



*En el mar de tus pensamientos*  
Enrique Monraz  
Óleo sobre tela  
120x150 cm  
2013

# Revista Médica MD

ISSN 2007-2953

## Artículo original

Lesión de nervio ciático asociado a artroplastia total de cadera con abordaje lateral directo

## Artículo de revisión

El daño renal agudo. Factores de riesgo y puntajes de predicción.  
Nuevas terapias antirretrovirales en la infección por VIH.  
Rol de FGF23 en la enfermedad renal crónica.

## Directorio editorial

### Dirección General

Alvaro López Íñiguez

### Editor en Jefe

Javier Soto Vargas

### Editores por sección

Edición literaria

Norma Gisel De León Peguero

Roberto Miranda de la Torre

Estefanía Vázquez Méndez

Liliana Martínez Vázquez

Luis Daniel Salgado Lozada

Trabajos Originales

Rafael Antonio Cansino Vega

Godhy Elí Hernández González

Rubén Daniel Esqueda Godoy

Jorge Jiménez Bernardino

Medicina Interna

Sarai Delgado Pelayo

Martín Alejandro Gallegos Ríos

Luis Miguel Morfín Plascencia

Jorge Casal Sánchez

Cirugía

Víctor Hugo Sainz Escárrega

Emmanuel Mercado Núñez

Pediatría

Blanca Fabiola Fajardo Fregoso

Francisco Jaffet Ramírez Ramírez

Claudia Gómez Elías

Ginecología y Obstetricia

Rosa María Hernández Vega

Gonzalo Axtli Medina

Casos Clínicos

Sulei Bautista González

Diego Antonio Preciado Estrella

Damían Arellano Contreras

Traducción Literaria

Enrique Daniel Gallo Sandoval

Estefanía Vázquez Méndez

### Comité de diseño

Blanca Fabiola Fajardo Fregoso

Adriana Valle Rodríguez

Carlos Miguel González Valencia

Alberto Álvarez Gutiérrez

Jesús Rodríguez Salcido

Erik Zamudio López

## Respaldo académico institucional

### OPD Hospitales Civiles de Guadalajara

#### Director General

Dr. Héctor Raúl Pérez Gómez

#### Director Hospital Civil de Guadalajara HCFEA

Dr. Benjamín Becerra Rodríguez

#### Director Hospital Civil de Guadalajara HCJIM

Dr. Francisco Martín Preciado Figueroa

#### Subdirector General de Enseñanza e Investigación

M.S.P. Víctor Manuel Ramírez Anguiano

#### Subdirector de Enseñanza e Investigación del HCFEA

Dr. Claudia Margarita Ascencio Tene

#### Subdirector de Enseñanza e Investigación del HCJIM

Dr. José Víctor Orozco Monroy

### Centro Universitario de Ciencias de la Salud

#### Rector

Dr. Jaime Andrade Villanueva

#### Secretario Académico

Mtro. Rogelio Zambrano Guzmán

#### Secretario Administrativo

Mtra. Saralyn López y Taylor

#### Coordinador de la Carrera de Medicina

Dr. Eduardo Gómez Sánchez

REVISTA MEDICA MD, Año 5, Número 3, febrero - abril 2014, es una publicación trimestral editada por Roberto Miranda De La Torre, Sierra Grande 1562 Col. Independencia, Guadalajara, Jalisco C.P. 44340. [www.revistamedicamd.com](http://www.revistamedicamd.com), [md.revistamedica@gmail.com](mailto:md.revistamedica@gmail.com). Editor responsable: Javier Soto Vargas. Reservas de Derecho al Uso Exclusivo No. 04-2013-09114361800-203. ISSN: 2007-2953. Licitud de Título y Licitud de Contenido: en Trámite. Responsable de la última actualización de este número Comité Editorial de la Revista Médica MD Sierra Grande 1562 Col. Independencia, Guadalajara, Jalisco C.P. 44340. Fecha de última modificación 30 de abril de 2014.

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

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

<b>Editorial</b>	<b>Páginas</b>	<b>Reporte de caso</b>	<b>Páginas</b>
<b>Mensaje del Comité Editorial</b>	<b>127</b>	<b>Paraparesia flácida como resultado de esclerosis múltiple, mielopatía cervical y polineuropatía diabética</b>	<b>155</b>
<b>Editorial</b> Ariel Eduardo Campos Loza	<b>128</b>	Adriana Paola Ascencio Aquino, Luis Oswaldo Gutiérrez Barajas, Cinthia Elizabeth López Ramírez, Matías Márquez Balderrama.	
<b>Artículos originales</b>		<b>Cistadenoma mucinoso del apéndice: Reporte de caso</b>	<b>160</b>
<b>Lesión de nervio ciático asociado a artroplastia total de cadera con abordaje lateral directo</b>	<b>129</b>	César Aragón Quintana, Ricardo Fierro Murga y Andrés Rodríguez Zamacona.	
Marco Antonio Altamirano-Cruz, Isaac Edmundo Cervantes-Orozco y Gilberto Eduardo Meza-Reyes		<b>Cordoma: Reporte de caso y revisión de la literatura</b>	<b>164</b>
<b>Artículo de revisión</b>		Laura Nayeli Venegas Godínez, Edith Eunice García Álvarez, Andrés de Jesús Morán Mendoza, Gerónimo Tavares Macías y Benito Sánchez Llamas.	
<b>El daño renal agudo. Factores de riesgo y puntajes de predicción</b>	<b>134</b>	<b>Ruptura espontánea de quiste esplénico gigante con elevación de CA 19.9. Reporte de caso</b>	<b>168</b>
Jonathan Samuel Chávez-Iñiguez y Guillermo García-García.		Diego Luis Carrillo Pérez, Elia Ixel Apodaca Chávez, Aldo Rodrigo Jiménez Vega, Juan Carlos Córdova Ramón, Juan Cosme Labarthe.	
<b>Nuevas terapias antirretrovirales en la infección por VIH</b>	<b>143</b>	<b>Varicela complicada con síndrome de piel escaldada estafilocócica. Presentación de 2 casos</b>	<b>171</b>
Luz Alicia González-Hernández, Mara Anais Llamas-Covarrubias, Edith Alejandra González-Vázquez, Ariel Eduardo Campos-Loza, Jorge Ivan Arce-Rosas, Emmanuel Mercado-Nuñez, Raul Soria-Rodríguez, José Alain García-Castro y Jaime Federico Andrade-Villanueva.		Daniel González-Gaytán y Gloria María Rosales-Solís.	
<b>Rol de FGF23 en la enfermedad renal crónica</b>	<b>150</b>	<b>Imagen clínica</b>	
Daniel Valencia-Paredes y Nancy Paola Arias-González.		<b>Litiasis vesical en "palomita de maíz"</b>	<b>176</b>
		Manuel Alejandro Aguirre Muñoz, Isabel Montserrat Alvarado Padilla, Diego Palafox Schmid y Ernesto Navarro Landeros	
		<b>Flash MD</b>	
		<b>Glomerulonefritis rápidamente progresiva</b>	<b>177</b>
		Ricardo Rubio-Reynoso	



# Mensaje del comité editorial

Estimado lector:

La familia de la Revista Médica MD se enorgullece en presentar su más reciente publicación, que se engalana con la adquisición reciente del ISSN para la versión impresa de la revista. Este logro nos otorga mejor posicionamiento, identificación, adquisición y gestión del excelente trabajo publicado.

Es necesario agradecer a nuestro director general Dr. Alvaro López Iñiguez por su imparable labor, excelente comunicación y perseverancia, lo cual nos anima a continuar mejorando día a día y a ofrecerles a nuestros lectores trabajos de mayor calidad cada vez; así como motivar las publicaciones entre el público y reiterar la invitación a participar con nosotros.

En el contenido de este número, presentamos un artículo original de artroplastia de cadera y lesión de nervio ciático. También encontrarás interesantes artículos de revisión, por ejemplo, daño renal agudo, factores de riesgo y puntajes de predicción; así como las nuevas terapias antirretrovirales que existen para manejar la infección por VIH.

También presentamos en el área de pediatría dos reportes de caso que nos dejan bastante aprendizaje; un caso de dengue neonatal y dos casos de varicela complicada con síndrome de piel escaldada esfafilocócica. En ambos se da la descripción del caso clínico, los hallazgos más importantes, tanto clínicos como laboratoriales y el abordaje terapéutico; siendo de gran utilidad para los estudiantes de pregrado.

Sin más por el momento, te invitamos a descubrir el contenido de nuestra revista y obtener el aprendizaje impreso en las páginas. También te recordamos nuestra dirección electrónica: [www.revistamedicamd.com](http://www.revistamedicamd.com) para que la compartas y así expandir el conocimiento a mayores lugares y participar más, ya sea como lector o autor de trabajos de publicación.

*“En todas las actividades es saludable, de vez en cuando, poner un signo de interrogación sobre aquellas cosas que por mucho tiempo se han dado por sentado.”*

**Bertrand Russell (1872-1970)**

**ATENTAMENTE**

**Comité Directivo y Editorial**





## Editorial

Ariel Eduardo Campos Loza

Secretario Técnico del Consejo Estatal para la Prevención del SIDA COESIDA.

Maestro en Salud Pública.

Médico Infectólogo con subespecialidad en Medicina de VIH/SIDA. Médico adscrito a la Unidad de VIH del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde y Profesor titular de la Universidad de Guadalajara de la materia de Infectología.

Tengo el honor de darles la bienvenida al nuevo número de la Revista Médica MD, un ejemplar ahora con un contenido diverso y de relevancia para las necesidades de la medicina actual, que incluye temas de salud y enfermedad renal, VIH-SIDA, complicaciones postquirúrgicas y por supuesto los casos clínicos demostrativos.

Es de destacar que el actual número contribuye a contestar algunas preguntas básicas de la práctica médica diaria, tales como: ¿Qué pacientes desarrollarán daño renal agudo?, ¿Cuáles son las mejores escalas predictivas? La lectura de este artículo arma a los clínicos para enfrentar con estrategias basadas en la mejor evidencia científica que permitan enfrentar este problema común y reducir así las probabilidades que nuestros pacientes padezcan de este evento que indudablemente amenaza sus vidas.

Por otro lado, nos encontramos en la segunda década del siglo XXI y en plena edad de oro en el desarrollo de fármacos para el tratamiento de la infección por el VIH, que actualmente constituyen la piedra angular en su tratamiento, por lo que merece especial atención la revisión sobre los nuevos avances en fármacos antirretrovirales escrito por la Dra. González Hernández; en esta revisión se señalan las bondades y limitaciones de fármacos que destacan por sus novedosos mecanismos de acción, su potencia, su eficacia y sus menores perfiles de toxicidad que facilitan el manejo y mejoran la calidad de vida de

las personas que padecen esta enfermedad crónica.

Finalmente, la casuística de lesión de daño de nervio ciático posterior a la artroplastia total de cadera que tiene el Hospital de Traumatología y Ortopedia de Lomas Verdes es reveladora ante la baja frecuencia de esta complicación, reflejando excelente experiencia y calidad de atención en el rubro, que brinda el Instituto Mexicano del Seguro Social.

Seguramente este número será de gran utilidad para nuestra práctica médica diaria.

## Lesión de nervio ciático asociado a artroplastia total de cadera con abordaje lateral directo

Marco Antonio Altamirano-Cruz, Isaac Edmundo Cervantes-Orozco y Gilberto Eduardo Meza-Reyes

### Autor para correspondencia

Marco Antonio Altamirano Cruz, Morelos 2060 Colonia Ladrón de Guevara, Guadalajara Jalisco México CP 44650

Contacto al correo electrónico: marco.trauma@gmail.com

**Palabras clave:** Prótesis de cadera, lesión de nervio ciático, revisión de cadera.

**Keywords:** Hip prosthetic, sciatic nerve injury, hip revision.



# Lesión de nervio ciático asociado a artroplastia total de cadera con abordaje lateral directo

Altamirano-Cruz Ma<sup>a</sup>, Cervantes-Orozco IE<sup>b</sup>, Meza-Reyes GE<sup>b</sup>

## Resumen

### Introducción

La lesión clínica del nervio ciático es una complicación reportada en la artroplastia total de cadera y su incidencia varía de acuerdo al tipo de abordaje realizado, creando morbilidad importante lo que nos alerta acerca de la vulnerabilidad transquirúrgica y la importancia del adecuado manejo de tejidos, instrumental y técnica para la inserción de componentes protésicos y de cementado.

### Material y Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo en el servicio de Reemplazos Articulares del Hospital de Traumatología y Ortopedia de Lomas Verdes del Instituto Mexicano del Seguro Social donde se revisaron con la ayuda de un registro electrónico (ARMED VMD®) 1210 casos de pacientes operados de artroplastia total de cadera en el periodo comprendido del 1 de marzo de 2007 al 1 de Marzo del 2009 en búsqueda de aquellos pacientes que presentaron registro de lesión de nervio ciático comprobada por estudios electromiográficos. Se excluyeron aquellos pacientes con lesión de nervio ciático no asociado como complicación post quirúrgica.

### Resultados

De los 1210 casos de artroplastia total de cadera, 936 casos fueron intervenidos en una cirugía primaria y el resto en una cirugía de revisión. Se identificaron 16 pacientes (1.32%) con lesión de nervio ciático como complicación post quirúrgica. De estos, 12 pacientes (75%) presentaron lesión posterior a una cirugía primaria y el resto posterior a una cirugía de revisión. La edad promedio de todos los pacientes fue de 55 años. De esos, 87.5% fueron mujeres. De las 274 cirugías de revisión solo 4 (1.46%) presentaron lesión de nervio ciático.

### Discusión

Las estadísticas de nuestro servicio en cuanto a la lesión de nervio ciático después de la artroplastia total de cadera en cirugías de revisión son inferiores a la media reportada a nivel internacional. Esto pudiese ser explicado por la adecuada selección de los pacientes a intervenirse, la correcta planeación preoperatoria y el tipo de abordaje quirúrgico utilizado.

**Palabras clave:** *Prótesis de cadera, Lesión de nervio ciático, Revisión de cadera*

a.Servicio de Traumatología y Ortopedia,  
Instituto Mexicano del Seguro Social.  
Guadalajara, Jalisco, MX

b.Servicio de Traumatología y Ortopedia,  
Instituto Mexicano del Seguro Social.  
Estado de México, MX

#### Autor para correspondencia

Marco Antonio Altamirano Cruz,  
Morelos 2060 Colonia Ladrón de  
Guevara, Guadalajara Jalisco México CP  
44650  
Contacto al correo electrónico:  
marco.trauma@gmail.com

# Sciatic nerve lesion associated to total hip arthroplasty with direct lateral approach

## Abstract

### Introduction.

Clinical lesion of the sciatic nerve is a complication of complete hip arthroplasty and its incidence will depend of the surgical approach used, creating important morbidity which highlights just how vulnerable trans surgical time is besides the importance of adequate tissue management, proper instrument use, and technique used to insert prosthetic and cementing components.

### Material y Methods.

A retrospective study was performed in the department of articular replacements in Traumatology and Orthopedics Hospital "Lomas Verdes" of the Mexican Social Security Institute, where electronic files (ARMED VMD®) of 1210 with total hip arthroplasty were analyzed from March 1st 2007 through March 1st 2009 in search of records of patients who presented sciatic nerve lesion showed by electromyography studies. Patients with sciatic nerve lesion not related to surgery were excluded from the study.

### Results.

Of the 1210 cases of total hip arthroplasty, 936 were intervened as primary surgery and the rest as a second surgery. 16 patients (1.32%) were found to present sciatic nerve lesion as a complication of surgery. Of these patients, 12 (75%) presented the lesion after the first surgery and the rest in the second revision surgery. Average age of all the patients included was 55.25 years. 87.5% of them were female. A total of 4 patients of the 274 who underwent revision surgery suffered sciatic nerve injury.

### Discussion.

Statistics from our service regarding sciatic nerve injury following total hip arthroplasty are lower than the average reported worldwide.

**Key Words:** Hip prosthetic, sciatic nerve injury, hip revision.

## Introducción

El nervio ciático (NC) mayor resulta de la convergencia de las ramas del plexo sacro. El cual se extiende desde el hueso sacro hasta el hueco poplíteo. Tiene relación anatómica con el borde inferior del músculo piramidal y situadas a su lado interno se encuentran las arterias isquiáticas y pudenda interna. Emerge de la pelvis habitualmente por debajo del musculo piramidal por la parte inferior de la escotadura ciática mayor. En esta sección el nervio es de forma aplanada y tiene una anchura de 1 a 1.5 cm. Pasa por delante del glúteo mayor, y por detrás de los géminos, del tendón del músculo obturador interno y del músculo cuadrado crural, al cual lo cruza en ángulo recto. A la altura del muslo sigue sobre la línea áspera del fémur y tiene relación por delante, con los fascículos que originan al aductor mayor y de la porción corta del bíceps crural; por detrás está cubierto por la porción larga del bíceps crural. Caudalmente se acerca al borde externo del semimembranoso y se extiende por el canal que le forman el semimembranoso por dentro y el bíceps crural por fuera. En su trayectoria va acompañado por la arteria del ciático, la cual es rama de la arteria isquiática.<sup>1</sup>

Hasta en un 70% de pacientes con coxartrosis sometidos a artroplastia total se han reportado lesiones subclínicas del NC comprobadas mediante estudios de electromiografía, lo que nos alerta acerca de la vulnerabilidad transquirúrgica y la importancia del adecuado manejo de tejidos, instrumental y técnica para la inserción de componentes protésicos y de

cementado.<sup>2,3</sup>

En los estudios de Wasielewsky, Edwards *et al* y Stone *et al* se reporta entre 0.7 y 3% de casos de lesión clínica del NC en pacientes operados de artroplastia total de cadera en cirugías primarias y de 2.9 a 7.6% en cirugías de revisión.<sup>5-7</sup>

Aunque se han descrito distintos abordajes quirúrgicos para la artroplastia de cadera, actualmente los principales métodos son los abordajes posteriores y laterales directos.<sup>8</sup> El abordaje lateral directo descrito por Hardinge, se realiza en todas nuestras cirugías tanto primarias como de revisión e implica una incisión longitudinal en piel, centrada sobre el trocánter mayor. Se exponen la fascia del glúteo y la banda iliotibial y se dividen en la línea de la incisión. La cual se realiza hasta el hueso en la inserción del glúteo mediano y se prolonga de manera distal a través del vasto externo y medial hacia la inserción de la porción anterior del glúteo menor. Se expone la cápsula de la cadera la cual se retira (Figura 1).<sup>9,10</sup>

Weale estudió la parálisis de los nervios ciático, femoral y obturador mediante electromiografía donde encontró una diferencia significativa entre el abordaje quirúrgico posterior versus lateral directo a favor de menos lesiones del nervio ciático en el abordaje lateral (Figura 2).<sup>10,11</sup>

En el servicio de Reemplazos Articulares del Hospital de Traumatología y Ortopedia de Lomas Verdes del Instituto Mexicano del Seguro Social todos los pacientes programados para procedimientos de reemplazo articular son valorados en una sesión clínico-radiográfica en la cual se discuten



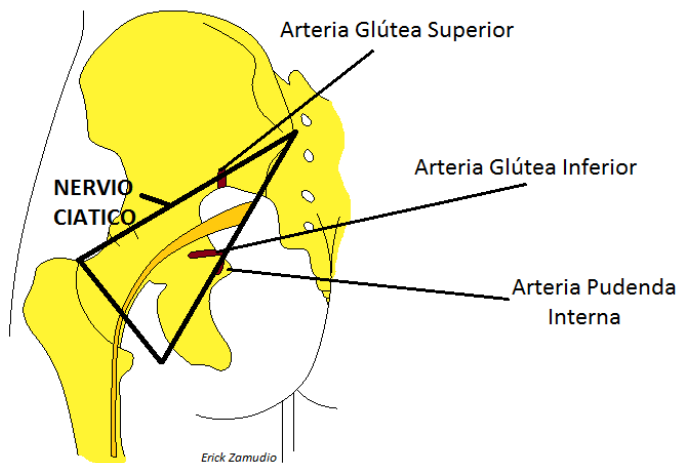


Figura 1. Trayecto del nervio ciático.

detalladamente las características de una prótesis total, las ventajas y desventajas del procedimiento así como sus posibles complicaciones. De acuerdo a la literatura internacional se realiza un análisis del procedimiento, el tipo de tratamiento con el implante óptimo, la técnica de colocación, el tipo y variedad de tamaños, la evolución postoperatoria para dicho implante y dentro de la planificación preoperatoria, se deben contemplar los problemas a los que nos podemos enfrentar en la colocación de cada uno de los implantes.<sup>8</sup>

El siguiente estudio se realizó con el objetivo de comparar las estadísticas de aquellos pacientes atendidos en esta unidad de reemplazo articular que presentaron lesión del nervio ciático después de una artroplastia total de cadera y comparar los resultados con lo reportado a nivel internacional.

### Material y métodos

Se trata de un estudio retrospectivo descriptivo realizado en el servicio de Reemplazos Articulares del Hospital de Traumatología y Ortopedia de Lomas Verdes del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), donde se revisaron los expedientes clínicos electrónicos de 1210 pacientes intervenidos de artroplastia total de cadera con la ayuda del registro electrónico (ARMED VMD®) en el periodo comprendido del 1 de marzo de 2007 al 1 de Marzo del 2009. Se identificaron los pacientes que presentaron lesión de nervio ciático confirmado mediante exploración física observando los siguientes criterios: limitación para la

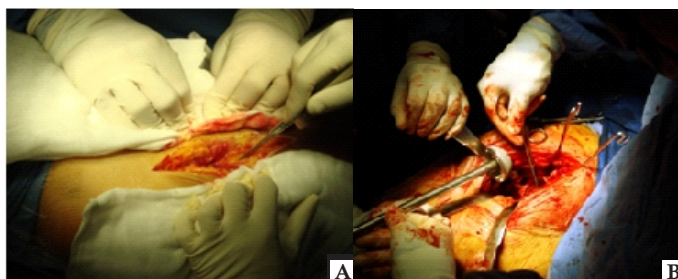


Figura 2. Abordaje lateral en cirugía de revisión. B. Abordaje lateral en cirugía primaria.

extensión, flexión, inversión y eversion del pie, así como un estudio de electromiografía de miembros inferiores realizado a los 45 días posteriores a la cirugía. Se descartaron del estudio aquellos pacientes que no presentaron lesión de nervio ciático como complicación post quirúrgica.

### Resultados

Se encontraron 1210 casos de artroplastia total de cadera de los cuales 936 (77.36%) correspondieron a cirugías primarias y el resto a cirugías de revisión. De las cirugías primarias, 633 pacientes recibieron prótesis cementadas, 193 prótesis no cementadas y 110 prótesis híbrida (combinación de componente cementado y uno no cementado). De los 1210 procedimientos se identificaron 18 (1.4%) casos en los que se reportó lesión de nervio ciático como complicación quirúrgica (Tabla 1). Dos casos fueron excluidos: el primero debido a que presentó lesión del nervio ciático del lado derecho posterior a accidente vial en donde tuvo fractura de ambas caderas; y el segundo, presentó lesión de nervio ciático izquierdo posterior a una cirugía de columna donde se realizó instrumentación con tornillos transpediculares.

