradas T-1031C, C-863A, C-857T, y G-308A, en una amplia cohorte de casos y controles, estos polimorfismos fueron inicialmente identificados en una proporción relativamente amplia de japoneses. El C-863A queda junto al elemento regulatorio (GGGGATYCCC) involucrado en la unión del factor nuclear B (NF- κ B), ya que el C-857T queda dentro del elemento regulatorio (NNNRTAATNANN) envuelto en la unión del transportador orgánico de cationes 1 (OCT-1). La unión del OCT-1 al -857T inhibe la actividad trans-regulatoria del NF- κ B. Se ha sugerido que el alelo unido -1031C-863A o el -857T influyen la expresión del TNF- α con una mayor actividad transcripcional del promotor en respuesta a la estimulación a concavulina A. Contrariamente, el raro alelo -863A fue asociado con concentraciones significativamente menores del TNF- α en suero en hombre maduros saludables y una tasa de transcripción inicial decrementada en las células HepG2. Los dos estudios reportados de los efectos funcionales del T-1031C y/o C-863A usaron diferentes metodologías, y no pueden llegar a un claro consenso. En el estudio Wu, el genotipo solo -1031 CC o el haplotipo unido -1031C-863A fueron asociados con EP. Esto es consistente con la observación de que la frecuencia del alelo -1031C incrementó significativamente en pacientes con EP japoneses de inicio temprano. A diferencia del sitio -863 o el -857 ningún detalle de unión del ADN estuvo presente o adyacente al sitio del -1031 a través de una búsqueda en base de datos.¹⁵

Los enfoques genéticos para investigar el papel de la señalización del TNF en la ruta nigroestriatal han involucrado el uso de ratones deficientes en TNF y TNFR, más han rendido resultados conflictivos. En algunos estudios los ratones con delección simple ya sea al TNFR1 o al TNFR2, o con deficiencia para ambos receptores no están protegidos del daño terminal estriatal inducido por MPTP o la pérdida de neuronas dopaminérgicas nigrales; donde en otros estudios un ratón con knockout para doble receptor tienen menos daño estriatal que otros ratones no transgénicos; y que en ratones sin TNF, la disfunción estriatal inducida por MPTP se reduce, pero no la pérdida de neuronas dopaminérgicas. Los diferentes niveles de daño por el MPTP pueden responsabilizarse por los resultados conflictivos concernientes al papel del TNF y sus receptores en contribuir a la pérdida de neuronas dopaminérgicas.¹⁶

c) Neuroimagen

Estudios de neuroimagen como biomarcadores. La imagenología encefálica puede permitir una mejor identificación de los pacientes con enfermedad de Parkinson y posiblemente

monitorizar su evolución; así, la neuroimagen puede cumplir criterios de biomarcador y/o servir como un marcador sustituto de progresión de la enfermedad y respuesta a la terapéutica. Revisiones actuales resumen la gama de tecnologías que están siendo evaluadas en la búsqueda de biomarcadores para la enfermedad de Parkinson.

d) Otros biomarcadores bajo investigación

Nos enfocaremos en la α -sinucleína de líquido cerebroespinal y proteínas relacionadas y marcadores en plasma. Ya que los datos concernientes a estas moléculas acrecientan, además de otras dentro del plasma, la utilidad de muestras periféricas y de líquido cerebro-espinal estará más claramente definida.¹⁴

Ha habido una amplia gama de potenciales marcadores proteicos investigados en la enfermedad de Parkinson. Estos incluyen, neurofilamentos, interleucinas, osteopontina e hipocretina. No obstante, los resultados han sido negativos o inconclusos. Un estudio publicado ha identificado niveles de ApoA1 en plasma bajos como un factor de riesgo significativo para la enfermedad de Parkinson, y, sus concentraciones correlacionadas con pérdida incrementada en el putamen en una imagen de transportador de dopamina (DAT). La ApoA1 es un principal componente del colesterol de alta densidad (c-HDL), y es notable, que el uso de estatinas, las cuales incrementan este colesterol, estén asociadas con riesgo reducido para enfermedad de Parkinson. Se han estudiado los niveles de beta-amiloide (1-42) en líquido cerebroespinal, para determinar si estos reflejan el riesgo para demencia en enfermedad de Parkinson. En la enfermedad de Alzheimer, hay un incremento en las proteínas tau total y tau fosforilada en líquido cefalorraquídeo. Pero, en la enfermedad de Parkinson, los niveles de tau permanecen sin cambios, sólo con un ligero decremento en los niveles de amiloide. Empero, hay interés en usar las razones de tau:amiloide para predecir deterioro cognitivo en la enfermedad de Parkinson. Se ha reportado que niveles bajos de factor de crecimiento epidérmico en plasma se correlacionan con la función cognitiva en la enfermedad de Parkinson y que sea un marcador para futuro deterioro cognitivo.¹⁷

Perspectivas

Abordajes proteómicos

Definida como el estudio tanto de la función como la estructura de muchas proteínas, involucra varios métodos incluyendo inmunoensayo, electroforesis en gel de 2 dimensiones y cromatografía líquida con base en espectrometría de masas en alta resolución. Se ha aplicado en la detección de biomarcadores en líquido cerebro espinal en la enfermedad de Parkinson.¹³

Abordajes metabólicos

La metabolómica (o perfil metabólico) es el estudio a larga escala de los procesos metabólicos químicos, como se refleja en la medición de metabolitos de moléculas pequeñas. Un biomarcador resultante del perfilado metabólico puede ser una molécula simple o una combinación de varias que se agrupan en un patrón específico en un estado dado reflejando

variados procesos metabólicos. Un método de perfilado metabólico el Arreglo de Detección electroquímico por Cromatografía Líquida, fue aplicado a muestras de plasma en 66 pacientes con enfermedad de Parkinson y 25 controles. El análisis inicial de los perfiles metabólicos, claramente diferencia a los pacientes con enfermedad de Parkinson de los controles. Estos hallazgos preliminares requieren confirmación pero sugieren que el metaboloma puede cumplir su promesa para desarrollo de biomarcadores en la enfermedad de Parkinson.¹³

Perfilado de expresión genética

Un microarreglo involucra hibridización de una muestra de ácidos nucleicos en un amplio tipo de sondas de oligonucleótidos. Los microarreglos permiten la demostración de la expresión de miles de genes en una muestra dada, y las variaciones de la expresión a nivel genómico proveen una vía para el descubrimiento de biomarcadores, como un medio de identificar los patrones de expresión de genes específicos a un estado patológico. Para investigar si un patrón específico de expresión de RNA mensajero pudiera distinguir entre pacientes con enfermedad de Parkinson y controles, se produjo un perfilado transcripcional en RNA extraído de sangre entera de 50 pacientes con enfermedad de Parkinson y 55 controles pareados por edad. La cohorte de descubrimiento involucró muestras de 31 pacientes con enfermedad de Parkinson, 17 controles saludables y 18 controles con enfermedad que son diagnosticados con enfermedad de Alzheimer o parálisis supranuclear progresiva. La expresión de una combinación de 8 genes marcadores se encontró significativamente correlacionada con la enfermedad de Parkinson. Ya que estos hallazgos requieren posterior confirmación, demuestran la utilidad potencial del perfilado de expresión genética en identificar biomarcadores con base en sangre para la enfermedad de Parkinson.¹³

Biomarcadores Inmunes Periféricos

Un cuerpo de evidencia mayor concerniente a los marcadores inflamatorios/inmunes ha apoyado la hipótesis de la implicación inflamatoria en la EP. Los estudios de citocinas en plasma o suero han revelado niveles crecientes de citocinas proinflamatorias tales como TNF- α y sus receptores solubles sTNFR1 y el sTNFR2 y la IL-1 β en pacientes con EP en comparación a controles pareados. Los niveles crecientes en suero de factor inhibidor de migración de macrófagos (MIF) se encontraron en pacientes con EP en comparación con sujetos saludables. También se describieron niveles aumentados de IL-2, interferón (IFN)- γ , IL-6, y la citocina antiinflamatoria IL-10 en la EP. La concentración plasmática de la IL-6 se asoció prospectivamente con un riesgo mayor de desarrollar EP. En contraste, algunos autores no pudieron demostrar alteraciones significativas en los niveles de citocinas en la EP. Los niveles periféricos de IL-1 α , IL-6, TNF- α , IFN- γ , IL-2; IL-4; IL-10, y la IL-12 fueron similares en pacientes con EP y controles comparados por edad y género. Los niveles circulantes de las quimiocinas MIP-1 α , IL-8, eotaxina, eotaxina-2, IP-10, y MCP-1 no difirieron entre los pacientes de EP y controles. Estos

hallazgos controversiales pudieren ser explicados al menos, en parte, por diferencias metodológicas entre los estudios, incluyendo muestras heterogéneas de EP y diferentes técnicas para medir las moléculas.¹⁸

Conclusión

La búsqueda de biomarcadores para realizar diagnóstico, pronóstico o respuesta a tratamiento en enfermedad de Parkinson continúa su evolución a la par que el avance de la

ciencia médica actual. Se espera que pronto haya un panel de biomarcadores los cuales realicen el diagnóstico temprano de esta enfermedad para poder guiar mejor el tratamiento y otras medidas necesarias para incidir en una mejor calidad de vida para los pacientes que presentan este padecimiento.

Conflictos de interés

Los autores del precedente trabajo declaran no tener ningún conflicto de interés, el cual impida la libre comunicación de este manuscrito.

Referencias bibliográficas

- Consejo de Salubridad General. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de parkinson inicial y avanzada en el tercer nivel de atención. Guía práctica clínica, México Secretaría de Salubridad 2010; www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html
- Cervantes-Arriaga A, Rodríguez-Violante M, López-Ruiz M, et al. Caracterización de la enfermedad de Parkinson en México: estudio ReMePARK. *Gaceta Médica de México*. 2013;149:497-501.
- Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet*. 2015; http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61393-3
- Wider C, Ross OA, Wszolek ZK. Genetics of Parkinson disease and essential tremor. *Curr Opin Neurol*. 2010; 23(4):388-93
- Jenner P, Morris HR, Robbins TW, et al. Parkinson's Disease – the Debate on the Clinical Phenomenology, Aetiology, Pathology and Pathogenesis. *J Park Dis*. 2013;3(1):1-11.
- Kordower JH, Olanow CW, Dodiya HB, et al. Disease duration and the integrity of the nigrostriatal system in Parkinson's disease. *Brain*. agosto de 2013;136(8):2419-31.
- Dias V, Junn E, Mouradian MM. The Role of Oxidative Stress in Parkinson's Disease. *J Park Dis*. 2013;3(4):461-91.
- Latourelle JC, Pankratz N, Dumitriu A, et al. Genomewide association study for onset age in Parkinson disease. *BMC Med Genet*. 22 de septiembre de 2009;10:98.
- Kulisevsky J, Luquin M.R., Arbelo, et al. Enfermedad de Parkinson avanzada. Características clínicas y tratamiento (parte I). *Neurología* 28, 503–521. doi:10.1016/j.nrl.2013.05.001
- Stefanis L., 2012. α -Synuclein in Parkinson's Disease. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2. doi:10.1101/cshperspect.a009399
- Lin, X., Cook, T.J., Zabetian, C.P, et al. 2012. DJ-1 isoforms in whole blood as potential biomarkers of Parkinson disease. *Sci. Rep.* 2. doi:10.1038/srep00954
- Chen-Plotkin, A.S., Hu, W.T., Siderowf, A, et al. 2011. Plasma EGF levels predict cognitive decline in Parkinson's Disease. *Ann. Neurol.* 69, 655–663. doi:10.1002/ana.22271
- Chahine L, Stern M, Chen-Plotkin A. Blood-Based Biomarkers for Parkinson's Disease. *Parkinsonism Relat Disord*. enero de 2014;20(01):S99-103.
- Mhyre TR, et al. "Parkinson's Disease," *Sub-Cellular Biochemistry* 65 (2012): 389–455, doi:10.1007/978-94-007-5416-4_16.
- Wu Y-R, Feng I-H, Lyu R-K, et al. 2007. Tumor Necrosis Factor- α Promoter Polymorphism is Associated With the Risk of Parkinson's Disease. *Am J Med Genet Part B* 144B:300–304.
- Melissa K McCoy and Malú G Tansey, "TNF Signaling Inhibition in the CNS: Implications for Normal Brain Function and Neurodegenerative Disease," *Journal of Neuroinflammation* 5 (October 17, 2008): 45, doi:10.1186/1742-2094-5-45.
- Schapira AHV. Recent developments in biomarkers in Parkinson disease. *Curr Opin Neurol*. agosto de 2013;26(4):395-400.
- Natália Pessoa Rocha, Aline Silva de Miranda, and Antônio Lúcio Teixeira, "Insights into Neuroinflammation in Parkinson's Disease: From Biomarkers to Anti-Inflammatory Based Therapies," *BioMed Research International* 2015 (2015), doi:10.1155/2015/628192.

Síndrome de Ogilvie

Morfin-Plascencia Luis Miguel.

Autor para correspondencia

Morfin-Plascencia, Luis Miguel, Servicio de Medicina Interna, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social. Avenida la Moraleja #1425, condominio Madrid, calle de Cádiz #468, Col. la Moraleja, Zapopan, Jalisco, MEX.

Contacto al correo electrónico: dr.lmiguelmorfinp@gmail.com

Palabras clave: ciego, dilatación aguda del colon, neostigmina, síndrome de Ogilvie, sistema nervioso autónomo.

Keywords: acute dilation of the colon, neostigmine, Ogilvie syndrome, autonomic nervous system.



Síndrome de Ogilvie

Morfin-Plascencia Luis Miguel^a

Resumen

El síndrome de Ogilvie o pseudo-obstrucción aguda del colon se caracteriza por una dilatación masiva y aguda del colon, especialmente del lado derecho. Entidad rara, de predominio en el género masculino, se presenta en enfermos hospitalizados con alguna patología médica o quirúrgica grave. En su fisiopatología se sospecha de un desbalance en el sistema nervioso autónomo, aunque aún no está del todo claro. Se presenta con distensión abdominal moderada a severa, dolor tipo cólico en hipogastrio y estreñimiento. Se debe sospechar sepsis, necrosis o perforación intestinal si se presenta fiebre. El diagnóstico se sugiere por la clínica de presentación y es confirmado por radiografías de abdomen los cuales pueden mostrar diversos grados de dilatación colónica, principalmente en colon derecho. La presencia de neumoperitoneo confirma la presencia de una perforación intestinal. La tomografía axial computarizada es un recurso de imagen más detallado para el diagnóstico. Un diámetro cecal de <12 cm permite un tratamiento conservador, sin embargo si es > de 12 cm indica que se debe realizar una intervención quirúrgica debido al riesgo inminente de perforación. Dentro de las opciones terapéuticas se encuentran el uso de neostigmina, eritromicina, cisaprida, colonoscopia con descompresión, cecostomía y cirugía.

Palabras clave: ciego, dilatación aguda del colon, neostigmina, síndrome de Ogilvie, sistema nervioso autónomo

Ogilvie syndrome

Abstract

Ogilvie syndrome (OS) or acute pseudo-obstruction of the colon is characterized by a massive and acute dilation of the colon, especially on the right side. It is a rare entity, predominantly affects the male gender, and occurs in hospitalized patients with some serious medical or surgical condition. In its pathophysiology, an imbalance in the autonomic nervous system is suspected, although it is still not entirely clear.

It presents with moderate to severe abdominal distension, colic pain in the hypogastrium and constipation. Sepsis, necrosis or intestinal perforation should be suspected if fever develops.

The diagnosis is suggested by the clinical presentation and is confirmed by abdominal radiographs which can show different degrees of colonic dilatation, mainly in the right colon. The presence of pneumoperitoneum confirms the presence of an intestinal perforation. Computed tomography is a more detailed imaging resource for diagnosis.

A cecal diameter of <12 cm allows a conservative treatment, however if it is > 12 cm it indicates that a surgical intervention must be performed due to the imminent risk of perforation.

Among the therapeutic options are the use of neostigmine, erythromycin, cisapride, colonoscopy with decompression, cecostomy and surgery.

Key words: acute dilation of the colon, autonomic nervous system, neostigmine, Ogilvie syndrome.

a. Servicio de Medicina Interna. Centro Médico Nacional de Occidente. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Autor para correspondencia:

Morfin-Plascencia, Luis Miguel, Servicio de Medicina Interna, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social. Avenida la Moraleja #1425, condominio Madrid, calle de Cadiz #468, colonia la Moraleja, Zapopan, Jalisco.

Contacto al correo electrónico: dr.lmiguelmorfin@gmail.com

Introducción

El síndrome de Ogilvie (SO) o pseudo-obstrucción aguda del colon fue descrito en 1948 en la *British Medical Journal* por el doctor chileno William Heneage Ogilvie, postulando que se caracterizaba por una dilatación masiva y aguda del colon, especialmente del lado derecho; varios reportes en la literatura señalan que afecta hasta el ángulo esplénico.¹ Sir Ogilvie reportó estos hallazgos en 2 pacientes con infiltración maligna del plexo celiaco.² Se trata de una entidad rara, predomina en el género masculino, generalmente se presenta en enfermos hospitalizados con alguna patología médica o quirúrgica grave,¹ siendo más frecuente en pacientes alrededor de los 60 años.³ Se desconoce con exactitud su epidemiología y su fisiopatología.⁴

Si no se trata al inicio del cuadro clínico confirmado con estudios de laboratorio y gabinete, puede complicarse con perforación, peritonitis y muerte. El porcentaje de curación es hasta un 80% si se emplean las medidas generales para este padecimiento, aunque se reporta una recidiva del 6-14% y solo de estos el 20% llegan a ser quirúrgicos.¹

El 90% de los casos se encuentra asociado a patología neurológica, infecciosa o cardiovascular; tales como insuficiencia renal, amiloidosis intestinal, feocromocitoma, herpes zoster, infección vírica postrasplante, drogas de tipo narcótico, bloqueantes H₂, antidepresivos tricíclicos, antagonistas cálcicos, fenotiazidas, desbalances electrolíticos (se presenta en un 83%, siendo en orden de mayor frecuencia: calcio, potasio y sodio). En el 50% se manifiesta tras intervenciones, siendo las más frecuentemente encontradas las ortopédicas, urológicas u obstétricas, principalmente aquellas en donde hubo manipulación y/o involucro de la médula espinal y retroperitoneo, sin embargo hasta en un 12% la etiología es idiopática.⁵ Se ha incluso descrito que este síndrome se presenta tras la realización de cirugías de revascularización coronaria, encontrándose en una frecuencia del 0.046%.³

Es una condición clínica rara que ocurre en 0.1% de los pacientes sometidos a cirugía, en 0.05% de los pacientes con trauma y en 0.03% de los pacientes críticamente enfermos con quemaduras.⁴

En procedimientos ortopédicos solo el 0.00086% se complica con pseudo-obstrucción aguda del colon, siendo las cirugías de cadera las que presentan mayores complicaciones.⁶

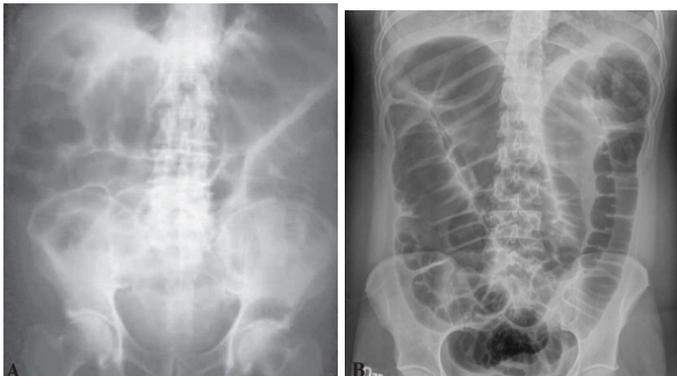


Figura 1. Radiografías simples de abdomen que muestra una dilatación masiva del colon. A. Tomado de: *Rev. Mex. Colopro* 2011; 17: pp: 17-24¹. B. Tomado de *Acta Médica Colombiana* 2012: 37 (4): pp: 220⁷.

La mortalidad de esta patología puede llegar a ser hasta del 20% si no se realiza un tratamiento apropiado.⁷

Fisiopatología

La pseudo-obstrucción intestinal puede ser por causas miogénicas o neurogénicas.² A pesar del incremento en el conocimiento de la motilidad intestinal, la fisiopatología exacta de la pseudo-obstrucción aguda del colon permanece desconocida,⁸ se presume un desbalance entre la innervación simpática y parasimpática del colon (sistema nervioso autónomo)¹ en donde el primero disminuye la motilidad y el segundo incrementa la contractilidad.⁹ La hipótesis previa se sustenta ya que se obtiene un alivio sintomático por medio de un bloqueo adrenérgico conseguido por la estimulación colinérgica o por el uso de neostigmina sola.¹

Los nervios simpáticos surgen de los ganglios torácicos inferiores y lumbares. Los nervios preganglionares hacen sinapsis en los ganglios preaórticos. Los nervios parasimpáticos surgen del nervio vago el cual inerva la mitad derecha del colon por arriba del ángulo esplénico y el resto del colon es inervado por nervios del plexo sacro (S2-S4). La disminución del tono parasimpático y el aumento del tono simpático de la mitad izquierda del colon pueden causar obstrucción. Existen dos principales neurotransmisores en el sistema nervioso entérico. Ellos son la acetilcolina, el cual incrementa la secreciones intestinales y la motilidad y el otro es la noradrenalina, cuya función es antagonista.²

Las células de Cajal son especializadas y actúan como un marcapasos, encontrándose a través de todo el tracto gastrointestinal y siendo esenciales para la motilidad normal. Ciertas células de Cajal parecen estar involucradas en la relajación del músculo liso desencadenado por el óxido nítrico el cual proviene de la oxidación del aminoácido L-arginina.

Dentro de las causas miogénicas de la pseudo-obstrucción se encuentran enfermedades del tejido conectivo los cuales resultan en una motilidad intestinal inefectiva.²

En la fisiopatología, el ciego juega un papel muy importante ya que es la parte del colon con mayor diámetro, y una mínima cantidad de presión que conduce a un aumento en su tamaño y por lo tanto puede dilatarse más rápidamente que el resto del colon.⁴

La posibilidad de perforación cecal se justifica dado que la dilatación puede provocar un bloqueo del retorno venoso e isquemia arterial que conduciría a la necrosis y sobreinfección bacteriana.⁵

Manifestaciones clínicas

Se caracteriza por un cuadro de distensión abdominal moderado a severo acompañado de disnea, dolor tipo cólico en hipogastrio, puede cursar con estreñimiento y/o dificultad para canalizar gases y en casos raros puede haber diarrea. A la exploración física del abdomen se encuentra timpanismo generalizado, los ruidos peristálticos pueden estar disminuidos o ausentes,¹ además puede encontrarse un ámpula rectal vacía. El abdomen permanece generalmente blando, sin reacción peritoneal y el paciente es capaz de alimentarse por varios días desde el comienzo de los síntomas.¹⁰ El recuento de leucocitos es normal si la evolución

Cuadro 1. Factores médicos y quirúrgicos asociados al síndrome de Ogilvie.**Cardiovasculares y circulatorios:**

Infarto agudo al miocardio.
 Insuficiencia cardiaca congestiva.
 Hipertensión maligna.
 Isquemia intestinal.
 Paro cardiorrespiratorio.
 Trasplante cardiaco.
 Bypass coronario.

Cirugías ortopédicas:

Fractura y cirugía de cadera.
 Fractura lumbar.
 Fractura de huesos largos.

Enfermedades endocrinas y metabólicas:

Diabetes mellitus
 Alteraciones electrolíticas
 Alcoholismo
 Hipotiroidismo

Oncológicos:

Cáncer pulmonar de células pequeñas.
 Tumores retroperitoneales
 Leucemia
 Radiación pélvica
 Cáncer de próstata.

Gastrointestinales:

Apendicitis.
 Colecistitis.
 Pancreatitis aguda.
 Gastritis.
 Insuficiencia hepática aguda y crónica.
 Trombosis mesentérica
 Bypass yeyuno-ileal.
 Trauma abdominal cerrado.
 Hematoma retroperitoneal.
 Peritonitis bacteriana.
 Cirugía abdominal

Misceláneos:

Problemas idiopáticos.
 Quemaduras.
 Enfermedades del tejido conjuntivo.
 Desórdenes musculares.
 Trastornos psiquiátricos.
 Hipoxia.

Fármacos y tóxicos:

Narcóticos.
 Anticolinérgicos.
 Clonidina.
 Benzodiazepinas.
 Interleucina.
 Venenos.
 Esteroides en dosis altas.
 Vincristina.
 Bloqueadores de canales de calcio.
 Anti parkinsonianos.
 Antidepresivos.
 Laxantes.

Enfermedades infecciosas:

Neumonía.
 Herpes simple y Zoster.
 Meningitis.

Enfermedades pulmonares:

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
 Ventilación mecánica
 Trasplante pulmonar.

Enfermedades renales:

Litiasis renal.
 Trasplante renal.
 Uremia.
 Cirugía renal.
 Insuficiencia renal aguda.

Neurológicos:

Enfermedades de la médula espinal.
 Enfermedad de Parkinson.
 Mielitis aguda.
 Craniectomía.
 Cirugía lumbar.
 Hemorragia subaracnoidea.
 Esclerosis múltiple.
 Enfermedad de Von Reckinhausen.
 Enfermedad de Alzheimer.
 Demencia senil

Gineco-obstétricos:

Embarazo.
 Placenta previa.
 Cesárea.
 Histerectomía.
 Parto vaginal.
 Legrado uterino.
 Cáncer cervicouterino.

Tomado de *Rev. Mex. Colopro.* 2011; 17: pp: 17-24¹.

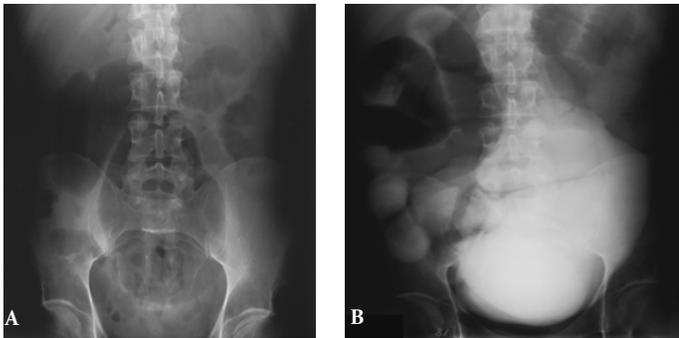


Figura 2. A. Radiografía simple de abdomen donde se observa dilatación importante de colon. B. Colon por enema con contraste hidrosoluble en donde se excluye una obstrucción mecánica. Tomadas de: *Evidence-based Gastroenterology*, pp: 303-310¹.

del cuadro llega a ser progresiva debido a hospitalización, en promedio de 3 a 7 días, o secundaria a una intervención quirúrgica o tratamiento médico. Existe también una forma de presentación súbita con una evolución de aproximadamente 24 a 48 horas; en donde se puede presentar desequilibrio hidroelectrolítico, datos de irritación peritoneal por perforación, neumoperitoneo y peritonitis.¹

Se debe sospechar sepsis, necrosis o perforación intestinal si se presenta fiebre. La presencia de dolor localizado en la fosa ilíaca derecha indica una inminencia de ruptura del ciego.⁴

Diagnóstico

Esta enfermedad debe sospecharse en pacientes hospitalizados, con o sin cirugía previa o con alguna de las múltiples entidades a las que se asocia.¹ Esta entidad se puede incluso presentar tras procedimientos gineco-obstétricos como la histerectomía o la cesárea.⁴

En el cuadro 1 se hace referencia a algunos de los factores médicos y quirúrgicos asociados al síndrome de Ogilvie.

El diagnóstico se sugiere por la clínica de presentación y es confirmado por radiografías de abdomen los cuales pueden mostrar diversos grados de dilatación colónica. El colon derecho y el ciego suelen mostrar la distensión más marcada.¹¹ Usualmente los pacientes no presentan signos de toxicidad sistémica.¹²

La radiografía simple de abdomen es el estudio de gabinete esencial para el diagnóstico, en la cual se puede apreciar como característica una dilatación-distensión gaseosa masiva del colon hasta el ángulo esplénico (56%),¹ distensión moderada del intestino delgado, ausencia de niveles hidroaéreos y edema en la pared.⁵ Las radiografías seriadas de abdomen ayudan a vigilar la evolución del aumento del volumen del colon.¹ (Figura 1). La presencia de pneumoperitoneo confirma la presencia de una perforación intestinal.⁴ Se puede utilizar colon por enema con contraste hidrosoluble para observar la distensión del intestino grueso (presentando una sensibilidad del 96% y una especificidad del 98%). Se debe de tener cuidado al usar esta técnica, debido al alto riesgo de aumentar la presión intracolónica y provocar una perforación intestinal.¹³ (Figura 2).

La tomografía axial computarizada (TAC), es el recurso de imagen más detallado para el diagnóstico.¹ (Figura 3).