De los 16 casos que presentaron lesión de nervio ciático, 2 eran hombres y 14 eran mujeres (87.5%). El promedio de edad de la población fue de 55 años con un rango de 33 a 85 años. 12 de ellos (75%) presentaron lesión del NC en una cirugía primaria recibiendo 5 de ellos una prótesis cementada, 5 prótesis no cementadas y los 2 restantes prótesis híbridas. En cuanto a las cirugías de revisión de cadera de los 274 procedimientos que se realizaron, 4 (1.46%) pacientes presentaron lesiones de nervio ciático. Con respecto al lado afectado, 10 de los pacientes fueron intervenidos del lado izquierdo y 6 del lado derecho.

Los motivos por los cuales se realizó la artroplastia total de cadera fueron: fracturas, coxartrosis, coxartritis, inestabilidad protésica por cirugía previa, displasia del desarrollo de la cadera y osteólisis (Tabla 2).

### Discusión

Las estadísticas de lesión del nervio ciático en cirugías de revisión realizadas en nuestro servicio son inferiores (1.46%)

Tabla 1. Número de pacientes con lesión del nervio ciático

	Total de pacientes	Pacientes con LNC (%)
<b>Tipo de cirugía</b>	n= 1210	
Cirugía primaria	936	12 (0.99)
Cirugía revisión	274	4 (0.33)
<b>Tipo de prótesis</b>	n= 936	
Cementada	633	5 (0.53)
No cementada	193	5 (0.53)
Híbrida	110	2 (0.21)

Tabla 2. Motivos de cirugía en los pacientes que presentaron LNC

Motivos de ATC	Pacientes con LNC (%)
	n= 1210
Fractura	1 (6.25)
Coxartrosis	6 (37.50)
Coxartritis	3 (18.75)
Inestabilidad Protésica	3 (18.75)
DDC	2 (12.50)
Osteolisis	1 (6.25)

ATC, artroplastia total de cadera; DDC, displasia del desarrollo de la cadera; LNC, lesión de nervio ciático.

a lo reportado a nivel internacional (2.9 a 7.6%), consideramos que a pesar de que la muestra es muy pequeña aspectos como una adecuada selección de los pacientes, la correcta planeación preoperatoria, el abordaje lateral directo para todas nuestras cirugías y un adecuado entrenamiento

quirúrgico en los cirujanos del servicio son factores que pueden contribuir a una menor incidencia de esta complicación.

No existen reportes sobre mayor o menor incidencia en el uso de prótesis cementadas, no cementadas o híbridas, y parece no tener significancia estadística. A su vez, no existe diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de lesión de nervio ciático dependiendo del lado intervenido. Sin embargo, se ha reportado mayor frecuencia de lesiones en pacientes que requieren cirugía de prótesis total de cadera por displasia del desarrollo, así como en pacientes que se les realiza cirugía de revisión, esto debido a las dificultades técnicas en la colocación de la prótesis.

En los pacientes con lesión de nervio ciático el tratamiento aplicado en nuestra unidad es mediante terapia física, rehabilitación y medicamentos como carbamazepina, gabapentina o pregabalina por un periodo de 6 meses.

Algunos factores del paciente como la obesidad o el diagnóstico de displasia del desarrollo de la cadera pueden aumentar el riesgo de lesión, ya que en estos pacientes el procedimiento quirúrgico se dificulta por el panículo adiposo o por la distorsión de la anatomía habitual, condicionando mayor dificultad para la colocación del implante y mayor posibilidad de lesión del nervio ciático.

### Referencias bibliográficas

1. Testut, L. Compendio de Anatomía Descriptiva 22ª Ed. Barcelona: Masson, 1996-1998
2. Kennedy WF, Byrne TF, Majid HA, Pavlak LL. Sciatic nerve monitoring during revision total hip arthroplasty. *Clin Orthop* 1991; 264: 223-7.
3. Hurd J, Potter H, Dua V, Ranawat C. Sciatic Nerve Palsy After Primary Total Hip Arthroplasty A New Perspective *The Journal of Arthroplasty*, 2006; 21(6):796-80.
4. Birch R, Wilkinson MCP, Vijayan KP et al. Cement burn of the sciatic nerve. *J Bone Joint Surg [Br]* 1992; 74:731-733.
5. Wasielewsky RC. Neural and vascular injury in total hip arthroplasty. *Orthop Clin North Am* 1992; 23(2):219-35.
6. Stone RG, Weeks LE, Hajdu M, Stinchfield FE. Evaluation of sciatic nerve compromise during total hip arthroplasty. *Clin Orthop* 1985; 201: 26-31.
7. Edwards BN, Tullos HS, Noble PC. Contributory factors and etiology of sciatic nerve palsy in total hip arthroplasty. *Clin Orthop* 1987; 218: 136-41.
8. Byström S, Espehaug B, Furnes O, Havelin LI. Femoral head size is a risk factor for total hip luxation. A study of 42'897 primary hip arthroplasties from the Norwegian Arthroplasty Register. *Acta Orthopædica Scandinavica* 2003; 74(5):514-24.
9. Hardinge K. The direct lateral approach to the hip. *J Bone Joint Surg Br* 1982; 64-B:17-9.
10. García JD, Bravo PA, García A, Rosas MC. Abordaje lateral directo vs abordaje posterolateral en artroplastia total primaria de la cadera. *Rev Mex Ortop Traum*, 1999; 13(6): 570-72.
11. Weale AE, Newman P, Ferguson IT, Bannister GC. Nerve injury after posterior and direct lateral approaches for hip replacement. A clinical and electrophysiological study. *J Bone Joint Surg* 1996; 78-B:899-902.
12. Schmalzried TP, Amstutz HC, Dorey FJ. Nerve palsy associated with total hip replacement: risk factors and prognosis. *J Bone Joint Surg Am* 1991; 73: 1074-80.

## El daño renal agudo. Factores de riesgo y puntajes de predicción

Jonathan Samuel Chávez-Iñiguez y Guillermo García-García.

### Autor para correspondencia

Jonathan Samuel Chavez Iñiguez, Servicio de nefrología, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Hospital 278, Col. El Retiro, C.P. 44328, Guadalajara, Jalisco, MX.  
Contacto al correo electrónico: jonarchi\_10@hotmail.com

**Palabras clave:** Daño renal agudo, factores de riesgo, puntajes de predicción.

**Keywords:** Acute kidney injury, risk factors, prediction scores.



## El daño renal agudo. Factores de riesgo y puntajes de predicción

Chávez-Iñiguez JS, García-García G.

### Resumen

El daño renal agudo es frecuente y letal, cuando un paciente lo padece los abordajes terapéuticos están orientados a tratar las complicaciones, con resultados en muchas ocasiones desalentadores. Por tal motivo, identificar al paciente susceptible y con riesgo para esta patología es un factor determinante en la evolución. Los modelos predictores del daño renal agudo ayudarían al clínico a identificar al paciente que desarrollara esta complicación, alentar a intensificar su cuidado y tomar acciones preventivas. Estas estrategias de estratificación deben repercutir en menor incidencia de daño renal agudo.

**Palabras clave:** *Daño renal agudo, factores de riesgo, puntajes de predicción.*

## Acute kidney injury. Risk factors and score predictors

### Abstract

*Acute kidney injury (AKI) is a lethal and frequent condition, when present therapeutic approach is oriented towards preventing further complications, often with unsettling results. Consequently, it is important to identify patients who are susceptible and at risk of developing AKI because prompt recognition will be a determining factor towards a favorable resolution. Predictive models of AKI will be of use to the clinician to identify the patient who will develop this complication and thereby take preventive and intensive measures when required. These stratifying strategies will eventually translate in a decreased incidence of AKI.*

**Key words:** *Acute kidney injury, risk factors, prediction scores.*

---

Servicio de nefrología, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, MX.

#### Autor para correspondencia

Jonathan Samuel Chavez Iñiguez,  
Servicio de nefrología, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde,  
Hospital 278, Col. El Retiro, C.P. 44328,  
Guadalajara, Jalisco, MX.  
Contacto al correo electrónico:  
jonarchi\_30@hotmail.com

## Introducción

Se ha sugerido que la verdadera epidemia en nefrología es el daño renal agudo (DRA) y no la enfermedad renal crónica (ERC).<sup>1</sup> La incidencia del DRA presentó un crecimiento anual del 10% en la última década,<sup>2</sup> ocurre en el 4% al 20% de los pacientes hospitalizados y hasta en un 30% a 60% de los pacientes con enfermedades críticas.<sup>3</sup> La mortalidad del DRA en la unidad de terapia intensiva (UTI) oscila en 50%,<sup>4,5</sup> y si para su tratamiento se requiere de terapia de sustitución renal (TSR), ésta se eleva a 80%.<sup>6,7</sup> El determinar si el DRA es responsable de la mala evolución y pronóstico de estos pacientes es motivo de especulación, pero se ha demostrado un efecto primordial único del DRA en otros órganos que explican los desenlaces fatales.<sup>8</sup>

El DRA no es una enfermedad única, sino que ha demostrado ser un síndrome que comprende múltiples condiciones clínicas. La evolución del DRA se ve influenciada por su etiología, la severidad del daño, su duración, su tratamiento y las condiciones basales del paciente.<sup>9</sup> Hasta ahora hay dos grandes obstáculos para obtener información consistente acerca de la etiología de DRA, por lo que es difícil caracterizar los factores de riesgo. El primero es la falta de criterios estandarizados para el diagnóstico de DRA, lo que ha impedido comparar de manera sencilla, variables demográficas asociadas con riesgo de DRA variables específicas que condicionaron DRA. Por ejemplo, en el contexto de una cirugía cardiovascular (cCV), los factores de riesgo de DRA se podrían confundir con factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares.<sup>9</sup> Un problema similar son las observaciones que proponen que la enfermedad renal crónica (ERC) expone al paciente en riesgo de DRA.<sup>10,11</sup> En la mayoría de los estudios epidemiológicos no ha sido posible separar entre susceptibilidad de DRA y factores de riesgo para ello. El riesgo de la enfermedad supone la interacción entre la susceptibilidad de enfermedad y la exposición a factores de riesgo. La susceptibilidad incluye factores atribuibles al paciente y la exposición son el(los) factor(es) causante(s).<sup>9</sup> Los factores que determinan la susceptibilidad pudieran incluir características demográficas y predisposiciones genéticas, comorbilidades crónicas y tratamientos. Es en realidad la interacción entre la susceptibilidad, el tipo y la extensión del insulto, lo que determina el riesgo de ocurrencia de DRA.<sup>12</sup> Es difícil encontrar una respuesta basada en evidencias sólida. Un ejemplo, sería el anciano con sepsis en el que los cambios estructurales y funcionales propios de la senectud del parénquima renal, indujeron una susceptibilidad a DRA y la sepsis fue el factor detonador.

El segundo problema para establecer información fidedigna de las causas de DRA y por lo tanto, establecer el riesgo, es la falta de entendimiento de la patogénesis del DRA en múltiples circunstancias.<sup>9,13</sup> Estimar los factores de riesgo individuales ayudarían a prevenir el DRA y podrían ayudarnos a identificar a pacientes con alto riesgo antes del evento agravante (medios de contraste, cCV, antibióticos, etc.) y así evitar desfavorables evoluciones clínicas. Es importante enfatizar que la valoración de riesgos de DRA adquirido en la comunidad (DRA AC) son diferentes a los de DRA adquirido

en el hospital (DRA AH), por varias razones. Primero, la mayor evidencia existe en DRA AH y sería inapropiado extrapolar esta información a DRA AC; segundo, la oportunidad de intervenir en DRA AC es limitada. Las recientes guías KDIGO de DRA en su capítulo 2 recomiendan que los pacientes deben ser estratificados acorde al riesgo de DRA por sus susceptibilidades y exposiciones (evidencia 1B), manejar a los pacientes acorde a sus susceptibilidades y exposiciones para reducir el riesgo de DRA (evidencia no graduada) y examinar a los pacientes con riesgo incrementado de DRA con mediciones de creatinina sérica y gasto urinario para el diagnóstico de DRA (evidencia no graduada).<sup>13</sup> Un meta análisis reciente de factores de riesgo para DRA en 31 estudios observacionales y >500,000 pacientes, identificó la edad, diabetes, hipertensión, creatinina alta, falla cardíaca, sepsis, drogas nefrotóxicas, mayor severidad de enfermedades, uso de vasopresores, cirugías de urgencia, uso de balones intra aórticos y mucho tiempo con bombas cardiopulmonares como factores de riesgo.<sup>14</sup> Estos factores solos o en conjunto vuelven susceptible al paciente a sufrir un DRA, como se muestra en la figura 1.

## Edad

En la edad avanzada, el riñón presenta cambios estructurales similares a los existentes en la ERC, tales como esclerosis vascular, pérdida de peso renal y glomérulos esclerosados,<sup>15-17</sup> cambios funcionales como la disminución de la tasa de filtrado glomerular (TFG)<sup>18</sup> y el coeficiente de ultrafiltración, incremento de la presión capilar glomerular,<sup>19</sup> sensibilidad alterada a los vasodilatadores y vasoconstrictores, disminución de la capacidad reguladora y disminución de la función de reserva.<sup>20,21</sup> Todos estos cambios incrementan el riesgo de DRA.

La incidencia de DRA ha aumentado en todo el mundo y en todos los grupos etarios pero ha sido más evidente su incremento en la población >65 años.<sup>22</sup> En el periodo

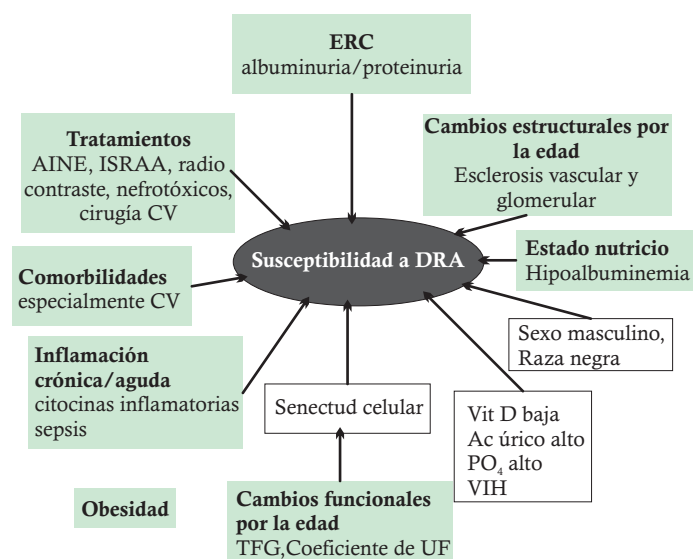


Figura 1. Susceptibilidad para DRA. Recuadros verde = factores comprobados científicamente; recuadros en blanco = factores probables. AINE, analgésico inflamatorio no esteroideo; ISRAA, inhibidor del sistema renina angiotensina aldosterona; CV, cardiovascular; ERC, enfermedad renal crónica; Vit D, vitamina D; PO<sub>4</sub>, fosforo; TFG, tasa de filtrado glomerular.

comprendido entre los años 2000 al 2009, la incidencia de pacientes hospitalizados con DRA y con requerimiento de TSR fue mayor en pacientes de mayor edad, que en aquellos con DRA que no requirieron de TSR (63.4 vs 47.6 años); además, la incidencia fue más evidente en > 64 años, como se muestra en la figura 2.

Todos los grupos muestran un incremento en el riesgo, pero es más evidente en los mayores de 65 años.<sup>2</sup> Las comorbilidades son más comunes en los ancianos. Casi la mitad de los beneficiados por el Medicare estadounidense con >65 años tienen más de 3 condiciones crónicas. En los pacientes con DRA es común encontrar 2 o más comorbilidades. Sin duda, estos factores intervienen en el curso clínico de DRA; sin embargo, las guías de tratamiento no toman en cuenta la heterogeneidad del estado de salud previo.<sup>22</sup>

Se ha determinado que los grupos >65 años son menos propensos a recuperarse del DRA y además es más común encontrar una progresión acelerada a ERC.<sup>23</sup> Es importante mencionar, que en los ancianos la sarcopenia es frecuente; este cambio en la masa muscular dará como resultado niveles séricos de creatinina menores, lo que pudiera retrasar el diagnóstico de DRA y por lo tanto agravar su evolución. Sobre este tema, diferentes biomarcadores de función renal como la Cistatina C, han demostrado tener mejor rendimiento en este grupo de pacientes.

### Género

La incidencia de pacientes hospitalizados con DRA y con necesidad de TSR, son más comunes entre varones que en mujeres (63.4% vs 47.7%).<sup>2,24,25</sup> En modelos animales la diferencia en género y la asociación a DRA, pudiera radicar en las hormonas masculinas. A mayor producción de estas, la susceptibilidad del DRA se incrementa, sobre todo la del tipo isquémico.<sup>26</sup> Sin embargo, otros estudios no han mostrado estas diferencias.<sup>27</sup> Tal como lo demostró el gran estudio de cohorte australiano de pacientes con DRA en UTI durante la década de los 90's, en el que no hubo cambios significativos en la incidencia de DRA acorde al sexo (hombres 5.1% vs 5.4% mujeres).<sup>28</sup>

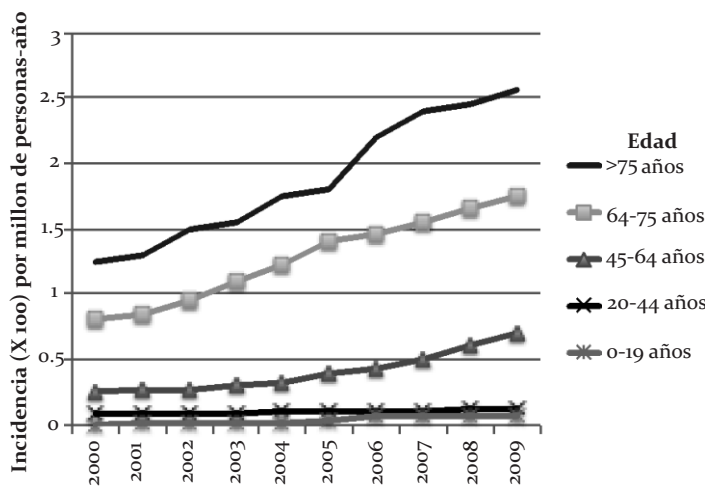


Figura 2. Cambios en la incidencia de DRA que requirieron TSR, de acuerdo al grupo etario. Es impresionante el aumento en la incidencia en los grupos de edad > 64 años. Edad en años. DRA, daño renal agudo; TSR, tratamiento renal sustitutivo. Adaptado de Hsu RK, *et al*<sup>2</sup>

### Raza

Se ha reportado una incidencia mayor de DRA en la raza negra que en caucásicos (15.6% vs 10.2%);<sup>2</sup> sin embargo, aunque las diferencias de razas está bien establecida en ERC, en DRA no está bien definida. Algunos,<sup>29,30</sup> pero no todos,<sup>31</sup> los estudios anteriores demuestran la asociación de raza negra y DRA. En la última década se han descubierto polimorfismos (*ApoL1* y *MYH9*) asociados con ERC en negros, pero hasta ahora no se ha encontrado información genética que ligue a la raza negra con DRA. Además es común en esta raza, encontrar niveles bajos de vitamina D, mayor prevalencia de hipertensión arterial, albuminuria y obesidad. Todas estas alteraciones se han relacionado con DRA y las hipótesis podrían dirigirse a estas condiciones.

### Comorbilidades

Distintas comorbilidades se han asociado al DRA; en esta sección discutiremos algunas de ellas.

**Diabetes.** La información que asocia a diabetes con DRA es amplia. El incremento en la susceptibilidad del riñón diabético a DRA se ha demostrado tanto en humanos como en animales de experimentación. Las vías patológicas que ligan a diabetes con DRA son menos claras en humanos y no parece haber un factor causal independiente a los mecanismos fisiopatológicos explicados comúnmente. En ratas diabéticas se demostró que en el DRA isquémico, el flujo renal fue más lento y retrasado, comparado con ratas no diabéticas.<sup>31</sup> Un estudio reciente midió los niveles de factores inflamatorios de TNF- $\alpha$  y del receptor tipo Toll (TLR)-4, antes y después de isquemia renal en ratas diabéticas y no diabéticas. Las ratas diabéticas tenían mayor expresión de estos factores antes y después del daño. Para determinar el posible papel del TNF- $\alpha$  como mediador del daño, se inyectó un anticuerpo contra éste, resultando en una mejora protectora significativa, sugiriendo que la susceptibilidad de diabetes a DRA es mediada por algunos factores inflamatorios como el TNF- $\alpha$  y el TLR-4.<sup>32</sup> La hiperglucemia puede jugar un papel importante en el mecanismo de daño y recuperación renal en el DRA. Por ejemplo, el tratamiento con insulina antes de un evento isquémico redujo la severidad del daño.<sup>34</sup> Un meta análisis de 31 estudios observacionales reportó que la diabetes incrementó en un 58% el riesgo de desarrollar DRA.<sup>14</sup>

**Obesidad.** La obesidad incrementa el estrés oxidativo y provoca disfunción endotelial e inflamación. Recientemente se ha involucrado en el DRA en la UTI en periodos post quirúrgicos.<sup>35</sup> Se ha reportado que la obesidad y la obesidad mórbida incrementan el riesgo de DRA;<sup>36</sup> por otra parte, otro estudio encontró que la obesidad extrema (IMC >40 kg/m<sup>2</sup>) pero no obesidad (IMC 30-40 kg/m<sup>2</sup>) se asocio DRA.<sup>37</sup>

Recientemente, se examinó la relación entre IMC y DRA en 445 pacientes sometidos a cirugía cardiovascular. Los IMC elevados se asociaron a DRA, con un 26% de incremento del riesgo por cada 5kg/m<sup>2</sup> (95% IC 4.3-53.4 p=0.02); además se encontraron niveles de factores de inflamación elevados. Posterior al análisis multivariado, incluyendo los factores inflamatorios, la obesidad no predijo significativamente DRA, lo que hace pensar que la relación de obesidad y DRA pudiera ser efecto del estrés oxidativo.<sup>38</sup>

**Albuminuria / Proteinuria.** La presencia de albuminuria/proteinuria predispone a DRA; un estudio de cohorte canadiense de 920,985 pacientes encontró que aquellos pacientes con TFG de  $\geq 60$  mL/min tenían 4 veces más riesgo de DRA en presencia de proteinuria (RR 4.4 vs no proteinuria, 95% IC 3.7-5.2).<sup>39</sup> En una cohorte de pacientes con riesgo de aterosclerosis, incluso la albuminuria en valores normales (10-29 mg/g) incrementó el riesgo de una hospitalización con DRA, independientemente de factores de riesgo conocidos como TFG baja y comorbilidad cardiovasculares.<sup>40</sup>

**Enfermedad renal crónica.** Desde hace más de 2 décadas se ha identificado la asociación entre la ERC y DRA. En el Reino Unido, un estudio retrospectivo reportó una incidencia de DRA significativamente mayor, en aquellos pacientes con creatinina sérica  $> 300$  mmol/L, que en aquellos con creatinina sérica normal.<sup>41</sup> Los modelos estructurales de la progresión de ERC, se han basado en que las nefronas remanentes sufren un proceso adaptativo manifestado por hipertrofia glomerular, hipertensión intrarrenal y extrarrenal; hiperfiltración, hipertrofia tubular, arterioesclerosis, fibrosis túbulo intersticial y glomeruloesclerosis, además de alteración neuroendocrinas. Todo esto altera la estructura celular, su función y su respuesta fisiológica. Como respuesta a DRA múltiples vías patológicas y procesos maladaptativos ocurren bajo esta estructura anormal, lo que contribuye a que la ERC sea un ambiente propicio para la incidencia de DRA (Figura 3).<sup>42</sup>

Posterior a un episodio de DRA en presencia de ERC, existe una alta probabilidad de no recuperar la función renal y de avanzar al estadio final de la ERC.<sup>43</sup>

**Hipertensión arterial.** Es común observar DRA en pacientes con hipertensión, más aun cuando esta tiene elevaciones abruptas o cuando ésta se intenta disminuir rápidamente. Esta relación se evaluó en el estudio STAT.<sup>44</sup> La ocurrencia de DRA se evaluó en pacientes con hipertensión severa, reportando que 79% de los pacientes que se presentaron con emergencias hipertensivas en urgencias tenían ERC II o mayor; de estos el 64% presentaron DRA RIFLE I, 15% presentaron una disminución de la TFG del 25% al 50%, encontrando un deterioro  $>50\%$  en el 4.2%. Como era de esperarse, aquellos que desarrollaron DRA tuvieron una peor

evolución clínica.<sup>44</sup> Los cambios patológicos renales de la hipertensión arterial predisponen a que la respuesta al insulto renal sea inapropiada y es probable que la verdadera relación de esta asociación sea la preexistencia de daño renal crónico al inicio.