La colonoscopia es diagnóstica y terapéutica para excluir lesiones del colon, así como para descomprimir el colon

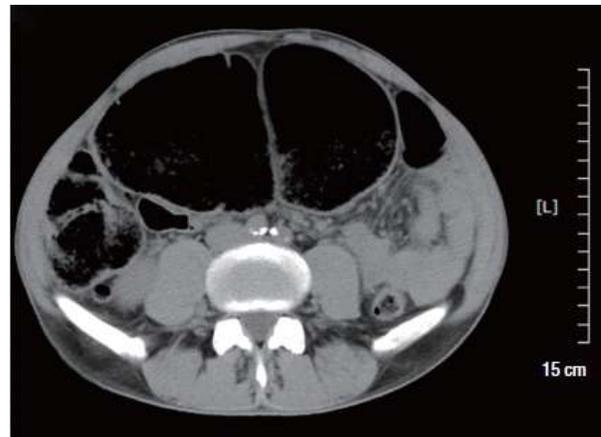


Figura 3. Tomografía computarizada que revela una dilatación marcada del colon sin una obstrucción mecánica definida. Tomada de: *J Korean Med Sci*. 2014; 29. pp: 699-703¹⁹.

dilatado. La cápsula endoscópica está contraindicada ya que puede quedarse retenida por largos periodos de tiempo.²

Por medio de manometría y escintigrafía se pueden observar diversos patrones de motilidad colónica.²

Los diagnósticos diferenciales que se deben tener en cuenta son: obstrucción mecánica, vólvulos, peritonitis, perforación intestinal y sangrado intraabdominal o retroperitoneal.⁴

Tratamiento

El tratamiento médico general comprende diversas alternativas desde medidas generales no invasivas, hasta la utilización de la descompresión colónica por colonoscopia o cirugía.¹ Debido a que los pacientes con síndrome de Ogilvie llegan a estar muy graves, el tratamiento no invasivo frecuentemente se utiliza con el fin de evitar la intervención quirúrgica. La mayor preocupación en esta enfermedad es la perforación cecal.¹⁴

En primer lugar se debe dejar al paciente en ayuno, colocar sonda nasogástrica y rectal, cambios posturales, corrección de desequilibrios hidroelectrolíticos y, principalmente, tratar la enfermedad de origen.¹⁵ Las tasas de éxito de la terapia conservadora varían del 20% al 92%. El mayor principio del tratamiento conservador es la identificación y tratamiento del factor causante de base.¹⁶ No se recomiendan los enemas evacuantes debido al alto riesgo de perforación intestinal. A su vez tampoco se recomiendan los laxantes, principalmente la lactulosa el cual provee un substrato para la fermentación bacteriana del colon, resultando en la producción de gas.¹¹

El tratamiento farmacológico está indicado para corregir el desequilibrio del sistema autónomo de la motilidad colónica, utilizando cinitaprida, la mesaprida y la itoprida, por su acción procinética y su potente acción selectiva sobre los receptores 5-HT₄, 5-HT₂ y D₂ produciendo liberación de acetilcolina en los plexos mientéricos.¹ En la tabla 2 se mencionan algunos de los medicamentos utilizados en el síndrome de Ogilvie.

El uso de naloxona está justificada en pacientes que han recibido analgésicos opiáceos. La anestesia epidural con bupivacaina se sustenta en que el bloqueo simpático esplácnico aumenta el tono y la motilidad colónica.¹

Se ha empleado el tratamiento con neostigmina, el cual

inhibe de manera reversible la acetilcolinesterasa y estimula indirectamente los receptores parasimpáticos muscarínicos, en dosis de 2.5 mg intravenoso administrados en un período de 3 a 5 minutos, esperando una respuesta a los 30 minutos después de su aplicación,⁴ presentando una resolución del 80-90%.¹² Se deben de monitorizar los signos vitales 15 a 30 minutos posteriores a la administración, además de monitoreo electrocardiográfico.¹⁴ La neostigmina no está libre de efectos adversos, por lo que los pacientes en los cuales se utiliza deberán tener monitor cardíaco mientras reciben este medicamento y debe de estar disponible atropina en caso de presentarse bradicardia inducida por la neostigmina. Dentro de las contraindicaciones de la neostigmina se incluyen hipersensibilidad, obstrucción urinaria, infarto al miocardio, acidosis, asma, bradicardia, úlcera péptica y terapia con beta-bloqueadores.¹⁷ Los pacientes con bradiarritmias de base o aquellos que estén recibiendo antagonistas β -adrenérgicos pueden estar más susceptibles de presentar bradicardia inducida por neostigmina. De manera similar la neostigmina incrementa las secreciones y la hiperreactividad bronquial, lo cual puede exacerbar un broncoespasmo activo.

La vida media promedio de eliminación de la neostigmina después de la infusión intravenosa es de aproximadamente 80 minutos. La neostigmina es hidrolizada por la acetilcolinesterasa del plasma y es metabolizada por enzimas microsomales hepáticas. La excreción renal se encarga del aclaramiento del 50% del medicamento, por lo tanto su vida media se incrementa en pacientes con insuficiencia renal.⁹

El uso de neostigmina debería ser considerado antes del uso de la colonoscopia en pacientes con síndrome de Ogilvie que no han respondido al manejo conservador.⁹

La eritromicina, un antibiótico macrólido agonista de la motilina con efecto sobre el músculo liso gastrointestinal, se ha usado de manera limitada. También se ha utilizado la guanetidina con resultados variables.¹

La cisaprida, un agonista parcial del receptor 5HT₄, ha sido empleado con algo de éxito en pacientes con síndrome de Ogilvie.¹¹

La descompresión por colonoscopia se ha realizado en varios pacientes que no responden a la terapia farmacológica con neostigmina presentando una tasa de éxito entre un 61% a 78%, aunque la pseudo-obstrucción puede recurrir hasta en 40% de los casos.⁴ El riesgo de perforación del colon por medio de este procedimiento llega a ser de 3% aproximadamente.¹⁸ La colonoscopia está contraindicada en pacientes con evidencia de isquemia o perforación, los cuales se benefician más de la cirugía.¹⁷

En los casos tratados conservadoramente debe hacerse un estrecho seguimiento clínico y radiológico ya que se han reportado recurrencias desde un 20 hasta un 50%.¹⁹

El tratamiento quirúrgico está indicado cuando el diámetro del ciego es mayor a 9 cm.²⁰

El riesgo de perforación espontánea es raro pero claramente existe, siendo de aproximadamente un 3%.¹¹

Estudios retrospectivos en animales sugieren un diámetro intracecal de 12 cm como umbral crítico para la ruptura del ciego, y existen datos que prueban que en presencia de una presión mayor a 26 cmH₂O se corre el riesgo de necrosis isquémica y perforación. Esto es importante para la toma de decisiones en cuanto a la conducta quirúrgica a seguir, ya que significa que un diámetro cecal de 9 cm a 12 cm permite un tratamiento conservador, mientras que un diámetro mayor de 12 cm sin respuesta a manejo conservador después de 48 horas indica que se debe realizar una intervención quirúrgica.⁴ En este punto la perforación ocurre en aproximadamente un 23%.¹⁷

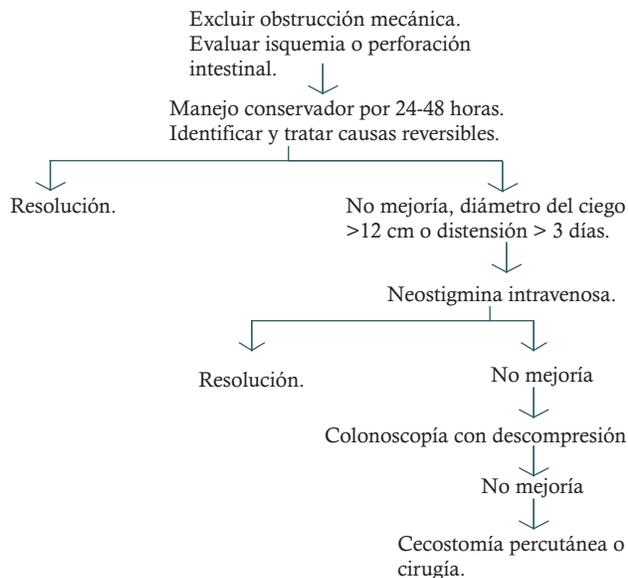
La cirugía es la conducta de elección cuando existe sospecha de isquemia o perforación intestinal. Generalmente se realiza una resección intestinal o bien una cecostomía con realización de colostomía, y en una segunda etapa se realiza la reinstalación intestinal.⁴ El tratamiento quirúrgico es el tratamiento definitivo en aquellos pacientes que no responden a otros tratamientos más conservadores.¹⁷

La cecostomía se puede realizar vía endoscópica a través de una pequeña incisión en el ciego, lo cual favorece la descompresión. El inconveniente con el abordaje laparoscópico es que se puede pasar por alto la isquemia o

Tabla 1. Medicamentos utilizados en el síndrome de Ogilvie y su mecanismo de acción.

Medicamento	Dosis	Mecanismo de acción	Ventajas
Eritromicina	0.5 g cada 12 horas.	Agonista de la motilina, principalmente usado en gastroparesia.	Barato.
Cisaprida	20 mg por día.	Actúa en los receptores 5-HT ₄	Usado comúnmente en gastropatía diabética.
Domperidona	20 mg cada 12 horas.	Bloquea los receptores de dopamina en el intestino.	No cruza fácilmente la barrera hematoencefálica.
Metoclopramida	10 mg cada 12 horas.	Bloquea los receptores dopaminérgicos (D ₂).	Barato
Neostigmina	2 mg intravenosos	Inhibidor de la acetilcolinesterasa.	Efectivo

Tomado de *Singapore Med J.* 2009. 50 (3). pp: 237-244².



Algoritmo sugerido de manejo para el Síndrome de Ogilvie.

infarto intestinal,¹⁷ aunque si se llega a identificar y no ha datos de peritonitis o perforación intestinal, se puede continuar con el manejo no quirúrgico.¹¹

Otra técnica utilizada es la descompresión a través de un tubo cecal que puede ser realizada a través de la descompresión endoscópica o bien guiado por tomografía. Las complicaciones del tratamiento quirúrgico incluyen infección de la herida, fistula colocutánea y disrupción prematura del catéter. Sin embargo los beneficios que ofrece el tratamiento es que se trata de un procedimiento sencillo que favorece una pronta descompresión.¹

En promedio se requieren 5 días de estancia intrahospitalaria en pacientes con pseudo-obstrucción intestinal, aunque pueden incrementarse si fue necesaria la realización de cirugía.²

La mortalidad quirúrgica está en relación al estado intestinal, variando del 20%, con intestino viable a 45% en isquemia/perforación. La mortalidad general de la afectación va a depender de: tipo de tratamiento, edad, diámetro cecal, días de evolución y estado intestinal.⁵

A continuación se muestra un algoritmo del manejo sugerido para el síndrome de Ogilvie.

Conclusiones

El síndrome de Ogilvie, si bien es una entidad rara, es importante tenerla en mentedado que se trata de una patología que puede llevarnos a un error diagnóstico de una obstrucción mecánica del colon, lo cual puede hacernos perder tiempo en la instauración del tratamiento y por consiguiente a la muerte al paciente si no se toman las medidas necesarias.

Es fundamental entender su fisiopatología y el desbalance del sistema nervioso autónomo existente y como este se ve afectado por diversos factores.

El tener en cuenta los factores predisponentes, tales como antecedentes de ciertos procedimientos médicos y/o quirúrgicos y la toma de ciertos medicamentos nos puede conducir a la sospecha de esta enfermedad.

Por último, es importante tomar en cuenta la gama de opciones terapéuticas existentes para que se utilicen en primera instancia las más conservadoras y dejar solo aquellos procedimientos invasivos como último recurso.

Referencias bibliográficas

- Bucio-Velázquez G, López-Patiño S, Bucio-Ortega L. Síndrome de Ogilvie: Conceptos actuales en diagnóstico y tratamiento. *Revista Mexicana de Coloproctología*. 2011; 17: pp: 17-24.
- Durai R. Colonic pseudo-obstruction. *Singapore Med J*. 2009; 50 (3). pp: 237-244
- Guiler A, Sahin MA, Atilgan K, Kurkluoglu M, Demirkilic U. Case reports: A rare complication after coronary artery bypass graft surgery: Ogilvie's syndrome. *Cardiovascular Journal of Africa*. 2011, 22(6). pp: 335-337.
- Hernández-Pinzón J, Castillo-Zamora M, Rodríguez Carolina. Síndrome de Ogilvie poshisterectomía: Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*. 2009, 60 (3): pp: 286-292
- Zepeda-Zaragoza J, Madrigal-García I, Naranjo-Ramírez E., Hernández-Hernández K. Síndrome de Ogilvie. A propósito de un caso. *Clin Invest Obst* 2003, 30(6): pp: 196-198
- Deleanu B., Prejbeanu R., Vermesan D., Haragus H., Icmă I., Predescu V. Acute abdominal complications following hip surgery. *Chirurgia*. 2014; 109 (2). pp: 218-222
- Hernández, MA, Patiño AF. Pseudo-obstrucción colónica aguda. (Síndrome de Ogilvie). *Imágenes en Medicina Interna. Acta Médica Colombiana* 2012; 37 (4): pp: 220
- Bullock P.R., Thomas WEG. Acute pseudo-obstruction of the colon. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 1984; 66. pp: 327-330
- Robert J. Ponc, Michael D. Saunders, Michael B. Kimmey. Neostigmine for the treatment of acute colonic pseudo-obstruction. *The New England Journal of Medicine*. 1999; 341 (3). pp: 137-141
- Bengochea D., Luna E., Durany F. Síndrome de Ogilvie como complicación quirúrgica de nefrectomía por tumor renal: a propósito de un caso. Comunicación de casos. *Rev. Arg. De Urol*. 2007, 72 (2). pp: 98-101
- Saunders M., Kimmey B. Systematic review: acute colonic pseudo-obstruction. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005; 22. pp: 917-925
- Huan-Lun Hsu, Yao-Ming Wu, Kao-Lang Liu. Ogilvie syndrome: acute pseudo-obstruction of the colon. *CMAJ* 2010; 183(3): pp: 162
- Flores-Miranda E., Flores-Delgado E., Flores-Delgado M., Delgado-Vega M. Síndrome de Ogilvie. Informe de un caso. *Archivo Médico de Camagüey*. 2005. 9(2). pp: 1-6
- Craig S. F., John S. G. Nonoperative Management of Acute Idiopathic Colonic Pseudo-Obstruction (Ogilvie's Syndrome). *Clinical Medicine. The Western Journal of Medicine*. 1985; 143. pp: 50-55
- Suárez-Grau JM, Rubio-Cháves C., López-Bernal F., Pareja-Ciuró F. Seudoobstrucción colónica (Síndrome de Ogilvie) en paciente con síndrome de Chilaiiditi. *CIR ESP*, 2011; 89(8): pp: 2
- Gebre-Giorgis Abel A., Roderique Ensign J, Dane Stewart B., Feldman Muchael J., Pozez Andrea L. Neostigmine to Relieve a Suspected Colonic Pseudo-Obstruction in a burn patient: A case-based review of the literatura. *ePlasty*. 2013; 13. pp: 1-9
- Nell Maloney, David Vargas H. Acute Intestinal Pseudo-Obstruction (Ogilvie's Syndrome). *Clinical in colon and rectal surgery*. 2005. 18(2) pp: 96-101
- Michael D. Saunders, Michael B. Kimmey. Ogilvie's syndrome. *Evidence-based Gastroenterology*. pp: 303-310
- Kwang-Jae L., Kee-Wook J., Seung-Jae M., Hyun-Jin K., Na-Young K., Young-Hoon Y., Chong-II S. The clinical characteristics of colonic pseudo-obstruction and the factor associated with medical treatment response: A study based on a multicenter database in Korea. *J Korean Med Sci*. 2014; 29. pp: 699-703
- Saha Arin K., Newman Eleano, Giles Matthew, Horgan Kieran. Ogilvie's syndrome with caecal perforation after Caesarean section: a case report. *Journal of Medical Case Reports*. 2009, 3(61): pp: 1-3

Resección de hepatoblastoma y vena cava inferior en un lactante

Martínez-Flores José Guillermo; Montes-Tapia, Fernando; Granados-Hernández Dulce María y Mares-Gil José Eduardo.

Autor para correspondencia

Dulce María Granados Hernández, Departamento de Pediatría, Hospital Universitario “Dr. Eleuterio González”, Av. Francisco I. Madero S/N, Mitras Centro, 64460 Monterrey, Nuevo León, México. Teléfono +52 81 8389 1111,

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

Palabras clave: Hepatoblastoma, Vena cava, PRETEXT.

Keywords: Hepatoblastoma, Vena cava, PRETEXT.



Resección de hepatoblastoma y vena cava inferior en un lactante: reporte de caso

Martínez-Flores JG^a, Montes-Tapia FF^a, Granados-Hernández DM^b, Mares-Gil JE^b

Resumen

El hepatoblastoma es el tumor hepático más frecuente en la infancia. Su estratificación utiliza el puntaje PRETEXT en base al sistema de Couinaud. Se considera a la etapa IV como casos inoperables y con peor pronóstico. Su manejo consiste en quimioterapia neoadyuvante con revaloración de reseabilidad parcial o total con trasplante hepático, según el POSTTEXT.

Reportamos el caso de un lactante, con diagnóstico de hepatoblastoma quimiosensible, PRETEXT IV, con invasión a vena cava retrohepática y metástasis pulmonares, a quien se realizó una trisegmentectomía derecha junto con la resección de la vena cava retrohepática, gracias a la presencia de circulación colateral de la vena ácigos. Ofreciendo esta técnica como una opción curativa para nuestro paciente.

La resección de la vena cava inferior retrohepática por invasión tumoral, puede ser técnicamente factible y útil para permitir márgenes quirúrgicos libres así como ser una opción terapéutica potencialmente curable en pacientes seleccionados.

Palabras clave: *Hepatoblastoma, Vena cava, PRETEXT*

Hepatoblastoma and inferior vena cava resection in a toddler

Abstract

The hepatoblastoma is the hepatic tumor more prevalent in infancy. The stage of the hepatoblastoma is based upon the PRETEXT system. Stage IV is considered not surgical and confers the worst prognosis. The treatment of this stage is based in neoadjuvant chemotherapy and posterior partial or total hepatectomy plus hepatic transplantation, accordingly with the POSTTEXT.

We report the case of a toddler with stage IV chemiosensitive hepatoblastoma, with invasion of the retrohepatic vena cava and pulmonary metastasis who underwent a right trisegmentectomy with resection of the retrohepatic vena cava. This procedure was allowed by the presence of collateral circulation provide for the acigus vena, offering a curative option for our patient.

The resection of the retrohepatic vena cava could be a feasible and useful alternative to allow partial hepatectomy with clean boards, and offer a potential cure in selected patients

Key words: *Hepatoblastoma, Vena cava, PRETEXT*

a. Departamento de Cirugía Pediátrica, Hospital Universitario "Dr. Eleuterio González", Monterrey, Nuevo León, México.

b. Departamento de Pediatría, Hospital Universitario "Dr. Eleuterio González", Monterrey, Nuevo León, México.

Autor para correspondencia

Dulce María Granados Hernández, Departamento de Pediatría, Hospital Universitario "Dr. Eleuterio González", Av. Francisco I. Madero S/N, Mitras Centro, 64460 Monterrey, Nuevo León, México. Teléfono +52 81 8389 1111, Contacto al correo electrónico: dra.dulcemariag@gmail.com

Introducción

El hepatoblastoma es el tumor hepático más frecuente en la infancia. Tiene una incidencia anual de 5/1'000,000 en niños menores 4 años de edad¹. Representa el 80% de todas las neoplasias hepáticas malignas y el 1% de todos los cánceres durante la infancia².

El diagnóstico se realiza antes de la edad de 5 años en la mayoría de los casos, con una edad media de 19 meses³. Se presenta en forma de tumoración abdominal asintomática y en algunas ocasiones, se acompaña de síntomas generales como anorexia, pérdida de peso, dolor, ictericia, anemia o fiebre⁴. El único marcador de utilidad clínica para el diagnóstico y monitorización del tratamiento es la alfafetoprotina (AFP)¹, que se encuentra elevada en el 70 a 90% de los casos, mientras que un nivel bajo de AFP al momento de la presentación, se asocia con un mal pronóstico⁵. Los estudios de imagen como ultrasonido (US), resonancia magnética (RM) y tomografía computarizada (TC) de abdomen ofrecen información útil respecto a la localización, invasión a estructuras anatómicas circundantes y metástasis⁶. La RM de abdomen nos proporciona información acerca de las relaciones del tumor, mientras que la TC apoya en el estadio y orientación con respecto a estructuras vasculares (vena cava inferior, vena hepática y sistema venoso portal). La Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica (SIOPEL) en sus recomendaciones del Grupo para Tumores Hepáticos de la Infancia⁷ insta a la confirmación diagnóstica mediante una biopsia hepática la cual puede ser guiada por ultrasonido, laparoscópica o cirugía abierta.

Actualmente, los esquemas de estratificación de los cuatro grupos líderes para el estudio de hígado *Children's Oncology Group* (COG), SIOPEL, Sociedad Alemana de Oncología y Hematología Pediátrica (GPOH) y Grupo de Estudio Japonés para Tumores Hepáticos Pediátricos (JPLT) utilizan el sistema PRETEXT, POSTTEXT, histología, presencia de enfermedad metastásica y niveles de AFP al diagnóstico^{5,8-10}.

Mediante el sistema PRETEXT en base al sistema de segmentación de Couinaud, se considera como etapa IV a casos inoperables y de peor pronóstico. El manejo inicial de PRETEXT IV, consiste en administrar quimioterapia neoadyuvante a base de cisplatino con revaloración de resecabilidad quirúrgica cada dos ciclos hasta un total de cuatro ciclos y, posteriormente realizar una hepatectomía parcial o total con trasplante hepático; según el POSTTEXT^{2,7}. Indicadores de irreseabilidad, se consideran al involucro tumoral de los vasos sanguíneos hepáticos (vena cava inferior (VCI), las tres venas hepáticas o la bifurcación de la vena porta) como limitante para la realización de hepatectomías parciales, estos pacientes son candidatos a trasplante hepático.

Reportamos el caso de un paciente masculino, lactante mayor, con diagnóstico de hepatoblastoma quimiosensible, PRETEXT IV, con invasión a vena cava retrohepática y metástasis pulmonares, a quien se realizó una trisegmentectomía derecha junto con la resección de la vena cava retrohepática, gracias a la presencia de circulación colateral de la vena ácigos. Ofreciendo esta técnica como una

opción curativa para nuestro paciente.

Caso clínico

Se trata de un paciente masculino de un año de edad, sin antecedentes perinatales de importancia, quien fue remitido para valoración de masa hepática. Inició su padecimiento a los 6 meses de vida al presentar aumento del perímetro abdominal, 3 meses después se acompañó de tinte icterico y pérdida de peso; fue hospitalizado para su valoración donde se detectó una masa abdominal que comprometía flanco e hipocondrio derecho, la TC de abdomen mostró una tumoración hepática sólida con presencia de múltiples calcificaciones, se realizó biopsia hepática que reportó hamartoma de vías biliares.

A su ingreso se encontraba con peso de 6.8 kg, ictericia generalizada, sin compromiso cardiopulmonar; abdomen globoso ruidos peristálticos presentes, así como con presencia de red venosa colateral y masa palpable en hipocondrio y flanco derecho, bien delimitada, cuyo borde inferior se localizaba en la fosa iliaca derecha, de consistencia dura, lisa no dolorosa.

Los exámenes de laboratorio reportaron Hb 8.6 g/dL, plaquetas 637,000, tiempo de protrombina 18.1 seg, tiempo parcial de tromboplastina de 46.4 seg, TGO 371 UI/L, TGP 81 UI/L, DHL 575 UI/L y albúmina sérica 4.1 g/dL. Se realizó determinación de AFP, la cual se encontraba en niveles de >1210 ng/mL y la subunidad β de gonadotropina coriónica (β -HCG) en 5505 mUI/mL. Se realizó TC de tórax y abdomen contrastado en el que se identificaron múltiples imágenes nodulares hiperdensas de bordes irregulares, mal definidas, que captaban material de contraste, sugestivas de enfermedad metastásica en ambos pulmones; en abdomen se reportó hígado aumentado de tamaño condicionado por una gran masa sólida que ocupaba todo el lóbulo hepático derecho con calcificaciones y captación de contraste sugestiva

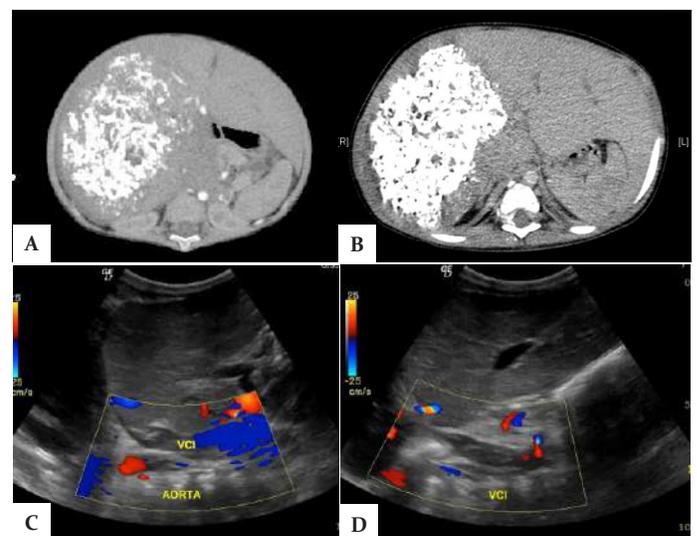


Figura 1. A) TC de abdomen contrastado que muestra una masa sólida en el lóbulo hepático derecho con importante contenido cálcico y captación heterogénea de material de contraste sugestiva de Hepatoblastoma, múltiples lesiones hipodensas en lóbulo hepático izquierdo con captación periférica de contraste sugestivas de enfermedad metastásica. B) TC de abdomen contrastado en el que se observa hepatoblastoma en lóbulo hepático derecho y lesiones metastásicas en bazo. C) US Doppler hepático que identifica la presencia de material ecogénico dentro de la Vena Cava Inferior que corresponde a un trombo en su interior.

de hepatoblastoma, así como metástasis hepáticas en lóbulo hepático izquierdo (Figura 1A).

Se realizó biopsia por aspiración de aguja fina (BAAF) guiada por ultrasonido del tumor hepático derecho con reporte histológico compatible con hepatoblastoma. El gammagrama óseo se encontraba sin alteraciones. Los resultados obtenidos permitió el diagnóstico de hepatoblastoma, estadificándose según la clasificación de SIOPEL en PRETEXT IV.

Se inició manejo con 6 ciclos de quimioterapia neoadyuvante a base de cisplatino, adriblastina, vincristina y 5-fluorouracilo, con reducción significativa en los niveles de AFP (llegando a 40 ng/mL) en el día 143. Se realizó nueva TC de abdomen contrastado que demuestra gran masa heterogénea en lóbulo hepático derecho, de bordes lobulados con múltiples calcificaciones en su interior sin cambios dimensionales respecto al estudio previo, además de lesiones hipodensas en el polo superior del bazo sugestivas de lesiones metastásicas, así como trombosis de la VCI (Figura 1B) por lo que se practicó además, US Doppler hepático que confirmó la presencia del trombo dentro de la VCI y descartó involucro tumoral de las venas suprahepáticas, vena porta y arteria hepática (Figura 1C y D).

Se realizó abordaje quirúrgico por incisión tipo Chevron hasta llegar a cavidad peritoneal, observando tumoración que abarcaba los sectores anterior, medial y posterior, quedando solo el sector lateral libre (segmento II y III) hipertrofiado; se cortaron los ligamentos (falsiforme, triangular y coronario derecho) hasta observar la vena retrohepática, la cual, presentaba involucro tumoral, quedando libres las venas suprahepáticas y renales, por lo que se decidió pinzar la vena cava en la región suprarrenal por aproximadamente 5 minutos, para apreciar cambios hemodinámicos, los cuales no se presentaron y se realizó trisegmentectomía con resección de la vena cava retrohepática desde la región superior a las venas renales hasta la región inferior a las suprahepáticas.

El reporte anatomopatológico identificó tumoración de 10.5 cm por 7.5 cm, sólida y heterogénea compatible con hepatoblastoma mixto (epitelial y mesenquimal), con bordes quirúrgicos libres de neoplasia incluyendo vascular (VCI); vesícula biliar sin alteraciones histológicas. El paciente continuó su manejo con 4 ciclos de quimioterapia, presentando niveles actuales de AFP de 4.5 ng/dL en su seguimiento.

Discusión

El tratamiento del hepatoblastoma ha evolucionado considerablemente durante las últimas dos décadas. La base de su tratamiento es la resección quirúrgica, sin embargo, esta no siempre había sido posible. Con la introducción de la quimioterapia neoadyuvante a base de cisplatino se ha logrado que tumores previamente considerados irresecables fueran satisfactoriamente removidos¹¹.

Las recomendaciones actuales del COG se basan fuertemente en el grado PRETEXT para determinar si la resección debe ser considerada. La resección al momento del diagnóstico sólo se recomienda cuando se logre una remoción completa con una segmentectomía o lobectomía no extensa

(PRETEXT I o II, con al menos 1 cm de margen y no afección macrovascular)¹². En contraste, las recomendaciones de SIOPEL recomiendan el tratamiento previo con quimioterapia en todos los casos, argumentando una reducción en la extensión de la hepatectomía hasta en un 25% de los casos⁷.

El panorama no es tan claro para tumores PRETEXT III o IV. Resecciones extensas (>80% de la masa hepática) pueden ser toleradas por niños jóvenes con hepatoblastoma y alcanzar regeneración completa en tres meses, a pesar de la administración de agentes quimioterapéuticos, ya que no cuentan con una enfermedad hepática subyacente y tienen una excelente reserva hepática². Sin embargo, análisis del estudio SIOPEL I¹³, muestran que en estos casos, el trasplante hepático (TH) de forma inicial cuenta con mejores resultados que el TH de rescate, posterior a una recaída de una resección inicial (sobrevida 87% vs 30% respectivamente). Lo que llevó al grupo SIOPEL en sus guías para el tratamiento quirúrgico de hepatoblastomas quimiosensibles, el considerar a los pacientes con PRETEXT III y IV candidatos a TH de forma primaria⁷.