**Enfermedades hepáticas.** Existe una clara relación entre cirrosis y DRA. Las evidencias muestran que esta asociación se debe a una disfunción circulatoria ocasionada por la disminución de las resistencias arteriales periféricas y a la vasodilatación esplácnica disparada por la hipertensión portal.<sup>45</sup> El DRA se presenta comúnmente en aquellos pacientes con cirrosis complicada por ascitis, peritonitis espontánea, deshidratación, ingesta de analgésicos, previa realización de paracentesis terapéuticas, hemorragias, descompensación de insuficiencia cardíaca, hipertensión intra-abdominal y sepsis.<sup>46</sup> Es importante señalar que el criterio para DRA o síndrome hepatorenal se basa en valores de creatinina sérica; ésta es un producto derivado de la creatina y sintetizada en el hígado, por lo que es de esperarse que se encuentre razonablemente disminuida en la cirrosis; además la baja masa muscular y la dilución por el edema y anasarca la disminuyen aun más. Adicionalmente, el método de Jaffe modificado (método colorimétrico estandarizado para la medición de la creatinina sérica) puede ser influenciado por cromógenos como las bilirrubinas, especialmente cuando éstas son  $>10$  mg/dL; lo cual disminuye el valor de la creatinina y sobreestima la TFG. Un incremento de 0.3 mg/dL de CrS representa un incremento mayor en la realidad, hasta de 50% o más. La creatinina C no ha ofrecido una ventaja sobre CrS en este contexto. Una determinación enzimática de CrS es más fidedigna que la utilizada por método de Jaffe y sería la mejor opción en este contexto.<sup>47</sup>

**Enfermedades cardíacas.** Las enfermedades cardíacas se asocian a ERC y además aceleran su progresión al estadio final. TFG bajas ( $<60$  ml/min) se encuentran hasta en el 50% de los pacientes con insuficiencia cardíaca. Los síndromes cardio-renales (I-V) describen las asociaciones patológicas entre estos 2 órganos, tanto en sus presentaciones agudas como crónicas. Nos enfocaremos a los tipos I y II; el tipo I es aquel en donde una caída de la función cardíaca abrupta lleva a una disminución de la función renal (comúnmente aguda). En el cardio-renal tipo II, patologías crónicas cardíacas llevan a la disminución de la función renal (aguda o crónica).

Los mecanismos de daño son de carácter hemodinámico, inflamatorio y neurohormonal. En pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada un incremento agudo de CrS  $>0.3$  mg/dL se asocia a incremento en la mortalidad, mayor tiempo de hospitalización y más readmisiones.<sup>48</sup> Como se ha descrito, las comorbilidades asociadas al daño de estos órganos y que los acompañan durante los síndromes cardio-renales son muy parecidas; además sus mecanismos de progresión comparten vías patológicas similares que en ocasiones complica identificar el término correcto para denominar la susceptibilidad del factor de riesgo para DRA.

**Cáncer.** Existen 12 millones de personas con cáncer (CA) en EUA, representando la 2da causa de muerte en ese país. El DRA es una importante complicación del CA y de su tratamiento. El riesgo de DRA en pacientes con CA es de



**Figura 3.** Progresión del DRA en el contexto de un riñón sano y uno con ERC, su evolución a la cronicidad o recuperación de su función. DRA, daño renal agudo; ERC, enfermedad renal crónica.

17.5% durante el 1er año de diagnóstico y de 27% a los 5 años. Los CA con mas riesgo de complicarse con DRA son el mieloma, leucemias, linfoma, CA renal y CA de hígado. Las causas de DRA en pacientes con CA son las mismas que otros pacientes, pero además hay causas únicas como el síndrome de lisis tumoral, riñón de mieloma, síndrome veno-oclusivo e infiltraciones linfomatosas.<sup>49</sup> Los mecanismos de daño implicados en la asociación CA y DRA son numerosos, y comprenden los ya descritos; adicionalmente, la sinergia de consecuencias de la propia enfermedad carcinógena como la desnutrición, hipovolemia, polifarmacia, nefrotóxicos e inflamación, pudieran coexistir, lo que vuelve más vulnerable a estos pacientes.

*Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH).* Actualmente >30 millones de personas están afectadas por el VIH; las complicaciones renales de estos pacientes pueden presentarse como agudas o crónicas y ambas incrementan la morbimortalidad en estos pacientes. El DRA es frecuente en el ámbito ambulatorio en tratados con terapia antirretroviral altamente efectiva (TARAF) o HAART por sus siglas en inglés. En un estudio reciente se analizaron retrospectivamente 489 pacientes con infección de VIH. El 18% tuvieron DRA durante su hospitalización. La presencia de SIDA, hipertensión arterial, el uso de medio de contraste y la sepsis fueron los factores de riesgo más frecuentes, y como era esperado, se asociaron a mayor mortalidad.

Los mecanismos fisiopatológicos asociados a DRA y VIH son múltiples, destacando la nefrotoxicidad de los antirretrovirales, la coinfección con VHC, la depleción de CD4, la alta carga viral y la depleción de volumen, entre otros.<sup>50</sup> En el ámbito hospitalario, las causas de DRA no difieren en mucho a las comunes en la población general. Cabe señalar que la glomerulonefritis focal y segmentaria, variedad colapsante asociada a VIH, se presenta con síndrome nefrótico masivo y pudiera tener una presentación de DRA. Esta complicación se ha descrito en individuos de raza negra.<sup>51</sup>

*Ácido úrico* El Ácido úrico (AU) elevado se ha asociado a múltiples enfermedades cardiovasculares incluyendo ERC. Un estudio reciente ha puesto en evidencia su efecto patogénico en el DRA. En un reporte de 788 pacientes con TFG normal que se sometieron a procedimientos con medio de contraste, aquellos con AU >7mg/dl tuvieron una incidencia de DRA mayor (8.1 vs 1.4% p= <0.001), además de una mayor mortalidad y requerir de TSR. Es probable que haya un efecto sinérgico entre hiperuricemia y el medio de contraste en la toxicidad renal. El efecto tóxico del AU se asocia a disminución de la síntesis de óxido nítrico, mayor esclerosis vascular y menor capacidad de modulación vascular.<sup>52</sup>

*Vitamina D.* La deficiencia de Vitamina D (vD) es un problema mundial. Información observacional ha demostrado que niveles <15 ng/ml se asocian a mortalidad en pacientes críticamente enfermos. La vD tiene efectos en la inmunidad, función endotelial y en el metabolismo de calcio y fósforo. Un estudio descriptivo de más de 2,000 pacientes con valores basales de vD demostró que aquellos con <15ng/mL tienen un RR de 1.50 (95% IC 1.4-2.2 p=<0.001) para DRA y mortalidad. Hasta ahora es el único análisis donde se ha

relacionado la vD con DRA.<sup>53</sup>

## Puntajes de predicción de DRA

El efecto devastador del DRA no se ha podido disminuir a pesar de los avances en medicina crítica, mejoras en la TSR y el conocimiento profundo de los mecanismos fisiopatológicos en estos pacientes. El ajuste de riesgos y la predicción de eventos adversos en DRA son importantes para el diseño de futuras intervenciones que intenten mejorar la evolución. Durante los últimos 30 años se han desarrollado y aplicado puntajes de severidad que combinan aspectos fisiológicos, disfunción orgánica y comorbilidades existentes, para predecir el curso clínico de pacientes críticos. Los más estudiados han sido aquellos en procedimientos cardiovasculares, ya que la ventaja que ofrece el procedimiento, las comorbilidades y el estrés fisiopatológico, ofrecen el modelo ideal para el desarrollo de estos puntajes.

*Cirugías cardiovasculares.* Una complicación importante en procedimientos cardiovasculares es la elevación de CrS, y peor aún, el desarrollo de DRA. Esta complicación prolonga la estancia hospitalaria, aumenta costos e incrementa la morbilidad y la mortalidad. No solo la necesidad de diálisis se asocia a estas evoluciones, sino también las elevaciones mínimas de creatinina.<sup>54</sup>

La necesidad de diálisis posterior a cirugías cardíacas se presenta en el 1% al 5% de los casos. Datos recientes reflejan que la incidencia de DRA posterior a infarto agudo al miocardio disminuyó de 26% en el año 2000 a 19% en el año 2008. Esta disminución, se piensa, esta asociada a un mayor interés en el DRA, mejor estratificación de riesgos y mayor utilización de métodos preventivos de DRA.<sup>55</sup>

Con la limitación terapéutica que existe en el DRA, el evitar el daño o disminuir su severidad, se convierten en la estrategia terapéutica mas importante. La estatificación del riesgo de DRA preoperatoria (en el caso de cCV) ofrece una oportunidad invaluable para implementar dichas estrategias. Un aspecto importante, por citar un ejemplo, es la utilización de bombas cardíacas. Un meta análisis reciente de estudios aleatorizados y observacionales, comparando cirugías con o sin bomba cardíaca, reportó una disminución en la incidencia de DRA (OR 0.57; 95% IC, 0.43-0.76) y en el DRA que requiere diálisis (OR, 0.55;95% IC, 0.43-0.71) sin el uso de ellas. Lo anterior nos podría llevar a la decisión de reconsiderar el uso de bomba cardíaca en aquellos pacientes que tienen factores de riesgo para DRA, como podría ser ERC previa.<sup>56</sup> Hasta ahora 8 modelos predictores de DRA en cirugías cardíacas se han publicado (Tabla 1). En 1997 se construyó el primero basado en un árbol de decisiones con 7 predictores de riesgo<sup>57</sup> y posteriormente se adoptó a un puntaje predictivo.<sup>58</sup> Del 2005 al 2011, se desarrollaron 7 modelos adicionales, los cuales se describen en la tabla 1. Entre ellos difieren los factores de riesgo, las definiciones de evolución y de DRA; esto ocasiona que sea muy difícil demostrar cual de ellos tiene el valor predictivo mas alto en lo que concierne al desarrollo de DRA.

La comparación del rendimiento clínico de estos 8 modelos predictivos se evaluó en más de 1,300 pacientes con cirugías cardiovasculares, y se calcularon los riesgos de cada modelo



Tabla 1. Modelos de predicción de DRA en cirugías cardíacas

Modelo	Inclusión, exclusión	Definición DRA	Variables en puntaje de riesgo
Fortescue <i>et al</i> <sup>64</sup>	IN: CxCard EX: CrS >2.62.2 umol/L	DRA-D a 30 días	TFG, BBIA, tipo de Cx, CxCard previa, ICC, EVP, FE <35%, EPOC
Thakar <i>et al</i> <sup>68</sup>	IN: 1er CxCard. EX: D PreOp, trasplante,	DRA-D en el post operatorio	Sexo, EPOC, DM, ICC, BBIA, FE <35%, CrS, Cx urgente, tipo de Cx.
Metha <i>et al</i> <sup>67</sup>	IN: BIAC, colocación válvula aortica, mitral	DRA-D	Edad, raza, EPOC, DM, ICC, IAM, CrS, tipo de Cx, choque Cardiogenico
Aronson <sup>62</sup>	IN: BIAC con bypass CP	CrS >2mg/dL e incremento >0.7mg/dL de la basal. Diálisis	Edad, ICC, IAM, ERC, BIAP, bypass CP >122 min.
Brown <sup>61</sup>	IN:BIAC. EX: TFG <60ml/min	TFG <30ml/min	Edad, sexo, DM, EAP, HA, BIAC, leucocitos.
Wijeyesundera <i>et al</i> <sup>60</sup>	IN: BIAC electiva, reemplazo valvular. EX: CrS >3mg/dL o trasplante	Con CrS previa <1.5mg/dL; CrS >2mg/dl. Con CrS >1.5mg/dL; incremento de Crs>50%	DM, BIAC, FE <40%, TFG, CrS, otra Cx, procedimiento urgente
Palomba <i>et al</i> <sup>69</sup>	IN:CxCard con bypass CP. EX: D PreOp y CrS >3.4mg/dL	DRA-D	Edad, ICC, CrS, glucosa pre, Cx combinada, bypass CP >120 min, GC, PVC >14
Rahmanian <i>et al</i> <sup>63</sup>	IN: CxCard con bypass CP. EX: D pre	DRA-D	Edad, DM, ICC, EVP, IAM, FA, HP, CrS, bypass CP>120min.

BIAC, bypass injerto de arteria coronaria; BBIA, bomba balón intra aórtico; CrS creatinina sérica; CP, cardiopulmonar; CxCard, cirugía cardíaca; D, diálisis; DM, diabetes mellitus, DRA-D, daño renal agudo con diálisis; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ERC, enfermedad renal crónica; EVP, enfermedad vascular periférica; EX exclusión; FA, fibrilación auricular; FE, fracción de eyección; GC, gasto cardíaco; HA, hipertensión arterial; HP, hipertensión pulmonar; IAM, infarto agudo al miocardio; ICC, insuficiencia cardíaca congestiva; IN, inclusión; PreOp, pre operatoria; PS, presión sistólica; PVC, presión venosa central; TFG, tasa de filtrado glomerular.

de puntuación. La incidencia de DRA con diálisis fue 1.9% y de DRA asociado a cirugía cardíaca fue 9.3%; las áreas bajo la curva de los 3 mejores modelos fue de 0.93, 0.88 y 0.87, respectivamente.<sup>60,66,62</sup> El modelo de Thakar<sup>60</sup> se desempeñó significativamente mejor cuando se comparó con los modelos de Mehta,<sup>59</sup> Rahmanian,<sup>65</sup> Fortescue,<sup>66</sup> y Wijeyesundera,<sup>62</sup> (todos valores  $p < 0.01$ ). De lo anterior sugiere que el modelo de Thakar,<sup>60</sup> es el que ofrece una mejor discriminación predictiva de la ocurrencia de DRA relacionado a cirugía cardíaca y puede ser aplicable en el periodo pre operatorio y para todos los pacientes sometidos a cirugías cardíacas.<sup>54</sup> En 2012 Demirjian *et al.* en un estudio de cohorte de más de 25,000 pacientes que se sometieron a cirugías cardíacas en la *Cleveland Clinic* durante el periodo de los años 2000 a 2008, añadió variables intra-operatorias a las variables pre-operatorias. Utilizando un modelo predictivo para DRA y diálisis, con factores pre e intra operatorios combinados, la incidencia de DRA y requerimiento de diálisis fue del 1.7% y 4.3 %, respectivamente. Los parámetros de función renal previa fueron un potente predictor en los 4 modelos desarrollados; la complejidad de la cirugía, los antecedentes de cirugías cardíacas anteriores también fueron incluidos como factores pre operatorios. Notablemente, las variables intra operatorias mejoraron el valor predictivo y explican las

variaciones relacionadas al procedimiento quirúrgico. Combinando las variables pre e intra operatorias, demostraron tener una buena calibración y discriminación, y combinados se desempeñaron mejor que los pre operatorios solos (estadística C, 0.010 y 0.875, respectivamente). Los modelos predictivos también tuvieron excelente discriminación con la combinación de ambos (estadística C, 0.797 y 0.825 respectivamente).<sup>67</sup>

Los esquemas de puntajes predictores de las evoluciones en DRA son de suma importancia, directamente influyen en la aplicación clínica (apoyo en la toma de decisiones), en el uso terapéutico adecuado de los recursos (aplicar estrategias preventivas) e incitar la investigación (validación de biomarcadores). Por todo esto su aplicación es fundamental en el desarrollo de esquemas de manejo.<sup>68</sup>

## Conclusiones

El uso de esquemas preventivos, evitando la aparición de DRA, es probablemente la estrategia más importante en el manejo de esta patología. Durante las últimas décadas se ha mejorado el manejo del paciente crítico, pero desafortunadamente no se ha traducido en una mejora sustancial en la evolución del paciente con DRA. Estas

estrategias de estratificación se deben trasladar a una menor incidencia de DRA.

Así mismo, la magnitud del problema del DRA hace un llamado a un abordaje multidisciplinario, y a un modelo de atención coordinado, con la participación de cirujanos,

anestesiólogos, especialistas en cuidados intensivos, internistas y nefrólogos para obtener el resultado deseado y mejorar así la evolución del paciente con alto riesgo de DRA.

## Referencias bibliográficas

- Hsu CY. Where is the epidemic in kidney disease? *J Am Soc Nephrol* 21: 1607–1611, 2010
- RK. Hsu, CE. McCulloch, R. Adams Dudley, Lowell J. Lo, Chi-yuan Hsu. Temporal Changes in Incidence of Dialysis-Requiring AKI. *J Am Soc Nephrol* 24: 37–42, 2013.
- James M, Pannu N. Methodological considerations for observational studies of acute kidney injury using existing data sources. *J Nephrol*. 2009;22(3):295–305.
- Uchino S, Kellum JA, Bellomo R. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005;294:813–8.
- Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P, Landais PJ. Acute renal failure in intensive care units — causes, outcome, and prognostic factors of hospital mortality: a prospective, multicenter study. *Crit Care Med* 1996;24:192–8.
- Mehta RL, Pascual MT, Soroko S. Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience. *Kidney Int* 2004;66:1613–21.
- Metcalfe W, Simpson M, Khan IH, et al. Acute renal failure requiring renal replacement therapy: incidence and outcome. *QJM* 2002;95:579–83.
- Morgan E, Grams, Hamid Rabb. The distant organ effects of acute kidney injury. *Kidney Intl* 2012; 81, 942–948
- Singbartl K, Kellum J. AKI in the ICU: definition, epidemiology, risk stratification, and outcomes. *Kidney Int* 2012;81, 819–825
- Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med* 1983;74: 243–248.
- Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 930–936.
- Kidney International Supplements (2012) 2, 2. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury
- Murugan R, Kellum JA. Acute kidney injury: what's the prognosis? *Nat Rev Nephrol* 2011; 7: 209–217.
- Cartin-Ceba R, Kashiouris M, Plataki M, Kor DJ, Gajic O, Casey ET, et al. Risk Factors for Development of Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Crit Care Res Pract*, ID 691013, . Volume 2012.
- Ljungqvist A, Lagergren C. Normal intrarenal arterial pattern in adult and ageing human kidney: A microangiographical and histological study. *J Anat* 96: 285–300, 1962.
- Takazakura E, Sawabu N, Handa A, Takada A, Shinoda A, Takeuchi J. Intrarenal vascular changes with age and disease. *Kidney Int* 2: 224–230, 1972.
- Tauchi H, Tsuboi K, Okutomi J: Age changes in the human kidney of the different races. *Gerontologia* 17: 87–97, 1971.
- Hoang K, Tan JC, Derby G, Blouch KL, Masek M, Ma I, et al. Determinants of glomerular hypofiltration in aging humans. *Kidney Int* 64: 1417–1424, 2003
- Anderson S, Rennke HG, Zatz R: Glomerular adaptations with normal aging and with long-term converting enzyme inhibition in rats. *Am J Physiol* 267: F35–F43, 1994.
- Di Serio C, Altobelli A, Vallotti B, Pellegrini M, Brocchi A, Camaiti A, et al. Excessive vasoconstriction after stress by the aging kidney: Inadequate prostaglandin modulation of increased endothelin activity. *J Lab Clin Med* 132: 186–194, 1998
- Memoli B, De Nicola L, Conte G: Renal hemodynamic response to maximal vasodilating stimulus in healthy older subjects. *Kidney Int* 59: 1052–1058, 2001
- Anderson S, Eldadah B, Halter B, Hazzard WR, Himmelfarb J, McFarland FH, et al. Acute Kidney Injury in Older Adults. *J Am Soc Nephrol* 22: 28–38, 2011
- Schmitt R, Coca S, Kanbay M, Tinetti ME, Cantley LG, Parikh CR: Recovery of kidney function after acute kidney injury in the elderly: A systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 52: 262–271, 2008
- Liangos O, Wald R, O'Bell JW, Price L, Pereira BJ, Jaber BL: Epidemiology and outcomes of acute renal failure in hospitalized patients: Anational survey. *Clin J Am Soc Nephrol* 1: 43–51, 2006.
- Xue JL, Daniels F, Star RA, Kimmel PL, Eggers PW, Molitoris BA, et al: Incidence and mortality of acute renal failure in Medicare beneficiaries, 1992 to 2001. *J Am Soc Nephrol* 17: 1135–1142, 2006
- Robert R, Ghazali DA, Favreau F, Mauco G, Hauet T, Goujon JM: Gender difference and sex hormone production in rodent renal ischemia reperfusion injury and repair. *J Inflamm (Lond)* 8: 14, 2011
- Plataki M, Kashani K, Cabello-Garza J, Maldonado F, Kashyap R, Kor DJ, et al. Predictors of Acute Kidney Injury in Septic Shock Patients: An Observational Cohort Study *Clin J Am Soc Nephrol* 6: 1744–1751, 2011
- Bagshaw S, George C, Bellomo B, Changes in the incidence and outcome for early acute kidney injury in a cohort of Australian intensive care units. for the ANZICS Database Management Committee. *Critical Care* 2007, 11:R68
- Liangos O, Wald R, O'Bell JW, Price L, Pereira BJ, Jaber BL: Epidemiology and outcomes of acute renal failure in hospitalized patients: A national survey. *Clin J Am Soc Nephrol* 1: 43–51, 2006
- Xue JL, Daniels F, Star RA, Kimmel PL, Eggers PW, Molitoris BA, et al: Incidence and mortality of acute renal failure in Medicare beneficiaries, 1992 to 2001. *J Am Soc Nephrol* 17: 1135–1142, 2006
- Nash K, Hafeez A, Hou S: Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 39: 930–936, 2002.
- Shi H, Patschan D, Epstein T, Goligorsky MS, Winaver J. Delayed recovery of renal regional blood flow in diabetic mice subjected to acute ischemic kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 293: F1512–F1517, 2007
- Gao G, Zhang B, Ramesh G, Betterly D, Tadavadi RK, Wang W, et al. TNF- mediates increased susceptibility to ischemic AKI in diabetes. *Am J Physiol Renal Physiol* 304: F515–F521, 2013.
- Melin J, Hellberg O, Larsson E, Zezina L, Fellstrom BC. Protective effect of insulin on ischemic renal injury in diabetes mellitus. *Kidney Int* 61: 1383–1392, 2002.
- Druml W, Metnitz B, Schaden E, Bauer P, Metnitz PGH: Impact of body mass on incidence and prognosis of acute kidney injury requiring renal replacement therapy. *Intensive Care Med* 36: 1221–1228, 2010
- Yap CH, Mohajeri M, Yui M: Obesity and early complications after cardiac surgery. *Med J Aust* 186: 350–354, 2007
- Wigfield CH, Lindsey JD, Muñoz A, Chopra PS, Edwards NM, Love RB: Is extreme obesity a risk factor for cardiac surgery? An analysis of patients with a BMI >or = 40. *Eur J Cardiothorac Surg* 29: 434–440, 2006
- Billings IV FT, Pretorius M, Schildcrout JS, Mercado ND, Byrne JD, et al. Obesity and Oxidative Stress Predict AKI after Cardiac Surgery. *J Am Soc Nephrol* 23: 1221–1228, 2012
- James MT, Hemmelgarn BR, Wiebe N, Pannu N, Manns BJ, Klarenbach SW, et al. for the Alberta Kidney Disease Network. Glomerular filtration rate, proteinuria, and the incidence and consequences of acute kidney injury: a cohort study. *The Lancet* DOI:10.1016/S0140-6736(10)61271-8.
- Grams ME, Astor BC, Bash LD, Matsushita K, Wang Y, Coresh J. Albuminuria and estimated glomerular filtration rate independently associate with acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 1757–64.
- Khan IH, Catto GR, Edward N, Macleod AM: Acute renal failure: Factors influencing nephrology referral and outcome. *QJM* 90: 781–785, 1997
- Chawla LS, Kimmel PL. Acute kidney injury and chronic kidney disease: an integrated clinical syndrome. *Kidney International* (2012) 82, 516–524
- Hsu C, Chertow GM, McCulloch CE, Fan D, Ordoñez JD, Go AS. Nonrecovery of Kidney Function and Death after Acute on Chronic Renal Failure. *Clin J Am Soc Nephrol* 4: 891–898, 2009
- Szcech LA, Granger CB, Dasta JF, Amin A, Peacock WF, McCullough PA, Devlin JW, et al. Studying the Treatment of Acute Hypertension Investigators: Acute kidney injury and cardiovascular outcomes in acute severe hypertension. *Circulation* 121: 2183–2191, 2010.
- Gines P, Cardenas A, Schrier RW. Liver disease and the kidney. In: Schrier RW, ed. *Diseases of the kidney and urinary tract*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007:2179–205.
- Gines P, Schrier RW. Renal Failure in Cirrhosis. *N Eng J Med* 361:13. 2009
- Davenport A. AKI in a Patient with Cirrhosis and Ascites. *Clin J Am Soc Nephrol* 7: 2041–2048, 2012
- Hsu C, Chertow GM, McCulloch CE, Fan D, Ordoñez JD, Go AS. Nonrecovery of Kidney Function and Death after Acute on Chronic Renal Failure. *Am J Kidney Dis* 56:759–773. 2010
- Lam AQ, Humphreys BD. Onco-Nephrology: AKI in the Cancer Patient. *Clin J Am Soc Nephrol* 7: 1692–1700, 2012.
- Lopes JA, Melo MJ, Viegas A, Raimundo M, Camara I, Antunes F, et al. Acute kidney injury in hospitalized HIV-infected patients: a cohort analysis. *Nephrol Dial Transplant* 26: 3888–3894. 2011.
- Lescure FX, Plateau C, Pacanowski J, Brocheriou I, Rondeau E, Girard PM, et al. HIV-associated kidney glomerular diseases: changes with time and HAART. *Nephrol Dial Transplant* (2012) 27: 2349–2355
- Yong L, I Ning T, I Jiyun C, I Yingling Z, I Liling C, III Shiquan C, II Zhujun C et al. The relationship between hyperuricemia and the risk of contrast-induced acute kidney injury after percutaneous coronary intervention in patients with relatively normal serum creatinine. *Clinics* 2013;68(1):19–25
- Braun AB, Litonjua AA, Moromizato T, Gibbons FK, Giovannucci E, ScD; et al. Association of low serum 25-hydroxyvitamin D levels and acute kidney injury in the critically ill. *Crit Care Med* 2012;40:3170–3179
- Kiers HD, van den Boogaard M, Schoenmakers MC, van der Hoeven J, van Swieten HA, Heemskerk S, et al. Comparison and clinical suitability of eight prediction models for cardiac surgery-related acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* (2013) 28: 345–351.
- Amin AP, Salisbury AC, McCullough PA, Gosch K,

- Spertus JA, Venkitchalam L, *et al.* Trends in the Incidence of Acute Kidney Injury in Patients Hospitalized With Acute Myocardial Infarction. *Arch Intern Med.* 172(3):246-253. 2012
56. Nigwekar SU, Kandula P, Hix JK, Thakar CV. Offpump coronary artery bypass surgery and acute kidney injury: a meta-analysis of randomized and observational studies. *Am J Kidney Dis.* 54(3):413-423. 2009.
57. Chertow GM, Lazarus JM, Christiansen CL, Cook EF, KE Hammermeister, Grover F, *et al.* Preoperative Renal Risk Stratification. *Circulation.* 1997;95:878-884.
58. Fortescue EB, Bates DW, Chertow GM. Predicting acute renal failure after coronary bypass surgery: cross-validation of two risk-stratification algorithms. *Kidney Int* 2000; 57: 2594–2602
59. Mehta RH, Grab JD, O'Brien SM, Bridges CR, Gammie JS, Haan CK, *et al.* Bedside tool for predicting the risk of postoperative dialysis in patients undergoing cardiac surgery. *Circulation* 2006; 114: 2208–2216
60. Thakar CV, Arrigain S, Worley S, Yared JP, Paganini PE. A clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 162–168
61. Palomba H, de Castro I, Neto AL, Lage S, Yu L. Acute kidney injury prediction following elective cardiac surgery: AKICS Score. *Kidney Int* 2007; 72: 624–631
62. Wijeyesundera DN, Karkouti K, Dupuis JY, Rao V, Chan CT, Granton JT, *et al.* Derivation and validation of a simplified predictive index for renal replacement therapy after cardiac surgery. *JAMA* 2007; 297: 1801–1809
63. Brown JR, Cochran RP, Leavitt BJ, Dacey LJ, Ross CS, MacKenzie TA, *et al.* Multivariable prediction of renal insufficiency developing after cardiac surgery. *Circulation* 2007; 116: 1139–1143
64. Aronson S, Fontes ML, Miao Y, Mangano DT. Risk index for perioperative renal dysfunction/failure: critical dependence on pulse pressure hypertension. *Circulation* 2007; 115: 733–742.
65. Rahmanian PB, Kwiciecien G, Langebartels G, Madershahian N, Wittwer T, Wahlers T. *et al.* Logistic risk model predicting postoperative renal failure requiring dialysis in cardiac surgery patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 40: 701–707
66. Fortescue EB, Bates DW, Chertow GM. Predicting acute renal failure after coronary bypass surgery: cross-validation of two risk-stratification algorithms. *Kidney Int* 2000; 57: 2594–2602
67. Demirjian S, Schold J, Navia J, Mastracci T, Paganini E, Jean-Pierre, *et al.* Predictive Models for Acute Kidney Injury Following Cardiac Surgery. *Am J Kidney Dis.* 59(3):382-389. 2012
68. Thakar C. Predicting Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery: How to Use the “Crystal Ball”. *Am J Kidney Dis.* 2010; 56(4):605-608.

## Nuevas terapias antirretrovirales en la infección por VIH

Luz Alicia González-Hernández, Mara Anais Llamas-Covarrubias, Edith Alejandra González-Vázquez, Ariel Eduardo Campos-Loza, Jorge Ivan Arce-Rosas, Emmanuel Mercado-Nuñez, Raul Soria-Rodríguez, José Alain García-Castro y Jaime Federico Andrade-Villanueva.

### Autor para correspondencia

Luz Alicia González-Hernández, Unidad de VIH/SIDA, Hospital Civil de Guadalajara Fray, Antonio Alcalde, Hospital 278, Col. El Retiro, C.P. 44328, Guadalajara, Jalisco, MX.  
Contacto al correo electrónico: [lucero08@gmail.com](mailto:lucero08@gmail.com)

**Palabras clave:** antirretrovirales, resistencia, SIDA, Virus de Inmunodeficiencia Humana  
**Keywords:** antiretrovirals, resistance, AIDS, Human Immunodeficiency Virus



## Nuevas terapias antirretrovirales en la infección por VIH

González-Hernández LA<sup>a</sup>, Llamas-Covarrubias MA<sup>b</sup>, González-Vázquez EA<sup>c</sup>, Campos-Loza AE<sup>a</sup>, Arce-Rosas JI<sup>a</sup>, Mercado-Nuñez E<sup>a</sup>, Soria-Rodríguez R<sup>a</sup>, García-Catro JA<sup>a</sup>, Andrade-Villanueva JF<sup>b</sup>.

### Resumen

Existen alrededor de 34 millones de personas que viven con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) y para ellos la mejor esperanza para evitar una consecuencia fatal por la infección recae en la terapia antirretroviral (ARV), la cual consiste en la combinación de tres drogas que inhiben puntos específicos del ciclo vital del virus. El beneficio de la terapia antirretroviral en reducir la morbi-mortalidad es clara, sin embargo no es curativa, ya que existen células infectadas de manera latente, llamados reservorios, los cuales evitan la erradicación de la infección.

La terapia antirretroviral, ha cambiado la historia natural de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana. En la actualidad, existen más de 20 drogas antirretrovirales las cuales han sido aprobadas por la *Food and Drug Administration* de Estados Unidos de Norteamérica. Aun así, debido a la aparición de cepas resistentes se encuentran en desarrollo nuevos fármacos que ofrezcan opciones para estos pacientes.

**Palabras clave:** antirretrovirales, resistencia, SIDA, Virus de Inmunodeficiencia Humana.

## New antiretroviral therapies in HIV infection.

### Abstract

*There are about 34 million people living with Human Immunodeficiency Virus (HIV), and for them the best hope to prevent a lethal infection lays in antiretroviral therapy (ARV), which consists in a combination of three drugs that inhibit specific points of the viral life cycle. The benefits in reducing morbidity and mortality conferred by antiretroviral therapy are quite obvious, however cure is not one of them, due to the fact that there are cells infected in a latent form, called reservoirs that make it impossible to eradicate infection. Antiretroviral therapy has effectively changed the natural history of infection by human immunodeficiency virus. Currently there are over 20 antiretroviral drugs in the market approved by the Food and Drug Administration. Even so, due to the emergence of resistant strains new drugs are in development in order to offer new alternatives to patients requiring them.*

**Key words:** antiretroviral, resistance, AIDS, Human Immunodeficiency Virus.

<sup>a</sup>Unidad de VIH/SIDA, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde";  
<sup>b</sup>Centro Universitario de Ciencias de la Salud de la Universidad de Guadalajara;  
<sup>c</sup>Hospital Infantil de México Federico Gómez.

**Autor para correspondencia:** Luz Alicia González-Hernández, Unidad de VIH/SIDA, Hospital Civil de Guadalajara Fray, Antonio Alcalde, Hospital 278, Col. El Retiro, C.P. 44328, Guadalajara, Jalisco, MX. Contacto al correo electrónico: lucerogao8@gmail.com

## Introducción

Existen alrededor de 34 millones de personas que viven con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) y para ellos la mejor esperanza para evitar una consecuencia fatal por la infección recae en la terapia antirretroviral (ARV), la cual consiste en la combinación de tres drogas que inhiben puntos específicos del ciclo vital del virus. El beneficio de la terapia ARV en reducir la morbi-mortalidad es clara, sin embargo no es curativa, ya que existen células infectadas de manera latente, llamados reservorios, los cuales evitan la erradicación de la infección.

La terapia ARV, ha cambiado la historia natural de la infección por el VIH. En la actualidad, existen más de 20 drogas ARV las cuales han sido aprobadas por la FDA y esta amplia disponibilidad de la terapia ARV ha hecho que la lucha contra el VIH sea mucho más conquistable; no obstante, existen algunos obstáculos que pueden surgir antes o durante el tratamiento, uno de los más importantes es el desarrollo de resistencia viral a los medicamentos ARV, la cual es causada por mutaciones en la estructura genética del virus, provocando cambios en las enzimas blanco de la terapia ARV, dejándolos inactivos. Por tal motivo, no se ha dejado de investigar sobre nuevas formulas con diferentes mecanismos de acción o sobre mejoras con los fármacos ya existentes (Figura 1).

## Nuevas terapias

### Tenofovir alafenamida fumarato (TAF)

El Tenofovir disoproxil fumarato (TDF), es un inhibidor de la transcriptasa reversa análogo de nucleótido, ampliamente

utilizado como esqueleto del tratamiento ARV y es una prodroga del tenofovir difosfato (metabolito activo del tenofovir).

El TAF, formalmente conocido como GS-734, es una nueva prodroga del tenofovir difosfato, con una estructura diferente a la del TDF. Se metaboliza a través de la enzima Cadapsina A y alcanza una mayor concentración de fármaco en las células linfoides, entre las cuales se encuentran las células T CD4+, por lo que utilizando una dosis menor se logra una eficacia antiviral similar y menores efectos adversos renales y óseos, como se demostró en el estudio 102 (fase II), realizado por el Dr. Andrew Zolopa y colaboradores, en donde se comparó la seguridad y eficacia de TAF (10 mg) vs TDF (300 mg), en 170 pacientes *naïve* y con función renal normal.

Todos los pacientes recibieron un régimen de tableta única al día, combinando elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabina +TAF o elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabina+ TDF. El punto primario fue ver la proporción de pacientes que lograron cargas virales indetectables para VIH (<50 copias/mL), en la semana 24 y se siguió hasta la semana 48.

Los resultados mostraron que aquellos pacientes que recibieron la coformulación con TAF, tenían una concentración cinco veces mayor de tenofovir difosfato en las células mononucleares de sangre periférica, pero alrededor del 90% menor nivel en plasma comparado con los que recibieron la coformulación con TDF.

En la semana 24, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos sobre la respuesta virológica e inmunológica, ni en el metabolismo de los lípidos o la glucosa; sin embargo, los del grupo con TAF presentaron

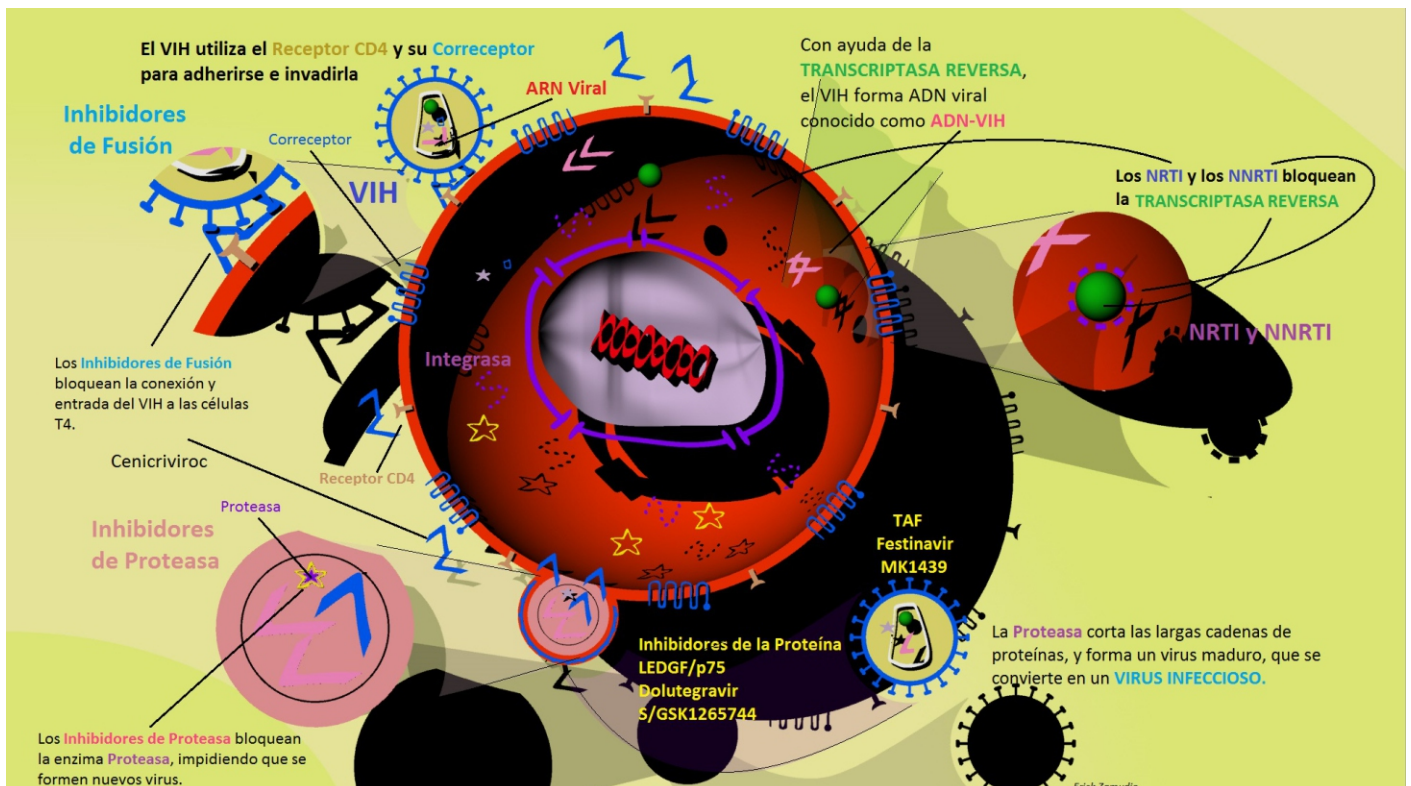


Figura 1. Esquema celular de los sitios de acción de la terapia antirretroviral.

incrementos en los niveles de creatinina sérica significativamente inferiores a los observados con TDF (0.07 y 0.12 mg/dL, respectivamente), y reducciones en la tasa de filtración glomerular también inferiores (de 4.9 y 11.8 mL/min, de forma respectiva). Además, las pruebas de absorciometría dual de rayos X (conocido como DEXA), mostraron una menor reducción de la densidad mineral ósea en el grupo con TAF tanto en la columna vertebral (0.8 con TAF vs 2.5% con TDF), como en la cadera (0.3 con TAF vs 2.0% con TDF).<sup>1</sup>

Por otro lado, un estudio *in vitro* demostró que TAF no interactúa con los transportadores aniónicos orgánicos renales (OAT1, OAT3), los cuales se han sugerido como etiología de la disfunción renal observada en los pacientes tratados con TDF.<sup>2</sup>

Estos estudios dieron soporte para el desarrollo de futuras evaluaciones de la coformulación con TAF, como son los estudios 104 y 111, los cuales se encuentran en marcha, como estudios fase III, a 96 semanas, con los que se pretende demostrar de forma más precisa la eficacia y seguridad del fármaco, inclusive en pacientes con problemas renales.<sup>1,2</sup>

#### **Festinavir (BMS986001)**

Es un inhibidor de la transcriptasa reversa análogo de la timidina, similar a la estavudina, pero con menor potencial de toxicidad mitocondrial, ya que inhibe 100 veces menos la  $\gamma$ -polimerasa del ácido desoxirribonucleico mitocondrial (ADNmt). Festinavir parece no tener efecto sobre el ADNmt de las células renales tubulares proximales, ni de los adipocitos, tampoco tiene efecto sobre los niveles celulares de adenosintrifosfato (ATP) o en la producción de lactato, lo cual sugiere que no generará las toxicidades metabólicas, ni renales asociadas a estavudina.<sup>3</sup>

#### **MK-1439**

El MK-1439, es un nuevo inhibidor de la Transcriptasa reversa no análogo de nucleósido (ITRNN), con algunas características deseables como: buena absorción, dosificación una vez al día, que puede ir coformulado con otros ARV, con poca toxicidad y que mantiene una buena actividad antiviral en cepas con mutaciones de resistencia clásicas a otros ITRNN y su actividad es mayor que la de los ITRNN de nueva generación (como etravirina y rilpivirina).<sup>3,5</sup>

Se ha reportado que la mutación Y188L asociada a efavirenz y a nevirapina, confiere resistencia a MK-1439.<sup>6</sup> Cuando se mide la resistencia, a través del promedio de veces de cambio (*fold-change*) del IC50, el potencial de cambio con las mutaciones más frecuentemente transmitidas con el uso de otros ITRNN como son: la K103N, la Y181C y la G190A, es menor a tres veces (1.5-*fold*, 2.5-*fold* y 2.7-*fold*, respectivamente).<sup>3</sup>

Un estudio aleatorizado, fase IIa, que incluyó a 18 pacientes VIH positivos, *naïve* a tratamiento ARV, realizado por el Dr. Matt Anderson y cols, demostró que el MK-1439 en monoterapia por 7 días, fue bien tolerado, observando al finalizar los siete días de tratamiento con MK-1439, un descenso en la viremia de 1.37 y 1.26 log copias/mL, con 25 mg y 200 mg diarios, respectivamente, y no se evidenció la generación de cepas resistentes al MK-1439.<sup>4</sup> Además, sólo

tres efectos adversos se consideraron potencialmente asociados a MK-1439, los cuales fueron: cefaleas, diaforesis nocturna y pérdida del apetito, de intensidad leve a moderada y no se reportaron casos de exantema cutáneo, alteraciones bioquímicas o efectos adversos a nivel del sistema nervioso central y, con pocas interacciones medicamentosas.<sup>5</sup>

#### **Inhibidores de la proteína LEDGF/p75 (LEDGIN)**

Los inhibidores del factor de crecimiento derivado de la cubierta epitelial (LEDGIN, por sus siglas en inglés, *Lens epithelium-derived growth factor inhibitors*), son un nuevo tipo de inhibidores de la integrasa cuya actividad se basa en la inhibición de una proteína celular llamada LEDGF (por sus siglas en inglés, *Lens epithelium-derived growth factor*) o proteína p75, la cual tiene dos dominios: el C-terminal, que se une a la integrasa y el N-terminal que se une a la cromatina; por lo tanto, es la encargada de fijar la integrasa al genoma de la célula del hospedero.<sup>7</sup> LEDGF, es un co-activador transcripcional y es esencial como co-factor de la integrasa y su presencia provoca una correcta integración del genoma viral a la cromatina del hospedero. La proteína LEDGF no es imprescindible para la replicación del VIH, pero sí muy importante, ya que potencia su integración al genoma.<sup>8</sup>

Estudios *in vitro* han demostrado que los LEDGIN, tales como: CX05168, CX05045, CX14442<sup>3</sup> CX06387<sup>9</sup> y Mut101<sup>10</sup>, inducen dimerización de la proteína integrasa e inhibición alostérica (no del sitio catalítico) de la integrasa con el ADN, mostrando un efecto en la integración y la pos-integración durante la replicación del VIH, inhibiendo la formación proviral y dañando la infectividad de las partículas virales.<sup>3,8,11</sup>

Datos preliminares revelan una baja toxicidad y ausencia de resistencia cruzada con raltegravir y elvitegravir.<sup>9</sup> Además, se ha reportado un sinergismo cuando se utilizan en conjunto con otros inhibidores de la integrasa.<sup>3</sup> Aunque es un mecanismo novedoso aún es muy prematuro y se requieren de muchos estudios más para conocer realmente su eficacia y seguridad.