Venkatramani y cols.¹⁴ recientemente presentaron una serie de 20 casos retrospectivos de pacientes con hepatoblastoma atendidos en el Hospital del Niño en Los Ángeles (*Children's Hospital Los Angeles*) de 1991 a 2008. Sobresale que 17 de sus pacientes tuvieron involucro de la vena portal (P1 o P2) al momento del diagnóstico y 11 de ellos disminuyeron su grado (P0 o P1) posterior a la quimioterapia, 16 niños tuvieron afección de las venas hepáticas al diagnóstico (V1, V2 o V3), y 8 de ellos, después de tres a cuatro ciclos de quimioterapia fue posible disminuir su grado. En suma, el número de tumores considerados como irresecables al momento del diagnóstico disminuyó de 20 a 4 después de tres o cuatro ciclos de quimioterapia. En el estudio SIOPEL-3HR¹⁵, se incluyeron 151 pacientes con hepatoblastoma PRETEXT IV, invasión vascular, expansión extrahepática, enfermedad metastásica o AFP <100 ng/mL al diagnóstico; 115 (78%) pacientes tuvieron respuesta a quimioterapia logrando resecciones completas a través de hepatectomías parciales (55.6%) o TH (20.6%).

Los tumores que infiltran la VCI retrohepática, han sido considerados habitualmente irresecables. Se han reportado series de casos de tumores hepáticos malignos que involucran la VCI en los que se realiza reparación o injertos de reemplazo¹⁶.

Sin embargo nosotros reportamos un caso único en el cual el reemplazo y reparación de la VCI así como el TH, no fueron necesarios gracias a la circulación colateral de la vena ácigos. Se administraron 6 ciclos de quimioterapia preoperatoria con adecuada respuesta, presentando disminución de los niveles de AFP de forma considerable. Los estudios de imagen revelaron involucro y obstrucción de la VCI retrohepática con redistribución de flujo colateral hacia la vena ácigos, practicando una resección parcial hepática con VCI concomitante. La TC postoperatoria a los 4 meses demostró una excelente regeneración hepática con hipertrofia compensatoria del lóbulo hepático izquierdo, además de observar pequeñas lesiones metastásicas en bazo, las cuales se defirieron para un manejo médico quirúrgico posterior

En conclusión la resección de la VCI retrohepática por invasión tumoral, puede ser técnicamente factible y útil para permitir márgenes quirúrgicos libres así como ser una opción terapéutica potencialmente curable en pacientes seleccionados.

Referencias bibliográficas

1. Kremer N, Walther AE, Tiao GM. Management of hepatoblastoma: an update. *Curr Opin Pediatr.* 2014;26(3):362-9.
2. Otte J-B. Progress in the surgical treatment of malignant liver tumors in children. *Cancer Treat Rev.* 2010;36(4):360-71.
3. Rodríguez-Galindo C, Krailo M, Frazier L, Chintagumpala M, Amatruda J, Katzenstein H, et al. Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: rare tumors. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60(6):1016-21.
4. Das CJ, Dhingra S, Gupta AK, Iyer V, Agarwala S. Imaging of paediatric liver tumours with pathological correlation. *Clin Radiol.* 2009;64(10):1015-25.
5. Maibach R, Roebuck D, Brugieres L, Capra M, Brock P, Dall'igna P, et al. Prognostic stratification for children with hepatoblastoma: The SIOPEL experience. *Eur J Cancer.* 2012;48(10):1543-9.
6. Warmann SW, Schenk A, Schaefer JF, Ebinger M, Blumenstock G, Tsiflikas I, et al. Computer-assisted surgery planning in children with complex liver tumors identifies variability of the classical Couinaud classification. *J Pediatr Surg.* 2016;51(11):1801-6.
7. Czauderna P, Otte JB, Aronson DC, Gauthier F, Mackinlay G, Roebuck D, et al. Guidelines for surgical treatment of hepatoblastoma in the modern era - Recommendations from the Childhood Liver Tumour Strategy Group of the International Society of Paediatric Oncology (SIOPEL). *Eur J Cancer.* 2005;41(7):1031-6.
8. Hishiki T. Current therapeutic strategies for childhood hepatic tumors: surgical and interventional treatments for hepatoblastoma. *Int J Clin Oncol.* 2013;18(6):962-8.
9. Malogolowkin MH, Katzenstein HM, Krailo M, Meyers RL. Treatment of hepatoblastoma: the North American cooperative group experience. *Front Biosci (Elite Ed).* 2012;4:1717-23.
10. Haeberle B, Schweinitz D von. Treatment of hepatoblastoma in the German cooperative pediatric liver tumor studies. *Front Biosci (Elite Ed) [Internet].* 2012 [cited 2016 Aug 9];4:493-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22201890>
11. Towu E, Kiely E, Pierro A, Spitz L, Losty P. Outcome and Complications after Resection of Hepatoblastoma. *J Pediatr Surg.* 2004;39(2):199-202.
12. Meyers RL, Tiao G, de Ville de Goyet J, Superina R, Aronson DC. Hepatoblastoma state of the art. *Curr Opin Pediatr.* 2014;26(1):29-36.
13. Otte JB, Pritchard J, Aronson DC, Brown J, Czauderna P, Maibach R, et al. Liver transplantation for hepatoblastoma: results from the International Society of Pediatric Oncology (SIOPEL) study SIOPEL-1 and review of the world experience. *Pediatr Blood Cancer.* 2004;42(1):74-83.
14. Venkatramani R, Stein JE, Sapra A, Genyk Y, Jhaveri V, Malogolowkin M, et al. Effect of neoadjuvant chemotherapy on resectability of stage III and IV hepatoblastoma. *Br J Surg.* 2015;102(1):108-13.
15. Zsíros J, Maibach R, Shafford E, Brugieres L, Brock P, Czauderna P, et al. Successful treatment of childhood high-risk hepatoblastoma with dose-intensive multiagent chemotherapy and surgery: Final results of the SIOPEL-3HR study. *J Clin Oncol.* 2010;28(15):2584-90.
16. Uotani H, Yamashita Y, Masuko Y, Shimoda M, Murakami A, Sakamoto T, et al. A case of resection under the IVC-atrial venovenous bypass of a hepatoblastoma after intraarterial chemotherapy. *J Pediatr Surg.* 1998;33(4):639-41.

Síndrome Meier Gorlin tipo 1

Soto-Brambila Ada Paloma, Marín-Medina Alejandro.

Autor para correspondencia

Ada Paloma Soto Brambila, División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente (CIBO), Instituto Mexicano del Seguro Social. Doctorado en Genética Humana, Instituto de Genética Humana. Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México. Sierra Mojada #800, Colonia Independencia Oriente, C.P. 44340. 3336189410, 3336683000.
Contacto al correo electrónico: adasoto_20@hotmail.com.

Palabras clave: gen ORC1, 1p32, SMG, síndrome de Meier Gorlin, síndrome oído-patela-talla baja.
Keywords: Meier Gorlin Syndrome, ear-knee-short stature syndrome, ORC1 gene, 1p32, MGS.



Síndrome Meier Gorlin tipo 1

Soto-Brambila Ada Paloma, Marín-Medina Alejandro

Resumen

El Síndrome Meier Gorlin (SMG) (#224690), es conocido también como Síndrome “oído-patela-talla baja”. Es causado principalmente por una mutación en el gen *ORC1*, ubicado en el cromosoma 1p32. Presenta heterogeneidad genética, existen 6 tipos. Se caracteriza por retardo en el crecimiento intrauterino y postnatal, microcefalia, microtia bilateral y aplasia o hipoplasia de rótula, con intelecto generalmente normal. El objetivo es presentar dos pacientes no relacionados un varón y una mujer de 10 años de edad portadores del síndrome de Meier Gorlin tipo 1, siendo este el segundo reporte en población mexicana. **Discusión y conclusión:** Reconocer y dar seguimiento multidisciplinario ayudará a conocer la etiología de la enfermedad, así como su evolución, manejo y asesoramiento genético. **Diagnósticos diferenciales:** Síndrome de Seckel, Síndrome Enanismo Primordial Microcefálico Osteodisplásico tipo I, II y III, RAPADILINO.

Palabras clave: *gen ORC1, 1p32, SMG, síndrome de Meier Gorlin, síndrome oído-patela-talla baja.*

Meier Gorlin Syndrome

Abstract

Meier Gorlin Syndrome (SMG) (# 224690) is also known as "ear-knee-short stature" syndrome. It is mainly caused by a homozygous or heterozygous mutation composed of the ORC1 gene, located on chromosome 1p32. It has genetic heterogeneity, there are 6 types, most with autosomal recessive inheritance. It is characterized by intrauterine growth retardation (IUGR) and postnatal growth, microcephaly, bilateral microtia and aplasia or hypoplasia of patella, with generally normal intellect. The objective is to present two unrelated patients with a 10-year-old male and female patients with Meier Gorlin syndrome type 1, the latter being the second report in the Mexican population. Discussion and conclusion: Recognizing and giving multidisciplinary follow-up will help to know the etiology of the disease, as well as its evolution, management and genetic counseling. Differential Diagnosis: Seckel Syndrome, Osteodysplastic Microcephalic Primordial Dysmenial Syndrome (MOPD) Type I, II and III, RAPADILINO.

Key words: *Meier Gorlin Syndrome, "ear-knee-short stature" syndrome, ORC1 gene, 1p32, MGS*

a. División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente (CIBO), Instituto Mexicano del Seguro Social

b. Doctorado en Genética Humana, Instituto de Genética Humana. Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México

Autor para correspondencia

Ada Paloma Soto Brambila, División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente (CIBO), Instituto Mexicano del Seguro Social. Doctorado en Genética Humana, Instituto de Genética Humana. Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México. Sierra Mojada #800, Colonia Independencia Oriente, C.P. 44340. 3336189410, 3336683000. Contacto al correo electrónico: adasoto_20@hotmail.com.



Introducción

El Síndrome Meier Gorlin (SMG) (#224690), es conocido también como Síndrome “oído-patela-talla baja”. Es causado principalmente por una mutación homocigota o heterocigota compuesta del gen *ORC1*, ubicado en el cromosoma 1p32. Presenta heterogeneidad genética (Tabla 1), existen 6 tipos, la mayoría con herencia autosómica recesiva. Se caracteriza por retardo en el crecimiento intrauterino (RCIU) y postnatal, microcefalia, microtia bilateral y aplasia o hipoplasia de rótula, con intelecto generalmente normal.¹⁻⁴

Presentación del caso

Se reportan dos casos diagnosticados y abordados en Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente, División de Genética, CIBO, IMSS.

Caso A: Femenina de 10 años 9 meses, única gesta, embarazo normo-evolutivo, ultrasonido prenatal reporta RCIU, obtenida a las 38 semanas de gestación (SDG) por parto, peso 1.825 kg (Pc <10), talla 40 cm (Pc <10), APGAR 8/9, sin complicaciones neonatales, sin retraso psicomotor.

Caso B: Masculino de 10 años 5 meses, producto de segunda gesta, embarazo de alto riesgo con múltiples infecciones, se detecta RCIU al mes 4 de gestación, obtenido por cesárea a las 39 SDG, peso 1.650 Kg (Pc <10), talla 42 cm (Pc <10), APGAR 8/9, sin complicaciones neonatales. Actualmente en talla baja (Pc <3) Rotula bipartita (Tabla 2 y Figura 1).

Radiológicamente se observa edad ósea retrasada 1-2 años, en caso B con hipoplasia de rótulas.

Discusión

El síndrome de Meier-Gorlin tipo 1 es una enfermedad genética con un patrón de herencia autosómico recesivo, las mutaciones están localizadas en el gen *ORC1*, el cual codifica para la subunidad 1 del complejo de reconocimiento de

Tabla 2. Características clínicas de ambos casos con SMG

Características clínicas	Caso A	Caso B
Talla baja proporcionada	+	+
RCIU y posnatal	+	+
Microtia grado I-III	+	+
Aplasia patelar	-	-
Hipoplasia patelar	+/-	+/-
Microcefalia	+	+
Coficiente intelectual normal	+	+/-
Problemas de alimentación en lactancia	+	+/-
Enfisema pulmonar	+/-	+/-
Hipoplasia labios mayores/ criptorquidia	-	-
Boca pequeña	-	+
Vermillones carnosos	+	+/-
Micro-retrognatia	+	+/-
Nariz convexa estrecha	+	+/-
Edad ósea retrasada	+	+
<i>Genu recurvatum</i>	+/-	+/-

SMG, síndrome de Meier Gorlin; RCIU, restricción en el crecimiento intra-uterino.

Tabla 1. Características de tipos de síndromes de Meier Gorlin

Síndrome	Mutación puntual en el Gen	Cromosoma	Herencia
SMG-1 (224690) MGORS1	ORC1 (601.902)	1p32	AR
SMG-2 (613800)	ORC4 (603.056)	2q23	AR
SMG-3 (613803)	ORC6 (607.213)	16q11	AR
SMG-4 (613.804)	CDT1 (605.525)	17q21	AR
SMG-5 (613.805)	CDC6 (602.627)	17q21	AR
SMG-6 (616835)	GMNN (602.842)	6p22	AD
SMG-7	CDC45L (603465)	22q11	AR

Tipos de Síndromes, genes afectados, localización y modo de herencia (heterogeneidad genética). Las mutaciones son puntuales o génicas del subtipo sustitución, inversión, y desfasamiento por error en el marco de lectura. SMG, síndrome de Meier Gorlin; AR, autosómica recesiva.

origen, esencial para el inicio de la replicación del DNA en las células eucariontes⁴. Las características clínicas principales incluyen talla baja, microtia bilateral e hipoplasia de rótula; dentro de las características clínicas asociadas se encuentran anomalías urogenitales, enfisema pulmonar y algunas características faciales como nariz prominente, boca pequeña, labios llenos y microretrognatia⁵.

En cohorte realizada por Sonja A. de Munnik y cols,² se estudiaron 45 pacientes, de esta cohorte las características clínicas más frecuentes fueron la talla baja, la microcefalia presente en el 43% de los pacientes, la hipoplasia mamaria que se observó en las 10 mujeres incluidas y el enfisema pulmonar presente en el 43 de los pacientes, las anomalías cardíacas solo estuvieron presentes en el 7% de los pacientes. Las características clínicas observadas en los pacientes de este reporte se muestran en la tabla 2.

El diagnóstico diferencial se realiza con algunas entidades como el síndrome de Rapadilino un acrónimo de aplasia o hipoplasia de rotulas, paladar hendido, diarrea, luxación articular, talla baja, malformaciones de miembros, inteligencia normal y nariz larga y afilada, pero difiere del

Tabla 2. Características clínicas de ambos casos con SMG

País	Autor	Características clínicas	Afectados	Mutación
Reino Unido, Bélgica	Meier y Rothschild (1959) Gorlin et al. (1975)	Microtia, rótulas ausentes, y micrognatia + Camptodactilia osteocondritis disecante de Blount y necrosis aséptica bilateral cóndilos femorales	1 varón adolescente	ORC1 1p32
Reino Unido	Cohen et al. (1991)	Sx oído, rótula, estatura baja. Microtia bilateral, rótulas ausentes, estatura baja, peso bajo, y rasgos faciales característicos + luxación del codo, costillas delgadas y huesos largos, modelado anormal glenoidal con clavículas en gancho y clinodactilia.	2 hermanas	ORC1 1p32
Reino Unido	Hurst et al. (1988) Cohen et al. (1991)	Apariencia facial durante el envejecimiento.	2 hermanos	No estudio
Países Bajos	Bongers et al. (2005)	Apariencia facial durante el envejecimiento.	2 hermanos	No estudio
Países de África	Boles et al. (1994)	Enanismo severo proporcional con microcefalia, hipoplasia mandibular, labios gruesos, boca pequeña, microtia, rótulas ausentes e hiperextensibilidad.	2 hijas de padres de EUA	
Italia	Lacombe et al. (1994)	Microtia bilateral, micrognatia, pie equinvaro bilateral, criptorquidia unilateral, rótulas ausentes, baja estatura, escoliosis leve, y campodactilia, necrosis aséptica bilateral de los cóndilos femorales laterales.	3 hermanos	No mutaciones
Bélgica	Loeys et al. (1999)	Sordera severa y anomalías congénitas laberínticas, apariencia inusual craneofacial y genitales hipoplásicos, RPM.	2 hermanos	ORC4 2q23
Países Bajos	Bongers et al. (2001)	Microtia bilaterales, aplasia/hipoplasia patelar y estatura baja, micrognatia, microstomía, labios gruesos y en edad avanzada (frente alta vertical, nariz estrecha, y el puente nasal alto). Hipoplasia de los cuerpos cavernosos y del segmento medio de la uretra.	6 mujeres y 2 varones de 7 familias	ORC4 2q23
Países Bajos	Bongers et al. (2005)	Microtia bilateral y labios gruesos.	Niño de 5 años	No descrito
Japón	Terhal et al. (2000)	Hipoplasia patelar, talla baja e hipoplasia de mamas.	2 pacientes	No descrito
Italia	Cohen et al. (2002)	Microtia, rótulas ausentes, RCIU. GH ningún efecto beneficioso, con defecto congénito de la túnica vaginal.	1 varón adolescente	No mutaciones
EUA	Shalev y Hall (2003)	Retraso grave del crecimiento con un crecimiento desacelerado de la cabeza, inteligencia normal, hipoplasia de mamas, personalidad alegre, frente alta y pliegues nasolabiales acentuados, microtia bilateral.	1 mujer 25 años	No descrito
Arabia Saudita	Faqeih et al. (2005)	Microtia bilaterales, aplasia de rótula y estatura baja, edad ósea retrasada. Enfisema del lóbulo superior izquierdo congénita, hernia de Morgagni. Deficiencia de (GH).	1 mujer	No descrito
Inglaterra	De Munnik et al. (2012)	Microtia, aplasia patelar / hipoplasia y una estatura baja proporcionada. Microcefalia, problemas de alimentación, enfisema pulmonar, hipoplasia de labios mayores y menores, boca pequeña con labios carnosos y micro-retrognatia, hipoplasia mamaria.	45 pacientes de 35 familias: 27 mujeres y 18 varones	10 (29%) ORC1, 7 (20%) en ORC4, 7 (20%) en ORC6, 10 (29%) en CDT1, y 1 (3%) en CDC6; 10 pacientes de 9 familias sin diagnóstico
México	Martínez-Barrera LE, et al. (2014)	Anormalidades del hemisferio cerebral izquierdo y del sistema ventricular: espectro clínico ampliado	Varón 10 años, padres consanguíneos	No descrito



Figura 1. A) Fenotipo de paciente masculino y femenino. Ambos pacientes de 10 años de edad, presentan talla baja proporcionada., facies peculiares, microcefalia y microretrognatia. B) Microtia grado II en ambos casos. C) Hipoplasia de rótulas en caso masculino

SMG en que en este no se presentan defectos radiales y en el Rapadilino no hay microtia⁶. Otro diagnóstico a considerar es el síndrome de Seckel un padecimiento autosómico recesivo que se caracteriza por talla baja proporcionada, retraso mental y facies de pájaro, que difiere del SMG ya que estos pacientes no presentan alteraciones intelectuales ni las facies de pájaro⁷. Otro diagnóstico a considerar es Enanismo Primordial Microcefálico Osteodisplásico (MOPD) tipo 1 y 3, se caracterizan por RCIU y posnatal, microcefalia, dismorfia facial (que incluye nariz prominente con puente nasal plano, ojos saltones y micrognatia), displasia esquelética y alteraciones cerebrales, en estos síndromes, a diferencia del SMG, la talla baja es desproporcionada y presentan displasia esquelética⁸. Si se presentan anomalías

rotulianas sin microtia y talla baja se debe considerar el síndrome uña-rotula, una enfermedad con patrón de herencia autosómico dominante y que suele acompañarse de glaucoma y sordera neurosensorial⁹. En la tabla 3 se incluye una revisión de diferentes casos publicados con las características clínicas encontradas en los pacientes.

Conclusión

Se presentó el segundo reporte de casos del SMG en población mexicana con la finalidad de reconocer la enfermedad y dar seguimiento multidisciplinario conociendo la etiología, así como su evolución, manejo y asesoramiento genético.

Es de considerarse que en la actualidad está infra diagnosticado, puesto que existen diagnósticos diferenciales como el Síndrome de Seckel, Síndrome Enanismo Primordial Microcefálico Osteodisplásico (MOPD) tipo I, II y III y RAPADILINO.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias bibliográficas

- Boles RG, Teebi AS, Schwartz D *et al*. Further delineation of the ear, patella, short stature syndrome (Meier-Gorlin syndrome). *Clin. Dysmorph.* 3: 207-214, 1994.
- Cohen B, Temple IK, Symons JC *et al*. Microtia and short stature: a new syndrome. *J. Med. Genet.* 28: 786-790, 1991.
- De Munnik SA, Bicknell LS, Aftimos S *et al*. Meier-Gorlin syndrome genotype-phenotype studies: 35 individuals with pre-replication complex gene mutations and 10 without molecular diagnosis. *Europ. J. Hum. Genet.* 20: 598-606, 2012.
- Tatsumi Y, Ohta S, Kimura H *et al*. The ORC1 cycle in human cells: I. cell cycle-regulated oscillation of human ORC1. *J Biol Chem.* 2003 Oct 17;278(42):41528-34.
- Munnik SA, Hoefsloot EH, Roukema S *et al*. Síndrome de Meier-Gorlin. *Bio Med Central.* 10: 114, 2015.
- Kaariainen H, Ryöppy S., Norio R. RAPADILINO syndrome with radial and patellar aplasia/hypoplasia as main manifestations. *Am. J. Med. Genet.* 33: 346-351, 1989.
- Faivre L, Le Merrer M, Lyonnet S *et al*. Clinical and genetic heterogeneity of Seckel syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 112: 369-383, 2002.
- Abdel-Salam GMH, Abdel-Hamid MS, Issa M *et al*. Expanding the phenotypic and mutational spectrum in microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism type I. *Am. J. Med. Genet.* 158A: 1455-1461, 2012.
- Duba HC, Erdel M, Löffler J *et al*. Nail patella syndrome in a cytogenetically balanced t(9;17)(q34.1;q25) carrier. *Europ. J. Hum. Genet.* 6: 75-79, 1998.

Síndrome de Bart

Pérez- Elizondo Antonio David, Valdés-López Alfredo.

Autor para correspondencia

Pérez- Elizondo Antonio David. Hospital para el Niño, Instituto Materno-Infantil del Estado del México
Universidad Autónoma del Estado de México, Presidente de la Academia Universitaria de Dermatología y
Academia Mexicana de Pediatría

Contacto al correo electrónico: antoniodavid64@gmail.com

Palabras clave: Aplasia cutis, epidermólisis ampollosa, Síndrome de Bart.

Keywords: Aplasia cutis, Bart syndrome, epidermolysis bullosa.



Síndrome de Bart

Pérez-Elizondo AD^a, Valdés-López A^b

Resumen

El Síndrome de Bart es un trastorno congénito poco frecuente, caracterizado por la asociación de epidermolisis ampollosa, ausencia congénita localizada de piel y ocasionalmente anomalías ungueales. En este reporte se describe el caso de un neonato masculino remitido al Hospital para el Niño del Instituto Materno-Infantil del Estado de México para valoración de lesiones ampollosas extensas y ausencia de piel en miembros inferiores presentes desde el nacimiento y quien después del tratamiento mostró mejoría, con una evolución clínica favorable.

Palabras clave: *Aplasia cutis, epidermolisis ampollosa, Síndrome de Bart.*

Bart's Syndrome

Abstract

Bart's syndrome is an infrequent congenital disorder characterized by the association of epidermolysis bullosa, localized congenital skin absence, and occasional nail abnormalities. In this report, we describe the case of a male newborn that was sent to the Children's Hospital at the Maternal and Child Institute of the State of Mexico to receive assessment. At his arrival medical examination revealed extended blisters and localized congenital skin absence in lower limbs at birth. After treatment the patient experienced notorious improvement and a favorable clinical evolution.

Key words: *aplasia cutis, Bart syndrome, epidermolysis bullosa.*

a. Hospital para el Niño, Instituto Materno-Infantil del Estado del México, Universidad Autónoma del Estado de México

b. Servicio de Neonatología, Hospital para el Niño, Instituto Materno-Infantil del Estado de México

Autor para correspondencia

Pérez-Elizondo Antonio David. Hospital para el Niño, Instituto Materno-Infantil del Estado del México Universidad Autónoma del Estado de México, Presidente de la Academia Universitaria de Dermatología y Academia Mexicana de Pediatría

Contacto al correo electrónico: antoniodavid64@gmail.com

Introducción

En 1966 Bart y colaboradores describieron en una familia una serie de alteraciones heredadas con patrón autosómico dominante y penetrancia incompleta con variable expresión fenotípica, que consistían en ausencia congénita localizada de piel, lesiones vesicoampollosas mucotegumentarias y alteraciones ungueales con un patrón de herencia autosómico dominante y penetrancia incompleta con variable expresión fenotípica. Posteriormente varios autores concluyen que corresponde a un subtipo muy particular o variante alélica de la epidermolisis ampollosa distrófica dominante acompañada de aplasia cutis congénita. Se ha demostrado una disminución de las fibrillas de anclaje y la separación se sitúa por debajo de la lámina densa, de igual forma se detecta que esta compleja enfermedad está relacionada con mutaciones genéticas en el brazo corto del cromosoma 3 (3p21) que codifica el colágeno tipo VII (*COL7A1*).

Clínicamente la aplasia cutis es bilateral y simétrica afectando extremidades inferiores particularmente en la región pretibial siguiendo las líneas de fusión embrionarias, hay reportes de involucro unilateral. En el período neonatal aparecen las formaciones vesiculares en áreas corporales sometidas a traumatismos friccionales, además es frecuente observar máculas discrómicas, quistes de inclusión y cicatrices postlesionales¹⁻³.

Presentación del caso

Se trata de neonato masculino de 15 días de vida, producto de término con peso y talla dentro de percentilas normales, quien acudió a valoración por la presencia de placas erosivo ulceradas, irregulares de base eritematosa cubiertas por una fina membrana fácilmente desprendible las cuales limitaban el movimiento de ambos pies.

Estas, se extendían desde la porción distal de la región tibial, dorso y parte de los dedos. (Figura 1). En tronco y miembros superiores, particularmente en zonas acrales se observaron numerosas formaciones vesico-ampulares de contenido seroso y paredes delgadas, así como zonas erosivo-costrosas circulares y ovaladas de tamaños diferentes, además de zonas denudadas en las áreas donde las ampollas se habían roto.

No había antecedentes perinatales ni personales patológicos de importancia. Se realizó biopsia lesional en la

que el reporte histopatológico documentó la presencia de queratinocitos basales desprendidos y hendiduras ampollares subepiteliales sin infiltrado inflamatorio dérmico compatible con epidermolisis ampollosa. Sumado a los hallazgos clínicos compatibles con aplasia cutis congénita bilateral y simétrica, se diagnosticó síndrome de Bart.

En su estancia hospitalaria, se realizó aseo aséptico con clorhexidina, mupirocina tópica y uso de parches hidrocoloides oclusivos con cambio cada 5 días por 4 meses hasta la resolución dejando una cicatriz amarillento-nacarada atrófica. En las visitas médicas de control se evidenció disminución de la frecuencia, extensión e intensidad en el desarrollo de ampollas así como mejoría de la apariencia física y funcional de las cicatrices de los miembros inferiores. Después de 2 años de vigilancia periódica se dio de alta.

Discusión

El síndrome de Bart corresponde a una rara enfermedad que asocia una aplasia cutis congénita muchas veces bilateral y simétrica involucrando principalmente los miembros inferiores, deformidades ungueales y epidermolisis ampollosa. Aunque de origen incierto, se atribuye a mutaciones puntuales del cromosoma 3p. Descrita por Cordon en 1767, la aplasia cutis es un defecto tegumentario que puede extenderse hasta fascia, músculos e incluso hueso. La aplasia cutis de localización preferente en la piel cabelluda fue referida por primera vez por Campbell en 1826, de hecho, es la topografía más común en la práctica diaria.

Frieden clasificó la aplasia cutis congénita en 9 grupos de acuerdo con la localización topográfica, factores hereditarios y anomalías asociadas, así el síndrome de Bart correspondería al tipo VIa con afectación de extremidades incluso desde la rodilla y extensión serpiginosa hasta el cuello del pie abarcando dorso y dedos. Pueden aparecer uñas distróficas y metatarso varo, aunque no siempre se presentan todos los datos referidos tal como ocurre con el caso expuesto.

Sin duda el diagnóstico de este raro padecimiento es básicamente clínico, la presencia de formaciones ampollosas subepidérmicas con separación de la lámina densa representa un apoyo confirmatorio. El manejo es siempre conservador a base de medidas que eviten los traumatismos accidentales y prevención de infecciones secundarias mediante el empleo de



Figura 1. Ausencia congénita de piel en ambos pies, con Erosiones, costras y descamación en manos

antibióticos tópicos. Por lo regular el pronóstico es favorable con adecuado crecimiento del niño, reepitelización con secuelas cicatrizales a los pocos meses y la tendencia a desaparecer los brotes ampollosos espontáneos o traumáticos después de la pubertad^{4,7}.

Referencias bibliográficas

1. Aygun AD, Yilmaz E, Kurt AN, Kurt A, Elkiran O, Okur I, Ozercan I. Aplasia cutis congenita and epidermolysis bullosa: Bart syndrome. *Int J Dermatol* 2010; 49: 343-5.
2. Denizmen A, Yilmaz E, Citak A, Kurt A, Elkiran O, Okur I, Ozercan I. Aplasia cutis congenita and epidermolysis bullosa: Bart syndrome. *Int J Dermatol* 2010; 49: 343-5.
3. McCarthy MA, Clarke T, Powell FC. Epidermolysis bullosa and aplasia cutis. *Int J Dermatol* 1991; 30: 481-4.
4. Prada J, Rojas L. Síndrome de Bart, Reporte de un caso. *Revista Med* 2008; 16: 232-6.
5. Sianez-Gonzalez C, Pezoa-Jares R, Salas-Alanis JC. Congenital epidermolysis bullosa: a review. *Actas Dermosifiliogr* 2009; 100: 842-56.
6. Frieden IJ. Aplasia cutis congenita: a clinical review and proposal for classification. *J Am Acad Dermatol* 1986; 14: 646-60.
7. Boente MC, Asial RA, Del Valle Frontini M, Primc NB, Winik BC. Epidermolisis Ampollar con Ausencia Congénita Localizada de piel (Síndrome de Bart). ¿Es posible hablar de pérdida de heterocigocidad? *Dermatol Pediatr Lat* 2004; 2(2): 125-129.