#### **Inhibidores de la Fusión**

Albuvirtide, es un nuevo inhibidor de la fusión, péptido modificado del ácido 3-maleimidopropionico, el cual se une a la proteína de envoltura gp41, relacionado al enfuvirtide.

Debido a que se conjuga de manera reversible a la albúmina, su vida media es prolongada, de alrededor de once días, indicando que quizá sea posible administrarlo semanalmente de forma intravenosa. Estudios iniciales fase I, muestran que una dosis de 320 mg produce una reducción de aproximadamente 1 log<sub>10</sub> copias/mL, observando algunas reacciones en el sitio de la inyección con dosis más altas.<sup>3</sup>

#### **Inhibidores de la Maduración de segunda generación**

Los inhibidores de la maduración (IM) bloquean la replicación del VIH, durante las etapas finales del ciclo vital del virus dentro de una célula humana infectada, ya que interfieren en la producción de la proteína de la cápside del VIH (que proviene de la proteína codificada por el gen *gag*). Los IM impiden la división de la proteína de la cápside viral (CA), de CA-SP1 a CA madura; esta división es necesaria para la producción de una proteína de estructura interna

madura denominada p24. Sin esta proteína, cualquier partícula de VIH liberada de la célula infectada no sería infecciosa.<sup>12,13</sup>

Los IM, actúan en o muy cerca del sitio de clivaje del CA-SP1 (del complejo ensamblado de la proteína gag inmadura) y bloquea el acceso de la proteasa a ese sitio. Bevirimat (BVM, PA-457), un IM de primera generación, mostró en diferentes estudios su seguridad y efectividad para reducir la carga viral; sin embargo, la respuesta no fue uniforme en todos los pacientes, encontrando mediante análisis genéticos que un polimorfismo de nucleótido simple en la región SP1 del gen *gag*, era determinante para tener o no, una respuesta con BVM.

Este polimorfismo involucra el cambio de un aminoácido con 7 repeticiones (de Valina (V) por Alanina (A)) en la región SP1, en el codón 370 del gen *gag* (conocido como: V7A). Alrededor del 50% de los VIH contienen el V7 y son susceptibles al IM, sin embargo el otro 50% contienen el A7 y son resistentes al IM.<sup>12</sup>

DFH Pharma, identificó análogos de BVM que mantienen actividad contra virus polimórficos A7. Llamados IM de 2da. Generación, estructuralmente similares a BVM pero con una modificación heteroátomo C28, que demostraron a través de ensayos in vitro ser 10 veces más potentes que el BVM,<sup>13</sup> lo cual estimula a investigaciones futuras utilizando estas formulas.

### Antagonista dual del CCR5 y CCR2

Ceniciviroc (CVC), es un novedoso antagonista dual de los coreceptores CCR5 y CCR2. Un análisis intermedio del estudio 202, fase IIb, multicéntrico, a 24 semanas de tratamiento, comparando el CVC a diferentes dosis vs el efavirenz (EFV), evaluaron la seguridad y el porcentaje de sujetos que alcanzaron la indetectabilidad a la semana 24, asimismo, evaluaron biomarcadores inmunológicos y de inflamación.

Se incluyeron un total de 143 pacientes, *naïve* a tratamiento ARV, con virus tropismo R5; de los cuales de manera aleatoria recibieron: 100 mg/día de CVC (n=59) o 200 mg/día de CVC (n=56) o EFV (n=28), todos en combinación con Truvada. Se obtuvo una respuesta virológica satisfactoria en el 76%, 73% y 71% para los grupos con: CVC 100 mg, CVC 200 mg y EFV, respectivamente (sin significancia estadística). Sin embargo, las tasas de no respondedores virológicos fueron significativamente más elevadas en los grupos de pacientes que tomaron CVC (12 y 14%, respectivamente) que en el grupo que tomó EFV (4%). Esta discrepancia se debe, en gran parte, a la falta de datos a 24 semanas (contabilizados como fracasos), porque varios participantes de los grupos de CVC interrumpieron el tratamiento antes de lo previsto.

El gran número de abandonos entre las personas que tomaron CVC —que dio lugar a una mayor tasa de fracasos— fue muy probablemente secundario a que al inicio del protocolo, solo contaban con tabletas de 50 mg, así que el número de pastillas que tenían que tomar estos pacientes eran altas, dificultando el cumplimiento de la pauta terapéutica. Actualmente, ya se cuenta con una nueva formulación con una dosis más elevada y se está trabajando en una combinación a dosis fija con otros agentes ARV.

No hubo diferencias entre los grupos, en cuanto al incremento en los linfocitos T CD4+, ni en los estudios de seguridad de laboratorio, a excepción de los niveles del colesterol total y el colesterol LDL, que disminuyeron de manera significativa en los grupos que recibieron CVC y al aumento de ambos, junto con el colesterol HDL en el grupo con EFV. Además la discontinuación por efectos adversos fue significativamente mayor para el grupo con EFV (0% para CVC 100 mg, 2% para CVC 200 mg y 18% para EFV).

Por otra parte, los niveles de un marcador de activación de los monocitos, el sCD14, considerado como un factor independiente de mortalidad en VIH, mostró un descenso estadísticamente significativo en los grupos con CVC y un incremento en el grupo con EFV, sugiriendo que también dispone de actividad inmunomoduladora, lo que podría reducir la inflamación asociada a la infección, lo cual requiere de futuras evaluaciones al respecto.<sup>14</sup>

### Inhibidor del acoplamiento o de la entrada

El BMS-663068, en una prodroga del inhibidor del acoplamiento, BMS-626529.<sup>15</sup> Con un novedoso mecanismo de acción, previene una interacción inicial entre el virus y la célula del hospedero, tras unirse directamente a la proteína viral, gp120, previo a la unión con el receptor CD4 (pre-CD4), bloquea la conformación final consolidada entre la gp120 y el receptor celular CD4.<sup>16,17</sup>

El BMS-626529 es predominantemente metabolizado a través de, una vía de hidrólisis mediada por esterasas con la colaboración de una vía oxidativa mediante la isoenzima CYP3A4. El BMS-626529 no es inhibidor, ni inductor de las enzimas CYP.

Un análisis de farmacocinética demostró que, la co-administración del BMS-663068 a 600 mg cada 12 hrs más 100 mg de ritonavir (RTV) cada 24 hrs o más Atazanavir 300 mg/RTV 100 mg cada 24 hrs, aumenta moderadamente la concentración de BMS-626529, medido a través de Concentración máxima (Cmax), Área bajo la curva (AUC) y la concentración a las 12 hrs (C12). Además, se observó que la prodroga BMS-663068 no afectó la exposición del RTV, siendo seguro y bien tolerado cuando se combina con inhibidores potentes del CYP3A4, como lo es el, RTV o el Atazanavir/RTV, sugiriendo que la combinación de dichos fármacos no requieren ajuste de dosificación.<sup>18</sup>

El fármaco es activo en virus con tropismo R5 y/o X4 o dual y no tiene resistencia cruzada con otros inhibidores de la entrada.<sup>19</sup> Sin embargo, se ha descrito que algunos polimorfismos naturales en ciertos sitios de la envoltura en sepas minoritarias, confieren resistencia al fármaco, como lo es la sustitución M42L. Por lo que el uso de este fármaco requerirá quizá de, un escrutinio previo de estos polimorfismos asociados a resistencia y por lo tanto, que el medicamento quede reservado para aquellos pacientes que no porten esos polimorfismos y que no comprometan el efecto antirretroviral.<sup>3</sup>

En la actualidad se están llevando a cabo otros estudios multicéntricos, con este fármaco, para demostrar su eficacia y seguridad, por lo que próximamente se tendrán mayores datos.



### Inhibidores del sitio catalítico de la Integrasa

El Dolutegravir (DTG) es un nuevo, potente inhibidor de la integrasa, que no requiere de potenciación farmacocinética, administrándose 50 mg una vez al día, con una mejor barrera genética.

DTG ha demostrado ser eficaz y seguro en pacientes *naïve* al tratamiento, a través del estudio, SPRING-2, un ensayo clínico doble ciego, fase III, multicéntrico, el cual incluyó a 822 pacientes con VIH, *naïve* a tratamiento. Los participantes se distribuyeron de forma aleatoria para recibir 50 mg de DTG una vez al día o 400 mg de raltegravir (RTG) dos veces al día; además de dos inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósido/nucleótido, seleccionados por el investigador de entre las coformulaciones: abacavir/lamivudina (utilizado en un 40% de los pacientes) o tenofovir/emtricitabina (usado en un 60% de los pacientes).

Los resultados a 48 semanas, mostraron que en aquellos pacientes que tenían cargas virales basales elevadas (>100,000 copias/mL), las tasas de respuesta virológica fueron del 82% en el grupo que recibió DTG y del 75% en el grupo con RTG. Las tasas correspondientes a pacientes con viremias basales <100,000 copias/mL, fueron del 90% y del 89%, respectivamente. A los dos años de tratamiento, un 88% de las personas que recibieron DTG permanecieron indetectables (<50 copias/mL) en comparación con un 85% de los pacientes a los que se administró RTG.

El DTG inhibe el transportador renal responsable de la secreción tubular de creatinina, lo que no parece afectar la tasa real de filtración glomerular; los cambios observados desde el nivel basal hasta la semana 48 fueron equivalentes en ambos grupos y no se produjeron interrupciones como consecuencia de la toxicidad renal.<sup>20</sup>

Por otro lado, el estudio SAILING (ING111762), comparó DTG vs RTG en personas con experiencia previa a tratamiento ARV, pero *naïve* a inhibidores de integrasa. Fue un estudio doble ciego, fase III, con asignación aleatoria a recibir DTG 50 mg cada 24 hrs o RTG 400 mg cada 12 hrs, en ambos casos junto a un máximo de dos fármacos, de los que al

menos uno tenía que ser totalmente activo frente al virus. Los pacientes fueron estratificados de acuerdo al número de agentes completamente activos, al uso de Darunavir y al nivel de carga viral (menor o mayor a 50,000 copias/mL).

Tras un análisis interino a las 24 semanas, se observó que el 79% de los integrantes del grupo con DTG y el 70% de aquellos con RTG tuvieron una carga viral indetectable. La diferencia alcanzó el umbral de significancia estadística establecido para considerar la superioridad de DTG (Una diferencia del 9.5%; con un IC95%: 3.4-15.9; p= 0.003). Además, ocurrieron más fallas virológicas en el grupo con RTG (9%) vs el grupo con DTG (4%), con un significativamente menor número de pacientes que fallaron debido al desarrollo de mutaciones a la integrasa en el grupo con DTG (0.6%) comparado con el grupo que recibió RTG (2.8%) p=0.016.

Los principales efectos adversos fueron diarrea e infecciones del tracto respiratorio superior, sin embargo, fueron similares en ambos grupos. En sujetos coinfectados con VHB o VHC, que recibieron DTG, tuvieron una mayor probabilidad de desarrollar síndrome de reconstitución inmune o de elevaciones transitorias de las transaminasas, particularmente en aquellos pacientes en los que no se administró terapia para el VHB. El estudio sigue en curso y esta programado a 48 semanas.<sup>21</sup>

### S/GSK1265744

Es un inhibidor de la integrasa de nueva generación análogo al DTG, con una alta barrera genética. En presentación oral y parenteral (intramuscular o subcutánea) de acción prolongada, con una vida media de 21 a 50 días (usando la tecnología de nanosuspensión, 200mg/mL), soportando una dosificación mensual, haciéndolo un agente promisorio para la profilaxis pre-exposición.<sup>22</sup> Un estudio demostró que 10 días de monoterapia con una sola dosis de S/GSK1265744, disminuyó la carga viral 2.5 Log<sub>10</sub> copias/mL, manteniendo además, una actividad substancial en cepas resistentes a raltegravir y elvitegravir.<sup>23</sup>

### Referencias bibliográficas

- 1.A. Zolopa, R Ortiz, P. Sax, *et al.* Comparative Study of Tenofovir Alafenamide vs Tenofovir Disoproxil Fumarate, Each with Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine, for HIV Treatment. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Atlanta, GA, March 3-6, 2013. Abstract 99LB.
- 2.Rujuta Bam, S Yant, and T Cihlar. Tenofovir Alafenamide (GS-7340) Is Not a Substrate for Renal Organic Anion Transporters (OAT) and Does Not Exhibit OAT-dependent Cytotoxicity. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Atlanta, GA, March 3-6, 2013. Abstract 540.
- 3.Saag MS. New and Investigational Antiretroviral Drugs for HIV Infection: Mechanisms of Action and Early Research Findings. *Top Antivir Med.* 2012 Dec;20(5):162-7.
- 4.Anderson M, Gilmarti J, Robberechts M, *et al.* Safety and Antiviral Activity of MK-1439, a Novel NNRTI, in Treatment-naïve HIV+ Patients. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Atlanta, March 3-6, 2013. Abstract 100.
- 5.Anderson M, Gilmarti J, Robberechts M, *et al.* Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Single and Multiple Doses of MK-1439, a Novel HIV NNRTI, in Healthy Subjects. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Atlanta, March 3-6, 2013. Abstract 527.
- 6.Lai M, Feng M, Lu M, *et al.* Antiviral activity and in vitro mutation development pathways of MK-1439: a novel non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor. 52nd Interscience Conference on Antimicrobials and Chemotherapy (ICAAC), September 9-12, 2012. San Francisco. Abstract H-551.
- 7.Ferris AL, 2009. Lens epithelium-derived growth factor fusion proteins redirect HIV-1 DNA integration. *PNAS* 107:3135-3140.
- 8.B Desimmie, Frauke Christ, W Thys, J Demeulemeester, D Borrenberghs, R Schrijvers, J Hofkens, N Bannert, and Z Debyser. Viral Particles Produced in Presence of LEDGIN Are Impaired for Infectivity. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Atlanta, GA, March 3-6, 2013. Abstract 104.
- 9.Christ F, Voet A, Marchand A, *et al.* First-in-class Inhibitors of LEDGF/p75-integrase Interaction and HIV replication. 17th Conference on Retroviruses & Opportunistic Infections (CROI 2010). San Francisco. February 16-19, 2010. Abstract 49.
- 10.E Le Rouzic, D Bonnard, S Chasset, J-M Bruneau, F Chevreuil, F Le Strat, S Emiliani, B Ledoussal, F Moreau, and Richard Benarous. Mut101 Integrase-LEDGF Inhibitor Impairs HIV-1 Replication at Two Different Steps, Integration and Production of Infectious Virions after Integration. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Atlanta, March 3-6, 2013. Abstract 547.
- 11.Stephen Yant, L Tsai, C O'Sullivan, T Cihlar, and M Balakrishnan. Non-Catalytic Site Integrase Inhibitors Target the Integrase Domain during Virus Production and Induce a Reverse Transcription Block. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Atlanta, GA, March 3-6, 2013. Abstract 103.
- 12.Lalezari, McCallister S,igliotti M, *et al.* A phase 2 safety and efficacy study of bevirimat in heavily treatment experienced HIV+ patients identifies the target phase 3 study profile. 48th Annual International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). October 25-28, 2008. Washington, DC. Abstract H-891.
- 13.E Urano, S Ablan, D Martin, T Nitz, E Freed, and Carl Wild. Potent Antiviral Activity of 2nd Generation Maturation Inhibitors Against Bevirimat-resistant Polymorphic HIV-1 Isolates. 20th

- Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Atlanta, March 3-6, 2013. Abstract 105.
14. Gathe J, Cade J, DeJesus E, et al. Week-24 Primary Analysis of Cenicriviroc vs Efavirenz, in Combination with Emtricitabine/Tenofovir, in Treatment-naïve HIV-1+ Adults with CCR5-tropic Virus. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Atlanta, March 3-6, 2013. Abstract 106LB.
15. Nowicka-Sans B, et al. Antiviral Activity of a New Small Molecule HIV-1 Attachment Inhibitor, BMS-626529, the Parent of BMS-663068. 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, abstract 518, Boston, 2011.
16. Nettles R, et al. Pharmacodynamics, Safety, and Pharmacokinetics of BMS-663068: A Potentially First-in-class Oral HIV Attachment Inhibitor. 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, abstract 49, Boston, 2011.
17. David Langley, R Kimura, P Sivaprakasam, N Zhou, I Dicker, T Wang, J Kadow, N Meanwell, and M Krystal. Homology Models of the Attachment Inhibitor BMS-626529 Bound to gp120 Suggests a Unique Mechanism of Action. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Atlanta, March 3-6, 2013. Abstract 542.
18. L. Zhu, C Hwang, V Shah, M Hruska, P Hu, B Vakkalagadda, M Furlong, X Xu, G Hanna, and Richard Bertz. Pharmacokinetic Interactions Between BMS-663068, Prodrug of the HIV-1 Attachment Inhibitor BMS-626529, and Ritonavir or Ritonavir-boosted Atazanavir. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Atlanta, March 3-6, 2013. Abstract 534.
19. Z. Li, N. Zhou, Y. Sun, N. Ray, M. Lataillade, G. Hanna, M. Krystal. Activity of the HIV-1 attachment inhibitor BMS-626529 against HIV-1 envelopes resistant to other entry inhibitors. XIX International AIDS Conference, Washington DC, USA. July 22-27, 2012. Abstract TUPE015.
20. Raffi F, Rachlis A, Stellbrink HJ, et al. Once-daily dolutegravir (DTG; S/GSK1349572) is non-inferior to raltegravir (RAL) in antiretroviral naive adults: 48 week results from SPRING-2 (ING113086). XIX International AIDS Conference. Washington, DC, July 22-27, 2012.
21. Pozniak A, Mingrone H, Shuldyakov A, et al. Dolutegravir vs raltegravir in ART-experienced, integrase-naïve subjects: 24-week interim results from SAILING (ING111762). 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Atlanta, March 3-6, 2013. Abstract 179LB.
22. Chasity Andrews, A Gettie, K Russell-Lodrigue, L Moss, H Mohri, W Spreen, C Cheng-Mayer, Z Hong, M Markowitz, and D Ho. Long-acting Parenteral Formulation of GSK1265744 Protects Macaques against Repeated Intrarectal Challenges with SHIV. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Atlanta, March 3-6, 2013. Abstract 24LB.

## Rol de FGF23 en la enfermedad renal crónica

Daniel Valencia Paredes y Nancy Paola Arias González.

### Autor para correspondencia

Daniel Valencia-Paredes, Hospital General de Zona número 89, Instituto Mexicano del Seguro Social, Calle Washington 1988, Col. Moderna, Guadalajara, Jalisco, MX.  
Contacto al correo electrónico: [danielvalencia\\_23@hotmail.com](mailto:danielvalencia_23@hotmail.com)

**Palabras clave:** enfermedad renal crónica, factor de crecimiento fibroblástico, fósforo  
**Keywords:** chronic kidney disease, fibroblast growth factor, phosphorus



## Rol de FGF23 en la enfermedad renal crónica

Valencia-Paredes D<sup>a,c</sup>, Arias-González NP<sup>b,c</sup>

### Resumen

El factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23) es una hormona de 251 aminoácidos, miembro de la subfamilia FGF19. Se expresa principalmente en osteoblastos y actúa regulando la homeostasis del fósforo en el riñón. A través de su unión al receptor FGFR y Klotho, ejerce su efecto fosfatúrico. En su mecanismo de acción también se ven implicados genes como *CYP27B1* y *CYP24* y el cotransportador NaPi-IIa. Los pacientes con enfermedad renal crónica presentan de manera temprana niveles elevados de FGF23, desempeñando un papel importante en el desarrollo de hiperparatiroidismo secundario, deficiencia de vitamina D y estado de hiperfosfatemia. Los niveles anormalmente elevados de FGF23, son posiblemente un mecanismo compensador para mantener niveles adecuados de fósforo, ello provoca la disminución de 1-alfa-hidroxilasa y por ende de 1,25-dihidroxicolecalciferol, llevando así a la activación de mecanismos compensatorios en la glándula paratiroides, lo que conduce al cuadro de osteodistrofia renal. La elevación anormal de FGF23 se relaciona con hipertrofia ventricular izquierda, calcificación vascular y mortalidad prematura.

**Palabras clave:** enfermedad renal crónica, factor de crecimiento fibroblástico, fósforo.

## Role of FGF23 in Chronic Kidney Disease

### Abstract

*Fibroblast growth factor 23 (FGF23) is a 251 amino acid secretory hormone, member of the subfamily FGF19. FGF23 is produced in the skeleton in osteoblasts and osteocytes and plays a key role in phosphorus homeostasis regulating in the kidney. The mechanisms of its phosphaturic effect are through binding to FGFR receptor and Klotho protein. FGF23 also induces expression of the gene CYP27B1 and CYP24, and acts negatively in the cotransporter NaPi-IIa. In patients with chronic kidney disease high levels FGF23 can be found, which can cause the development of secondary hyperparathyroidism, vitamin D deficiency and hyperphosphatemia. High levels of FGF23 can be a compensatory mechanism to maintain adequate phosphate serum levels, this causes decrease of the 1-alfa-hidroxilase, 1-25 dihydroxycholecalciferol, this active the countervailing mechanisms of the parathyroid gland, and in the end cause "renal osteodystrophy". High levels of FGF23 are correlated with left ventricular hypertrophy, vascular calcification, and premature mortality.*

**Key words:** Chronic kidney disease, fibroblast growth factor, phosphorus.

a. Hospital General de Zona número 89, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, MX.

b. Hospital General de Zona número 46, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, MX.

c. Fisiopatología y Terapéutica Farmacológica del Laboratorio de Ciencias Fisiológicas, Departamento de Fisiología del Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara.

### Autor para correspondencia

Daniel Valencia-Paredes, Hospital General de Zona número 89, Instituto Mexicano del Seguro Social, Calle Washington 1988, Col. Moderna, Guadalajara, MX.

Contacto al correo electrónico: danielvalencia\_23@hotmail.com

## Introducción

El descubrimiento del factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23) y su rol en la enfermedad renal crónica ha despertado gran interés en el estudio del mismo, al ser la enfermedad renal crónica una enfermedad de alta prevalencia y costo para los sistemas de salud a nivel mundial, la inclinación a entender cada vez mejor la fisiopatología subyacente de dicha enfermedad ha crecido. El FGF23 ha sido blanco de múltiples investigaciones, con el fin de desarrollar métodos diagnósticos y terapéuticos en base a dicha hormona. Los trastornos minerales y óseos asociados a la enfermedad renal crónica provocan complicaciones diversas. El FGF23 como un regulador mineral y del calcio es una parte esencial en la fisiopatología de dichos trastornos, el paciente con enfermedad renal crónica cursa con hiperparatiroidismo secundario, hiperfosfatemia y niveles disminuidos de calcitriol, todos ellos condicionados en gran parte por un aumento importante del FGF23 y una disminución de Klotho. Aunque se cree que inicialmente estos mecanismos se activan como compensadores de la pérdida de la capacidad de filtración renal, se ha observado que terminan siendo adversos y llevan al paciente con enfermedad renal a presentar complicaciones. Adicionalmente los niveles elevados de FGF23 se han implicado en la progresión de la enfermedad renal crónica reflejado en una tasa de filtrado glomerular disminuida, enfermedades cardiovasculares, complicaciones de la enfermedad renal crónica y muerte prematura.<sup>2,4</sup>

Por otro lado se le atribuyen implicaciones cardiovasculares al sistema FGF23/Klotho incluyendo calcificaciones vasculares por depósitos de fosfato, e hipertrofia ventricular, toxicidad cardíaca y aumento de radicales libres e inflamación.<sup>2,4,5,9</sup>

## FGF23 concepto general

El factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF 23), es una hormona de 251 aminoácidos que contiene un péptido señal de 24 aminoácidos. Se conoce como un factor fosfatúrico implicado en trastornos hereditarios y adquiridos. Es un miembro de la subfamilia de FGF19 y se expresa principalmente en osteoblastos, osteocitos, cementoblastos, odontoblastos y en menor medida en osteoclastos, sinusoides venosos centrales, el núcleo tálamico ventrolateral y timo. Esta hormona actúa principalmente en el riñón, en donde regula los niveles séricos de fosfato, en contraste con los miembros de familia FGF que ejercen sus efectos a nivel local.<sup>1,2,4,5,6,8,9</sup>

Los miembros de la familia FGF se unen a receptores de factor de crecimiento fibroblástico (FGFR). Existen por lo menos cuatro genes de FGFR (FGFR1-4), estos se empalman y producen varios subtipos de receptores. Los subtipos más importantes, para FGFR1 es FGFR1a, 1b y 1c, para FGFR2, son 2b y 2c y FGFR3, 3b y 3c. FGF23 puede unirse a FGFR 1c, 2c y 4, con una afinidad alta. FGF23 conserva un dominio N-terminal para la unión a receptores y un dominio C-terminal que permite la interacción con Klotho. Se encuentra en la circulación humana en varias formas: el FGF23 hormonalmente activa intacto, (iFGF23), fragmentos C-

terminal (cFGF23) y fragmentos N-terminal, los últimos dos se encuentran elevados en el Síndrome de la Hiperfosfatemia-Hiperostosis (SHH) y el primero es la forma activa.<sup>1,3,6,8,9,11</sup>

Por si sola la unión de FGF23 a receptores no puede inducir su efecto fosfatúrico, sino que se necesita de Klotho, esta es una proteína que atraviesa la membrana y presenta una prolongación intracelular muy larga. Se expresa en la superficie celular y también está presente como forma sérica (SKL). Esta proteína se encuentra principalmente en riñón, glándulas paratiroides y en el plexo coroideo en el cerebro.<sup>1,3,6,8,9,11</sup>

FGF23 se identificó como uno de los genes causantes de raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante (ADHR). También es un factor causal en la osteomalacia inducida por tumores (TIO), ya que se expresa de manera abundante en esta patología. Además se encuentra aumentado en calcinosis tumoral familiar, raquitismo familiar hipofosfatémico ligado al cromosoma X y al Síndrome McCune-Albright, en el cual los pacientes cursan con hipofosfatemia asociada a un exceso de FGF23. Todos los trastornos hipofosfatémicos hereditarios y adquiridos que se caracterizan por niveles circulantes excesivos de FGF23, tienen características clínicas superpuestas, incluyendo pérdida renal de fosfato, bajos niveles de vitamina D y raquitismo/osteomalacia. Los pacientes con enfermedad renal crónica presentan de manera temprana niveles elevados de FGF23, este es el primer indicador de metabolismo mineral alterado, lo que desempeñará un papel importante en el desarrollo de hiperparatiroidismo secundario y en la deficiencia de vitamina D.<sup>1,2,3</sup>

Adicionalmente los niveles elevados de FGF23 se relacionan con hipertrofia ventricular izquierda (Klotho independiente), calcificación vascular, deterioro rápido de la función renal y mortalidad prematura.<sup>4,7</sup>

## Mecanismo de acción del FGF23

El 80% del fosfato se distribuye en los huesos y en los dientes, el resto se encuentra en vísceras y músculo esquelético y una pequeña cantidad en los fluidos extracelulares. El 20% del fosfato intracelular está presente en las mitocondrias y es utilizado para funciones esenciales, como la fosforilación oxidativa, otro tanto se almacena en el retículo endoplásmico y se utiliza para fosforilar proteínas. El fosfato restante se distribuye en el aparato de Golgi, núcleo y lisosomas. Esto nos centra en el impacto que el fosfato tiene en la función normal de las células y en la supervivencia, por lo que su homeostasis es de gran importancia.<sup>2,10</sup>

Diversos estímulos regulan la producción y liberación de FGF23; la elevación de fosfato sérico es el más importante, también se incluyen el recambio óseo y recientemente se reconoce a la leptina a través del estímulo de recambio óseo. El FGF23 se secreta a partir del hueso y actúa negativamente en el cotransportador NaPi-IIa (este receptor de manera independiente reabsorbe 80% de fósforo) que se encuentra en el túbulo contorneado proximal, resultando en un descenso de la reabsorción del fósforo, acción independiente de PTH. Además disminuye la secreción y síntesis de vitamina D, esto mengua la absorción de fósforo a nivel intestinal, resultando en un equilibrio negativo para mantener la homeostasis del

fósforo.<sup>1,3,7</sup>

El FGF23 regula la expresión del gen *CYP27B1*, que codifica la forma activa de la 1-alfa-hidroxilasa, enzima que sintetiza la forma activa de la vitamina D. También regula la expresión del gen *CYP24* que codifica 24-hidroxilasa, enzima que suprime el calcitriol, entonces, FGF23 funciona como una hormona contrareguladora de la vitamina D. Contrario a la PTH, cuyo objetivo principal es estimular al gen *CYP27B1*.<sup>1,3,7</sup>

Otra acción del FGF23 es responder a los cambios en la mineralización ósea y el ajuste renal de fosfato para equilibrar el flujo de fosfato de los huesos. Las glándulas paratiroides, expresan FGFR y Klotho, pero que FGF23 estimule o inhiba la secreción de PTH es incierto. Ciertos estudios indican que el FGF23 suprime la secreción de PTH y que esta puede estimular FGF23, siendo un círculo de retroalimentación, sin embargo, en el hiperparatiroidismo los dos se encuentran aumentados.<sup>7,11</sup>

De manera independiente, Klotho puede ejercer acciones como adipogénesis, regulación del estrés oxidativo y participación en la regulación del calcio a nivel renal. En su forma SKL activa el receptor de potencial transitorio (TRPV-5) atrapando el canal en la membrana plasmática y provocando la inhibición de su endocitosis, lo que conlleva a una mayor reabsorción de calcio en la nefrona distal.<sup>1,3,6,8,9</sup>

## Trastornos del metabolismo mineral y óseo en la enfermedad renal crónica asociados a FGF23

En los pacientes con enfermedad renal crónica es frecuente encontrar alteraciones en el metabolismo mineral y óseo, especialmente del fosfato y calcio; estos pacientes cursan por estados de hiperfosfatemia, niveles disminuidos de 1,25-dihidroxicolecalciferol e hiperparatiroidismo secundario; estos trastornos obedecen en parte importante a una disrupción del eje FGF23/Klotho, el cual se encarga de la homeostasis mineral.<sup>20</sup>

Los niveles séricos de FGF23 están anormalmente elevados en pacientes con enfermedad renal crónica, especialmente en estadios iniciales, posiblemente como un mecanismo compensador para mantener un adecuado nivel de fosfato. Con ello además se observan niveles marcadamente disminuidos de 1-alfa-hidroxilasa y por ende de 1,25-dihidroxicolecalciferol, llevando así a la activación de mecanismos compensatorios en la glándula paratiroides. Estos mecanismos una vez activos en la enfermedad renal crónica, conducen a un cuadro comúnmente denominado “osteodistrofia renal”, con implicaciones no solo en la homeostasis ósea y mineral sino también con una influencia a nivel sistémico, que se ha relacionado a muerte prematura en pacientes renales.<sup>12,17,19,20</sup>

Inicialmente se pensaba que la pérdida de masa renal era la causa de la disminución de calcitriol, por pérdida de la enzima 1-alfa-hidroxilasa; sin embargo recientemente se ha visto que el aumento de FGF23 inhibe a la enzima 1-alfa-hidroxilasa, lo que ocasiona la disminución de calcitriol. Se desconoce con exactitud cuál es el principal estímulo que conduce al aumento de FGF23 en la enfermedad renal crónica, al

respecto se han planteado varias hipótesis, entre ellas el aumento en los niveles de fosfato, secreción directa de FGF23 por parte de los osteocitos, disminución de la tasa de filtrado glomerular o la disminución de calcitriol. El aumento de FGF23 conduce a una elevación del fosfato y disminución del 1-alfa-hidroxilasa, mermando así los niveles de calcitriol, lo que estimula los receptores de la glándula paratiroides e induce una remodelación ósea, aumentando parcialmente los niveles de 1-alfa-hidroxilasa y calcio a nivel óseo; sin embargo, este aumento de calcio se ve acompañado también de un aumento del fósforo, el cual al no poder ser excretado en su totalidad por disminución de la masa renal ocasiona hiperfosfatemia, lo que es a su vez un estímulo para continuar con una elevación importante de FGF23. El aumento de FGF23 conlleva de nueva cuenta a la disminución de 1-alfa-hidroxilasa propiciando un aumento de la actividad de la glándula paratiroides; este ciclo lleva un hiperparatiroidismo secundario en pacientes con enfermedad renal crónica. Otro de los efectos de la elevación de los niveles de FGF23 es la disminución de Klotho, el cual se encuentra vinculado con aumento de estrés oxidativo e inflamación, daño vascular, fibrosis y finalmente muerte prematura. Se estima que conforme evoluciona la enfermedad renal crónica, Klotho disminuye hasta volverse casi indetectable, mientras FGF23 aumenta (Figura 1). A nivel cardiovascular el FGF23 conduce a calcificación vascular por depósitos de fosfato y migración de células osteoblásticas que secretan una matriz extracelular ósea a nivel vascular. Además induce hipertrofia ventricular izquierda de forma temprana.<sup>12,14,15,20</sup>

### Implicaciones clínicas

Los niveles elevados de FGF23 en la enfermedad renal crónica recientemente se han relacionado con enfermedad cardiovascular y muerte prematura. En diversos estudios se vincula la progresión de la enfermedad renal con el aumento de FGF23, el cual se ve incrementado tan temprano como en los estadios 2-4 de la enfermedad renal crónica, y que ocasionaría una disminución de la tasa de filtrado glomerular.<sup>18</sup>

Mortalidad en la enfermedad renal crónica de Gutiérrez et al, incluyó una cohorte retrospectiva de 10,044 pacientes que iniciaban una terapia de hemodiálisis, donde se medían los niveles de FGF23 y la mortalidad en una muestra de casos y controles con 200 pacientes que murieron en el primer año y 200 que sobrevivieron el primer año. Aquellos pacientes con niveles de fosfato y c-FGF23 más elevados tuvieron mayor riesgo de muerte, comparado con aquellos que tenían niveles menores. Sin embargo se desconoce si las causas de mortalidad fueron asociadas a procesos cardiovasculares, por lo que para precisar el riesgo de mortalidad se requiere mayor investigación.<sup>21</sup>

El FGF23 es capaz de inducir toxicidad cardíaca, se desconoce con precisión el mecanismo por el cual lo lleva a cabo, sin embargo recientemente se ha demostrado su relación con la hipertrofia ventricular izquierda, FGF23 es expresado en miocitos cardíacos y entre sus efectos se encuentran inducir la proliferación, migración y diferenciación celular. A nivel cardíaco FGF23 produce una dilatación cardíaca patológica, la cual aumenta el riesgo

sustancial de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva y muerte.<sup>13,16</sup>

## Conclusiones

Aunque el papel de FGF23 en la enfermedad renal crónica no se encuentra del todo esclarecido, el descubrimiento de su relación al metabolismo mineral y óseo como regulador ha permitido entender la fisiopatología de las alteraciones minerales en pacientes con enfermedad renal crónica, sin embargo aún existe una gran cantidad de preguntas respecto a FGF23, que nos permitirían además de llevar a cabo una intervención clínica adecuada para mejorar la calidad de vida de estos pacientes, la posibilidad de ofrecer una terapéutica encaminada a la regulación adecuada de FGF23, lo que

podría ser un paso importante en la disminución de la mortalidad en pacientes renales. El uso de FGF23 en la práctica clínica comienza a reconocerse como un marcador predictivo de la progresión, las complicaciones y la mortalidad de la enfermedad renal crónica, aunque aún no es un proceso estandarizado múltiples investigaciones se están llevando a cabo respecto a la utilización de FGF23 como marcador clínico. Sin embargo se requiere ahondar aún más en el tema, FGF23 sigue dejando incógnitas en relación al paciente nefrótico, a la vez que su estudio y descubrimiento nos ha permitido conocer aún más esta patología.

## Referencias bibliográficas

1. Yoshiko Y. Mineralized tissue cells are a principal source of FGF23. *Bone* 2007;40(5):1565-1573
2. Fukumoto S. FGF23 is a hormone-regulating phosphate metabolism-Unique biological characteristics of FGF23. *Bone* 2007;40(05):1190-1195
3. Cheng CY. Whats new in Phosphate Homeostasis? Molecular Regulation of Phosphate Metabolism by Fibroblast Growth Factor-23-Klotho System. *ACKD* 2011;18(02):91-97
4. Wesseling K. The osteocyte in CKD: New concepts regarding the role of FGF23 in mineral metabolism and systemic complications. *Bone* 2013;54(2):222-229
5. Feldman D. FGF23/Klotho New Regulators of Vitamin D Metabolism. En W. Pike, *Vitamin D* 2011 (págs. 747-761). ELSEVIER.
6. Bhattacharyya N. Fibroblast growth factor 23: state of the field and future directions. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 2012;23(12):610-618
7. Wolf M. Update on Fibroblast Growth Factor 23 in Chronic Kidney Disease. *Kidney International* 2012;737-747
8. Lanske. Consequences of changes in FGF23 activity. *Bone* 2012;50(1):19-29
9. Shanahan CM. Mechanisms of vascular calcification in CKD-evidence for premature ageing? *Nat Rev Nephrol*. 2013;9:661-670
10. Amanzadeh J. Hypophosphatemia: An Evidence-Based Approach to its Clinical Consequences and Management. *Nature* 2007;136-1148
11. Olauson H. Parathyroid-Specific Deletion of Klotho Unravels a Novel Calcineurin-Dependent FGF23 Signaling Pathway That Regulates PTH Secretion. *Plos Genetics* 2013;9:(12)
12. Donate Correa J. FGF23/Klotho axis: Phosphorus, mineral metabolism and beyond. *Cytokine & Growth Factor Reviews* 2012;23:37-46
13. Negri A. Fibroblast growth factor 23: associations with cardiovascular disease and mortality in chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol* 2013; 46:9-17
14. Martin A. Evidence for FGF23 involvement in a bone-kidney axis regulating bone mineralization and systemic phosphate and vitamin D homeostasis. *Adv Exp Med Biol* 2012;728:65-83
15. Quarles D. Role of FGF23 in Vitamin D and Phosphate Metabolism: Implications in Chronic Kidney Disease. *Exp Cell Res* 2012;9:1040-1048
16. Arnlov J. Higher fibroblast growth factor-23 increases the risk of all cause and cardiovascular mortality in the community. *Kidney International* 2012;8:160-166
17. Olauson H. FGF23 and Klotho in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013;22:397-404
18. Hamano T. Fibroblast growth factor 23 and 25-hydroxyvitamin D levels are associated with estimated glomerular filtration rate decline. *Kidney International Supplements* 2013;3:469-475
19. Wesseling-Perry K. The osteocyte in CKD: New concepts regarding the role of FGF23 in mineral metabolism and systemic complications. *Bone* 2013;54:222-229
20. Diniz H. The role of Fibroblast Growth Factor 23 in Chronic Kidney Disease-mineral and Bone Disorder. *Nefrología* 2013;6:835-844
21. Gutierrez O. Fibroblast Growth Factor 23 and Mortality among Patients Undergoing Hemodialysis. *N Engl J Med* 2008;359:584-592

## **Paraparesia flácida como resultado de esclerosis múltiple, mielopatía cervical y polineuropatía diabética**

Adriana Paola Ascencio Aquino, Luis Oswaldo Gutiérrez Barajas, Cinthia Elizabeth López Ramírez, Matías Márquez Balderrama.

### **Autor para correspondencia**

Matías Márquez-Balderrama, Servicio de Neurología, Hospital General Regional Lázaro Cárdenas Número 46, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco, MX.  
Contacto al correo electrónico: [marquezmatis@yahoo.com.mx](mailto:marquezmatis@yahoo.com.mx)

**Palabras clave:** paraparesia, esclerosis múltiple, radiculopatía cervical, neuropatía diabética, electromiografía  
**Keywords:** paraparesis, multiple sclerosis, cervical radiculopathy, diabetic neuropathy, electromyography





# Paraparesia flácida como resultado de esclerosis múltiple, mielopatía cervical y polineuropatía diabética

Ascencio-Aquino AP<sup>a</sup>, Gutiérrez-Barajas LO<sup>a</sup>, López-Ramírez CE<sup>a</sup>, Márquez-Balderrama M<sup>b</sup>

## Resumen

La paraparesia se caracteriza por la debilidad del movimiento voluntario o por alteración del movimiento de las extremidades inferiores. Los episodios recurrentes se deben a esclerosis múltiple, lesiones compresivas de medula espinal y a neuropatía periférica. La esclerosis múltiple, es un trastorno neurológico crónico que afecta al sistema nervioso central; es una de las causas más comunes de incapacidad de origen neurológico no traumático, clínicamente se caracteriza por episodios de afecciones focales de los nervios ópticos, médula espinal y el cerebro y sus manifestaciones están determinadas por la ubicación de los focos desmielinizantes. En conjunto con la radiculopatía cervical, definida como un síndrome de dolor y/o deficiencia sensoriomotora, acompañada de compresión de uno o varios nervios a nivel cervical, y la neuropatía diabética (principal neuropatía periférica en el mundo) constituyen causas frecuentes de limitación motora, teniendo las tres enfermedades múltiples síntomas, siendo la paraparesia una de las principales manifestaciones clínicas en cada una de ellas. En este caso se hace el reporte de un paciente que cursa con una cuadriparesia progresiva, la cual es secundaria a una neuropatía periférica diabética, esclerosis múltiple y además, a una mielopatía cervical.

**Palabras clave:** paraparesia, esclerosis múltiple, radiculopatía cervical, neuropatía diabética, electromiografía.

## Flaccid paraparesis as a result of multiple sclerosis, cervical myelopathy and diabetic polyneuropathy

### Abstract

*Paraparesis can be described as muscle weakness in lower limbs or disorders in voluntary movement. Recurring episodes are usually associated with multiple sclerosis, compressive injuries of the spinal cord and peripheral neuropathy. Multiple Sclerosis is a chronic neurological disorder that affects the central nervous system; it is one of the most common forms of neurological disabilities not related to neurological trauma. Clinical manifestations include episodes of focal disorders of the optic nerves, spinal cord and brain and the symptoms will depend on the location of the demyelinating spots. Alongside with cervical radiculopathy, defined as a syndrome of pain and/or motor-sensory disorder as well as compression of one or multiple cervical nerves and Diabetic neuropathy (most frequent peripheral neuropathy world wide) consist the most frequent causes of motor limitations, paraparesis being a common symptom to all three alongside other manifestations. In this case we present a clinical case of a patient who presented progressive quadriparesis, as a consequence of peripheral diabetic neuropathy, multiple sclerosis and cervical myelopathy.*

**Key words:** paraparesis, multiple sclerosis, cervical radiculopathy, diabetic neuropathy, electromyography.

a. Médico Cirujano y Partero, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, MX.

b. Médico Especialista en Neurología Médica, Adscrito al Servicio de Neurología, Hospital General Regional Lázaro Cárdenas Número 46, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, MX.

#### Autor para correspondencia

Matías Márquez-Balderrama, Servicio de Neurología, Hospital General Regional Número 46, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco, MX.  
Contacto al correo electrónico:  
marquezmatias@yahoo.com.mx

## Introducción

La paraparesia es una condición caracterizada por la debilidad del movimiento voluntario o por alteración del movimiento de las extremidades inferiores.<sup>15</sup> La causa más frecuente es una lesión intraespinal en la parte superior de la médula espinal torácica o por debajo de ella. Los episodios recurrentes de paraparesia se deben a menudo a esclerosis múltiple (EM) o a malformaciones vasculares. Las posibilidades diagnósticas comprenden lesiones compresivas de médula espinal. En ciertos casos, la paraparesia se debe a neuropatía periférica de rápida evolución.<sup>16</sup>

La esclerosis múltiple es un trastorno neurológico resultado del proceso de inflamación y daño a la mielina de los nervios ópticos, médula espinal y el cerebro. Debido a que la mielina ayuda a la conducción de las señales nerviosas; su alteración puede afectar la sensibilidad y el movimiento.<sup>1</sup> Tras 15 años del inicio de la EM, el 50% de los pacientes es incapaz de caminar.<sup>3</sup>

La EM afecta principalmente a los adultos, con una edad de inicio entre los 20 y 50 años y es más común en mujeres que en hombres.<sup>4</sup> Dentro de las causas están los factores ambientales, genéticos, bacterias y virus.<sup>1,2</sup> Estos factores desencadenan la infiltración de linfocitos autorreactivos en el sistema nervioso central, que conducen a la inflamación, desmielinización y daño neuronal.