Carcinoma de plexos coroides del III ventrículo en paciente adulto

Reyes-Velasco Esteban, Velázquez-Santana Héctor, Saldivar-Capetillo Christian, Zambrano-Velarde Luis Eduardo, Arellano-Contreras Damián, Velázquez-Torres Jorge Oliver.

Autor para correspondencia

Velázquez-Santana Héctor. Hospital Regional Dr. Valentín Gómez Farías.
Domicilio: Av. Soledad Orozco 203, Colonia El Capullo C.P. 45130 Zapopan, Jalisco, MX.
Contacto al correo electrónico: hevesan@yahoo.com.mx

Palabras clave: carcinoma, endoscopia, plexos coroides, III ventrículo.

Keywords: carcinoma, endoscopy, choroid plexus, III ventricle.



Carcinoma de plexos coroides del III ventrículo en paciente adulto

Reyes-Velasco E^a, Velázquez-Santana H^{a,b}, Saldivar-Capetillo C^a, Zambrano-Velarde LE^a, Arellano-Contreras D^a, Velázquez-Torres JO^a.

Resumen

Los tumores de plexos coroides son poco frecuentes y comprenden del 0.4-0.6% de los tumores cerebrales. Se presenta el caso clínico de un paciente masculino de 63 años de edad con historia de un mes de evolución con alteraciones conductuales, disminución de la memoria, cefalea holocraneal y desorientación temporo-espacial. El abordaje diagnóstico culminó con el diagnóstico de carcinoma de plexos coroides.

Palabras clave: carcinoma, endoscopia, plexos coroides, III ventrículo.

Choroidal plexus carcinoma of the III ventricle in an adult patient

Abstract

Choroidal plexus tumors are rare and comprise 0.4 - 0.6% of brain tumors. We present the case of a 63-year-old male patient with a one-month history of behavioral alterations, decreased memory, holocranial headache and temporo-spatial disorientation. The diagnostic approach culminated with the diagnosis of choroidal plexus carcinoma..

Key words: carcinoma, endoscopy, choroid plexus, III ventricle.

a. Departamento de Neurocirugía
ISSSTE Hospital Dr. Valentín Gómez
Fariás, Zapopan, Jalisco, MX.

b. Departamento de Neurocirugía
Hospital Civil Dr. Juan I. Menchaca,
Guadalajara, Jalisco, MX.

Autor por correspondencia:
Velázquez-Santana Héctor. Hospital
Regional Dr. Valentín Gómez Fariás.
Domicilio: Av. Soledad Orozco 203
Colonia El Capullo C.P. 45130 Zapopan,
Jalisco, MX.
Contacto al correo electrónico:
hevesan@yahoo.com.mx

Introducción

Los tumores de plexos coroides (TPC) son tumores primarios cerebrales raros de origen neuroepitelial. Tienen una incidencia anual de 0.3 casos por cada 1,000,000 de habitantes.^{1,3} Se presentan más comúnmente en los hombres con una relación de 1.2:1 en comparación con las mujeres, y representan del 0.4–0.6% de todos los tumores cerebrales.^{4,6}

Aunque las edades en las que se han reportado son desde el nacimiento hasta la adultez mayor, el 80% de los TPC aparecen en la etapa infantil, ocurriendo del 10 al 20% en el primer año de vida. En la población infantil, representan del 0.5–3% de todos los tumores cerebrales en esta etapa.^{1,3,7-9}

La clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) divide a los TPC en 3 tipos: a) Papiloma de plexos coroides (Grado I, 57.8%); b) Papiloma atípico/anaplásico de plexos coroides (Grado II, 1.8%); y c) Carcinoma de plexos coroides (Grado III, 40%).^{8,10}

La localización más frecuente de este tipo de tumores son los ventrículos laterales (54%), seguido por aquellos que ocurren en el IV ventrículo (26%), posteriormente aquellos que ocurren en el III ventrículo (11%) y finalmente, los que aparecen en el ángulo pontocerebeloso (8%).¹⁰

Las principales manifestaciones clínicas reportadas son hidrocefalia (62.5%), hipertensión intracraneal (25%) y crisis convulsivas (12.5%).^{1,2,6}

Las características radiológicas por Tomografía Computada y Resonancia Magnética Nuclear (RMN) son inespecíficas. Sin embargo, existen algunas características que pueden sugerir el diagnóstico, como invasión a parénquima adyacente o presencia de nódulos metastásicos en ventrículos adyacentes, pero no son diagnósticos.⁵

El diagnóstico definitivo se establece a través del estudio histopatológico. Los criterios histopatológicos actualmente constan de invasión de tejido neural adyacente con infiltración de células en una base estromal, pérdida de la arquitectura papilar regular y evidencia de aumento de la actividad mitótica, atipia nuclear y necrosis. Mientras que con la inmunohistoquímica, es reactivo para citoqueratina y tienen expresión variable de vimentina, proteína S-100, transtiretina y Proteína Fibrilar Glial Ácida (GFAP, por sus siglas en inglés).^{3,5}

Hasta el momento no existe un protocolo de manejo establecido para el tratamiento de estos tumores. Se ha descrito el beneficio de utilizar quimioterapia prequirúrgica con el objetivo de disminuir el tamaño tumoral, sin embargo la evidencia es escasa.¹¹ El tratamiento quirúrgico con resección tumoral es elemental en el pronóstico; sin embargo esto no es posible en todos los casos debido a las características de la lesión. Se ha reportado que existe resección total de la lesión solamente en un 30% de los casos.² La terapia adyuvante juega un rol benéfico según sugieren análisis retrospectivos, sin embargo algunos pacientes son muy jóvenes para recibir radioterapia.¹⁰

Aunque el pronóstico es malo, en las últimas décadas se ha reportado mejoría en la sobrevida.¹⁰

Presentación de caso

Se trata de paciente masculino de 63 años de edad, de

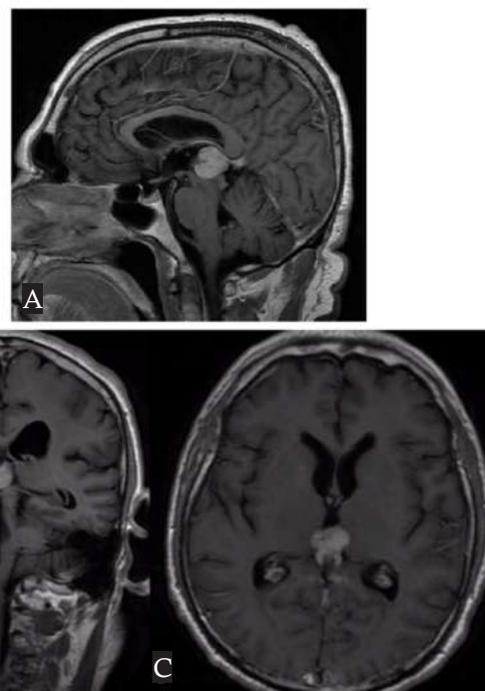


Figura 1. RMN de cráneo activada con gadolinio que muestra tumoración en región pineal con reforzamiento tras la administración de contraste. A) Corte sagital; B) Corte coronal; C) Corte axial.

ocupación tapicero, con antecedente de diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 de larga evolución con regular adherencia al tratamiento y regular control; resección radical de adenocarcinoma de próstata 3 años previos. Inició un mes previo a la valoración, con episodios intermitentes de cefalea holocraneal sin síntomas acompañantes, además de desorientación temporo-espacial, alteraciones de la memoria y trastornos conductuales caracterizados por indiferencia al medio, labilidad emocional y descuido en su higiene personal.

En la valoración inicial se realizó el test Mini-mental de Folstein con resultado de 24/30 con alteraciones en la orientación temporal y espacial, en la atención, el cálculo y la memoria. A la fundoscopia se documentó papiledema, y a la mirada conjugada incapacidad para la supravversión.

Se realizó RMN de cráneo en la que se evidenció una tumoración de 16.26 mm x 21.86 mm x 17.81 mm en la pared posterior de III ventrículo, sobre la región pineal, la cual reforzó tras la administración de contraste. Esta tumoración condicionaba hidrocefalia por obstrucción del acueducto (Figura 1). Se realizó resonancia espinal sin encontrarse más lesiones.

Fue sometido a intervención quirúrgica con endoscopia, realizándose a través de trépano precoronar fenestración premamilar para tratamiento de la hidrocefalia, así como toma de biopsia. No se presentaron complicaciones trans ni postquirúrgicas. Los síntomas de hipertensión intracraneal y las alteraciones de la orientación temporo-espacial remitieron, además de tener mejoría en la atención, el cálculo y la memoria. El estudio anatomopatológico reportó elementos histopatológicos de una neoplasia papilar compatible con carcinoma de plexos coroides bien diferenciado. Se realizaron estudios complementarios de

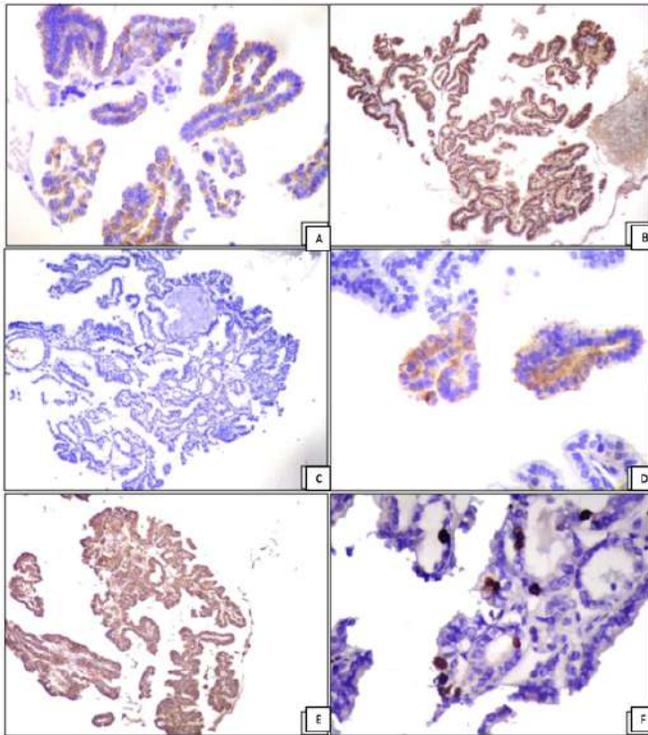


Figura 2. Inmunohistoquímica de la biopsia remitida del tumor de la región pineal. A) Ck34be12 positivo; B) Alfafetoproteína positivo; C) PS100 negativo; D) CEA positivo; E) Proteína ácida fibrilar glial positivo; F) K167 10%.

inmunohistoquímica, siendo positivo para citoqueratina, proteína ácida fibrilar glia, antígeno carcinoembrionario y alfafetoproteína (Figura 2).

El paciente fue enviado al servicio de Oncología para manejo adyuvante con quimioterapia/radioterapia. A un seguimiento de 14 meses no se reportan datos de crecimiento o recidiva.

Discusión

La presencia de CPC del III ventrículo en el paciente adulto es extremadamente rara, y la asociación con otro cáncer primario de diferente estirpe y localización, es aún menos frecuente, como el caso presentado. Clásicamente los pacientes con CPC debutan con síntomas derivados de hidrocefalia obstructiva, como cefalea, vómitos e incluso crisis convulsivas. Sin embargo, un porcentaje importante debuta con letargia, déficits neurológicos focales o cambios de

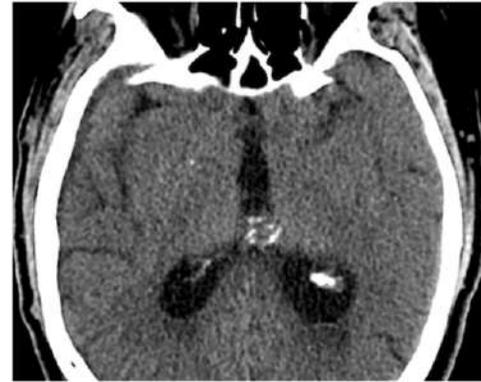


Figura 3. TAC de cráneo simple de control al quinto día postquirúrgico.

la personalidad.² En el caso presentado, predominaron síntomas de hipertensión intracraneal y las alteraciones neuropsicológicas y cambios en la personalidad.

Los estudios de imagen como la RMN de cráneo pueden mostrar imágenes intraventriculares bien circunscritas que captan a la administración de medio de contraste. Usualmente existe hidrocefalia obstructiva.^{11,13} En nuestro paciente, se observó una lesión en el III ventrículo sobre la región pineal que reforzaba con el medio de contraste, sin embargo, no se encontró ninguna otra lesión tanto a nivel cerebral como espinal.

Para el manejo de la hidrocefalia, el uso de válvulas de derivación es controversial, ya que se desconoce el tiempo adecuado para la colocación y las indicaciones claras para el procedimiento.^{1,6,10} En nuestro caso, al paciente se le realizó fenestración premamilar para tratar la hidrocefalia y en el mismo procedimiento, se realizó la toma de biopsia con buenos resultados sin requerir la colocación de derivación ventrículo-peritoneal (Figura 3).

Conclusión

El diagnóstico histopatológico continúa siendo el pilar en el diagnóstico de este tipo de tumores. La resección tumoral total es lo ideal, sin embargo, no es posible en todos los casos. En el presente caso se ofreció tratamiento endoscópico de la hidrocefalia y toma de biopsia de la lesión, complementado con radioterapia adyuvante, teniendo buena evolución y sin evidencia de recaída en un seguimiento a 14 meses. Este tipo de tumores requiere un manejo multidisciplinario que incluya una caracterización completa de las condiciones de cada caso de modo que se ofrezcan las medidas terapéuticas más eficaces.

Referencias bibliográficas

- Barbosa M, Rebelo O, Barbosa P, Lacerda A, Fernandes R. Choroid plexus tumours: a surgically treated series. *Neurocirugía* 2001; 12: 7-16.
- Dai Kubicky C, Sahgal A, Chang EL, Simon SL. Rare primary central nervous system tumors. *Rare Tumors* 2014; 6: 105-110.
- Gopal P, Parker JP, Debski R, Parker JC. Choroid plexus carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132: 1350-1354.
- Kaur G, Ismail R. Choroid plexus papilloma of the cerebello-pontine angle. *The Internet Journal of Pathology* 2004; 3: 1-5.
- Mishra A, Srivastava C, Singh SK, Chandra A, Ojha BK. Choroid plexus carcinoma: case report and review of literatura. *J Pediatr Neurosci* 2012; 7: 71-73.
- Mukesh S, Janaki MG, Ponni A, Murali S. A rare case of papillary carcinoma of choroids plexus: its management and review of literatura. *Indian J Med Pediatr Oncol* 2011; 32: 112-114.
- Tripathy K, Misra A, Misra D, Pujari S, Nayak M, Rath J. Melanotic choroid plexus carcinoma of the posterior fossa. *J Clin Neurol* 2011; 17: 105-106.
- Jusúé-Torres I, Ortega-Zufiria JM, Tamarit-Degenhardt M, Poveda-Núñez PD. Papiloma atípico de los plexos coroides en el adulto: publicación de un caso clínico y revisión de la bibliografía. *Neurocirugía* 2012; 23: 116-121.
- Kawakami C, Inoue A, Takitani K, Tsuji M, Wakai K, Tamai H. Imatinib mesylate treatment for platelet-derived growth factor receptor alfa-positive choroid plexus carcinoma. *Clinics and Practice* 2012; 49: 116-117.
- Wrede B, Liu P, Wolff JEA. Chemotherapy improves the survival of patients with choroid plexus carcinoma: a meta-analysis of individual cases with choroid plexus tumors. *J Neurooncol* 2007; 85: 345-351.
- Izci Y, Gürkanlar D, Öngürü Ö, Timurkaynak E. Choroid plexus carcinoma in an adult patient: case report. *Turkish Neurosurgery* 2005; 15: 105-108.
- Jaiswal S, Vij M, Mehrotra A, Kumar B, Nair A, Kumar JA, et al. Choroid plexus tumours: a clinico-pathological and neuroradiological study of 23 cases. *Asian J Neurosurg* 2013; 8: 29-35.
- Kishore S, Negi G, Meena H, Anuradha K, Pathak PV, Bansal KK. Choroid plexus carcinoma in an adult. *J Neurosci Rural Pract* 2012; 3: 71-73.

La simpatectomía toracoscópica bilateral como tratamiento de la hiperhidrosis palmar

Trujillo-Hernández Diocel, Ruiz-Velazco Alfonso, Sánchez-Vergara Sergio, González-Luna Raúl, López-Taylor Jaime G.

Autor para correspondencia

Diocel Trujillo Hernández, Servicio De Cirugía De Tórax Y Cardiovascular, Hospital Civil Fray Antonio Alcalde; Hospital No 278 Col. El Retiro CP 44240, Guadalajara, MX. Teléfono 3331462632.
Contacto al correo electrónico: diocelth@gmail.com

Palabras clave: simpatectomía endoscópica, toracoscópica, hiperhidrosis palmar.

Keywords: endoscopic sympathectomy, thorascoscopy, palmar hyperhidrosis.



La simpatectomía toracoscópica bilateral como tratamiento de la hiperhidrosis palmar

Trujillo-Hernández Diocel, Ruiz-Velazco Alfonso, Sánchez-Vergara Sergio, González-Luna Raúl, López-Taylor Jaime G.

Resumen

La hiperhidrosis palmar es un problema muy común que aparece desde la infancia, es causa de bajo autoestima y dificultad para relacionarse socialmente por lo que influye en una baja calidad de vida. El tratamiento es complicado debido a que presenta mala respuesta al tratamiento farmacológico, una alternativa es la simpatectomía toracoscópica bilateral. El objetivo de este trabajo fue reportar el resultado del uso de esta técnica quirúrgica en 4 pacientes operados en los años 2012 al 2015 en el antiguo Hospital Civil de Guadalajara. Todos fueron intervenidos con anestesia general en un solo acto quirúrgico, no se presentaron complicaciones durante el transoperatorio o postquirúrgico. Se valoraron en las primeras 24 horas del postquirúrgico y se egresaron a las 24 horas, con control a los 7 y 30 días y a los 6 y 12 meses; se reportó mínimo dolor controlado con antiinflamatorios orales y mejoría de la calidad de vida. Los resultados de este trabajo permitieron corroborar la seguridad y facilidad de reproducir la simpatectomía toracoscópica bilateral en el tratamiento de la hiperhidrosis palmar, con una buena respuesta a la misma.

Palabras clave: *simpatectomía endoscópica, toracoscópica, hiperhidrosis palmar.*

Bilateral toracoscopic sympathectomy as a treatment of palmar hyperhidrosis

Abstract

Palmar hyperhidrosis is a common problem that appears since childhood, causes low self-esteem and difficults to socialize, so that it can elicit an impaired quality of life. The treatment can be complicated because the pharmacological approach has a poor yield, an alternative in the treatment is the bilateral toracoscopic sympathectomy. The goal of this report is to present the results of this technique in 4 patients intervened during years 2012 to 2015 at Hospital Civil de Guadalajara. All of the patients were operated using general anesthesia in a single surgical procedure, there weren't any complications during the transoperative or postsurgical time. The patients were evaluated during the first 24 hours after surgery and they were discharged the following day, with a control revision at 7 and 30 days and 6 and 12 months. The patients reported minimum pain that was adequately controlled by taking oral analgesics, as well as an improvement in their quality of life. The results from this work allowed us to corroborate the safety and reproducibility of the bilateral toracoscopic sympathectomy in the treatment of palmar hyperhidrosis, with an adequate outcome.

Key words: *endoscopic sympathectomy, thorascoscopy, palmar hyperhidrosis.*

Servicio de Cirugía de Tórax y Cardiovascular, Hospital civil Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, MX.

Autor para correspondencia

Diocel Trujillo Hernández, Servicio De Cirugía De Tórax Y Cardiovascular, Hospital Civil Fray Antonio Alcalde; Hospital No 278 Col. El Retiro CP 44240, Guadalajara, MX. Teléfono 3331462632. Contacto al correo electrónico: diocelth@gmail.com

Introducción

La simpatectomía toracoscópica fue descrita inicialmente por Kux y colegas en 1940, la técnica permite tener una excelente visión y debido a que es mínimamente invasiva da la posibilidad de realizar el procedimiento en menor tiempo con mínimas complicaciones; por lo que es el procedimiento más efectivo cuando todas las alternativas farmacológicas fallan¹.

La hiperhidrosis palmar conocida como el sudor excesivo en las manos, es un problema que inicia en la infancia y afecta la calidad de vida debido al rechazo por parte de los compañeros de juego, ya que interfiere gravemente con las actividades escolares, juegos y deporte de contacto². Es más frecuente en mujeres que en hombres (relación 2:1) y la edad promedio de aparición es a los 25 años^{9,10,11}.

En su trayecto anatómico la cadena simpática se localiza lateral a las articulaciones condrovertebrales de forma bilateral y sigue en sentido caudal como cordón blanco, es visible a través de la pleura parietal, en cada lecho costal hay un ganglio simpático y el ganglio de la primera costilla es el ganglio estrellado que emite ramas hacia la región cefálica, miembro superior y al tercio proximal del tórax. A partir de la cabeza simpática salen las ramas comunicantes hacia el esófago, corazón, bronquios y de los nervios intercostales y espláncnicos en el ganglio T2 puede haber una rama paralela que se comunica directo con el plexo braquial llamado rama o fibra de Kuntz¹.

La simpatectomía torácica por mínima invasión es una técnica de baja morbimortalidad que habitualmente requiere de poco tiempo quirúrgico, sin embargo se trata de una intervención intra torácica bilateral, que precisa tranquilidad y deflación del pulmón para facilitar buena visibilidad de la cadena simpática torácica en cada lado. Actualmente no existe un consenso sobre la necesidad de ingreso postoperatorio³.

Se han publicado series de casos con diferentes protocolos de intubación con tubo de doble luz, oro-traqueal simple o mascarilla laríngea con o sin insuflación de CO₂, se han realizado en régimen ambulatorio o de corta estancia con egreso la noche posterior a la intervención⁴.

La sudoración compensatoria es la producción excesiva de sudor en otras áreas anatómicas posterior a la simpatectomía, esta complicación ocurre en áreas no denervadas y a través de ellas se elimina la sudoración que el cuerpo debería excretar y que ya no puede eliminar a través de los miembros afectados por el efecto terapéutico de la simpatectomía^{5,6,7,8}.

En este reporte mostramos los resultados de una serie de casos de pacientes operados de simpatectomía toracoscópica en el servicio de cirugía de tórax y cardiovascular, demostrando que es una técnica fácil de reproducir por lo que es un procedimiento seguro con resultados adecuados.

Pacientes y métodos

Se analizaron en forma retrospectiva los casos de 4 pacientes con diagnóstico confirmado de hiperhidrosis palmar e intervenidos mediante simpatectomía toracoscópica bilateral entre Enero del 2012 a Enero del 2015. Se incluyeron 3 pacientes femeninos y uno masculino con edades en un rango de 18 a 45 años y antecedente de

tratamiento farmacológico de alrededor de un año, sin resultados satisfactorios.

En todos los casos se obtuvo el consentimiento informado por escrito y la autorización para la cirugía y el evento anestésico previo a la intervención.

La intervención fue realizada con diferentes equipos quirúrgicos del servicio de cirugía cardiotorácica, todos tuvieron el mismo tiempo de estancia intrahospitalaria (24 horas) y el seguimiento postquirúrgico se llevó a cabo a los 7 y 30 días y a los 6 y 12 meses.

Todos los pacientes volvieron a sus actividades diarias a escasos días del procedimiento, con adecuado control del dolor postquirúrgico con analgésicos y antiinflamatorios orales.

Técnica quirúrgica

La cirugía se realizó de manera bilateral en un solo acto quirúrgico, se utilizaron 2 trócares, el primero de 5 mm en línea axilar media y el segundo de 12 mm en la línea axilomamaria a nivel del IV-VI espacio intercostales.

Se utilizó anestesia general con intubación oro-traqueal convencional. La cavidad torácica se insufló con CO₂ a 10 cm/hg para mantener una buena visión de la cavidad torácica.

Se utilizó electrofulguración con gancho en la cadena simpática y se realizó un corte transversal por encima y por debajo del tercer ganglio (T3) para corregir la hiperhidrosis palmar, con el fin de asegurar una adecuada desconexión de la sinapsis laterales incluyendo las ramificaciones de Kuntz, se electroseccionaron las posibles conexiones en una extensión de 2-3cm.

Finalmente se evacuó el neumotórax por medio de una sonda nelaton mediante hiperinsuflación pulmonar con el extremo de la sonda bajo succión continua, en ningún caso se colocó drenaje cerrado de tórax. El egreso de los pacientes se llevó a cabo al siguiente día postquirúrgico, previa valoración por el equipo quirúrgico.

Resultados

Se encontró que todos los pacientes se dieron de alta sin complicaciones 24 horas después de la intervención quirúrgica, se valoraron en la consulta externa a los 7 y 30 días y a los 6 y 12 meses.

Respecto al procedimiento se encontró que el sangrado transquirúrgico osciló entre 0.6 a 10 ml, el promedio del tiempo quirúrgico fue de 2 horas y 30 minutos. No se colocó sonda endopleural postquirúrgica a ningún paciente.

Los pacientes presentaron mínimo dolor postquirúrgico en las zonas de incisión para entrada de los trócares, mismo que se controló con analgésicos y antiinflamatorios orales.

En todos los casos se presentó resolución completa de la hiperhidrosis palmar y los pacientes mencionaron haber mejorado su calidad de vida posterior al procedimiento quirúrgico.

Discusión

La hiperhidrosis palmar es una patología que afecta la calidad de vida, debido a la excesiva sudoración de las manos

los pacientes son objeto de burla y desarrollan pérdida de confianza por lo que recurren a tratamiento farmacológico, sin embargo en muchas ocasiones este no logra controlar satisfactoriamente el problema.

Se ha demostrado que la simpatectomía toracoscópica es un procedimiento eficaz y permanente con pocas complicaciones, por lo que es el tratamiento de elección en el tratamiento de hiperhidrosis palmar.

Se recomienda que la sudoración cráneo-facial se intervenga a nivel de T2, en región palmar a nivel de T3 y en región axilar a nivel de T4. Unas de las principales complicaciones de la simpatectomía toracoscópica es la sudoración compensatoria, aparece de forma posterior a la simpatectomía en regiones no afectadas previamente y puede aparecer en los primeros días postquirúrgicos, este proceso puede desaparecer y raramente es permanente.

En base a los resultados obtenidos en los 4 casos reportados se considera que la técnica descrita en el presente artículo es segura, ya que además de las mínimas complicaciones asociadas tiene buenos resultados terapéuticos por lo que la convierten en una buena opción para corregir este padecimiento.

Conclusiones

La hiperhidrosis palmar es una patología que puede presentarse desde la infancia y causar limitaciones al afectar gravemente la confianza y calidad de vida del paciente.

La simpatectomía toracoscópica es una técnica fácilmente reproducible, segura y es el tratamiento quirúrgico de mínima invasión con mejores resultados para tratar la hiperhidrosis palmar, aún sobre el tratamiento farmacológico.

Las complicaciones postquirúrgicas son escasas y cuando el procedimiento es exitoso tiene un impacto positivo en el paciente al mejorar su calidad de vida.

Debido a la adecuada respuesta al tratamiento quirúrgico nuestro grupo recomienda adquirir la habilidad y destreza para la práctica de dicha técnica.

Referencias bibliográficas

1. Krasna Mark J. Simpatectomía Toracoscópica, Atlas de Cirugía Torácica Mínimamente Invasiva. Estados Unidos. Ed. Amolca, 2012:271-275.
2. Beltra-Pico R, Hernández-Castello C, González-López R: Hiperhidrosis Palmar en la infancia :Simpaticolisis Toracoscópica y encuesta de satisfacción, Can Pediatr. 2010;34(2):73-76
3. Anglada T, Pons M, Callejas MA y cols. Anestesia para simpatectomía torácica por videotoroscopia en regimen ambulatorio o corta estancia: experiencia en 445 casos, Rev. Esp. Anestesiol. Reanim. 2010;57:553-558.
4. Gutierrez E, Ortiz CA, Gomez J et al: Situacion actual de la cirugía video toracoscópica, Rev. Colomb Cir. 2013;28:212-222.
5. Chamorro-Castro R, Bayardo-Robelo P, Garita-Jimenez E et al: Hiperhidrosis primaria, tratamiento mediante simpatectomía por videotoroscopia, Acta med. Costarric vol. 48 n.4:190-193.
6. Lai YT, Yang LH, Chio CC et al. Complications in patients with palmar hiperhidrosis treated with transthoracic endoscopic sympatectomy. Neurosurgery 1997;41:110-115
7. Licht PB., Pilegaard HK., Severity of compensatory sweating after toracoscopic sympathectomy . Ann Thorac Surg 2004; 78: 427-431.
8. Lee DY., Kim DH., Paik He. Selective division of T3 rami comunicantes in the treatment of palmar hiperhidrosis. Ann Thorac Surg 2004; 78: 1052-1055.
9. Blanco A, Ginel A, Sánchez JM et al. Tratamiento de la hiperhidrosis mediante simpatectomía torácica videotoracoscópica. Piel 2002;17:101-103
10. Buitrago J, Molins L, Vidal G. Hiperhidrosis palmar y axilar: Tratamiento mediante simpatectomía videotoracoscópica. Piel 1999;14: 394-396.
11. Edmonson R, Benerjee A, Rennie JA. Endoscopic transthoracic sympathectomy in the treatment of hiperhidrosis. Ann Surg 1992; 215: 7-11.

Intoxicación por fluoroacetato de sodio

Sánchez-Guzmán Salvador, Sánchez-Guzmán Ismael, Sánchez-Guzmán María Teresa.