Los datos clínicos más frecuentemente encontrados son déficits motores, sensitivos y cerebelosos, afección de nervios craneales, alteraciones autonómicas y psiquiátricas. Los síndromes más frecuentes son la neuritis óptica, mielitis transversa, oftalmoplejía internuclear, neuralgia del trigémino, espasmo hemifacial y síndromes polisintomáticos sin alteraciones de la conciencia.<sup>3</sup>

Los pacientes con EM tienen un alta prevalencia de hipercolesterolemia (49%), hipertensión (47%), diabetes (16%), enfermedad coronaria del corazón (11%), accidentes cerebrovasculares (7%) y son significativamente más frecuentes que en la población general, además de presentarse a una edad más joven. Factores como la inactividad y la inmovilidad pueden colocar a las personas con EM en mayor riesgo de discapacidad y de ser afectadas por enfermedades crónicas.<sup>4</sup>

Los exámenes paraclínicos que son útiles para el diagnóstico de EM son el estudio citoquímico de LCR, determinación de bandas oligoclonales, potenciales evocados y la resonancia magnética.<sup>3</sup>

La radiculopatía cervical es definida como un síndrome de dolor y/o deficiencia sensoriomotora, acompañada de compresión de un nervio cervical. Esta compresión puede ocurrir como resultado de una hernia discal, espondilosis, inestabilidad, trauma, estenosis congénita y rara vez por tumores.<sup>5</sup> Otra etología posible es la calcificación idiopática del ligamento común vertebral posterior, más común en asiáticos.<sup>6</sup>

En la radiiculopatía cervical se puede presentar diferentes grados de dolor, entumecimiento y/u hormigueo en las extremidades superiores, dolores de tipo eléctrico o incluso debilidad.<sup>5</sup>

Las hernias discales pueden ser agudas o crónicas. Una hernia aguda ocurre cuando un fragmento del núcleo pulposo pasa a través de un defecto en el anillo fibroso. Las hernias crónicas ocurren cuando el disco empieza a degenerarse y desecarse, esto causa colapso del espacio discal y abultamiento del anillo discal dentro del foramen nervioso. Las hernias crónicas y las espondilosis generalmente causan síntomas con un inicio más insidioso y tienden a ser menos severos.<sup>7</sup>

Henderson *et al* presentaron los resultados de un estudio retrospectivo observacional en el tratamiento de 736 pacientes con radiculopatía cervical. Los pacientes incluidos en el estudio presentaron los siguientes síntomas: dolor en el brazo (99.4%), dolor en el cuello (79.7%), dolor escapular (52.5%), dolor en la región anterior del pecho (17.8%) y dolor de cabeza (9.7%). Once pacientes presentaron dolor sólo en la parte izquierda del pecho y dolor en el brazo ("angina cervical de pecho"). El dolor o parestesia en un patrón de dermatomas fue reportado por 53.9% de los pacientes, mientras que 45.5% experimentó dolor o parestesias en un patrón difuso o no dermatomal. Sin dolor o parestesia se informó en un 0.6% de los pacientes.<sup>7</sup>

Se considera diagnóstico de radiculopatía cervical en los pacientes con dolor en el brazo, cuello, escapulario o periescapular y parestesias, entumecimiento y cambios sensoriales, debilidad o reflejos tendinosos profundos anormales en el brazo. La prueba de la abducción del hombro es un indicador fiable de la significativa compresión extradural cervical por enfermedad radicular. La evaluación incluye tomografía convencional, además de mielografía por tomografía o resonancia magnética.<sup>7</sup>

La neuropatía diabética se define como la presencia de signos y síntomas de disfunción del nervio periférico en pacientes con diabetes mellitus después de la exclusión de otras causas, en términos prácticos suele considerarse este diagnóstico ante la presencia de dos o más signos anormales en la función del sistema nervioso periférico.<sup>8</sup>

Por lo común, la pérdida sensorial es precedida de meses o años de parestesias como hormigueo, prurito o dolor creciente. El dolor varía desde parestesias leves a dolor intenso y puede ser más acentuado por la noche. Por lo general la pérdida sensorial es bilateral, simétrica y se relaciona con disminución de la percepción de la vibración, dolor y temperatura, en particular en extremidades inferiores, pero que también es evidente en las manos. La conducción nerviosa sensorial se retrasa en los nervios periféricos y el reflejo rotuliano puede estar ausente.<sup>9</sup>

Entre las neuropatías inflamatorio-autoinmunes, la radiculo-plexopatía (DLRPN por sus siglas en inglés) ocurre en el 1% de los pacientes con dolor de extremidades inferiores, pérdida de fuerza y atrofia del cuádriceps. Sus sinónimos son amiotrofia diabética, síndrome de Bruns-Galarnd, mononeuritis multiplex diabética, poliradiculopatía diabética y neuropatía diabética proximal.<sup>10</sup> Tiene tendencia a la mejoría con tratamiento sintomático del dolor, rehabilitación y control glicémico óptimo con insulino terapia intensificada, sin que el agregado de glucocorticoides sea de

utilidad.<sup>11,12</sup> Algo similar sucede con la radiculo-plexopatía cervical, la radiculopatía torácica, y las neuropatías craneales.<sup>13</sup>

Para la evaluación de nervios periféricos se utiliza la electroneuromiografía, que identifica la fisiopatología predominante (pérdida axonal, desmielinización segmentaria o uniforme), y establecer si predominan los hallazgos sensoriales o motores. Desde el punto de vista electrofisiológico, la neuropatía diabética representa una polineuropatía con evidencia de degeneración axonal y desmielinización segmentaria.<sup>14</sup>

### Presentación del caso

Femenino de 47 años de edad, con cuadro de evolución de ocho meses, caracterizado por dolor a nivel de la columna lumbar, que se irradia a glúteo derecho, de intensidad variable y presentación alternada, que empeora a la bipedestación durante un corto periodo de tiempo y que mejora paulatinamente; se agrega dificultad para el movimiento en extremidades superiores así como limitación de la movilidad de los dedos anular y meñique izquierdos. Posteriormente presenta múltiples caídas y dificultad para la libre marcha, secundaria a debilidad en miembros inferiores y encontrándose clínicamente una paraparesia con limitación funcional moderada, atrofia interósea en manos y datos de neurona motora superior de forma generalizada. Llamando la atención la presencia de fasciculaciones deltoideas y disestesias en parches, por lo que se practicó estudio electromiográfico de miembros pélvicos y torácicos, reportando neuropatía sensitivo motora de predominio

motor en miembros pélvicos, tipo desmielinizante, uniforme (Figura 1). Por la progresión del cuadro clínico se realizó resonancia magnética nuclear de cráneo que mostró en secuencia *FLAIR* una zona hiperintensa en lóbulo frontal izquierdo y, además, otras 4 zonas de localización periventriculares. Se evidencia con resonancia magnética nuclear de la columna cervical, protrusión discal en C5-C6-C7 que comprime el cordón medular de forma significativa. (Figuras 2-4). Se realiza estudio de potenciales evocados somatosensoriales de las extremidades inferiores encontrándose amplitudes disminuidas en la vía de la extremidad derecha, con latencia absoluta y latencia interlado prolongadas.

### Relación de signos y síntomas de cada patología con respecto al cuadro clínico de la paciente

En la tabla 1, se describen los principales síntomas que presentan la paciente y la relación y coincidencia que tiene con la esclerosis múltiple, radiculopatía cervical y la polineuropatía diabética.

### Discusión

El diagnóstico de la EM debe ser parte del diagnóstico diferencial si los síntomas de un paciente con problemas neurológicos se ajustan al patrón de una enfermedad progresiva hacia el empeoramiento y de forma rápida.

La paciente presentaba patología de disco cervical mostrada por resonancia magnética la cual podría ser la responsable de la exacerbación funcional de los síntomas, por

Tabla 1. Síntomas de la paciente y relación con las patologías

Síntomas presentes en la paciente	Esclerosis múltiple	Radiculopatía cervical	Polineuropatía diabética
Lumbalgia	X		X
Paraparesia	X	X	X
Atrofia interósea en manos			X
Hiperreflexia	X		
Fasciculaciones			
Disestesia en parches		X	X
Limitación de movimientos	X	X	
Respuesta plantar extensora	X		
Afección de ambos grupos musculares		X	
Atrofia muscular			
Parálisis espástica	X	X	
Depresión	X	X	X
Parestesia en guante y calcetín			X
Estreñimiento	X		X

Tabla 1. Los síntomas presentes en la paciente que comparten la esclerosis múltiple y la radiculopatía cervical son la limitación de los movimientos y la parálisis espástica. En cambio los relacionados con la EM y la polineuropatía diabética son: lumbalgia y estreñimiento. La esclerosis múltiple, la radiculopatía cervical y la polineuropatía diabética provocan paraparesia.

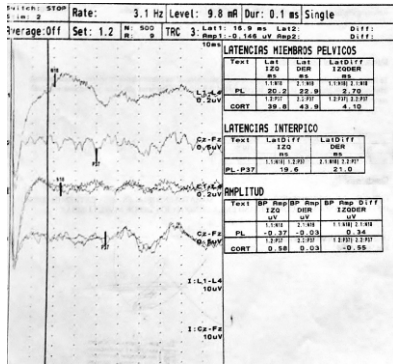


Figura 1. Electromiografía compatible con neuropatía sensoriomotora de predominio motor de miembros pélvicos tipos desmielinizante uniforme.

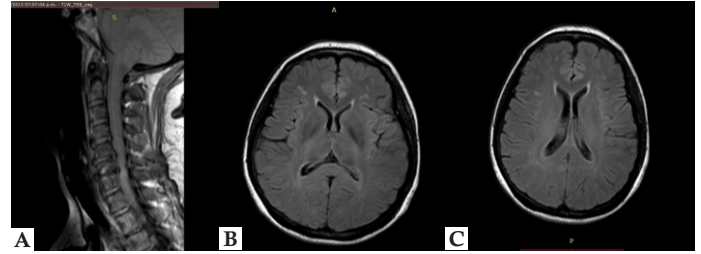


Figura 2. A. Resonancia magnética de columna cervical corte sagital en secuencia FLAIR que muestra disminución de los espacios intervertebrales a nivel C4-C5, C5-C6, C6-C7 y protusión discal de C4-C5, C5-C6, con compresión en la cara anterior del cordón medular, con cambios osteodegenerativos a nivel de los cuerpos vertebrales C4, C5, C6 Y C7; B. Corte axial de RMN a nivel de tercer ventrículo y tálamo, en secuencia FLAIR que demuestra imagen hiperintensas circulares en número de 2 en asta ventricular derecha en número de 3 en asta ventricular izquierda; C. RMN con imágenes hiperintensas en número 4 a nivel periventricular.

lo tanto, la enfermedad del disco se debe considerar en el diagnóstico diferencial de un paciente con EM si se aqueja de síntomas cervicales. Se puede llegar a sugerir, como en estudios anteriores, que la patología cervical puede ser causada por la misma EM.

Los síntomas de la patología de disco cervical pueden confundirse fácilmente con los síntomas de EM recidivante. En conjunto con los síntomas de neuropatía diabética, esta última enfermedad, ensombreció el diagnóstico al inicio del estudio de la paciente y se propuso como la causante del dolor,

parestias y el cuadro clínico inicial. No fue hasta la aparición de datos de motoneurona superior, que se puso en duda que la clínica fuera explicada en su totalidad por una neuropatía diabética, la cual fue diagnosticada por clínica y electromiografía, por lo que hallazgos clínicos posteriores empujaron a indagar en el mismo. Las alteraciones neuro-radiológicas otorgan criterios para poder concluir el diagnóstico de EM y además del hallazgo de la hernia discal, misma que se sospechó por la dificultad de movimientos en miembros superiores y las parestias provocadas por esta entidad.

**Referencias bibliográficas**

1. Ringold S, Lynn C, Glass R. Multiple sclerosis. *The Journal of American Association* 2006;296:23
2. Alcina A et al. Identification of a functional variant in the KIF5A-CYP27B1-METTL1-FAM119B locus associated with multiple sclerosis. *J Med Genet* 2013;50:25-33
3. Porras B et al. Esclerosis múltiple. *Revisita Mexicana Neurologia* 2007;8(1)
4. Sherri L et al. Chronic Diseases in Male Veterans With Multiple Sclerosis. *CDC Preventing Chronic Disease* 2012;9(11)
5. Carid J et al. Cervical Radiculopathy: A Review. *Hospital for Special Surgery* 2011;7:265-272
6. Zarranz J (2000). *Neurología* (2da Ed) Madrid, España, Harcour
7. North American Spine Society. Evidence-Based Clinical Guidelines for Multidisciplinary Spine Care. *Diagnosis and Treatment of Cervical Radiculopathy from Degenerative Disorders.*
8. Guía de práctica clínica: Diagnóstico y tratamiento médico del dolor por neuropatía periférica diabética en adultos en el primer nivel de atención. Evidencias y recomendaciones. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. México: Secretaría de Salud, 2009
9. Greenspan F, Gardner D. Capítulo 17, Hormonas pancreáticas y diabetes mellitus. *Endocrinología básica y clínica* (6a Ed) México, Ed. Manual Moderno, pp 776-778
10. Sinnreich M, Taylor BV, Dick PJ. Diabetic neuropathies: Classification, clinical features and pathophysiological basis. *The Neurologist* 2005;11:63-79
11. Tracy JA, Dick PJB. The spectrum of diabetic neuropathies. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2008; 19(1):1-26. Doi:10.1016/j.pmr.2007.10.010
12. Tracy JA, Engelstad JK, Dyck PJB. Microvasculitis in diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy. *J Clin Neuromuscul Dis* 2009;11(1):44-8
13. Massie R et al. Diabetic cervical radiculoplexus neuropathy: a distinct syndrome expanding the spectrum of diabetic radiculoplexus neuropathies. *Brain* 2012;135:2897-2899
14. Escobar D, Rivera D, Juárez M, González B. Utilidad de la electroneuromiografía para evaluar neuropatía en pacientes diabéticos. *Rev. Med Inst Seguro Soc.* 2006;44(1):27-34
15. Conrad Stephens (2003). *Semiología de trastornos motores deficitarios.* Facultad de Medicina. Universidad de la Frontera
16. Kasper, Braunwald, Fauci, Haser, Longo, Jameson (2005). Capítulo 21. Debilidad muscular, trastornos del movimiento e inestabilidad. *Harrison Principios de Medicina Interna Vol II* 1074-80.

## Cistadenoma mucinoso del apéndice: Reporte de caso

César Aragón Quintana, Ricardo Fierro Murga y Andrés Rodríguez Zamacona.

### Autor para correspondencia

Andrés Rodríguez-Zamacona, Departamento de Cirugía General, Piso 1, Hospital General de Chihuahua Salvador Zubirán Anchondo, Teófilo Borunda 510, Col. Centro, C.P. 31000, Chihuahua, Chihuahua, MX. Teléfono: (61) 44293300 Ext. 17431 y 17421 Celular: 6141527404.  
Contacto al correo electrónico: [andreszamacona@yahoo.com.mx](mailto:andreszamacona@yahoo.com.mx)

**Palabras clave:** mucocele apendicular, tumores del apéndice, pseudomixoma peritoneal, cistadenoma mucinoso del apéndice

**Keywords:** mucocele of the appendix, appendix tumours, peritoneal pseudomyxoma, mucinous cystadenoma of appendix



## Cistadenoma mucinoso del apéndice: Reporte de caso

Aragón-Quintana C<sup>a</sup>, Fierro-Murga R<sup>b</sup>, Rodríguez-Zamacona A<sup>c</sup>

### Resumen

El cistadenoma mucinoso apendicular es una neoplasia poco frecuente que representa del 8 a 10% de todos los tumores del apéndice. La mayor parte de estos tumores se diagnostican de manera incidental o bien por datos clínicos que simulan un cuadro ginecológico anexial o apendicular. Se presenta a continuación el caso de una paciente de la 6ta década de la vida con datos clínicos y paraclínicos de patología ginecológica en la que se diagnostica cistadenoma mucinoso del apéndice.

**Palabras clave:** *mucocele apendicular, tumores del apéndice, pseudomixoma peritoneal, cistadenoma mucinoso del apéndice.*

## Mucinous Cystadenoma of the Appendix: Case Report

### Abstract

*The appendiceal mucinous cystadenoma is a rare malignancy accounting for 8-10% of all tumors of the appendix. Most of these tumors are diagnosed incidentally or by clinical data that simulate the inflammatory adnexal or appendix. The following is the case of a patient in the 6th decade of life with clinical and paraclinical gynecological pathology is diagnosed mucinous cystadenoma of the appendix.*

**Key words:** *mucocele of the appendix, appendix tumours, peritoneal pseudomyxoma, mucinous cystadenoma of appendix.*

a. Jefatura de Cirugía General y Laparoscópica, Hospital Salvador Zubirán Anchondo, Secretaría de Salud, Chihuahua, MX.

b. Departamento de Enseñanza en la División de Anatomopatología, Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Chihuahua, Chihuahua, MX.

c. Departamento de Cirugía General, Hospital Salvador Zubirán Anchondo, Secretaría de Salud, Chihuahua, MX.

#### Autor para correspondencia

Andrés Rodríguez-Zamacona, Departamento de Cirugía General, Piso 1, Hospital General de Chihuahua "Salvador Zubirán Anchondo", Teófilo Borunda 510, Col. Centro, C.P. 31000, Chihuahua, Chihuahua, MX. Teléfono : (61)44293300 Ext. 17431 y 17421. Celular: 6141527404.

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

## Introducción

El cistadenoma mucinoso del apéndice es una condición neoplásica poco frecuente que tiene una incidencia de 0.2 a 0.3% de todas las apendicectomías.<sup>1</sup> Los pacientes afectados en su mayoría cursan asintomáticos, sin embargo pueden debutar con un cuadro inespecífico de dolor abdominal en fosa ilíaca derecha que simula un cuadro anaxial en el caso de las mujeres o bien un proceso inflamatorio agudo apendicular.<sup>2</sup> A continuación presentamos el caso clínico de una paciente de 60 años de edad a la que durante una laparoscopia exploradora se le hace diagnóstico de cistadenoma mucinoso apendicular.

## Presentación del caso

Se trata de paciente femenino de 60 años de edad que ingresa al servicio de Ginecología y Obstetricia con diagnóstico de tumoración quística de ovario derecho. Inicia su padecimiento actual 24 horas previas a su ingreso, refiriendo dolor abdominal localizado en fosa ilíaca derecha de instalación progresiva con irradiación a muslo ipsilateral sin factores desencadenantes y negando cualquier otra sintomatología. A la exploración física se encuentra paciente con obesidad mórbida con signos vitales normales, sin datos de respuesta inflamatoria sistémica, de manera dirigida en abdomen con panículo adiposo redundante, peristaltismo presente, doloroso a la palpación media y profunda en fosa ilíaca derecha. El perfil preoperatorio reporta citometría hemática, pruebas de coagulación y química sanguínea sin alteraciones. Se realiza sonografía abdominopélvica inicial la cual reporta tumoración quística de ovario derecho de aproximadamente 20 x 5 cm (Figura 1). Posteriormente se realiza tomografía computada abdominal y pélvica donde se reporta la presencia de tumoración en fosa ilíaca derecha de forma cilíndrica de 19 x 6 cm con calcificaciones en su interior y sin reforzar tras administración de contraste endovenoso, dependiente de ciego y sin líquido libre en cavidad abdominal

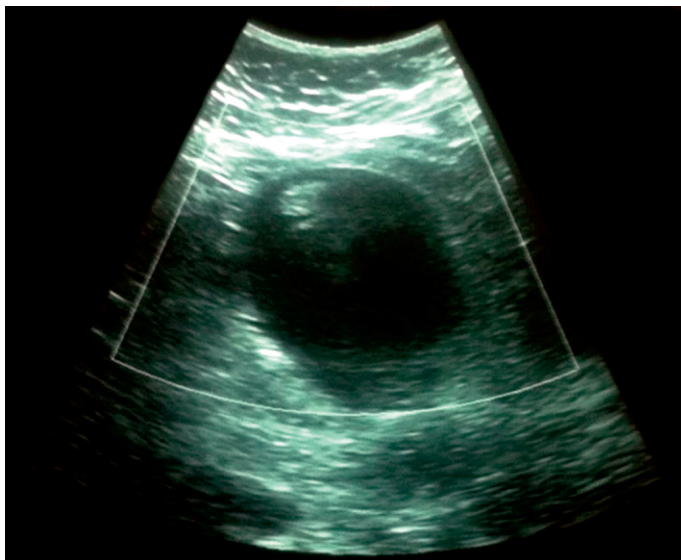


Figura 1. Ultrasonido abdominopélvico en el que se reporta la presencia de tumoración quística dependiente de ovario derecho.

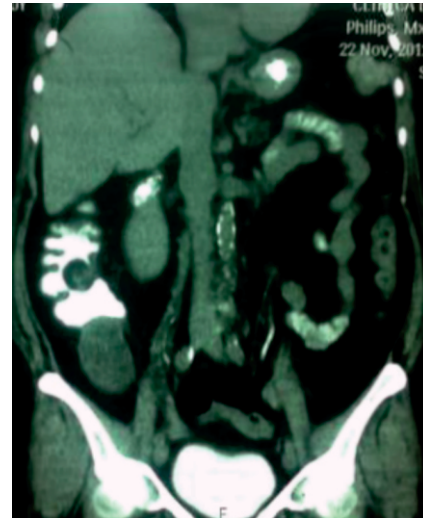


Figura 2. Tomografía computada abdominopélvica en la que se observa la presencia de tumoración dependiente de ciego, sin presencia de líquido libre en cavidad.

concluyendo diagnóstico tomográfico de mixoma peritoneal (Figura 2). Se programa a la paciente para laparoscopia diagnóstica bajo anestesia general balanceada se introduce primer trocar laparoscópico transumbilical de 10 mm por punción previa insuflación de cavidad abdominal a 12 mmHg y bajo visión directa se introduce trocar suprapúbico de 5 mm y otro en fosa ilíaca izquierda de 5 mm. Durante el procedimiento se identifica gran lesión dependiente del ciego correspondiente al apéndice y se procede a realizar apendicectomía con éxito (Figura 3). El reporte histopatológico posoperatorio concluye cistadenoma mucinoso apendicular sin displasia (Figura 4 y 5). La paciente cursa con evolución satisfactoria esperada y es egresada a su domicilio al día siguiente para seguimiento como paciente externo en consulta.

## Discusión

Los tumores del apéndice son condiciones clínicas infrecuentes que en la mayoría de los casos son diagnosticados como un hallazgo transoperatorio o bien por el reporte histopatológico posoperatorio.<sup>3</sup> En una revisión de 1492 apendicectomías la prevalencia de los cistadenomas mucinosos fue del 0.13%.<sup>4</sup> Se estima que el 14% de los pacientes con alguna neoplasia apendicular son portadores además de cáncer de colon y no se ha podido establecer con seguridad la eficacia de resecaer tumores apendiculares por vía laparoscópica.<sup>5</sup>

Para los casos en los que se diagnostique un tumor benigno

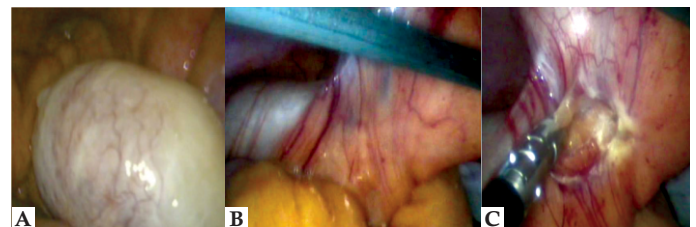


Figura 3. A. Visualización de la lesión en fosa ilíaca derecha dependiente de ciego; B. Identificación de mesoapéndice y base apendicular; C. Disección de elementos vasculares del mesoapéndice.