Autor para correspondencia

Salvador Sánchez-Guzmán, Servicio de Urgencias Médico-Quirúrgicas, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Hospital 278, Col. El Retiro, C.P. 44328, Guadalajara, Jalisco, MX.
Contacto al correo electrónico: drsalvadorsg7@gmail.com

Palabras clave: fluoroacetato de sodio, intoxicación, manejo clínico, raticida.

Keywords: clinical management, organophosphorus, poisoning, rat poison, sodium fluoroacetate.



Intoxicación por fluoroacetato de sodio

Sánchez-Guzmán S^a, Sánchez-Guzmán I^b, Sánchez-Guzmán MT^b

Resumen

El fluoroacetato de sodio es un compuesto químico de alta letalidad que puede encontrarse naturalmente en algunas plantas mexicanas y de otros países del mundo. Por su alta toxicidad, tanto en su forma natural, como en su versión químicamente procesada, es considerada ilegal por las autoridades. No obstante, el “mercado negro” lo ha llevado al alcance de personas que lo utilizan para eliminar fauna nociva o doméstica, o incluso como parte de intentos suicidas en humanos. Actualmente, no hay un tratamiento específico para este tipo de intoxicación, aunque hay algunas medidas que se pueden considerar para tratar de evitar su alta mortalidad. En este artículo se reporta un caso de intoxicación por esta sustancia, y las medidas que se tomaron para intentar salvar la vida de la paciente, haciendo énfasis en la necesidad de construir un perfil clínico más completo, para estar en posibilidades de dar un tratamiento más oportuno.

Palabras clave: *fluoroacetato de sodio, intoxicación, manejo clínico, raticida, organofosforados.*

Sodium fluoroacetate poisoning

Abstract

Sodium fluoroacetate is a chemical compound of high lethality that can be found naturally in some Mexican plants and in plants from other countries of the world. Due to its high toxicity, both in its natural form and in its chemically processed version, it is considered illegal by the authorities. However, the "black market" has brought it within reach of people who use it to eliminate harmful or domestic fauna, or even as part of suicide attempts in humans. Currently, there is no specific treatment for this type of intoxication, although there are some measures that can be considered to try to avoid its high mortality. This article reports a case of poisoning by this substance, and the measures taken to try to save the life of the patient, emphasizing the need to establish a complete clinical profile, to be able to offer a timely treatment.

Key words: *Sodium fluoroacetate, Poisoning, Clinical Management, Rodenticide, Organophosphate.*

a. Urgencias Médico-Quirúrgicas
Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde

b. No afiliación actualmente.

Autor para correspondencia

Dr. Salvador Sánchez Guzmán.
Urgencias Médico-Quirúrgicas Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde
Teléfono de contacto: 33 36598904/ 3338066890.
Contacto al correo electrónico: drsalvadorsg7@gmail.com

Introducción

El fluoroacetato de sodio es una sal sintética, soluble en agua, no volátil, sin sabor y por lo tanto no detectable por los sentidos¹. De forma natural se encuentra en arbustos y plantas distribuidas alrededor del planeta. Fue descubierto por químicos alemanes durante la Segunda Guerra Mundial² y distribuido mundialmente como rodenticida desde la década de los cincuenta tras su estudio en animales³.

En nuestro país, tanto la planta de la que se obtiene esta sustancia, como el producto químicamente procesado, se encuentran prohibidos debido a su letalidad. No obstante, es un producto que puede conseguirse fácilmente gracias a nulos controles de distribución y un bajo costo que lo hacen ideal para el exterminio de fauna nociva (ratones, ratas), así como también es usado para matar animales domésticos (perros, gatos); e incluso en humanos se ha reportado ingesta con intención suicida⁴.

El fluoroacetato de sodio impide el ciclo del ácido tricarbóxico (ciclo de Krebs)⁵ al interactuar con el Acetil Co-A formando Fluoroacetil Co-A, que al condensarse produce monofluorocitrato y el citrato no genera los metabolitos normales, lo que lleva a acumularse como ácido fluorocítrico y no producir ATP, mecanismo conocido como “síntesis letal de Peters”; ésto causa afectación en múltiples sistemas corporales², y trae como consecuencia una gran variedad de manifestaciones clínicas⁵ como producto de su acumulación, por la inhibición directa tanto de la aconitasa como del transportador del citrato. El fluoroacetato de sodio puede absorberse por vía gastrointestinal, respiratoria, cutánea y por exposición ocular. Una vez absorbido, se distribuye de forma rápida en los tejidos, alcanzando concentraciones más altas en plasma, seguido de riñón y músculo, y las más bajas en hígado.

La sospecha de una intoxicación debe ser motivada por las manifestaciones clínicas que, aunque son en ocasiones difíciles de distinguir, son cruciales para un manejo rápido y efectivo, para lo cual se utilizan las mismas estrategias que las de cualquier intoxicación (emplear de inicio el llamado ABCD)², así como un manejo oportuno de complicaciones. No obstante, y pese a los manejos, la mortalidad es extremadamente alta, reportándose hasta un 90%. Se presenta el caso de una paciente que ingirió de forma intencional esta sustancia, su desenlace y una revisión de la literatura.

Presentación del caso

Se trata de paciente femenina de 15 años de edad quien inició su padecimiento 14 horas previas, cuando posterior a una discusión, ingirió un producto de marca “Tres cabezas”. Los síntomas iniciales fueron alteración del estado de alerta y sialorrea por lo que fue llevada a un hospital donde realizaron lavado nasogástrico, abordaje de la vía aérea y allí presentó 4 eventos de paro cardiorrespiratorio recobrando la circulación con maniobras de resucitación cardiopulmonar avanzadas. Fue trasladada al servicio de Urgencias Médico-Quirúrgicas del Hospital Civil de Guadalajara “Fray Antonio Alcalde”.

A su ingreso se encontró paciente orointubada, con escala de RASS de +1, con lagrimeo, sialorrea, diaforesis, y los



Figura 1. Raticida “Tres Cabezas” (presentación comercial del Fluoroacetato de sodio).

siguientes signos vitales: frecuencia cardíaca de 189 latidos por minuto (lpm), frecuencia respiratoria de 20 respiraciones por minuto (rpm), tensión arterial de 100/60 mmHg, temperatura de 38.9 °C y una saturación de oxígeno de 90%. En la exploración física se documentó piel húmeda y eritematosa, cuello simétrico, sin adenopatías, sin datos de rigidez de nuca. Precordio taquicárdico, sin soplos ni agregados, campos pulmonares con estertores crepitantes bilaterales; abdomen sin presencia de lesiones, no megalias, peristalsis presente ligeramente aumentada en intensidad y frecuencia, extremidades con movimientos mioclónicos, desorganizados en las cuatro extremidades. El resto no fue valorable.

Se inició manejo con soluciones cristaloides, así como medicación con 35 ampulas de atropina con dosis de 1 mg en bolo cada 5 minutos hasta los primeros 15 minutos (15 dosis), ya que las recomendaciones del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC) de la Secretaría de Salud establecen como dosis inicial de atropina de 1 a 4 mg en adultos⁶, vía intravenosa, así como una dosis “de sostén” cada 3 minutos, hasta disminuir las frecuencias cardíacas y conseguir el término de la sialorrea, lagrimeo y aumento de peristalsis (atropinización). Se continuó manejo con sedación tanto para protección de la vía aérea como para disminución de las clonías. Se dio manejo con etanol vía IV con conversión de vodka-alcohol con fórmula de San Francisco, ésta es: dosis de carga: 1ml/kg de etanol absoluto (aproximadamente 750-790 mg/kg) y dosis de mantenimiento: 0.16 ml/kg/h de alcohol absoluto (100-150mg/kg/h). De acuerdo algunas referencias, el Manual Clínico de San Francisco es utilizado mundialmente para el llamado “esquema de etiloterapia”, pues usando el etanol para el tratamiento de intoxicaciones por sustancias como el fluoroacetato de sodio, se puede generar un sustrato para convertirlo en acetato al final del ciclo de Krebs y así obtener energía. Las guías de manejo de urgencias toxicológicas del Ministerio de Salud colombiano sugieren que a falta de etanol absoluto se puede usar el equivalente de cualquier bebida alcohólica –como el vodka- realizando la equivalencia de la dosis según la concentración de alcohol en la bebida utilizada⁷, que fue lo que se realizó con esta paciente.

Los exámenes laboratoriales reportaron: Hemoglobina de 16.2 g/dL, Hematocrito 48.5%, Plaquetas. 395 x 10⁶ mm³, Leucocitos 27,700 mm³, Neu 92%; TP 12.1 seg, TPT 26.2 seg, INR 1.11 U; Glucosa. 228 mg/dL, Urea 20.9 mg/dL; GGT 52 U/L, Bilirrubina total 0.6 mg/dL, Albúmina 4.5 g/dL, ALT 49 U/L, AST 65 IU/L; K⁺ 4.8 mmol/L, Na⁺ 138 mmol/L, Cl⁻ 110 mmol/L, DHL 413 U/L. Gasometría arterial: pH 7.09, PCO₂ 53 mmHg, PO₂ 274 mmHg, Ca⁺⁺ 1.22 mmol/L, Lactato 2.7 mmol/L, HCO₃⁻ 14 mmol/L, Exceso de Bases -14 mmol/L, Saturación 100%. Gasometría venosa pH 7.23, PCO₂ 37 mmHg, PO₂ 37 mmHg, Ca⁺⁺ 1.20 mmol/L, Lactato 1.1 mmol/L, HCO₃⁻ 15.2 mmol/L, Exceso de Bases -12 mmol/L, Saturación 58%. Examen general de orina con pH 5.5, densidad 1.03, proteínas 100 mg/dL, glucosa 100 mg/dL.

Se realizó electrocardiograma encontrando taquicardia sinusal y en la TAC de cráneo se evidenció evento vascular cerebral isquémico frontal. En su estancia intrahospitalaria se documentó muerte cerebral, que se corroboró mediante electroencefalograma y falleció una semana después.

Discusión

El producto que utilizó la paciente tiene como nombre químico "Fluoroacetato de sodio" (FCH₂COONa), éste es un compuesto químico conocido con distintos nombres (ácido fluoroacético, sal de fluoracetato de sodio, fluoracético de sodio o monofluoroacetato de sodio)⁹ y se encuentra bajo el nombre comercial de: "Matarratas Guayaquil líquido" en Colombia^{5,8}, "Tres Cabezas" en México (Figura 1) y "Compuesto 1080" en Estados Unidos³. Es un polvo de color blanco, inodoro e insípido, muy soluble en agua y poco soluble en productos orgánicos^{2,3,8}.

Fue descubierto por químicos alemanes durante la Segunda Guerra Mundial, desarrollado inicialmente como rodenticida. Inició su comercialización en 1944. Este compuesto químico se encuentra de manera natural en cerca de 40 especies de plantas de regiones áridas en Australia² (como las acacias *Georgina* y *Gastrolobium grandiflorum*), en Brasil (la *Palicourea margravii*, también conocida como *P. Crocea*, café de monte, cafecillo, café bravo o flor de muerto, considerada como una de las principales plantas tóxicas del Valle del Arauca) y en Sudáfrica (del género *Dichapetalum cymosum toxicarum*)³. Es importante señalar que éstas también se encuentran en algunas regiones de México, sobre todo las acacias del género *Gastrolobium*, consideradas como plantas exóticas invasoras.

Es considerada como una de las sustancias más tóxicas en todo el mundo, cuya dosis letal 50 en humanos es de 2 a 5 mg/kg^{2,9}. En su forma natural, la planta *Gastrolobium grandiflorum* se encuentra en las listas de flora nociva por la Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación (SAGARPA), mientras que su uso doméstico (procesado químicamente) es declarado como ilegal por la Secretaría de Salud y el Instituto Nacional de Ecología; de hecho, desde 1987 aparece -junto con otros 25 plaguicidas- como sustancia de alta toxicidad y con una negativa automática para su entrada al país con fundamento en el artículo 286 de la Ley General de Salud; sin embargo, al

no contar con un control efectivo de su distribución, aunado a su bajo costo y a la relativa facilidad de adquirirlo, en muchos países -incluyendo el nuestro- se utiliza para el exterminio de ratas, ratones y otros animales como perros o gatos, por lo que de forma relativamente frecuente ocurren intoxicaciones también en humanos, por causa accidental o con intención suicida¹⁰.

El fluoroacetato de sodio tiene distintos mecanismos de acción, siendo descritos por primera vez por Sir Rudolph Peters en 1952 (otras fuentes mencionan el año de 1963), quien describió la toxicidad de este compuesto como secundaria a una serie de conversiones metabólicas que resultan en la formación de fluorocitrato en el ciclo de Krebs. El mecanismo, conocido como "síntesis letal de Peters", consiste en que el componente bloquea dicho ciclo haciendo imposible para los agentes reductores la generación de energía bajo la forma de ATP en un lapso entre 30 y 120 minutos.

Este compuesto químico impide el metabolismo energético, ya que el flúor contenido en él se incorpora al Acetil Co-A formando fluoroacetil Co-A, el cual es condensado enzimáticamente con el oxalacetato por la citratosintasa, produciendo monofluorocitrato (en lugar del citrato que normalmente se produce). El fluorocitrato formado reacciona con la aconitasa formando el 4-hidroxi-trans-aconitato, el cual es responsable del bloqueo de esta enzima, (siendo más afin que el citrato por el sitio activo de la aconitasa), haciendo que el ácido cítrico no pase a isocítrico como normalmente sucede y que se acumule como ácido fluorocítrico, impidiendo la formación de ATP. Esta acumulación se da particularmente por dos vías: la primera es por la inhibición directa de la aconitasa y la segunda es por la inhibición directa del transportador de citrato de la membrana mitocondrial.

Por tanto, causa efectos bioquímicos y fisiológicos en forma de afectación en múltiples sistemas corporales, trayendo como consecuencia una gran variedad de manifestaciones clínicas, producto de su absorción por vía gastrointestinal, respiratoria, cutánea (en heridas abiertas)⁹ y por exposición ocular, y distribuyéndose de forma rápida en los tejidos, alcanzando concentraciones más altas en plasma, seguido de riñón y músculo y las más bajas en hígado, comportamientos que también se presentan en humanos envenenados con esa sustancia. Estos efectos bioquímicos son la acumulación de citrato (ocasionando desequilibrio ácido-base y por consiguiente acidosis metabólica), alteración de los

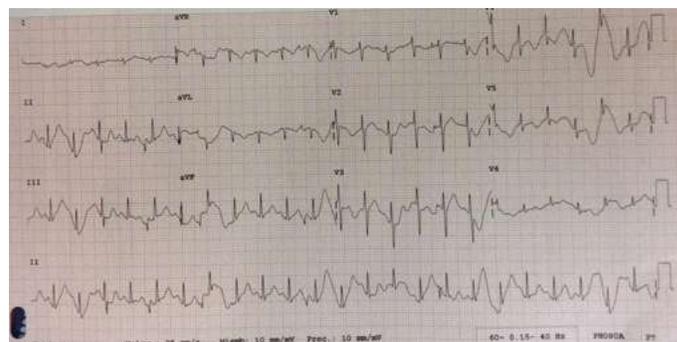


Figura 2. Electrocardiograma de inicio tras su admisión a Servicio de Urgencias.

transportadores mitocondriales del citrato, acumulación de ácido láctico (ocasionando coma y convulsiones por acumulación de amonio), alteración de la regulación de la glucosa y alteraciones hidroelectrolíticas, principalmente en los niveles de calcio y magnesio (que se manifiestan como alteraciones en la función cardíaca, principalmente)¹⁰.

Las manifestaciones clínicas no son específicas. Inicialmente el paciente se encuentra asintomático⁵, pudiendo tener un período de latencia de entre 30 minutos a 3 a 6 horas (reportándose incluso el inicio de síntomas hasta 20 horas posteriores a su ingesta)^{5,7}. Por lo general, el cuadro inicial se caracteriza por presentar sintomatología general e inespecífica. Durante la primera hora se pueden encontrar datos gastrointestinales como náuseas, vómito, dolor abdominal y sialorrea, que fueron las manifestaciones que presentó nuestra paciente⁵.

A nivel de sistema nervioso central predispone a alucinaciones, temblor, debilidad muscular, falta de coordinación e hipersensibilidad a los estímulos externos, convulsiones tónico-clónicas generalizadas y alteración del estado de alerta desde somnolencia hasta el coma^{2,9}. Esta intoxicación se caracteriza por no presentar datos de rigidez de nuca.

Las manifestaciones cardiovasculares más comunes incluyen cambios no específicos en el segmento ST y en la onda T, así como prolongación del QT e hipotensión³. Además de un aumento en la predisposición para el desarrollo de taquicardia ventricular, taquicardia supraventricular, fibrilación auricular y asistolia; siendo estas anomalías la principal causa de muerte.

Las anomalías hidroelectrolíticas son causadas por las propiedades quelantes del calcio que posee el fluoroacetato de sodio, manifestándose mediante hipocalcemia y acidosis metabólica con componente de ácido láctico³.

El diagnóstico se hace con base en la historia clínica que confirme la ingestión de fluoroacetato de sodio y la presencia de datos clínicos sugestivos; mismos que pueden ser confirmados por el paciente o por las personas que tengan conocimiento del evento². Debido a que la mayoría de estas intoxicaciones son intencionales, es muy importante esclarecer las circunstancias de consumo del producto; además, muchos productos en su presentación comercial no están debidamente etiquetados, por lo que es importante verificar su naturaleza y composición, mismo que permita identificarlo de manera adecuada^{3,10}.

Los estudios paraclínicos deben incluir realización de química sanguínea, pruebas de función hepática, pruebas de función renal y una gasometría arterial¹⁰. Otra prueba a realizar es la cromatografía específica², la cual es difícil de realizar, ya sea por falta de reactivos o por falta de sospecha clínica (en este caso no se realizó por falta de recursos). El uso de la tomografía de cráneo es controversial, ya que en fases iniciales no se muestran cambios específicos, evidenciándose posteriormente atrofia cerebral difusa.

El uso y empleo de un electrocardiograma es fundamental para confirmar la presencia de arritmias. En el electrocardiograma inicial se observaron extrasístoles ventriculares con una frecuencia cardíaca irregular pese al ritmo sinusal, con variaciones en el QT, con tendencia a ser

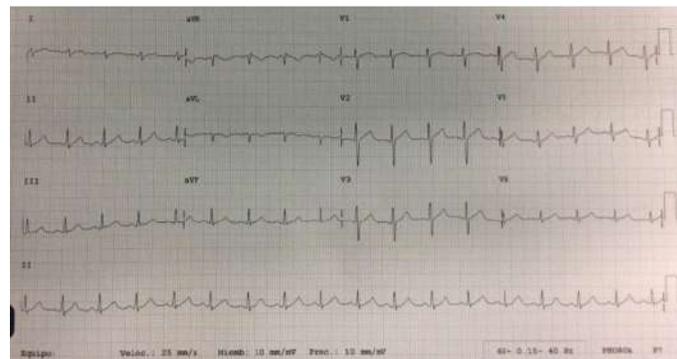


Figura 3. Electrocardiograma de seguimiento tras la administración de atropina.

prolongado (límitrofe) (Figura 2).

Es importante diferenciar la intoxicación por fluoroacetato de sodio de otras intoxicaciones producidas por sustancias como la estricnina (alcaloide de la nuez vómica, igualmente empleada como rodenticida) que puede producir síntomas similares, y otros estimulantes del sistema nervioso central⁸. Al igual que descartar enfermedades metabólicas y/o infecciosas que comprometan el sistema nervioso.

La sospecha de una intoxicación debe ser motivada ante las manifestaciones clínicas para un manejo oportuno y rápido⁹. El enfoque inicial debe realizarse igual que en todo paciente intoxicado, empleando el ABCD²; esto es, con una vía aérea definitiva (intubación de ser necesario)⁴, corrigiendo inestabilidad hemodinámica (con líquidos y soluciones intravenosas, así como vasopresores en caso de hipotensión) y manejo oportuno de complicaciones¹⁰.

Para la descontaminación inicial es necesario el retiro de ropas que traía consigo el paciente, así como el lavado externo con agua y jabón para evitar la contaminación en caso que el tóxico se encuentre entre ropa y piel⁹. Dentro de la primera hora tras su ingesta se sugiere el lavado gástrico con carbón activado (ya que sí puede absorber al fluoroacetato de sodio)². En esta paciente se cambió el tubo endotraqueal y se colocó sonda nasogástrica para su lavado, no obstante el tiempo de evolución, de conformidad con la guía de procedimientos.

La protección neurológica consiste, fundamentalmente, en el manejo adecuado de convulsiones, tratándose las mismas con benzodiazepinas⁹ (el diazepam es el de elección), y en caso de persistencia el empleo de barbitúricos, cuya ventaja es su función como protector cerebral. En la paciente se buscó reducir las clonías y las crisis convulsivas, por lo que se optó por sedación con midazolam y tiopental³.

La hipocalcemia se relaciona con alta mortalidad, de ahí que su corrección sea manejada convencionalmente con gluconato de calcio^{4,5,8}, gracias a la mejoría que produce en la actividad muscular y en las arritmias cardíacas. La dosis habitual es de 130 mg/kg de peso, o bien una ampolla al 10% cada 6 u 8 horas administrada lentamente⁹.

Sobre las complicaciones cardiovasculares el monitoreo del electrocardiograma es elemental⁴, puesto que permite la clasificación de arritmias, pudiéndose manejar específicamente con su antiarrítmico correspondiente⁵. En este caso sólo se administró atropina para revertir el cuadro colinérgico, pudiendo revertir en un lapso no mayor a dos horas, mostrando una actividad eléctrica tendencia a la

normalización (Figura 3).

Existen reportes de antidotos probados en especies animales, sin embargo en humanos no se cuenta con alguno. No obstante lo anterior, se han empleado diversas sustancias que suplen esa función, como el monoacetato de glicerol, la acetamida y el etanol⁴. De entre esos, el etanol ha mostrado mejores resultados, ya que su oxidación eleva los niveles de acetato (inhibiendo, en consecuencia, al fluorocitrato) y de los niveles GABA³; además, no se han observado efectos adversos, como empeoramiento de la acidosis metabólica, daño de capilares y hemólisis eritrocitaria, que sí producen secundariamente los anteriores².

Algunos protocolos se han sugerido para el manejo con etanol³ pues aunque no se ha determinado la dosis exacta, se coincide en conseguir la meta de concentraciones séricas de 100 mg/dl durante las primeras 24 a 36 horas, al igual que en las intoxicaciones por metanol y etilenglicol⁸. Las vías de administración pueden ser la oral, la sonda nasogástrica (u orogástrica) y la intravenosa. El régimen sugerido es el esquema del Manual Clínico de San Francisco, con dosis de carga de 1ml/kg de etanol absoluto (equivalente a 750-790 mg/kg) diluido al 10% en solución salina IV, con dosis de mantenimiento de 0.16 ml/kg/h de alcohol absoluto (equivalente a 100-150mg/kg/h) diluido al 10% en solución salina IV¹⁰. En la paciente se intentó realizar con conversión vodka-alcohol, gracias al alto gramaje de etanol del vodka, y porque las guías permiten el uso de otras bebidas alcohólicas a la falta de etanol absoluto⁷.

Pese a los manejos, la mortalidad es extremadamente alta,

reportándose en la literatura hasta un 90%. Por lo tanto, un aspecto poco abordado es la valoración por psiquiatría en caso de intento suicida⁹, debido a que muchas personas que no logran consumir el hecho lo volverán a intentar, pese a las consecuencias orgánicas y funcionales que les deje el evento previo.

Conclusiones

El problema de las intoxicaciones por fluoroacetato de sodio consiste en que sus manifestaciones clínicas son variadas y por lo mismo, fácilmente confundibles con otros cuadros tóxicos e incluso metabólicos, lo que dificulta el proporcionar el manejo rápido que se requiere. Esto, aunado a la facilidad de conseguir la sustancia, hace de su uso un problema de salud pública.

Es importante difundir en los servicios de urgencias de todos los niveles la información que permita distinguir los signos clínicos de intoxicaciones por ésta o diversas sustancias, con la finalidad de iniciar un manejo rápido y oportuno que permita contrarrestar posibles secuelas e incluso la muerte. Igualmente, evitar que más casos como el presentado se vuelvan comunes, colaborando con los profesionales especializados en el aspecto psicológico/psiquiátrico para desarrollar estrategias que reduzcan de manera efectiva la incidencia de intentos suicidas.

Referencias bibliográficas

- Dávila-Guajardo, Andrea; Santoscoy-Mejía, Carlos, et al. "Intoxicación por fluoroacetato de sodio (compuesto 1080): Presentación de un caso clínico-patológico." *REDVET* 200;07.
- Granada, Juliana; Rodríguez, Diego Andrés. "Intoxicación por fluoroacetato de sodio." En *Revista Facultad de Medicina*. Vol. 62, Número 1. Bogotá, Colombia, 2014. Pp. 137-140.
- Acosta-González, Pilar; Góngora-R., Alexandra, et al. "Intoxicación por fluoracetato de sodio. Reporte de caso." En *Acta Colombiana de Cuidados Intensivos*. Vol. 8, Número 4. Bogotá, Colombia, 2008. Pp. 357-362.
- Reigart, J. Routt; Roberts, James. "Capítulo 17. Rodenticidas." En *Reconocimiento y manejo de los envenenamientos por pesticidas*. Quinta edición. Washington, D.C., USA, 1999. Pp. 195-198
- Durango, Luisa; Arroyave, Claudia, et al. "Miocarditis secundaria a intoxicación con monofluoroacetato de sodio." *Acta médica Colombiana*. Vol. 31, Número 3. Medellín, Colombia, 2006. pp 120-124.
- Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC). "Guía de Práctica Clínica. Prevención primaria, diagnóstico precoz y tratamiento oportuno de la Intoxicación Aguda por Agroquímicos en el primer nivel de atención". Secretaría de Salud. México, s.f. Página 6.
- República de Colombia, Ministerio de la Protección Social. "Guías para el manejo de Urgencias Toxicológicas. Grupo de Atención de Emergencias y Desastres". Universidad Nacional de Colombia, 2008. Páginas 89 y 90
- Molina, V. "Manejo terapéutico de la intoxicación con fluoroacetato de sodio (Guayaquil ®) en caninos: reporte de casos -2012-2013-". *Revista Medicina Veterinaria y Zootecnia*. Vol. 61, Número 1, 2014. Medellín, Colombia, 2014. Pp. 83-96.
- Centro de Investigación Toxicológica de Veracruz. "Guía de diagnóstico y tratamiento de intoxicación por Fluoroacetato de Sodio." *Secretaría de Salud del estado de Veracruz*. México, s.f. (consultado en agosto de 2016.)
- Gutiérrez-de Salazar, Miriam; Gómez-Calzada, Ubier E. "Antídotos específicos." Convenio Universidad Nacional de Colombia. "Guías para el manejo de Urgencias Toxicológicas." Bogotá, Colombia, 2008. P. 317.
- Berrouet Mejía, Marie-Claire; Escobar Toledo, Isabel Eugenia; et al. "Fluoroacetato de sodio. Estado del arte." *Revista de Toxicología en línea*. Medellín, Colombia, 2014.

Colgajo de rotación para carcinoma basocelular gigante en región craneal

Gallegos-Sierra Cuauhtly, Flores-Hernández Ulises, Morales-Flores Edgar A., Velázquez-Flores Juan E., Villarreal-Salgado José L.

Autor para correspondencia

Dr. Cuauhtly Gallegos-Sierra. Departamento de Cirugía Plástica y Reconstructiva, Hospital Regional “Dr. Valentín Gómez Farías”. Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), Zapopan, Jalisco, México. Séptimo piso. Av. Soledad Orozco 203, Col. El Capullo, C.P. 45150. Zapopan, Jalisco, México. Tel: (33) 3836 0650, ext. 146 Cel. (311) 120 4284
Contacto al correo electrónico: cuauhtly@hotmail.com

Palabras clave: Cáncer de piel, carcinoma basocelular gigante, colgajo de rotación, cuero cabelludo, territorios vasculares

Keywords: Giant basal cell carcinoma, rotation flap, scalp, skin cancer, vascular territories.



Colgajo de rotación para carcinoma basocelular gigante en región craneal

Gallegos-Sierra C, Flores-Hernández U, Morales-Flores EA, Velázquez-Flores JE, Villarreal-Salgado JL

Resumen

El cáncer de piel es la neoplasia maligna más reportada en todo el mundo; su variante más común es el carcinoma basocelular con un comportamiento relativamente benigno; sin embargo, el carcinoma basocelular gigante es una variante poco frecuente que se distingue por un comportamiento biológico agresivo con invasión a tejidos profundos y mayor capacidad metastásica. El carcinoma basocelular gigante es definido como aquel mayor a 5 cm de diámetro, es una variante infrecuente (< 1%) y su importancia radica por su potencial recurrencia post extirpación (38%). Presentamos el caso de un paciente caucásico de 72 años de edad con la finalidad de establecer las opciones terapéuticas que se adapten a los recursos terapéuticos de cada institución. Se presenta la secuencia de seguimiento, corroborando evolución de paciente, en la actualidad a 2 años libre de enfermedad.

Palabras clave: *Cáncer de piel, carcinoma basocelular gigante, colgajo de rotación, cuero cabelludo, territorios vasculares.*

Rotational flap for giant basal cell carcinoma on the cranial region

Abstract

Skin cancer is the most reported malignancy in the world; its most common variant is basal cell carcinoma with a relatively benign behavior; however, giant basal cell carcinoma is a rare variant that is characterized by aggressive biological behavior with deep tissue invasion and increased metastatic capacity. The giant basal cell carcinoma is defined as greater than 5 cm in diameter, it is an infrequent variant (<1%) and its importance lies in its potential recurrence after extirpation (38%). We present the case of a 72-year-old Caucasian patient with the purpose of establishing the therapeutic options that adapt to the therapeutic resources of each institution. The follow-up sequence is presented, corroborating patient evolution, currently at 2 years free of disease.

Key words: *Giant basal cell carcinoma, rotation flap, scalp, skin cancer, vascular territories.*

Servicio de Cirugía Plástica y reconstructiva del Hospital "Dr. Valentín Gómez Farías, Zapopan, Jalisco, México.

Autor para correspondencia

Dr. Cuauhtly Gallegos-Sierra.
Departamento de Cirugía Plástica y Reconstructiva, Hospital Regional "Dr. Valentín Gómez Farías". Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), Zapopan, Jalisco, México. Séptimo piso. Av. Soledad Orozco 203, Col. El Capullo, C.P. 45150. Zapopan, Jalisco, México Tel: (33) 3836 0650, ext. 146 Cel. (311) 120 4284
Contacto al correo electrónico: cuauhtly@hotmail.com



Introducción

El carcinoma basocelular (CBC) representa la forma más común de cáncer de piel en todo el mundo en personas blancas (~80%) y su incidencia está aumentando en muchos países, la diseminación metastásica es extremadamente rara, pero la incidencia del CBC localmente avanzada se ha estimado alrededor de 8/100,000 pacientes año y se asocia con una morbilidad importante; ya que la mayoría de los tumores ocurren en áreas funcionales. Algunos autores reportan una incidencia de metástasis del 0.5% de los casos.¹ A pesar de que esta neoplasia raramente es fatal, el CBC puede ser altamente destructivo y deformante para los tejidos locales cuando la presentación se retrasa o el tratamiento es inadecuado. Desde el punto de vista clínico, los CBC usualmente aparecen como pápulas nacaradas de color carne o rosa y ocurren en la cabeza o el cuello en el 85% de los casos², una ulceración o vasos telangiectásicos también se ven comúnmente. Algunos avances terapéuticos tales como la cirugía escisional y la resección escalonada de Mohs son los tratamientos más efectivos para CBC de bajo y alto riesgo, respectivamente; radioterapia, curetaje y cauterio, criocirugía, láser de dióxido de carbono, terapia fotodinámica, inmunoterapia tópica pueden representar opciones alternativas en casos seleccionados, incluso con el tratamiento adecuado se ofrecen altas tasas de curación de 5 años, generalmente más del 95%^{1,3}, sin embargo, también se tienen que tomar en cuenta los posibles trastornos funcionales, cicatrices y desfiguración. Los resultados a largo plazo son cruciales en la evaluación de los tratamientos de CBC, ya que es un cáncer de crecimiento lento y la recurrencia puede tardar mucho tiempo antes de ser clínicamente aparente. Debido a que son típicamente identificados temprano, es raro ver CBCs crecer más allá de 5 cm de diámetro; Según el *American Joint Committee on Cancer*³, el CBC gigante se define como un tumor con un diámetro mayor de 5 cm y sólo el 1% de todos los CBCs alcanzan este tamaño², además, si supera los 20 cm de diámetro, la lesión se denomina carcinoma basocelular súper gigante. Con base a esta descripción, es importante establecer que el CBC gigante es una rara malignidad cutánea caracterizada por un comportamiento biológico agresivo, una invasión profunda de tejidos con infiltración de la dermis y la participación de estructuras extradérmicas como hueso, músculo y cartílago, así como por metástasis y frecuentemente tiene un mal pronóstico.⁴ Desde su primera descripción por Eckoff en 1951⁵, los datos procedentes de grandes series clínicas son raros en la literatura, debido a la rareza de CBC gigante. En consecuencia, no se pueden extraer conclusiones fiables de los casos aislados en cuanto a la presentación clínica e histológica del tumor, los factores pronósticos y la estrategia terapéutica. El propósito de este artículo es la presentación de un CBC gigante de un paciente caucásico con la finalidad de establecer las opciones terapéuticas que se adapten a los recursos terapéuticos de cada institución. Se presenta la secuencia de seguimiento, corroborando evolución de paciente, en la actualidad a 2 años libre de enfermedad.

Presentación de caso

Se trata paciente masculino de 72 años de edad con antecedente de enfermedad de Parkinson de 5 años de diagnóstico, bajo tratamiento con levodopa más carbidopa (250mg/25mg) cada 8 horas. Quien inició 1 año previo a la valoración con dermatosis localizada en la línea media de la región temporoparietal derecha, macroscópicamente advirtiéndose como placa de aspecto cicatricial mal delimitada, cuyo diámetro mayor era de 9 cm.

Fue valorado por Dermatología, quienes realizaron biopsia en sacabocados con resultados histopatológicos compatibles con carcinoma basocelular infiltrante poco diferenciado. Ante la dimensiones de tumoración fue valorado por el servicio de cirugía plástica y reconstructiva. Se realizó extirpación quirúrgica con 5 mm de margen de seguridad, el análisis histopatológico de los bordes quirúrgicos fue negativo para presencia de neoplasia.

Posterior a la resección quirúrgica se documentó defecto quirúrgico de aproximadamente 10 cm de diámetro mayor con imposibilidad para cierre primario, por lo que se intentó cierre con colgajo de jin-jan con resultados desfavorables. Por lo tanto, se decidió cierre de defecto mediante colgajo de rotación más colgajo de avance fundamentado en arteria temporal. Para este procedimiento, se realizó separación de toda la cobertura del cuero cabelludo respetando el drenaje venoso con buenos resultados.

En el seguimiento a 2 años, el paciente se encuentra libre de enfermedad y con resultados favorables (Figura 1).

Discusión

Los carcinomas de células basales tienden a ser tumores de crecimiento lento y sin dolor, lo que puede permitir que los pacientes ignoren los signos y aplacen el tratamiento inmediato. Por tanto se obtiene un resultado de un CBC gigantes, los cuales tienen un mayor riesgo de metástasis.⁶ Una vez instaurada una lesión de dichas características, se hace necesaria evaluación preoperatoria adecuada que debe involucrar una planeación quirúrgica minuciosa basada en un conocimiento anatómico detallado, con referencia en nuestro paciente, se debe de analizar principalmente el cuero cabelludo, el cual contiene capas superficiales que son completamente independientes del cráneo y se mueven como una unidad con la contracción asociada de los músculos frontal y occipital, estas estructuras determinan el éxito en el tratamiento de las lesiones y evitar las complicaciones.^{7,8} La determinación de los extractos del cuero cabelludo (piel, tejido celular subcutáneo, epicráneo, gálea aponeurótica, subepicráneo y pericráneo) sin lugar a dudas es de vital importancia; mas, el conocimiento vascular determina la supervivencia de los tejidos. Tolhurst, *et al.*⁹, describieron cinco pares de arterias provenientes del sistema carotídeo, cada sistema ingresa al cuero cabelludo, en forma radial, que se anastomosan para formar una red interconectada estableciendo cuatro territorios vasculares:

Territorio anterior: Constituido por la arteria frontal y supraorbitaria, ramas terminales de la arteria oftálmica y, por lo tanto, de la carótida interna.

Territorio lateral: Formado por la arteria temporal



Figura 1. A) Lesión del paciente, placa de aspecto cicatricial mal delimitada, cuyo diámetro mayor era de 9 cm B) Imagen posterior a biopsia en saca bocados. C) Preparación para cierre con colgajo de jin-jan. D) Cierre de defecto mediante colgajo de rotación más colgajo de avance fundamentado en arteria temporal. E y F) Separación de toda la cobertura del cuero cabelludo respetando drenaje venoso G) Paciente a 2 años de seguimiento, libre de enfermedad.

superficial, rama terminal de la carótida externa. Es la arteria más grande, más larga e irriga la mayor cantidad de cuero cabelludo. Esta, se bifurca a nivel del borde superior de la oreja, dando una rama dominante frontal y una rama pequeña parietal, que se dirige hacia atrás.

Territorio lateral posterior: Área pequeña irrigada por la arteria retroauricular, que se encuentra íntimamente adherida a la fascia de la apófisis mastoides.

Territorio posterior: Es irrigada por cuatro vasos; dos ramas laterales y dos centrales de la arteria occipital. El territorio bajo la línea de la nuca es irrigado por ramas perforantes de los músculos esplenio y trapecio.

La determinación del territorio vascular, se logra gracias a la previa revisión con ultrasonido Doppler¹⁰, el cual ayuda a realizar un seguimiento vascular. En nuestro caso: la arteria temporal, fue examinada en su totalidad, así como de los territorios laterales y anteriores, el posterior marcaje se hace obligatorio ya que el respetar dichos territorios y estructuras determina la supervivencia del colgajo. La ultrasonografía, en la opinión del autor se encuentra infravalorada limitándola a fines vasculares, pero, aunque es un estudio operador dependiente, se puede realizar una ecografía de la piel del cuero cabelludo, confirmando las diferencias histológicas conocidas en el espesor regional,¹¹ siendo la piel frontal más delgada que la piel occipital, separación clara entre una línea hiperecótica epidérmica y una banda hiperecótica dérmica y tejido subcutáneo como banda hipoecótica con septos hiperecóticos entre lóbulos gordos. En un nivel más profundo, una delgada banda hipoecótica correspondía a la capa galeal (músculo epicráneo y su aponeurosis), y una línea hiperecótica marcaba el margen óseo del cráneo.¹² La determinación de dichas capas también fueron examinadas en nuestro paciente. Una vez ubicadas las regiones anatómicas y vasculares, el realizar la resección con los márgenes adecuados se vuelve prioritario, ya que la recidiva en los carcinomas basocelulares gigantes, sigue siendo una de las principales complicaciones.

En nuestro caso, la resección completa se realizó tomando 5mm de margen, estableciendo una pérdida importante de cuero cabelludo de espesor total (10 cm de diámetro, aproximadamente), según Harwood *et al.*¹³, han establecido que cuando se tiene un defecto mayor a tres centímetros con pérdida de pericráneo, los injertos dermoepidérmicos no se integran y con la consecuente pérdida de este, al grado que la calota no se cubre y se necrosa, ante dicha situación se han establecido ciertas premisas en las cuales se estable que si las condiciones locales son adecuadas (corte neto y herida limpia), se puede intentar un reimplante con anastomosis microvascular de una arteria y vena. En nuestro medio esta opción terapéutica es poco viable dado los insumos necesarios para realizar una cirugía microvascular, y aunque también se contempló la utilización de expansores tisulares¹², nos encontramos con las mismas limitantes por lo que se tuvo que elaborar una alternativa quirúrgica que resolviera la pérdida de continuidad secundaria a la resección.

En la literatura mundial, existe descripciones de diferentes tipos de colgajos tales como: colgajo en remolino que moviliza los tejidos periféricos en 360°, colgajos dobles en oposición, colgajos bilobulados, colgajos en rombo de Limberg y colgajos de rotación.¹⁴ Si bien es cierto existen diversos diseños, todos satisfacen el objetivo pero también, todos tienen la dificultad común de que se trata de un tejido inelástico, por ello, la configuración del colgajo debe evaluarse cuidadosamente para evitar la necesidad de cerrar la zona dadora con injertos dermoepidérmicos.^{13,14}

El borde del colgajo que representa el eje de rotación del mismo, debe ser equivalente a cinco largos del defecto, para evitar tensión excesiva de las suturas. Considerando las características del defecto (diámetro y localización), se optó por la opción de reconstrucción de un colgajo de rotación de cuero cabelludo el cual se diseñó de tal manera que al realizar el cierre cubriera el cráneo expuesto, es razonable sugerir un colgajo de rotación del cuero cabelludo para este tipo de

defectos, dado que los pacientes sometidos a este tipo de cirugía, experimentan menos tiempo bajo anestesia general, una estancia hospitalaria más corta y una reducción en la morbilidad del sitio del donante en comparación con los pacientes sometidos a reconstrucciones más complejas de colgajos regionales o libres.¹⁵

Conclusiones

Los datos expuestos en la presente revisión, muestran que el reconocimiento precoz de una lesión cutánea sospechosa en combinación con un tratamiento quirúrgico agresivo y un seguimiento a largo plazo cercano en la vigilancia del cáncer basocelular, puede ayudar a obtener un mejor pronóstico de la enfermedad. Al considerar una estrategia de tratamiento para

carcinoma basocelular gigante, los siguientes factores deben tenerse en cuenta: Este tumor se comporta agresivamente y necesita ser reconocido y tratado temprano, el control del margen histológico es importante para reducir el riesgo de recurrencia, la radioterapia y la quimioterapia sólo ofrecen tratamiento paliativo en pacientes ancianos o de enfermedad sistémica, debido al alto riesgo de recurrencia, los pacientes previamente tratados necesitan un seguimiento a largo plazo para la vida.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias bibliográficas

1. Campana LG, Marconato R, Valpione S, Galuppo S, Alaibac M, Rossi CR and Mocellin S. Basal cell carcinoma: 10-year experience with electrochemotherapy. *J Transl Med* 2017;5:15:122.
2. Marzuka AG and Book SE. Basal Cell Carcinoma: Pathogenesis, Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Histopathology, and Management. *Yale Journal Of Biology And Medicine*. 2015;88:167-179.
3. OH, Henson DE, Hutter RVP and Myers MH. American Joint Committee on Cancer. *Manual for Staging of Cancer*, 3rd edn. Beahrs Philadelphia: JB Lippincott, 1988.
4. Betti R, Inselvini E, Moneghini L and Crosti C: Giant basal cell carcinoma: Report of four cases and considerations. *J Dermatol*. 1997;24(5):317-321.
5. Eckhoff NL: Recurrent, multiple, and metastasizing basal-celled carcinoma. *Br J Plast Surg*. 1951; 3(4): 264-281.
6. Lanoue J and Goldenberg G. Basal Cell Carcinoma A Comprehensive Review of Existing and Emerging Nonsurgical Therapies. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2016;9(5): 26–36.
7. Fernández-Calderón M, Casado-Sánchez C, Cabrera-Sánchez E and Casado-Pérez C. Versatility of Hatched Flaps for the Repair of Scalp Defects. *Actas Dermosifiliogr*. 2012;103(7):629-631.
8. Chadwick S and Kosutic D. The Use Of A Failed Flap As A Biological Dressing. *Ann R Coll Surg Engl*. 2016; 98:E19-E21.
9. Tolhurst DE, Carstens MH, Greco RJ, and Hurwitz DJ, "The surgical anatomy of the scalp," *Plastic and Reconstructive Surgery*. 1991;87(4):603–614.
10. Wortsman X, Wortsman J, Matsuoka L, Saavedra T, Mardones F, Guerrero R, Et Al. Sonography in pathologies of scalp and hair. *The British journal of radiology*. 2012;85:647–655.
11. Oliveira-Barcaui E, Pires-Carvalho AC, Paiva-Proença F, Lopez L, Piñeiro-Maceira J and Baptista-Barcaui C. High frequency ultrasound with color Doppler in dermatology. *An Bras Dermatol*. 2016;91(3):262-73.
12. Tayyaba F, Amin M M, Attaur-Rasool S, Naseer U and Ambar A. Reconstruction of post burn scalp alopecia by using expanded hair-bearing scalp flaps. *Pak J Med Sci* 2015;31(6):1405-1410.
13. Harwood M, Wu H, Tanabe K, Bercovitch L. Metastatic basal cell carcinoma diagnosed by sentinel lymph node biopsy. *J Am Acad Dermatol*. 2005;5(3):474-7.
14. Jun-Ho Choi, Kyung-Chan A, Hak C, KyungWon M, Ung-Sik J and Byung-Jun K. Surgical Treatment and Prognosis of Angiosarcoma of the Scalp: A Retrospective Analysis of 14 Patients in a Single Institution. *BioMed Research International*. 2015;2015:1-8.
15. Costa D J, Walen S, Varvares M and Walker R. Scalp Rotation Flap for Reconstruction of Complex Soft Tissue Defects. *J Neurol Surg B*. 2016;77:32–37.

Fibrosarcoma sinonasal

Navarro-Meza María Cristina, González-González José Antonio, Carmona-Navarro David Enrique, Borjas-del Toro María de Lourdes, Alcántara-Flores Fernanda.

Autor para correspondencia

María Cristina Navarro Meza. Hospital Regional Dr. Valentín Gómez Farías, ISSSTE, México. Domicilio: Arista 1525 Sector Hidalgo Colonia Centro C.P. 44100, Zapopan, Mx. Teléfono: (52) 333 826 0066 Fax: (52) 333 826 7010

Contacto al correo electrónico: jefaturainvestigacion@hotmail.com

Palabras clave: Fibrosarcoma, maligno, neoplasia, sinonasal.

Keywords: Neoplasm, staging, sinonasal fibrosarcoma.



Fibrosarcoma sinonasal

Navarro-Meza MC^a, González-González JA^b, Carmona-Navarro DE^c, Borjas-del Toro ML^d, Alcántara-Flores F^d.

Resumen

El Fibrosarcoma Sinonasal es una neoplasia maligna poco común dentro de los tumores de cabeza y cuello, no discriminan género y principalmente se presentan en personas entre la cuarta y quinta década de la vida, su comportamiento tiende a ser de mal pronóstico, pero si se resecan los márgenes pueden tener mayor sobrevida. Se presenta el caso de un paciente masculino de 63 años de edad que presentó obstrucción nasal, epistaxis y disminución de la agudeza visual de un año de evolución. En la exploración destacó una masa en la fosa nasal derecha de color rojo, hemorrágica y friable de gran tamaño. Se realizó extirpación mediante cirugía endoscópica.

Palabras clave: *Fibrosarcoma, maligno, neoplasia, sinonasal.*

Sinonasal fibrosarcoma Abstract

Sinonasal Fibrosarcoma is a rare malignancy in tumors of the head and neck, it does not discriminate gender and mainly occur in people between the fourth and fifth decade of life, their behavior tends to be of poor prognosis. We present the case of a 63-year-old male patient who presented nasal obstruction, epistaxis and decreased visual acuity of one year of evolution. On examination, a red, hemorrhagic and friable mass of the right nostril was prominent. It has been made extirpation by endoscopic surgery.

Key words: *Neoplasm, staging, sinonasal fibrosarcoma*

a. Jefatura de Enseñanza e Investigación, Hospital Regional Dr. Valentín Gómez Fariás, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Zapopan, Jalisco, MX.

b. Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Regional Dr. Valentín Gómez Fariás, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Zapopan, Jalisco, MX.

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

d. Servicio Social del Hospital Regional Dr. Valentín Gómez Fariás, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Zapopan, Jalisco, MX.

Autor para correspondencia

María Cristina Navarro Meza. Hospital Regional Dr. Valentín Gómez Fariás, ISSSTE, México. Domicilio: Arista 1525 Sector Hidalgo Colonia Centro C.P. 44100, Zapopan, Mx. Teléfono: (52) 333 826 0066 Fax: (52) 333 826 7010
Contacto al correo electrónico: jefaturainvestigacion@hotmail.com

Introducción

El fibrosarcoma sinonasal es una neoplasia maligna poco común, se reporta que del 7 al 10% corresponden a sarcomas primarios y de estos el 36% a fibrosarcomas.^{1,2}

Este tipo de tumores no tiene una predilección de género y el pico de presentación es entre los 45-55 años, muestra un comportamiento más benigno cuando se presenta en la etapa adulta. Con frecuencia el 7% presenta metástasis antes de los 10 años. Se ha atribuido a factores medioambientales como exposición a radiación, factores primarios como condiciones que afectan a hueso como enfermedad de Paget, osteomielitis crónica, displasia fibrosa así como traumatismos, también se ha observado asociación con algunos desordenes genéticos como el Síndrome de Li-Fraumeni, Neurofibromatosis tipo I, Síndrome de Gardner, tríada de Carney y síndrome de Werner.²

Su localización más frecuente es el seno maxilar en comparación con la cavidad nasal; y su sintomatología puede presentarse con obstrucción nasal y epistaxis. Es fundamental la tomografía de nariz y senos paranasales (TCNSPN) y la resonancia magnética (RM) cuando exista invasión intracraneal. Las formas clínicas básicamente son: fibrosarcoma periférico o perióstico y fibrosarcoma central o medular.³

La biopsia guiada por endoscopia es fundamental, así como la realización de inmunohistoquímica, tomando en cuenta el grado histopatológico y el tamaño del tumor podrá ser intervenido quirúrgicamente, ofrecer radioterapia o quimioterapia.^{3,4}

Presentación de caso

Se trata de masculino de 63 años de edad quien fue valorado en el Servicio de Otorrinolaringología por obstrucción nasal, epistaxis y disminución de la agudeza visual de ojo derecho de un año de evolución. A la exploración ocular destacó en el ojo derecho limitación de los movimientos en aducción y una agudeza visual de 20/100, así como presencia de múltiples nódulos de Lisch en el Iris. Además, se documentó una tumoración que ocupaba la totalidad de la fosa nasal derecha de color rojo, de superficie hemorrágica y friable (Figura 1A) y en el cuello se documentó una adenopatía en el triángulo posterior de 3x3 cm.

Se realizó TAC de senos paranasales simple y contrastada en la que se documentó una masa

heterogénea con moderado reforzamiento con el medio de contraste que ocupaba fosa nasal derecha, etmoides posterior, esfenoideas, nasofaringe y erosionaba el arco cigomático, clivus, ápex petroso derecho y fosa craneal media, además envolvía a la arteria carótida interna, al seno cavernoso y al canal vidiano (Figuras 1B y C).

Se realizó cirugía endoscópica haciéndose resección de la tumoración. El reporte histopatológico reportó tumor maligno con patrón fusocelular (sarcomatoso) de alto grado de malignidad, fibroblastos con alto grado de pleomorfismos y atípicas celulares con zonas de necrosis, con márgenes libres (Figura 1D). Se estadificó de acuerdo a la American Joint Committee on

Cancer para Sarcomas de Tejidos Blandos en T2b N1 M0

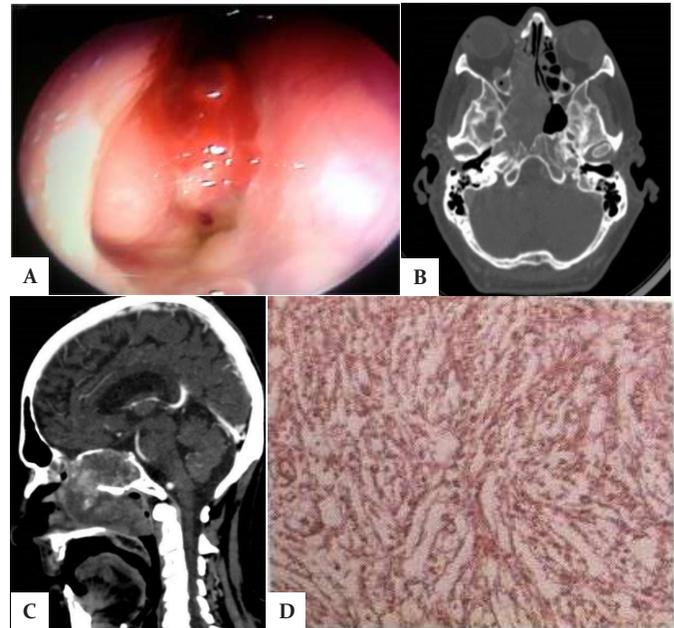


Figura 1. A) Endoscopia Nasal de la tumoración de fosa nasal derecha; B) TCNSPN corte axial donde se aprecia las características y extensión de la tumoración. C) RM corte sagital donde se aprecia la localización y patrón de vascularización de la tumoración. D) Histopatología de la tumoración nasal, fibroblastos con alto grado de pleomorfismos y atípicas celulares.

G3 (Estadio IV) por lo que se inició quimioterapia y radioterapia. En el seguimiento a 4 años, el paciente continúa con una buena respuesta al tratamiento, sin metástasis.

Discusión

El Fibrosarcoma es uno de los tumores malignos más raros de tejidos blandos, representa el 36% de los sarcomas primarios y solo el 5% de los tumores de cabeza y cuello. La gran mayoría de los casos se originan de novo, pero una pequeña proporción pueden desarrollarse en áreas irradiadas previamente o en viejas cicatrices de quemaduras.¹ La mayoría de los sarcomas de cabeza y cuello presentan síntomas y signos inespecíficos, el 80% se presenta como una masa dolorosa.^{3,4} En general aquellos histológicamente mejor diferenciados son los más frecuentes de encontrar, son de crecimiento lento y dan metástasis tardías, en cambio los tumores menos diferenciados son más agresivos y presentan una rápida evolución.⁶

Desde el punto de vista clínico pueden existir dos formas el fibrosarcoma periférico o perióstico y fibrosarcoma central o medular. Macroscópicamente estos tumores tienen apariencia polipoidea que remeda a poliposis nasal; microscópicamente no tienen cápsula, pueden invadir estructuras adyacentes o circunscribirlas, hay marcada variación en la celularidad, células en haces ordenadas en fascículos con líneas de colágena, la gran mayoría son de bajo grado y las pobremente diferenciadas se caracterizan por hemorragia y necrosis.^{1,6}

Las imágenes mediante TC y RM pueden ser útiles para el diagnóstico y la planeación quirúrgica. La radiología muestra una imagen de consistencia de tejido blando radiolúcida, sin límites precisos, con rarefacción moteada en su interior que abomba o destruye la cortical ósea de las estructuras que la

rodean.^{1,8,9}

La piedra angular del tratamiento es la cirugía, algunos estudios avalan el uso de quimioterapia y radioterapia adyuvante (45 – 55 Gy/semana), sobre todo en los sarcomas de alto grado de malignidad. La ubicación del tumor es un factor fundamental a considerar en el manejo, especialmente al decidir el tipo de cirugía. Por lo general son tumores radiorresistentes, siendo la cirugía el tratamiento de elección. Un elemento clave para el éxito es contar con márgenes quirúrgicos negativos al momento del análisis de la pieza quirúrgica. Su principal complicación es la recurrencia local, que se traduce como falla terapéutica y muerte. Es de suma importancia destacar que el pronóstico depende del grado de malignidad del tumor y la etapa en la que se encuentra^{1,8-10}.

Conclusiones

Los fibrosarcomas sinonasales son entidades raras, de comportamiento agresivo, el tratamiento aún no se ha estandarizado debido a la falta de experiencia y por su rareza de presentación, de ahí la importancia de los estudios de inmunohistoquímica y de biología molecular para su diagnóstico temprano y oportuno^{12,13}. La extirpación con márgenes adecuados mejora la sobrevida de los pacientes.

Agradecimientos y Conflictos de interés: al Dr. Eduardo Orozco Chávez, por la revisión crítica del texto y comentarios técnicos del presente artículo.

Los autores declaran no tener conflictos de interés en la publicación de este artículo.

Referencias bibliográficas

- Patel TD, Carniol ET, Vázquez A, Baredes S, Liu JK, Eloy JA. Sinonasal fibrosarcoma: analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016; 6:201–205.
- Maliki O, Aleksandrov O, Carles P, Planquart X, Vaz E, Bertrand C, et al. Fibrosarcoma of the nasal cavity: A case report. *Egyptian Journal of Ear, Nose, Throat and Allied Sciences* (2014) 15, 275–277.
- Plaza G, Ferrado J, Pinedo F. Sinonasal fibrosarcoma: case report. *Hear Arch Otorrinolaryngol* [Internet]. 2006 [citado 15 Abr 2011]; 263: [aprox. 11 p.]. Disponible en: <http://www.springerlink.com/content/t7r6717573pm8227>
- Sturgis E, Potter B. Sarcomas of the head and neck region. *Curr Opin Oncol* 2003; 15: 239-52.
- Escajadillo JR. *Oídos, Nariz, Garganta y Cirugía de Cabeza y Cuello*. 4ª Edición. Editorial El Manual Moderno 2014.
- Mercado M; Samith M, Ghiringhelli M, A; Liebig R.; Sáez C.E; Naranjo H., M; Badillo et al. Fibrosarcoma. *Rev. Otorrinolaringolo. Cir Cabeza y Cuello* 2005; 65: 241 – 249.
- Hamid M, Mohamed M, et al. Fibrosarcoma of the Maxillary Sinus. *Indian Journal of Otolaryngology and Head and Neck Surgery* Vol. 58, No. 1, January – March 2006.
- Bercin S, Muderris, Togay; Muzaffer, Kanmaz et al. A rare sinonasal neoplasm: Fibrosarcoma. *Ear, Nose and Throat Journal*; May 2011, Vol. 90 Issue 5, pE6.
- Plaza G, Ferrando J, Pinedo F. Sinonasal Fibrosarcoma: a case report. *European Archives of Otho-Rhino-Laryngology and Head and Neck*. July 2006. 263 (7): 641-643.
- Sturgis EM, Potter BO. Sarcomas of the head and neck region. *Curr Opin Oncol* 2003; 15: 239–52.
- Frankenthaler R, Ayala AG, Hatwk RW et al. Fibrosarcoma head and neck. *Laryngoscope*. 1990; 100: 799–802.
- Mark RJ, Sercarz JA, Tran L, et al. Fibrosarcoma of the head and neck. The UCLA experience. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991; 117: 396–401.
- Farhood AI, Hadju SI, Shiu MH et al. Soft tissue sarcomas of the head and neck in adults. *Am J Surg* 1990; 160: 36.
- Papagelopoulos PJ, Galanis E, Frassica FJ. Primary fibrosarcoma of bone. Outcome after primary surgical treatment. *Clin Orthop*. 2000; 373: 88-103.
- Edge SB, Byrd DR, Compton CC et al. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. *New Throat Journal*, May 2011.

Edema macular y retinopatía diabética en la atención primaria

Lonngi-Ardila Marcela, Duque-Ramírez Juan José, Infante de Germán-Ribón Ricardo, Rodríguez-Alvira Francisco J., Lewis Antonio J., Mogollón Ivan.

Autor para correspondencia

Antonio José Lewis M.D, Fundación Clínica Shaio – Universidad de La Sabana, Bogotá - Colombia.
Teléfono: +57 3057032961
Contacto al correo electrónico: antoniolewis@hotmail.com

Palabras clave: diabetes mellitus, edema macular diabético, fondo de ojo, prevención secundaria, retina, retinopatía diabética, tomografía de coherencia óptica.

Keywords: diabetic retinopathy, fundus oculi, optical coherence tomography, retina, secondary prevention.



Edema macular y retinopatía diabética en la atención primaria

Lonngi-Ardila M^a, Duque-Ramírez JJ^b, Infante de Germán-Ribón R^a, Rodríguez-Alvira FJ^a, Lewis Antonio J^c, Mogollón I^c

Resumen

Se presenta el caso clínico de una paciente de 64 años con cuadro de un año de evolución de pérdida progresiva de la visión y antecedentes de diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial con control irregular, en quien se diagnostica retinopatía diabética no proliferativa severa bilateral con edema macular diabético moderado a severo. Se exponen los métodos diagnósticos utilizados, la conducta terapéutica implementada, evolución clínica y desenlace de la retinopatía. Se hace una revisión de la literatura del edema macular diabético dirigida a los médicos de atención primaria, recalcando la importancia de la tamización temprana de esta patología.

Palabras clave: diabetes mellitus, edema macular diabético, fondo de ojo, prevención secundaria, retina, retinopatía diabética, tomografía de coherencia óptica.

Macular edema and diabetic retinopathy in primary care

Abstract

We present the case of a 64 year old patient with one year history of progressive vision loss and medical history of diabetes mellitus type 2 and hypertension, both with irregular control; who is diagnosed with severe non-proliferative diabetic retinopathy and bilateral moderate to severe macular edema. The diagnostic methods used, treatment, clinical course and outcome are exposed, as well as a review of the literature directed mainly at primary care physicians, emphasizing the importance of early screening for this disease.

Key words: diabetic retinopathy, fundus oculi, optical coherence tomography, retina, secondary prevention.

a. Fundación Oftalmológica Nacional, Universidad del Rosario, Bogotá - Colombia

b. Departamento Medicina Interna, Universidad de La Sabana, Bogotá - Colombia

c. Departamento de investigación Clínica Shaio, Universidad de La Sabana, Bogotá - Colombia

Autor para correspondencia

Antonio José Lewis M.D, Fundación Clínica Shaio - Universidad de La Sabana, Bogotá - Colombia. Teléfono: +57 3057032961

Contacto al correo electrónico: antoniolewis@hotmail.com

Introducción

La retinopatía diabética (RD) es la causa principal de pérdida de la visión en muchos países a nivel mundial, debido al aumento en la prevalencia de la diabetes mellitus y el incremento en la expectativa de vida de estos pacientes¹. Es la causa principal de baja visión en pacientes entre 25 y 74 años de edad². La pérdida visual puede estar dada por edema macular (engrosamiento de la retina por la presencia de líquido que compromete la mácula, la cual es el área de mayor visión), hemorragias de neovasos retinianos, desprendimiento de retina, o glaucoma neovascular². La mayoría de pacientes no presentan síntomas sino hasta etapas avanzadas de la enfermedad en las cuales los tratamientos disponibles no son efectivos². Es un marcador de riesgo de morbilidad y mortalidad, siendo su presencia un predictor independiente de nefropatía (existiendo mejor correlación con albuminuria que con la tasa de filtración glomerular) y un aumento de eventos cardiovasculares de hasta 1,7 veces³.

El objetivo de este manuscrito es, mediante la presentación de un caso clínico, realizar una revisión concisa sobre los aspectos más importantes del edema macular diabético (EMD), haciendo hincapié en el papel del médico general, familiar y/o internista en la tamización temprana de la enfermedad.

Presentación del caso

Paciente femenina de 64 años de edad, valorada en la Clínica de Retina de la Fundación Oftalmológica Nacional (Bogotá, Colombia) por cuadro clínico de pérdida progresiva de agudeza visual bilateral de un año de evolución, sin otra sintomatología asociada. Tiene antecedente de diabetes mellitus tipo 2 de 15 años de evolución en tratamiento con metformina e insulina, así como de hipertensión arterial, ambas con control irregular.

Al examen oftalmológico se encuentra agudeza visual mejor corregida ojo derecho 20/300 y ojo izquierdo 20/200. A la biomicroscopía se evidenció catarata cortical grado 3/4 y nuclear 1/4, sin rubeosis iridis. Presión intraocular ojo derecho 14 mmHg y ojo izquierdo 16 mmHg (dentro de límites normales). Al examen de fondo de ojo bilateral: disco con excavación del 30%, área macular con exudados duros extrafoveales, ligero engrosamiento adyacente, retina adherida con microhemorragias en punto y en mancha por dentro y fuera de las arcadas vasculares (Figura 1A y 1B).

Se considera que la paciente cursa con RPD no proliferativa severa bilateral con edema macular diabético moderado a severo, que se confirma con por angiografía fluoresceínica y tomografía de coherencia óptica macular ambos ojos (Figura 1C y 1D). Se decidió realizar aplicación de terapia antiangiogénica en ambos ojos y posterior fotocoagulación con láser panretiniano. Se realizó el tratamiento con antiangiogénico intravítreo con mejoría de la agudeza visual ojo derecho a 20/200 y ojo izquierdo a 20/100, y disminución del edema macular y exudados lipídicos, confirmado por tomografía de coherencia óptica macular de ambos ojos (Figura 2).

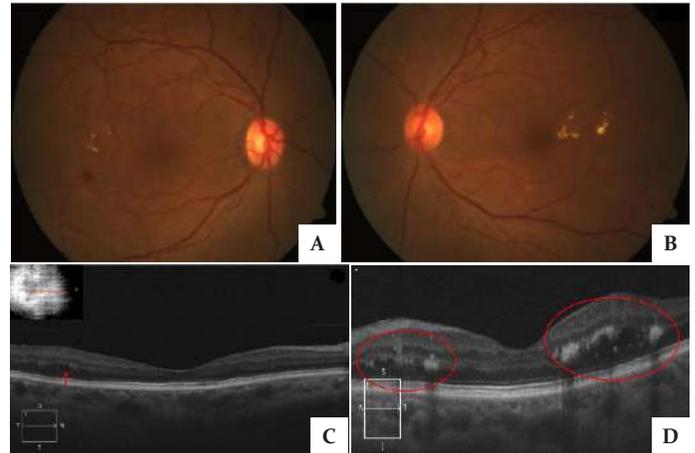


Figura 1. Fondo de ojo inicial ojo derecho (A) y ojo izquierdo (B) con evidencia de exudados duros extrafoveales, ligero engrosamiento adyacente, retina adherida con microhemorragias en punto y en mancha por dentro y fuera de las arcadas vasculares. C) Tomografía de coherencia óptica inicial de ojo derecho: exudados y edema difuso. D) Ojo izquierdo: microquistes, exudados y edema difuso intrarretiniano.

Discusión

El edema macular diabético (EMD) se define como la acumulación de líquido en el espacio extracelular de la retina que compromete el área macular, produciendo engrosamiento de la misma⁴. Se presenta como consecuencia de un aumento anormal en la permeabilidad vascular retiniana⁵. Puede presentarse en cualquier etapa de la enfermedad, y manifestarse como engrosamiento localizado o difuso y con o sin exudados^{4,5}. De igual manera, el daño puede ser focal (causado por anomalías vasculares como microaneurismas) o difuso (por escape de líquido generalizado)⁴ y se considera como crónico cuando persiste por más de 6 meses, posterior a lo cual la pérdida de la visión central es permanente^{4,6}. Debido a que el área macular se encuentra encargada de la agudeza visual de alta resolución, el EMD genera un deterioro visual importante⁷.

Epidemiología

La RPD afecta pacientes tanto con diabetes mellitus tipo 1

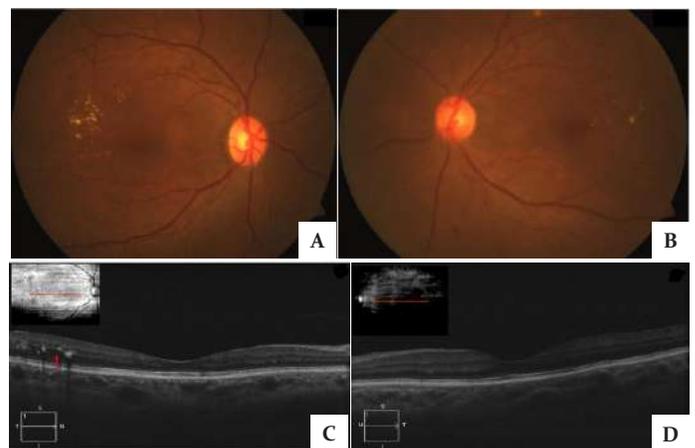


Figura 2. Fotos a color de fondo de ojo posterior a tratamiento con Ranibizumab ojo derecho (A) y ojo izquierdo (B) con disminución del edema macular y exudados lipídicos. C) Tomografía de coherencia óptica posterior al tratamiento con Ranibizumab de ojo derecho: exudados y edema difuso. D) Ojo izquierdo: disminución de exudados y edema intrarretiniano, con espesor dentro de límites normales.

como tipo 2. Se calcula que, a nivel mundial, más de un tercio de los pacientes diabéticos tienen signos de RPD (93 millones, con una prevalencia de 35%), y un tercio de estos tienen retinopatía que amenaza la visión (28 millones)^{1,8}. De los 93 millones de personas con RPD, se calcula que 21 millones tienen edema macular⁸. El EMD tiene una mayor prevalencia en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, y es la causa principal de pérdida moderada de la visión en los pacientes diabéticos^{1,9}.

Factores de riesgo

La prevalencia de RPD varía de acuerdo a la raza, siendo mayor en pacientes afro-americanos y menor en asiáticos y es similar entre hombres y mujeres⁸. Existen factores de riesgo modificables y no modificables para la RPD y el EMD; entre los factores de riesgo no modificables se encuentran el inicio temprano de la diabetes y la duración de la misma, la etnia, la gestación, y los factores genéticos. Los factores de riesgo modificables incluyen la mayoría de factores de riesgo cardiovascular como la hiperglucemia, la hipertensión arterial, la dislipidemia, la enfermedad coronaria y la obesidad; otros factores incluyen estados proinflamatorios como la esteatosis hepática¹.

El edema macular ocurre más frecuentemente en pacientes con albuminuria, sugiriendo una relación con la disfunción renal, alterando la presión oncótica y favoreciendo la fuga de plasma al espacio extracelular^{10,11}. Las comorbilidades como la anemia, la hipertensión y la nefropatía, tienen un aumento del riesgo de edema macular secundario a la hipoxia anémica e isquemia, que pueden aumentar la permeabilidad de los vasos retinianos¹¹. Por el mismo mecanismo de hipoxia, sumado al aumento de riesgo de hipertensión e hipercapnia, se ha asociado la apnea del sueño como un factor de riesgo que empeoraría el EMD⁴. El tabaquismo también se asocia a un aumento del riesgo dado el daño endotelial y el impacto en los otros factores antes mencionados^{11,12}.

La cirugía intraocular se comporta como factor de riesgo, por tanto la presencia o ausencia de EMD al momento del procedimiento es el principal determinante del resultado visual en pacientes diabéticos^{13,14}. Adicionalmente, con la cirugía, se puede presentar progresión tanto de la retinopatía como del edema macular.

La prevalencia de la RPD aumenta con la duración de la enfermedad (21.1% en <10 años vs. 76.3% en ≥20 años), los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1C) (18.0% cuando es ≤7.0% vs. 51.2% al ser >9.0%) y la presión arterial (30.8% versus 39.6% comparando presión arterial ≤140/90mmHg con >140/90mmHg); además, la prevalencia es mayor en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (77.3% versus 25.2%)⁸. Cada aumento de 10 mmHg en la presión arterial sistólica se asocia a un riesgo adicional del 10% de RPD temprana y 15% para RPD proliferativa o EMD^{1,15-17}.

Cuando se ajusta de acuerdo a los factores de riesgo, los pacientes con diabetes tipo 1 por más de 20 años tienen 2.7 veces más riesgo de tener retinopatía (RR 2.69 [96% IC 2.47–2.93]), 15 veces más riesgo de tener RPD proliferativa (RR 15.3 [11.3–20.8]), 5 veces más riesgo de tener EMD (RR 4.83 [3.71–6.30]), y 8.7 más retinopatía que amenaza la visión

(RR 8.69 [7.10–10.63]) comparado con los pacientes con diabetes tipo 2 por 10 años^{8,18,19}. Así mismo, los niveles elevados de colesterol sérico se asocian a una mayor prevalencia de EMD⁸. Los pacientes con RPD proliferativa tienen 2 veces más riesgo de presentar enfermedades cardiovasculares³.

Fisiopatología

La hiperglucemia es la causa del daño celular en los pacientes con diabetes mellitus. Las células endoteliales son altamente sensibles a la hiperglucemia debido a la pobre regulación de la glucosa intracelular, la cual altera las funciones celulares e inicia una cadena de reacciones metabólicas que generan el daño celular. Adicionalmente, se presenta flujo vascular anormal con aumento de permeabilidad, lo cual genera escape de líquido desde los capilares sanguíneos⁴.

En las etapas tempranas, la RPD se caracteriza por un cambio estructural a nivel de la microvasculatura retiniana (arteriolas, capilares y vénulas) debido a la pérdida de pericitos, los cuales, mediante la interacción con células endoteliales, se encargan de mantener la integridad de los vasos de la retina. Adicionalmente, el daño de la microvasculatura está dado por engrosamiento de la membrana basal capilar con consecuente deformación de los eritrocitos y aumento de la agregación plaquetaria⁴.

La hiperglucemia produce un incremento en los niveles de sorbitol y fructosa a través de la vía de los polioles, con pérdida secundaria de la integridad de la barrera hemato-retiniana y pérdida de pericitos^{4,20}. Así mismo, se incrementa el estrés oxidativo, lo cual genera inflamación de los tejidos vasculares con cambios en la matriz extracelular por medio de las metaloproteinasas⁴.

Desde el punto de vista molecular, múltiples factores están asociados al desarrollo del EMD secundario al daño de la vasculatura retiniana⁴. Las plaquetas se unen a las células endoteliales induciendo la expresión de las moléculas de adhesión P-selectina, E-selectina, molécula de adhesión de células vasculares y molécula de adhesión intercelular (VCAM-1 e ICAM-1, respectivamente)^{4,20}. La adhesión de leucocitos provoca la muerte de células endoteliales en los capilares, con obstrucción vascular y escape de líquido⁴. Así mismo, la angiotensina II y los productos de la glucosilación avanzada incrementan la permeabilidad vascular, generan estrés oxidativo y aumentan la respuesta inflamatoria por sobre-expresión de citoquinas, mediadores vasoactivos y VCAM-1^{4,20}.

Adicionalmente, factores angiogénicos, principalmente el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), producen un aumento en la permeabilidad vascular, con la apertura de las uniones de las células endoteliales e inducción de fenestraciones⁴. El VEGF está producido por varias células de la retina en respuesta a la hipoxia, por lo cual estimula la migración y proliferación de las células endoteliales (angiogénesis)²⁰. Existen diferentes isoformas de VEGF; a nivel ocular, el VEGF-A es el más importante en la patogénesis de angiogénesis e incremento de la permeabilidad vascular²⁰ (Figura 3).

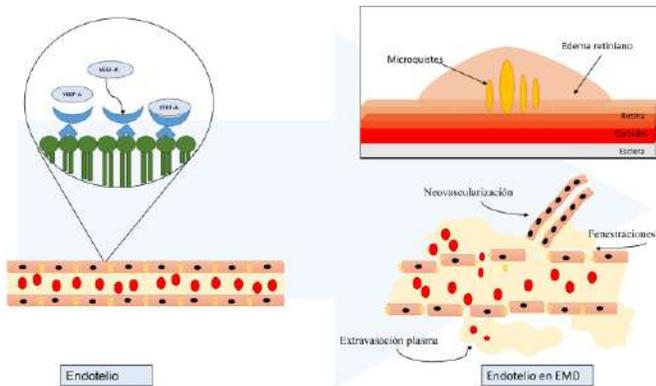


Figura 3. Mecanismos fisiopatológicos del VEGF-A sobre el endotelio coroidal

Diagnóstico

El edema macular puede presentarse en cualquier etapa de la RPD²¹. Clínicamente, se manifiesta con pérdida progresiva de la agudeza visual lejana y próxima en pacientes que tienen compromiso ocular microvascular^{2,21}.

La fundoscopia representa el método más costo-efectivo para diagnosticar la RPD y puede ser realizada por cualquier profesional de la salud con un entrenamiento básico. Los hallazgos semiológicos clasifican la patología en RPD proliferativa y no proliferativa, dado por la ausencia o presencia de neovasos anormales en la retina^{22,23}. La RPD no proliferativa se caracteriza por la presencia de infartos de la capa de fibras nerviosas de la retina (manchas blanco-aldonosas), hemorragias intraretinianas, exudados, y anomalías microvasculares que se presentan principalmente en el área macular^{2,22,23}. Se divide en leve, moderada y severa, dependiendo de la cantidad de hallazgos anormales en los cuatro cuadrantes de la retina^{22,23}. La pérdida visual está dada primordialmente por el desarrollo de edema macular²³. La RPD proliferativa se caracteriza por neovascularización, ya sea en el disco óptico o en la retina y que puede llevar a hemorragias pre-retinianas y hemorragias vítreas, la cual produce tracción de la retina con subsecuentes desprendimientos de misma^{22,23}.

Los estudios paraclínicos como la angiografía fluoresceínica (donde se evidencia el escape de medio de contraste a nivel macular) y la tomografía de coherencia óptica (OCT), corroboran el diagnóstico de EMD. La angiografía fluoresceínica evidencia el escape de líquido de los capilares retinianos demostrando la alteración de la barrera hemato-retiniana⁵. La OCT es un método diagnóstico no invasivo basado en la reflectividad óptica de la retina, que permite la visualización de estructuras de la retina y sus cambios patológicos *in vivo*, identificando los detalles morfológicos que previamente no se podían analizar sino a través de estudio histopatológico, como la evaluación del grosor retiniano y la presencia de edema²⁴⁻³⁰; así mismo, permite monitorear cuantitativamente la respuesta al tratamiento del EMD^{25,31}.

Tamizaje

La RPD puede progresar de manera irreversible, presentándose con pocos síntomas visuales; por esta razón, es

importante la realización de un examen oftalmológico completo temprano, con examen de fondo de ojo bajo dilatación pupilar de forma regular, para practicar las intervenciones correspondientes^{1,32}. Es recomendable que todas las personas con diabetes sean examinadas anualmente desde el momento de su diagnóstico y posteriormente cada 1 ó 2 años en quienes se encuentre evidencia mínima de retinopatía o ausencia de la misma^{33,34}. Consecuentemente, en aquellos pacientes en quienes se ha detectado algún grado avanzado de la misma, deben ser referidos prontamente a un oftalmólogo³⁴. Los pacientes de alto riesgo (duración de la enfermedad mayor a 10 años y en manejo con insulina) deben someterse a revisiones anuales por un optómetra u oftalmólogo experimentado^{1,17}. En las mujeres gestantes con diabetes no gestacional, se debe hacer el examen oftalmológico en el primer trimestre de la gestación^{1,32}. Es aquí cuando se hace realmente importante la intervención temprana de los médicos generales, familiares e internistas para la remisión oportuna de éstos pacientes. En el 2004, Sinclair *et al.*³⁵ realizaron un formato de diligenciamiento simple en el cual el médico puede plasmar información básica para el oftalmólogo, incluyendo el tiempo de evolución de la enfermedad, nivel de HbA1C y presencia de otras comorbilidades.

Una de las intervenciones en atención primaria de la salud más prometedoras en el tema, es la fotografía retiniana con lectura remota por expertos; de ésta manera se lograría proveer servicios de tamizaje en áreas en las cuales no existe la presencia constante de un oftalmólogo. Las fotografías de alta calidad son capaces de detectar la mayoría de los hallazgos significativos de RPD; además, tiene el potencial de mejorar la eficiencia y reducir los costos, dejando los exámenes más complejos para los pacientes con RPD avanzada establecida³⁴.

Tratamiento

El elemento más importante en el manejo de la RPD es la prevención y por ende, la modificación de los factores de riesgo sistémicos asociados³⁶. La reducción a largo plazo de complicaciones que amenazan la visión está asociada al control de la glucemia, de la HbA1C, de la presión arterial y de los niveles de lípidos³⁶. Un estricto control glucémico disminuye la tasa de progresión a retinopatía severa en aproximadamente 50%³⁷.

La aplicación de láser en el área macular ha sido el patrón de oro para el manejo del EMD por muchas décadas^{36,38,39}. Su aplicación focal (para el edema macular de tipo focal) reduce el riesgo de pérdida visual moderada en 50% a 3 años^{36,39}. Sin embargo, no hay una buena respuesta visual con este tratamiento para el edema difuso, por lo cual se han desarrollado otros tratamientos como la aplicación de inyecciones intravítreas de corticoesteroides (triamcinolona o dexametasona) o anti-angiogénicos (anti-VEGF), en combinación con láser y como monoterapia^{6,36,38,40}. La inyección intravítrea de corticoesteroides genera mejoría temporal de la agudeza visual, sin embargo puede aumentar la presión intraocular y causar cataratas⁶. Su aplicación está limitada a pacientes con antecedente de cirugía de catarata o vitrectomía con EMD refractario^{38,41}.

La inyección de anti-angiogénicos que inhiben el factor de crecimiento vascular endotelial (anti-VEGF) se ha convertido en una buena alternativa para el manejo del EMD⁶. El objetivo de la aplicación de anti-angiogénicos en la cavidad vítrea es mejorar y estabilizar el EMD y, por ende, mejorar la calidad de vida la cual se ve amenazada con la pérdida de visión y el glaucoma neovascular que causa dolor ocular de difícil manejo⁶. La aplicación se realiza de acuerdo a diferentes esquemas de manejo⁴². La combinación de ranibizumab más fotocoagulación láser duplica la posibilidad de ganancia de tres o más líneas de visión en comparación con láser como monoterapia (RR 2.11, 95% CI 1.67-2.67) y disminuye la posibilidad de pérdida de tres líneas o más de visión (RR 0.29, 95% CI 0.15-0.55)⁴².

Finalmente, el manejo quirúrgico del EMD consiste en la remoción del vítreo. La vitrectomía es benéfica cuando hay anomalías en la interfase vítreo-retiniana, como tracción del vítreo sobre la retina^{6,25}. La decisión de realizar este manejo está basada en los hallazgos en la OCT asociado a baja agudeza visual²⁵.

Referencias bibliográficas

- Ding J, Wong TY. Current epidemiology of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Curr Diab Rep*. 2012 Aug;12(4):346-54.
- Fraser CE, D'Amico DJ. Classification and clinical features of diabetic retinopathy. Uptodate. 2013. p. Topic 1783 Version 7.0.
- Targher G, Bertolini L, Zenari L, Lippi G, Pichiri I, Zoppini G, et al. Diabetic retinopathy is associated with an increased incidence of cardiovascular events in Type 2 diabetic patients. *Diabet Med*. 2008 Jan;25(1):45-50.
- Scholl S, Augustin A, Loewenstein A, Rizzo S, Kupperman B. General pathophysiology of macular edema. *Eur J Ophthalmol*. 2011 Jan;21 Suppl 6:S10-9.
- Schubert HD. 2012-2013 Basic and Clinical Science Course, Section 12: Retina and Vitreous. San Francisco, USA: *American Academy of Ophthalmology*; 2012.
- Zechmeister-Koss I, Huic M. Vascular endothelial growth factor inhibitors (anti-VEGF) in the management of diabetic macular oedema: a systematic review. *Br J Ophthalmol*. 2012 Feb;96(2):167-78.
- Lang GE. Diabetic macular edema. *Ophthalmologica*. 2012 Jan;227 Suppl(suppl 1):21-9.
- Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012 Mar;35(3):556-64.
- Simó R, Hernández C. Advances in the medical treatment of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2009 Aug;32(8):1556-62.
- Koo NK, Jin HC, Kim KS, Kim YC. Relationship between the morphology of diabetic macular edema and renal dysfunction in diabetes. *Korean J Ophthalmol*. 2013 Apr;27(2):98-102.
- Diep TM, Tsui I. Risk factors associated with diabetic macular edema. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013 Jun;100(3):298-305.
- Kramer CK, de Azevedo MJ, da Costa Rodrigues T, Canani LH, Esteves J. Smoking habit is associated with diabetic macular edema in Type 1 diabetes mellitus patients. *J Diabetes Complications*. 2008 Jan;22(6):430.
- Zur D, Fischer N, Tufail A, Monés J, Loewenstein A. Postsurgical cystoid macular edema. *Eur J Ophthalmol*. 2011 Jan;21 Suppl 6(Vol. 21 Suppl. 6-Steroids and Macular Edema):S62-8.
- Dowler JG, Hykin PG, Hamilton AM. Phacoemulsification versus extracapsular cataract extraction in patients with diabetes. *Ophthalmology*. 2000 Mar;107(3):457-62.
- Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Klein BEK. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXIII: the twenty-five-year incidence of macular edema in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology*. 2009 Mar;116(3):497-503.
- Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Klein BEK. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XXII the twenty-five-year progression of retinopathy in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology*. 2008 Nov;115(11):1859-68.
- Gallego PH, Craig ME, Hing S, Donaghue KC. Role of blood pressure in development of early retinopathy in adolescents with type 1 diabetes: prospective cohort study. *BMJ*. 2008 Jan;337:a918.
- Tapp RJ, Shaw JE, Harper CA, de Courten MP, Balkau B, McCarty DJ, et al. The prevalence of and factors associated with diabetic retinopathy in the Australian population. *Diabetes Care*. 2003 Jun;26(6):1731-7.
- Zhang X, Saaddine JB, Chou C-F, Cotch MF, Cheng YJ, Geiss LS, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in the United States, 2005-2008. *JAMA*. 2010 Aug;304(6):649-56.
- Ehrlich R, Harris A, Ciulla TA, Kheradiya N, Winston DM, Wirostko B. Diabetic macular oedema: physical, physiological and molecular factors contribute to this pathological process. *Acta Ophthalmol*. 2010 May;88(3):279-91.
- Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmol*. 1984 Apr;102(4):527-32.
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs—an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. *Ophthalmology*. 1991 May;98(5 Suppl):786-806.
- Aiello LM. Perspectives on diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2003 Jul;136(1):122-35.
- Virgili G, Menchini F, Murro V, Peluso E, Rosa F, Casazza G, et al. Optical coherence tomography (OCT) for detection of macular oedema in patients with diabetic retinopathy (Review) Optical coherence tomography (OCT) for detection of macular oedema in patients with diabetic retinopathy. 2011;(7).
- Schimmel AM, Fisher YL, Flynn HW. Optical coherence tomography in the diagnosis and management of diabetic macular edema: time-domain versus spectral-domain. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2011 Jul;42 Suppl:S41-55.
- Sayegh RG, Georgopoulos M, Geitzenauer W, Simader C, Kiss C, Schmidt-Erfurth U. High-resolution optical coherence tomography after surgery for vitreomacular traction: a 2-year follow-up. *Ophthalmology*. 2010 Oct;117(10):2010-7, 2017-2.
- Gallempore RP, Jumper JM, McCuen II BW, Jaffe GJ, Postel EA, Toth CA. Diagnosis of vitreoretinal adhesions in macular disease with optical coherence tomography. *Retina*. 2000;20:115-20.
- Chen T, Cense B, Pierce M. Spectral domain optical coherence tomography: ultra-high speed, ultra-high resolution ophthalmic imaging. *Arch Ophthalmol*. 2005;(123):1715-1720.
- Nassif N, Cense B, Park B, et al. In vivo high-resolution video-rate spectral-domain optical coherence tomography of the human retina and optic nerve. *Opt Express*. 2004;(12):367-376.
- Bottós JM, Elizalde J, Rodrigues EB, Maia M. Current concepts in vitreomacular traction syndrome. *Curr Opin Ophthalmol*. 2012;(23):195-201.
- Oishi A, Shimozone M, Mandai M, Hata M, Nishida A, Kurimoto Y. Recovery of photoreceptor outer segments after anti-VEGF therapy for age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2012 May;
- Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet*. 2010 Jul;376(9735):124-36.
- OPS. Guías ALAD de diagnóstico, control y tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2. *Asoc Latinoam Diabetes*. 2006;1-80.
- Of S, Care diabetes M. Standards of Medical Care in Diabetes 2016. *Am Diabetes Association*. 2016;39(January).
- Sinclair SH, Delvecchio C. The internist's role in managing diabetic retinopathy: screening for early detection. *Cleve Clin J Med*. 2004;71(2):151-9.
- Giuliari GP. Diabetic retinopathy: current and new treatment options. *Curr Diabetes Rev*. 2012 Jan;8(1):32-41.
- The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med*. 1993 Sep;329(14):977-86.

Conclusiones

El EMD puede presentarse en cualquier etapa de la enfermedad^{4,5}. En ocasiones, progresa produciendo pocos síntomas visuales y sólo se detecta hasta que el daño se ha establecido de manera irreversible⁶; es por esto que el elemento más importante en el manejo de la retinopatía diabética es la prevención, mediante la concientización de los pacientes sobre la necesidad de la realización de un examen oftalmológico completo temprano y periódico, así como la modificación de los factores de riesgo sistémicos asociados³⁶ en la cual el médico general, familiar e internista juegan un papel fundamental.

38. Thomas BJ, Shienbaum G, Boyer DS, Flynn HW. Evolving strategies in the management of diabetic macular edema: clinical trials and current management. *Can J Ophthalmol*. 2013 Feb;48(1):22–30.
39. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol*. 1985 Dec;103(12):1796–806.
40. Wang H, Sun X, Liu K, Xu X. Intravitreal ranibizumab (lucentis) for the treatment of diabetic macular edema: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical control trials. *Curr Eye Res*. 2012 Aug;37(8):661–70.
41. Comyn O, Lightman SL, Hykin PG. Corticosteroid intravitreal implants vs. ranibizumab for the treatment of vitreoretinal disease. *Curr Opin Ophthalmol*. 2013 May;24(3):248–54.
42. Virgili G, Parravano M, Menchini F, Brunetti M. Antiangiogenic therapy with anti-vascular endothelial growth factor modalities for diabetic macular oedema. *Cochrane database Syst Rev*. 2012 Jan;12(4):CD007419.

Absceso esplénico postraumático manifestado como síndrome pleuropulmonar

De la Cruz-Temores Salvador, Islas-Rodríguez Juan Paulo, Leonher-Ruezga Karla Lisseth,
Michel-Mercado Iván Emmanuel y Gallegos-Sierra Cuauhtly.

Autor para correspondencia

Leonher-Ruezga Karla Lisseth, Servicio de Cirugía General, Hospital Regional Dr. Valentín Gómez Farías,
Zapopan Jalisco, MEX.

Contacto al correo electrónico: scrutzt2014@gmail.com.

Palabras clave: absceso abdominal, bazo, derrame pleural, enfermedades esplénicas, trauma esplénico.

Keywords: abdominal abscess, abscess, pleural effusion, spleen, splenic trauma, splenic abscess.



Absceso esplénico postraumático manifestado como síndrome pleuropulmonar

De la Cruz-Temores S, Islas-Rodríguez JP, Leonher-Ruezga KL, Michel-Mercado IE, Gallegos-Sierra C.

Resumen

El absceso esplénico comprende una o más colecciones focales inducidas por bacterias u hongos en el bazo, asociado a inmunocompromiso, traumatismo y otras infecciones. Presentamos el caso de paciente masculino de 49 años, diabético controlado, con antecedente diagnóstico de traumatismo y neumonía sin respuesta a tratamiento, con fiebre, tos, disnea y derrame pleural. La tomografía de abdomen con esplenomegalia e imágenes hipodensas en hilio y cara diafragmática del bazo. Los traumas esplénicos generan hematomas y zonas de micro infartos las cuales pueden infectarse manifestándose como absceso en promedio de 2 a 4 semanas posteriores al trauma. La triada de absceso esplénico comprende fiebre, dolor en hipocondrio izquierdo y leucocitosis, sin embargo, se puede manifestar con otros síntomas como derrame pleural. El absceso esplénico es raro, su manejo generalmente requiere de intervención, la esplenectomía es el tratamiento de elección. Actualmente se pueden considerar para su manejo el drenaje percutáneo y el abordaje laparoscópico.

Palabras clave: absceso abdominal, bazo, derrame pleural, enfermedades esplénicas, trauma esplénico

Post-traumatic splenic abscess manifested as pleuropulmonary syndrome

Abstract

Splenic abscesses (SA) are composed of one or more infectious foci, commonly involving bacteria and fungi; with a major predisposition in immunocompromised patients, recent trauma and other infections. We present a male diabetic patient, who is 49 years old, presents with a diagnostic background of trauma and pneumonia. The patient is unresponsive to treatment and manifests with fever, cough, dyspnea and pleural effusion. An abdominal CT shows splenomegaly, hypodensity in the ileum and inferior pole. Trauma to the spleen is associated with hematomas with microinfarction, which could lead to infection or bacteremia. Therefore, in about 2-4 weeks' post trauma, an abscess could appear. The classical triad of an SA includes: fever, left hypochondrial pain and leukocytosis; furthermore, it could also present with pleural effusion. Management of an SA requires a surgical intervention; with splenectomy as the treatment of choice. Percutaneous drainage and laparoscopy should also be considered.

Key words: abdominal abscess, pleural effusion, spleen, splenic trauma, splenic abscess.

Servicio de Cirugía General, Hospital Regional Dr. Valentín Gómez Farías, Zapopan Jalisco

Autor para correspondencia

Leonher-Ruezga Karla Lisseth, Servicio de Cirugía General, Hospital Regional Dr. Valentín Gómez Farías, Zapopan Jalisco, MEX.

Contacto al correo electrónico: scrutz2014@gmail.com.

Introducción

El absceso esplénico (AE) comprende una o más colecciones focales inducidas por bacterias incluidas mycobacterias y hongos. El AE es raro, existen cerca de 600 casos reportados en la literatura internacional.^{1,2} La incidencia de AE ha incrementado debido al aumento de pacientes inmunocomprometidos, con una incidencia reportada en autopsias de 0.2 a 0.7%.^{3,4}

La patogenia del AE incluye las siguientes:

a. Introducción de bacterias en el torrente sanguíneo, uso de drogas intravenosas y endocarditis, patología a la que se asocia principalmente.

b. Trauma esplénico que genera hematomas y áreas de isquemia, proporciona un medio adecuado para el crecimiento de bacterias, además del trauma microscópico descrito en las hemoglobinopatías.

c. Sitios de infección adyacentes como abscesos sub frénicos, infección en segmentos intestinales contiguos y pancreatitis infectada

d. Inmunosupresión: Infección por VIH, diabetes mellitus, pacientes trasplantados, con neoplasias y en quimioterapia.²⁻⁶

Otras causas menos comunes son los focos urinarios, gástricos, síndrome de Felty, amiloidosis, linfoma no Hodgkin, quimioterapia y extracciones dentales. La presentación más común es el absceso único en un 61%.^{1,5-7}

Los microorganismos frecuentemente aislados en este tipo de patología son *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Salmonella* y *Escherichia coli*. Sin embargo, con el creciente número de pacientes inmunocomprometidos se agregaron patógenos como: *Cándida*, *aspergillus*, *mucormycosis* y *mycobacterium*. En pacientes con VIH también se ha reportado *leishmania* y *Pneumocystis jirovecii* en menor cantidad.^{8,9}

La presentación clínica comprende la tríada de fiebre en 92%, dolor en el cuadrante superior izquierdo en 83% de los casos con irradiación al pecho o a la espalda y leucocitosis en 50% de los casos.³ Otros síntomas que se pueden presentar son náuseas, vómitos, pérdida de peso, disminución de ruidos respiratorios en el lado izquierdo, derrame pleural, soplo sistólico y esplenomegalia.¹¹

Presentación de caso clínico

Paciente masculino de 49 años, obeso, diabético de 6 meses de diagnóstico, controlado, con antecedente de caída de su propia altura 3 meses previos a su ingreso, diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad hace 2 meses con antibioticoterapia empírica por tres semanas y pobre respuesta a tratamiento, cursa con cuadro febril ≥ 39 °C, escalofríos, diaforesis, acompañado de astenia, adinamia, hiporexia, disnea, estertores en pulmón izquierdo, disminución del murmullo vesicular en la base pulmonar izquierda y tos con expectoración hialina de dos semanas de evolución. Los laboratorios a su ingreso con hemoglobina de 11.5 mg/dl, leucocitos 10.9 ml/ μ L, plaquetas 160 mil/ μ L, neutrófilos 65.4%, hemoglobina glucosilada A1C 6%; Hemocultivo periférico con reporte de *S. haemolyticus* sensible a Linezolid y Tigeciclina ajustando antibiótico. El paciente continuó con cuadros de fiebre, crépitos izquierdos y radiográficamente muestra infiltrado basal y derrame pleural

izquierdos a su séptimo día de estancia hospitalaria. (Imagen 1), continúa con manejo antibiótico hasta los 14 días de estancia con remisión de la fiebre y mejoría de los signos y síntomas respiratorios, sin embargo, se agrega malestar a nivel de hipocondrio del lado izquierdo y al no mostrar mejoría se realiza tomografía de abdomen en la cual se reporta bazo con dimensiones de 19 x 9 cm con imagen hipodensa en hilio y en cara diafragmática del bazo (Imagen 2), sospechándose de absceso esplénico. El ecocardiograma transtorácico no presenta lesiones vegetantes. Se realiza laparotomía exploradora a los 18 días de estancia hospitalaria, con los siguientes hallazgos: esplenomegalia con presencia de área friable en polo inferior hacia la cara diafragmática del bazo con salida de 150 ml de material purulento, a nivel de hilio esplénico y manipulación con salida de líquido purulento de 100 ml realizando esplenectomía (Imagen 3). Reporte histopatológico de pieza anatómica reporta infiltrado inflamatorio secundario a absceso esplénico, con cuadro de sepsis posterior a cirugía que se resuelve con manejo antibiótico.

Discusión

El AE por lo general ocurre posterior a un trauma esplénico. Los pacientes generalmente cursan con cuadros de fiebre, dolor en hipocondrio izquierdo y leucocitosis, ésta última no se manifestó en el paciente considerando una presentación atípica.¹³ Sin embargo se manifestó signos y síntomas asociados al AE como derrame pleural y estertores pulmonares izquierdos. La radiografía de tórax no puede dar un diagnóstico definitivo, pero se observan cambios en un 30-80% de los casos como derrame pleural izquierdo, engrosamiento de la pleura izquierda y elevación del hemidiafragma; en la radiografía de abdomen se pueden observar datos inespecíficos en un 25 a 69% tales como: sombras de gas extraluminales y niveles de aire no gástrico en el cuadrante superior izquierdo.^{1,2,13}

Los traumas esplénicos generan hematomas, con tejido contuso o pequeñas zonas de micro infartos los cuales pueden infectarse manifestándose como absceso de 2 a 4 semanas posteriores al trauma en promedio.^{3,8,12,13} En el presente caso clínico, el trauma es el principal antecedente aunado a la diabetes mellitus, las manifestaciones a nivel pulmonar izquierdo que fueron persistentes y el dolor abdominal constituyeron los datos que llevaron al diagnóstico.

El ultrasonido tiene sensibilidad reportada de 75% a 90% para detectar AE; es considerado el estudio inicial en el abordaje ya que puede mostrar datos de esplenomegalia o las

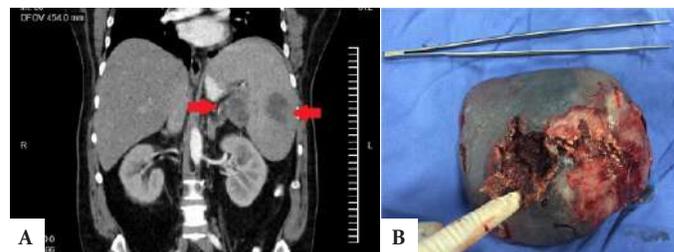


Figura 1. A) Tomografía de abdomen que muestra esplenomegalia e imagen hipodensa en hilio y en cara diafragmática del bazo (flechas). B) Pieza quirúrgica producto de esplenectomía donde se señala el sitio de localización del absceso de la cara diafragmática.

coleciones. La tomografía computarizada tiene sensibilidad de 96%, especificidad del 90 a 95%, lo que lo constituye como el método diagnóstico de elección.^{8,13} De manera característica las lesiones múltiples menores de 1 cm de diámetro, hipointensas y con halo de realce sugieren compromiso por cándida o tuberculosis. El diagnóstico diferencial del absceso esplénico en las imágenes de tomografía y ecografía, son: infarto esplénico, hematoma, neoplasia, quistes complicados, abscesos subfrénicos y el empiema pleural.^{3,8,13} La resonancia magnética (RM) es un estudio poco usado para el diagnóstico pero es de gran utilidad debido a que esta ha mostrado alta sensibilidad para detección de abscesos intrabdominales.^{3,8}

La esplenectomía sigue siendo el estándar de oro en el tratamiento, actualmente se considera el abordaje laparoscópico, con índices de morbilidad de 11-28% y mortalidad de 6-14%⁸, los antibióticos juegan un rol importante en el tratamiento de la endocarditis y sepsis agregadas. Se debe iniciar tratamiento empírico en espera de la identificación del patógeno causante y generalmente se incluyen antibióticos que tengan actividad contra Staphylococos, Streptococos y anaerobios Gram negativos, terapias con mayor respuesta son la vancomicina u oxacilina más un aminoglucósido, otras opciones son cefalosporinas de 3ª o 4ª generación, fluoroquinolonas o carbapenémicos.^{2,8,13}

Los AE por *Mycobacteria*, *Pneumocystis jiroveci* o infecciones fúngicas se ha reportado tratamiento exitoso con antibióticos o antifúngicos sin embargo es difícil establecer la etiología del AE sin realizar algún procedimiento invasivo; dado que la presentación clínica generalmente se asocia con sepsis, se requiere algún tipo de intervención sobre el origen del cuadro

infeccioso. Actualmente se han documentado nuevas alternativas de manejo como el drenaje percutáneo guiado por imagen ya sea por ultrasonido o tomografía en pacientes críticos con alto riesgo si se someten a anestesia general, siempre y cuando el absceso sea único, periférico y menor de 3-4 cm, sin embargo se reporta una recidiva de hasta el 30% de los casos; la esplenectomía laparoscópica resulta una opción en abscesos bien delimitados que no involucren el hilio esplénico, en caso contrario se sugiere la esplenectomía convencional para evitar el desarrollo de peritonitis séptica.¹⁰ Las complicaciones de los AE son empiema, ruptura dentro del peritoneo, fistulas al tracto gastrointestinal, fistulas al espacio pleural o pulmón. Puede presentarse como una emergencia abdominal con neumoperitoneo secundario a la producción de gas por gérmenes con una mortalidad reportada del 47 % a 100 % sin tratamiento y 0 % a 14 % con tratamiento.^{8,10,11,15}

Conclusiones

El AE es raro, se relaciona con traumatismo y diseminación de agentes infecciosos de sitios contiguos o distantes. Es importante recordar que esta patología se puede manifestar con síntomas pleuropulmonares como derrame pleural y elevación del diafragma, además resaltar que el manejo del AE requiere algún tipo de intervención. La esplenectomía sigue siendo la técnica de elección para el manejo de esta patología, con el cultivo del contenido del absceso, aunque en ocasiones no se reportan crecimientos bacterianos o fúngicos. La tomografía sigue siendo el estudio de gabinete con mayor sensibilidad y especificidad para confirmar el diagnóstico.

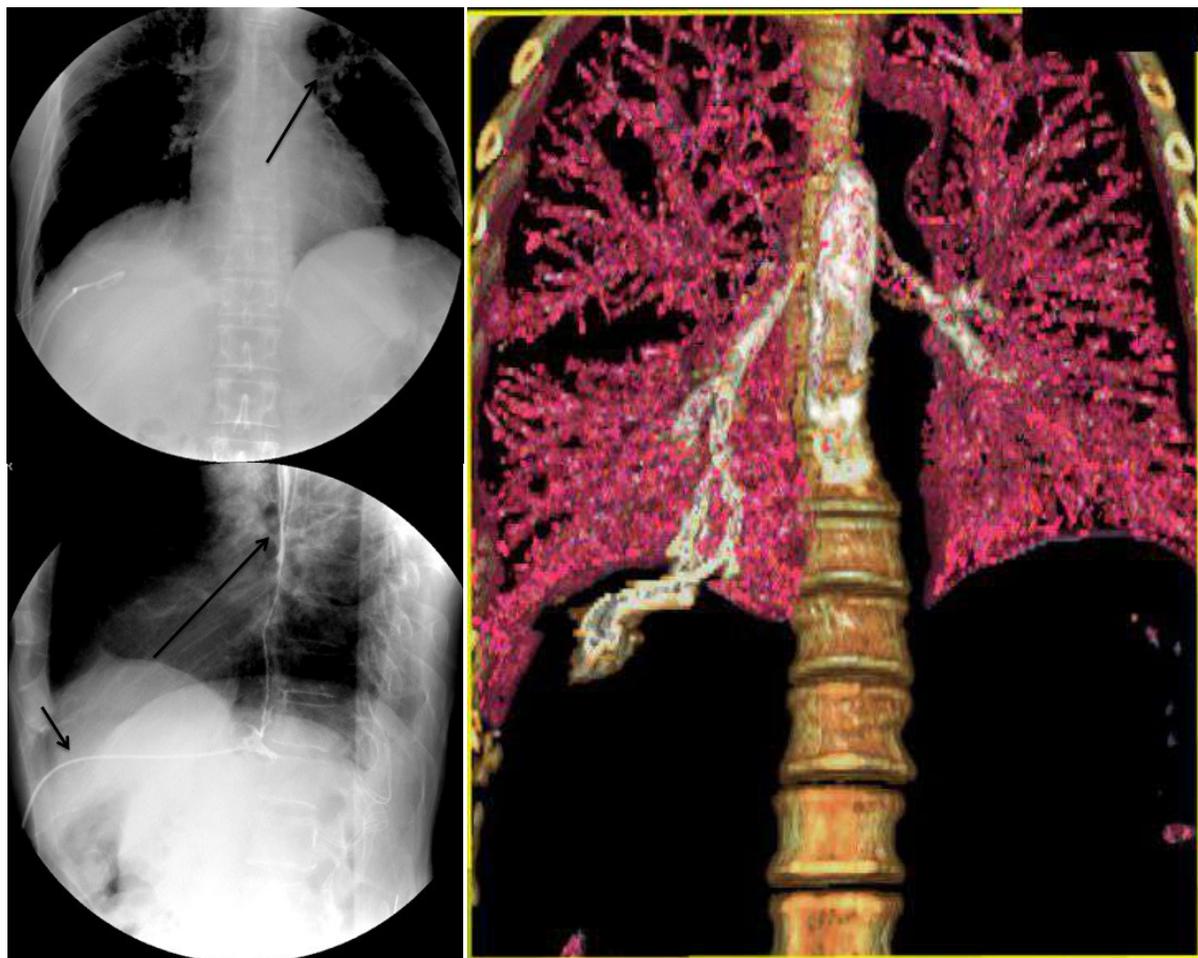
Referencias bibliográficas

1. Constantin F, Giagkos L, et al. Abscesses of the spleen: Report of three cases. *World J Gastroenterol*, 2008; 14(19): 3088-3091.
2. Morejón GM, Medero T O, et al. Absceso esplénico. Revisión del tema. *Rev Cub de Med*, 2014;53(1): 91-96.
3. Peña R, Mendez M, et al. Pneumoperitoneum due to splenic abscess: A diagnostic challenge. *Case Report. Cir y Cir*, 2015; 83(5):433-437
4. Shetty M, Deme S et al. Experience with Splenic Abscess from Southern India. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(10):22-25.
5. Muñoz JD, Vidal VM, et al. Manejo laparoscópico de un absceso esplénico subsecuente a linfoma no Hodgkin. *Cir endosc*, 2012;13(4).
6. Susuki K, Akai T, et al. Case report of a splenic abscess due to colon cancer, *Gan To Kagaku Ryoho*. 2015;42(12):2227-9
7. Ismail E, El Barni R, et al. Splenic abscess in cancer chemotherapy. *BMC Res Notes*. 2015;11(8):665
8. Lawrence C. Madof. Mendell, et al. Splenic Abscess. *Principals and Practice of infectious Diseases*. Update edition 79, 979-981.
9. Fernandez de O, Rodriguez A, et al. Hipercalcemia sintomática como forma de presentación de un caso de tuberculosis esplénica aislada. *Med. Clin. Barc*. 2012; 130(10): 443-445.
10. Barron R, Chavez G, et al. Splenic rupture secondary to abscess: Rare cause of pneumoperitoneum. *Case report, Cir y Cir*
11. Ponsky J, Adheesh S, et al. Management of splenic abscess. Shackelfors sugery of the alimentary tract, 7 ed. 2013;137,1655-1658.
12. Krokos, N., Michailidou, E., Karakatsanis, A. et al. Accessory Spleen in Splenic Trauma and Reactive Thrombocytosis *Hellenic J Surg*. 2011;83:148
13. Nagarsheth K, Splenic Abscess, *Encyclopedia of Trauma Care*, Springer, 2015; 1517-19
14. Fernández O, Rojas R, et al. Absceso esplénico: una causa rara de shock séptico. *Med Intensiva*, 2000;24(1):33-36.
15. Pombo, F., Suarez, I., et al. CT-guided percutaneous treatment of solitary pyogenic splenic abscesses, *Eur. Radiol*. 1991;1(1): 70.
16. Correa JC, Morales CH, et al. Absceso esplénico: ¿drenaje percutáneo o esplenectomía?, *Rev Colomb Cir*. 2016;31:50-56.



Fístula biliobronquial en paciente con cirrosis hepática

Evaristo-Méndez Gerardo, Andrade-Arróniz Luis Eduardo



Descripción de la imagen

Un hombre de 54 años de edad con cirrosis hepática acudió al departamento de urgencias por dolor abdominal, fiebre, dificultad para respirar y tos con esputo de color verde (bilioptisis). En la tomografía computarizada se apreció en el lóbulo derecho del hígado una lesión con características de absceso y un derrame pleural derecho. Se realizó drenaje percutáneo del absceso y se colocó una sonda de toracostomía para drenaje pleural. El estudio citoquímico del líquido pleural reveló una concentración de bilirrubinas de 3.60 mg/dl. El estudio fluoroscópico mostró paso del medio de contraste por el catéter hepático hacia el bronquio basal derecho con extensión traqueal y hacia el árbol bronquial izquierdo. La tomografía

helicoidal con reconstrucción en 3D comprobó la presencia de una fístula biliobronquial (el parénquima pulmonar se manipuló agregando el color rosa para definir el trayecto fistuloso). Los drenajes abdominal y torácico se retiraron a los 55 días de su colocación. Una broncoscopia realizada 2 meses después demostró resolución de la fístula. Actualmente el manejo conservador mediante aspiración y drenaje percutáneo y/o endoscópico es el tratamiento de elección en las fístulas biliobronquiales¹.

Referencias bibliográficas:

1. Liao GQ, Wang H, Zhu GY, *et al.* Management of acquired bronchobiliary fistula: A systematic literature review of 68 cases published in 30 years. *World J Gastroenterol.* 2011;17:3842-3849.

Departamento de Cirugía General, Hospital Regional «Dr. Valentín Gómez Farías», Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado. Zapopan, Jalisco. México.

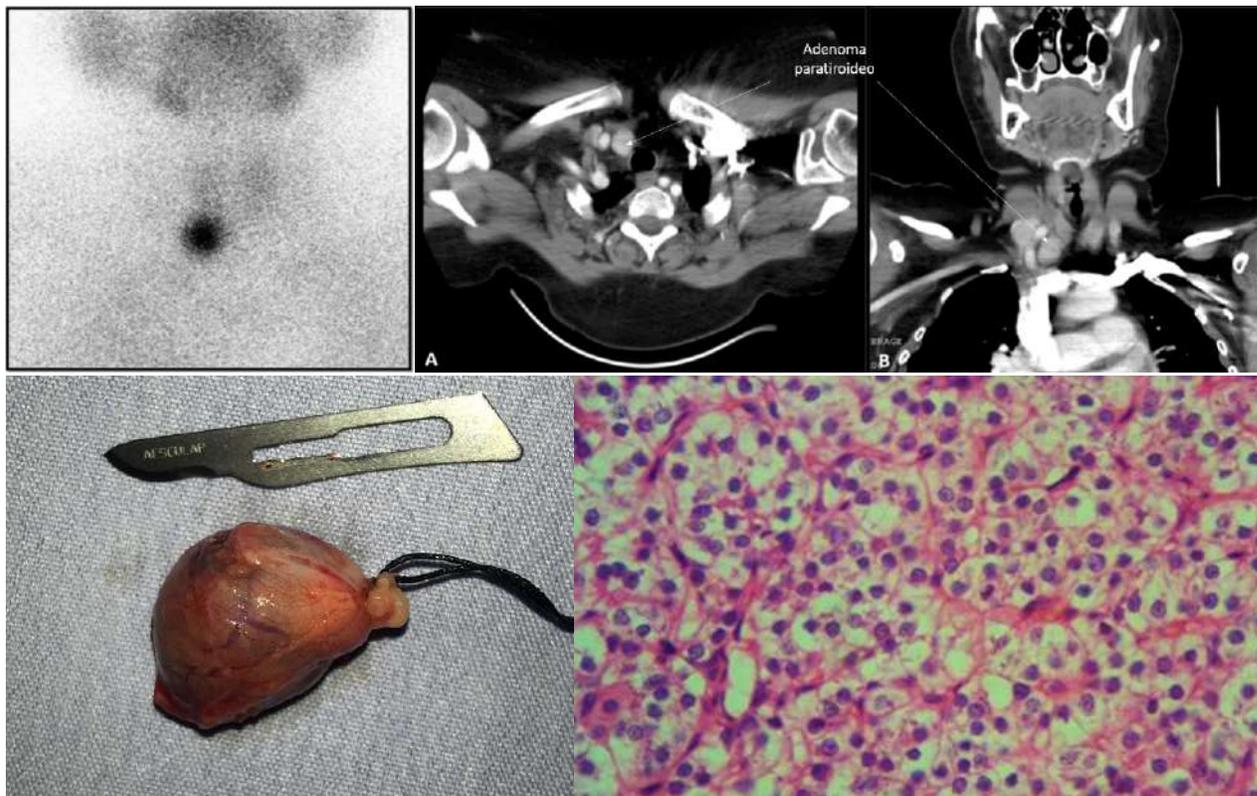
Autor para correspondencia

Gerardo Evaristo-Méndez. Departamento de Cirugía General, Hospital Regional «Dr. Valentín Gómez Farías» Av. Soledad Orozco 203, Col. El Capullo. C.P. 45150. Zapopan, Jalisco. México. Tel.: + (33) 3836 0650, extensión 146. Contacto al correo electrónico: gevaristo5@yahoo.com.mx



Adenoma paratiroideo

Arellano-Aguilar Gregorio^a, Galvez-Valdovinos Ramiro^b, González-Arrona Tomás^c, Aguirre-Trigueros José^d, Flores-Hernández Pedro Sixto^e, Pliego-Romero Blanca Janeth^a



Descripción de la imagen

Actualmente, el escrutinio de medición de calcio sérico ha permitido detectar con mayor frecuencia al Hiperparatiroidismo primario¹ (HPP), que ocupa el tercer lugar en frecuencia de las enfermedades endocrinas, siguiendo a Diabetes mellitus y a enfermedades tiroideas. Se caracteriza por exceso en la secreción de hormona paratiroidea, la cual condiciona hipercalcemia e hipofosfatemia. En los Estados Unidos se estiman 100,000 nuevos casos por año con relación de género 2.5:1 a favor del femenino; en 90 % de los pacientes el HPP se origina en un único adenoma². Afecta al 1% de la población adulta, aumentando su incidencia a 2% después de los 55 años; su prevalencia es de 3 casos/1000 en el adulto, elevándose en la postmenopausia a 21 casos/1000.

Femenino de 55 años con antecedente de hipertensión arterial de 5 años manejada con IECA, relata con 1 año de evolución, fatiga generalizada dificultad en la concentración y estreñimiento crónico; con sospecha de

hipotiroidismo, los paraclínicos mostraron: perfil tiroideo normal; Ca sérico 11.3 mg/dL; Fósforo 2.4 mg/dL, Albúmina 3.7 g/dL; Globulinas 2.4 g/dL. Calcio corregido por albúmina 11.8 mg/dL, Paratohormona de 392.3 pg/mL; Calcio en orina de 24 horas 555 mg. Con diagnóstico de HPP se practica gammagrama paratiroideo con sestamibi³, localizando adenoma paratiroideo, corroborado mediante TAC de cuello. Se realizó paratiroidectomía sin complicaciones transoperatorias; a las 24 los resultados de laboratorio mostraron: Ca sérico 9.4 mg/dL, Fósforo sérico 3.7 mg/dL y PTH: 54.1 pg/mL.

Referencias bibliográficas:

1. Silverberg SJ, Clarke BL, Peacock M, Bandeira F, Boutroy S, Cusano NE, *et al.* Current issues in the presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:3580-3585.
2. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, *et al.* Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:3561-3568.
3. Wong KK, Fig LM, Gross MD, Dwamena BA. Parathyroid adenoma localization with 99mTc-sestamibi SPECT/CT: a meta-analysis. *Nucl Med Commun.* 2015;36: 363-375.

a. División de Medicina del Hospital Ángeles León.
b. División de Cirugía del Hospital Ángeles León.
c. Departamento de Imagenología del Hospital Ángeles León.
d. Departamento de Anatomopatología del Hospital Ángeles León.
e. Departamento de Medicina Nuclear del Hospital Ángeles León

Autor para correspondencia
Gregorio Arellano Aguilar. Médico Internista. División de Medicina del Hospital Ángeles León.
Contacto al correo electrónico: gregareag@gmail.com

José Luis López Galván

Nace el año de 1985, en Guadalajara, Jalisco, México. Licenciado en Diseño para la Comunicación Gráfica en la Universidad de Guadalajara y titulado por excelencia académica en el 2008. En sus inicios trabajó como ilustrador para empresas publicitarias. En el 2009 concluye un Cursó de pintura al óleo en el Instituto Cultural Cabañas con el maestro



Nino Magaña y en 2015 el taller de grabado del Museo del Periodismo y las Artes Gráficas. Con la maestra Margarita Vega.

Ganador del “Salón de octubre 2011”. Seleccionado en el programa de estímulos a la creación y al desarrollo artístico del estado de Jalisco de CONACULTA y Secretaría de Cultura, En dos ocasiones; las emisiones XVI y XVLLL. Con menciones especiales, honoríficas o selecciones en diferentes bienales nacionales. Como en la XVI Bienal de Pintura Rufino Tamayo”. “II Bienal internacional de grabado y estampa José Guadalupe posada”. “Premio de pintura Jorge Martínez”, “bienal de pintura José Atanasio Monroy”, “Salón de octubre” y Muestra Arte Grupo Reforma. Sus obras se encuentran en colecciones de México, estados unidos, Canadá, España, Italia, y Dinamarca.

Al principio de manera empírica, va buscando los medios visuales para comunicar diferentes conceptos como la muerte, los miedos o la hipocresía; con un énfasis en la anatomía, sin limitaciones de forma, color o composición, haciendo uso de personajes animales, humanos y objetos para lograrlo. El objetivo principal de su obra es la creación de un collage que al integrarse represente un retrato de un mundo creíble, no del aspecto de las cosas, sino de su esencia, en ocasiones sin las envolturas que lo hacen más digerible.

Gato por liebre
Óleo sobre tela
120x80 cm.



Cabeza de gato
Óleo sobre tela
90x80 cm.



Cabeza de bruja
Óleo sobre tela
80x100 cm.



Pequeño médico
Óleo sobre tela
50x50 cm.



Sin título
Óleo sobre tela