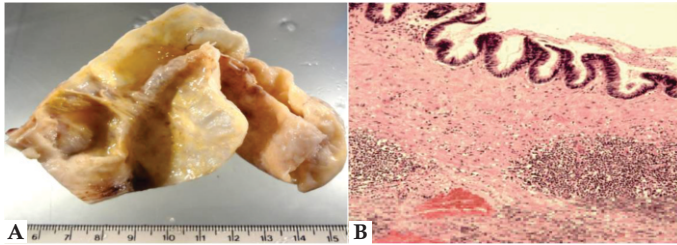


Figura 4. A, Pieza quirúrgica análisis macroscópico; B, Corte histológico donde se aprecia la mucosa compuesta por epitelio cilíndrico simple sin atipia celular. Los conglomerados linfoides y la capa muscular externa.

del apéndice bastará con la apendicectomía. Por otro lado en los casos donde se confirme un tumor maligno se recomienda hemicolectomía derecha.<sup>6</sup> Se debe manipular con cuidado el apéndice durante la resección ya que se pueden diseminar células epiteliales en la cavidad abdominal si se llega a perforar y generar en consecuencia un pseudomixoma peritoneal.<sup>7</sup>

### Referencias bibliográficas

1. Deans GT, Spence RAJ. Neoplastic lesions of the appendix. *Br J Surg* 1995;82:299-306
2. Serrano PA, Pérez-Bedmar JA, Larrañaga E. Mucocoele apendicular. Revisión de la literatura y aportación de ocho casos. *Rev Esp Enf Ap Digest* 1989;76:35-41
3. Iswariah H, Metcalfe M, Lituri D, Maddern GJ. Mucinous cystadenoma of the appendix. *ANZ J Surg* 2004 Oct;74(10):918-9
4. Ma KW, Chia NH, Yeung HW et al. If not appendicitis, then what else can it be? A retrospective review of 1492 appendectomies. *Hong Kong Medical Journal* 2010;16(1):12-17
5. Bucher P, Mathe Z, Demirag A, Morel P. Appendix tumors in the era of laparoscopic appendectomy. *Surg Endosc* 2004 Jul;18(7):1063-6
6. Panton ON, Bell GA, Owen DA. Adenocarcinoma of the vermiform appendix: Retrospective study and literature review. *Can J Surg* 1983 May;26(3):276-9
7. Bronzino P et al. Appendiceal mucocele due to mucinous cystadenoma: Case report and review of the literature. *G Chir* 2006 Mar;27(3):97-9



## **Cordoma: Reporte de caso y revisión de la literatura**

Laura Nayeli Venegas Godínez, Edith Eunice García Álvarez, Andrés de Jesús Morán Mendoza, Gerónimo Tavares Macías y Benito Sánchez Llamas.

### **Autor para correspondencia**

Laura Nayeli Venegas-Godínez, Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Guadalajara, Jalisco, MX.

Contacto al correo electrónico: [nayeli\\_venegas@hotmail.com](mailto:nayeli_venegas@hotmail.com)

**Palabras clave:** cordoma, notocorda, tumores base de cráneo, quimioterapia

**Keywords:** chordoma, notochord, skull base tumors, chemotherapy



## Cordoma: Reporte de caso y revisión de la literatura

Venegas-Godínez LN<sup>a</sup>, García-Álvarez EE<sup>b</sup>, Morán-Mendoza AJ<sup>b</sup>, Tavares-Macías G<sup>c</sup>, Sánchez-Llamas B<sup>d</sup>

### Resumen

Se presenta el caso de un paciente que inicia su padecimiento con disfonía, disfagia y disnea; se realizó tomografía computarizada de cráneo (TC), nasofibrolaringoscopia y biopsia, el resultado de patología reportó tumor compatible con cordoma; debido a que no fue posible realizar un procedimiento quirúrgico se inició tratamiento con quimioterapia, radioterapia e Imatinib. Los cordomas son neoplasias de lento crecimiento que se originan de remanentes embriológicos de la notocorda, las manifestaciones clínicas son variadas y dependen de la localización del tumor, el diagnóstico es histopatológico y el tratamiento principal es la resección quirúrgica, sin embargo, esto no siempre es posible.

**Palabras clave:** *cordoma, notocorda, tumores base de cráneo, quimioterapia.*

## Cordoma. Case report and literature revision

### Abstract

*The case of a patient who initially presented with dysphonia, dysphagia and dysnea is depicted in this article; Computerized Tomography of the head, nasofibrolaryngoscopy and biopsy were performed, pathology results reported a tumor compatible with chordoma, and because it was not possible to perform surgery, treatment with chemotherapy, radiotherapy and imatinib and was started. Chordomas are slow growing tumors that originate from embryological remnants of the notocord; clinical manifestations are variable and depend of the localization of the tumor. Diagnosis can be made through histopathology and surgical removal is the preferred form of treatment, although it is not always possible.*

a. Estudiante de medicina en la Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Guadalajara, MX.

b. Oncólogo Médico, UMAE Hospital de Especialidades CMNO IMSS, Guadalajara, MX.

c. Patólogo Oncólogo, UMAE Hospital de Especialidades CMNO IMSS, Guadalajara, MX.

d. Oncólogo Médico, UMAE Hospital de Ginecología y Obstetricia CMNO IMSS, Guadalajara, MX.

**Key words:** *chordoma, notochord, skull base tumors, chemotherapy.*

#### Autor para correspondencia

Laura Nayeli Venegas-Godínez,  
Universidad de Guadalajara, Centro  
Universitario de Ciencias de la Salud  
Guadalajara, Jalisco, MX.  
Contacto al correo electrónico:  
nayeli\_venegas@hotmail.com

## Introducción

Los cordomas son neoplasias que se originan a partir de remanentes embriológicos de la notocorda, estos tumores son de lento crecimiento y se localizan a lo largo del eje cráneo-espinal.<sup>1,3</sup> Representan el 1-4% de todos los tumores malignos de hueso.<sup>1</sup> Los cordomas son tumores poco frecuentes, la incidencia es menor a 0.1 por 100 000 habitantes por año y son más frecuentes en hombres que en mujeres, a razón de 2:1.<sup>1,3,6,7</sup> Alrededor del 50% aparecen en la región sacro-coccígea, 35% en la base del cráneo y 15% en la columna vertebral.<sup>1,3</sup> La lesión en la base del cráneo ocurre con mayor frecuencia entre los 30 y 40 años y la sacro-coccígea entre los 50 y 60 años.<sup>6</sup> En etapas tardías de la enfermedad es posible que ocurra metástasis a distancia, siendo los órganos más afectados pulmón, hueso, tejidos blandos, ganglios linfáticos, hígado y piel.<sup>1,5,8</sup>

En la región cráneo-cervical, los cordomas intracraneales se originan con mayor frecuencia en la sincondrosis eseno-occipital y el clivus.<sup>7,9</sup> La presentación clínica de los cordomas de la base del cráneo depende de la localización de la lesión y la dirección de crecimiento del tumor.<sup>1,3,6</sup> Representan menos del 0.2% de todas las neoplasias intracraneales.<sup>8</sup> El retraso en el diagnóstico es frecuente, la TC revela lesiones líticas en hueso; para su estudio también se puede utilizar la resonancia magnética (RM) en la que se evidencia lesiones que en la secuencia T1 son hipointensas o isointensas y en la T2 hiperintensos.<sup>3,9</sup> Se debe hacer diagnóstico diferencial con craneofaringiomas, tumores de la hipófisis, linfoma y carcinoma nasofaríngeo.<sup>6,9</sup> Para el diagnóstico definitivo es necesario el examen histopatológico.<sup>10</sup>

Los cordomas también pueden aparecer en lugares ectópicos como la nasofaringe, el tabique nasal, los senos paranasales y la órbita.<sup>7,9</sup> Es muy raro que se presenten en lugares ectópicos (extraóseos), ya que hasta el 2004, solo se habían reportado 18 casos.<sup>3</sup>

La primera opción de tratamiento es la resección quirúrgica completa, sin embargo, esto no siempre es posible debido a la extensión del tumor.<sup>3,9</sup> La radioterapia juega un papel muy importante en el tratamiento de estos tumores, aunque las altas dosis necesarias para el control del crecimiento del tumor y la toxicidad significativa hacia los tejidos circundantes, limitan su uso.<sup>1</sup> La supervivencia media para los pacientes que no reciben tratamiento, se estima alrededor de 28 meses después de la aparición de los síntomas; factores como la edad del paciente, la extensión del tumor, historia de cirugía o radioterapia previa y anormalidades citogenéticas influyen en el pronóstico.<sup>2</sup>

## Presentación del caso

Se trata de paciente femenino de 18 años de edad, sin antecedentes patológicos de importancia, quien inicia su padecimiento 5 meses previos al ingreso con disfonía, disfagia y disnea. Se realiza nasofibrolaringoscopia evidenciando tumoración ovalada en nasofaringe, se complementa estudio con TC de cráneo (Figura 1). Se realiza biopsia ya que fue imposible realizar resección quirúrgica (Figura 2) confirmando la presencia de cordoma. Se decide tratar con

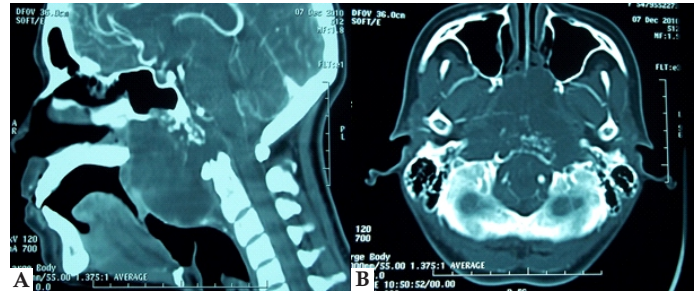


Figura 1. A. Se observa una masa que protruye desde el rostro esfenoidal hacia la región de la nasofaringe, imagen predominantemente redonda ligeramente lobulada; B. Cambios erosivos sobre la región del clivus y un proceso en la línea media que se extiende hacia ambos lados y que en la parte anterior hace contacto con el vómer. Se proyecta lateralmente hacia las apófisis pterigoides.

quimioterapia y radioterapia; recibiendo 5 ciclos de Cisplatino, seguido de Etopósido más Ifosfamida con radioterapia concomitante; continuó su tratamiento con Imatinib como fármaco de mantenimiento y la enfermedad se mantuvo estable.

## Discusión

Aunque la edad media de presentación es a los 60 años, los tumores de la base del cráneo pueden aparecer a edades más tempranas habiendo reportes de casos en niños y adolescentes.<sup>1</sup> Los tumores que se presentan en la base del cráneo o región cervical, usualmente causan cefalea, diplopía, visión borrosa, déficit del campo visual y endocrinopatías.<sup>3,9</sup> En cambio, los tumores ectópicos, dependiendo de su localización, pueden ocasionar bloqueo nasal, proptosis, epistaxis, más que déficit neurológico. Los pacientes con cordomas de la oronasofaringe también pueden presentar síntomas secundarios a efecto de masa, es decir, disfagia, disfonía, disnea, o dificultades auditivas. En los casos reportados como cordomas de nasofaringe, antes del advenimiento de la TC y RM, se describe dificultad para discernir cuáles de los pacientes que presentaron síntomas nasofaríngeos fueron en realidad tumores primarios de ese sitio o simplemente se originaron en el clivus y posteriormente crecieron ventralmente involucrando esas estructuras.<sup>9</sup>

Los cordomas se dividen en tres subtipos histológicos: el subtipo convencional (típico), cordoma condroide y cordoma indiferenciado (atípico). El subtipo convencional es el más común, los cordomas condroides son de mejor pronóstico y el indiferenciado tiene un comportamiento agresivo, los últimos representan solo el 5% del total.<sup>8</sup> Microscópicamente se pueden observar lóbulos, vacuolas y células *physaliferous* que son células neoplásicas con núcleos pequeños y excéntricos rodeadas de un estroma mixoide, separadas por bandas fibrosas, son inmunopositivas para citoqueratina y antígeno de membrana epitelial (EMA), S-100 y Vimetina.<sup>1,10,11</sup>

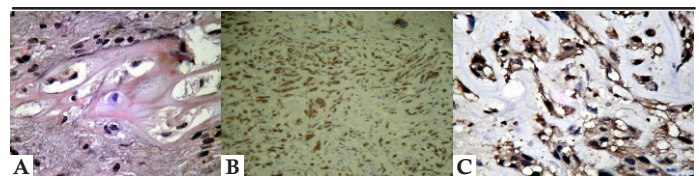


Figura 2. Células *Physaliferous* típicas del cordoma.

A pesar del avance en las técnicas quirúrgicas y mejores herramientas de diagnóstico, los pacientes con cordomas en la base del cráneo siguen siendo un desafío para el neurocirujano debido a la alta tasa de recurrencia, incluso cuando se logra la resección completa.<sup>2</sup> El tratamiento óptimo para este tipo de tumores consiste en lograr la máxima resección quirúrgica seguida de radioterapia de partículas cargadas.<sup>1,2,4,5</sup> En promedio, los tumores pueden recurrir a los 2-3 años, aunque se han documentado casos en los que han recurrido a los 10 años después del tratamiento. A pesar de que los cordomas se consideran resistentes a la radioterapia convencional, se ha demostrado que este método de tratamiento incrementa la sobrevida libre de enfermedad en pacientes mayores de 40 años. La terapia con haz de protones se asocia a menor riesgo de recurrencia comparada con la radioterapia convencional, otra de las ventajas de la radioterapia con protones frente a la radioterapia convencional es que permite utilizar mayores dosis de radiación; el *gamma knife* ha sido utilizado como complemento de la cirugía, esta modalidad puede reducir o controlar la progresión de tumores de poco volumen, aunque se necesitan más datos para concluir sobre la eficacia de este método.<sup>2</sup> Desafortunadamente, los cordomas intracraneales se localizan en donde existen estructuras vitales como el

tronco cerebral, el nervio óptico, quiasma óptico, cóclea, cerebro, glándula pituitaria, lóbulos temporales, lo que representa una limitante para este tratamiento.<sup>2,4</sup>

Se sabe que la quimioterapia no es efectiva en la mayoría de los cordomas, a pesar de eso, Fleming GF *et al* realizaron un estudio donde se utilizó un esquema de quimioterapia basado en cisplatino, vinblastina, bleomicina junto con radioterapia concomitante, obteniendo respuesta completa, aunque no se especificó el subtipo histológico del tumor. Otro agente activo podría ser la Ifosfamida, la cual es activa en sarcomas de alto grado.<sup>12</sup> Se espera que en los próximos años, el avance quimioterapéutico seguirá proporcionando resultados alentadores en el desarrollo de terapias adyuvantes.<sup>13</sup>

La evidencia reciente ha mostrado resultados prometedores con el uso de Imatinib, un inhibidor de la tirosin cinasa, además, otras investigaciones han conducido a la identificación de varios marcadores tumorales, se encontró una importante asociación entre la proteína *brachyury* y la proliferación del tumor, esta proteína es expresada hasta en 90% de los cordomas, el mecanismo de acción no ha sido descrito, pero parece estar implicada en la patogénesis del tumor. A medida que aumentamos nuestro conocimiento sobre las vías de señalización, se puede esperar el desarrollo de terapias dirigidas a blancos específicos.<sup>13</sup>

## Referencias bibliográficas

1. Chugh R *et al*. Chordoma: the nonsarcoma primary bone tumor. *The Oncologist* 2007 Nov;12(11):1344-50
2. Colli BO, Al-Mefty O. Chordomas of the craniocervical junction: follow-up review and prognostic factors. *J Neurosurg* 2001;95:933-943
3. Wang YP, Lee KS, Chen YJ, Huang JK. Extraosseous chordoma of the retropharyngeal space. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004 Mar;130(3):383-5
4. Alonso-Basanta M, Lustig RA, Kennedy DW. Proton beam therapy in skull base pathology. *Otolaryngol Clin North Am* 2011 Oct;44(5):1173-83
5. Casali PG *et al*. Imatinib mesylate in 18 advanced chordoma patients. *Cancer* 2004;101:2086-97
6. Sehechter MM, Liebeskind AL, Azar-Kia B. Intracranial Chordomas. *Neuroradiology* 1974;8:67-82
7. Yan ZY *et al*. Primary chordoma in the nasal cavity and nasopharynx: CT and MR imaging findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010 Feb;31(2):246-50
8. Koutourousiou M, Snyderman CH, Fernandez-Miranda J, Gardner PA. Skull Base Chordomas. *Otolaryngol Clin N Am* 2011;44:1155-1171
9. Coppens JR *et al*. Oronasopharyngeal chordomas. *Acta Neurochir (Wien)*. 2009 Aug;151(8):901-7
10. Gupta R, Khurana N, Singh S, Meher R. Primary chordoma of the nasal cavity: a rare site of presentation. *Pathology* 2007 Apr;39(2):273-5
11. Almefty K *et al*. Chordoma and chondrosarcoma: similar, but quite different, skull base tumors. *Cancer* 2007 Dec 1;110(11):2457-67
12. Fleming GF *et al*. Dedifferentiated chordoma. Response to aggressive chemotherapy in two cases. *Cancer* 1993 Aug 1;72(3):714-8
13. Bydon M *et al*. Novel therapeutic targets in chordoma. *Expert Opin Ther Targets* 2012 Nov;16(11):1139-43

## Ruptura espontánea de quiste esplénico gigante con elevación de CA 19.9. Reporte de caso

Diego Luis Carrillo Pérez, Elia Ixel Apodaca Chávez, Aldo Rodrigo Jiménez Vega, Juan Carlos Córdova Ramón, Juan Cosme Labarthe.

### Autor para correspondencia

Diego Luis Carrillo-Pérez, Departamento de Medicina Interna, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Vasco de Quiroga 15, Col. Sección XVI, Tlalpan C.P. 14000, México, D.F.  
Contacto al correo electrónico: [djiego51@gmail.com](mailto:djiego51@gmail.com)

**Palabras clave:** ruptura esplénica, quiste, abdomen agudo, antígeno CA 19.9, esplenectomía  
**Keywords:** splenic rupture, cyst, acute abdomen, CA 19.9 antigen, splenectomy



# Ruptura espontánea de quiste esplénico gigante con elevación de CA 19.9. Reporte de caso

Carrillo-Pérez DL<sup>a</sup>, Apodaca-Chávez El<sup>a</sup>, Jiménez-Vega AR<sup>a</sup>, Córdova-Ramón JC<sup>b</sup>, Cosme-Labarthe J<sup>c</sup>

## Resumen

Los quistes esplénicos son entidades raras, y la ocurrencia de complicaciones asociadas como ruptura lo son aún más. Son comúnmente asintomáticos, provocando sintomatología en consecuencia al crecimiento, infección o ruptura. El diagnóstico es establecido en base a resultados de ecografía, tomografía axial computarizada y examen histopatológico. La expresión de marcadores tumorales como CA 19.9 por el epitelio escamoso del quiste ha sido reportada recientemente. La esplenectomía laparoscópica total o parcial, son las terapias de elección en el tratamiento de esta entidad.

**Palabras clave:** *ruptura esplénica, quiste, abdomen agudo, antígeno CA 19.9, esplenectomía*

## Spontaneously Ruptured Giant Splenic Cyst with Elevation of CA 19.9: Case Report

### Abstract

*Splenic cysts are rare entities, and the occurrence of associated complications such as rupture is less common. They are usually asymptomatic, causing symptoms as a result of growth, infection or rupture. The diagnosis is established based on results of ultrasound scan, axial computerized tomography, and histopathological examination. The expression of tumor markers such as CA 19.9 by the squamous epithelium of the cyst has been reported recently. The total or partial laparoscopic splenectomy, are the therapies of choice in the treatment of this condition.*

**Key words:** *splenic rupture, cyst, acute abdomen, CA 19.9 antigen, splenectomy*

a. Departamento de Medicina Interna, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México, D.F.

b. Departamento de Anatomía Patológica, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México, D.F.

c. Departamento de Radiología e Imagen, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México, D.F.

#### Autor para correspondencia

Diego Luis Carrillo-Pérez,  
Departamento de Medicina Interna,  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas  
y Nutrición Salvador Zubirán, Vasco de  
Quiroga 15, Col. Sección XVI, Tlalpan  
C. P. 14000, México, D.F.  
Contacto al correo electrónico:  
djiego51@gmail.com

## Presentación del caso

Se trata de mujer de 24 años de edad, sin antecedentes médicos de importancia ni historia de traumatismo previo quien acude a una unidad de urgencias por cuadro de dolor abdominal difuso, de inicio súbito e intensidad 8/10, ante cuadro de abdomen agudo fue sometida a laparoscopia diagnóstica, con hallazgo de líquido libre en cavidad pélvica de aproximadamente 600 ml de aspecto xantocrómico, y quiste esplénico roto de localización en polo superior. Se solicitó análisis de dicho líquido con relevancia de altas cifras de marcador tumoral CA 19.9 de 9,340 U/mL (<33 U/mL) y negatividad para quistes, células malignas y anticuerpos IgG, IgM e IgE para equinococo. Es referida a nuestra institución 8 semanas después, asintomática, ante hallazgo de imagen tomográfica de seguimiento de lesión hipodensa, redonda, localizada en bazo de 98 x 112 mm en sus ejes máximos, con desplazamiento en sentido medial de la cámara gástrica, así como del riñón izquierdo en sentido inferior, con resto de parénquima esplénico de características normales (Figura 1). Se realizó esplenectomía total por vía laparoscópica de puerto único, sin complicaciones (Figura 2. A, B).

## Discusión

En 1829, Andral fue el responsable de la primera descripción de un quiste esplénico no parasítico. Robbins en 1978, de una revisión de 42, 327 autopsias en un periodo de 25 años, reportó 32 casos (incidencia de 0.07%) de quistes esplénicos.<sup>1</sup> Subsecuentemente casos aislados han sido reportados en la literatura en un total de aproximadamente 1000 casos hasta la actualidad.

Usualmente son asintomáticos hasta alcanzar un tamaño suficiente para provocar síntomas compresivos sobre estructuras adyacentes y excepcionalmente se presentan como infección o ruptura, siendo complicaciones todavía más raras. Los quistes esplénicos se clasifican en primarios (tipo I) por la presencia de revestimiento epitelial, pudiendo ser parasíticos o no parasíticos, y de estos últimos pudiendo ser de naturaleza congénita, vascular o neoplásica, y secundarios (tipo II o pseudoquistes) por la ausencia de epitelio de revestimiento.

Los quistes esplénicos simples mediante ecografía se presentan como masas anecogénicas, homogéneas, de pared delgada. En tomografía estas lesiones son bien definidas, con

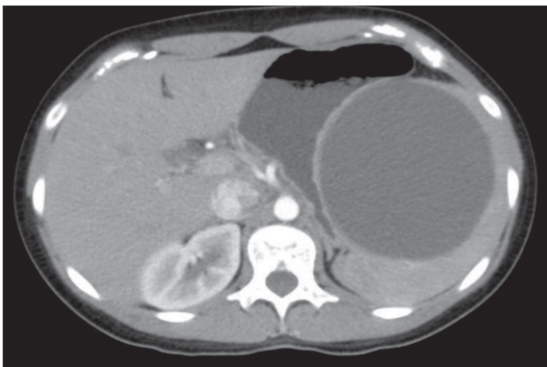


Figura 1. Corte axial de tomografía computada contrastada en fase de redistribución la cual muestra gran lesión esplénica esférica unilocular circunscrita de matriz hipodensa homogénea con pared delgada no calcificada.

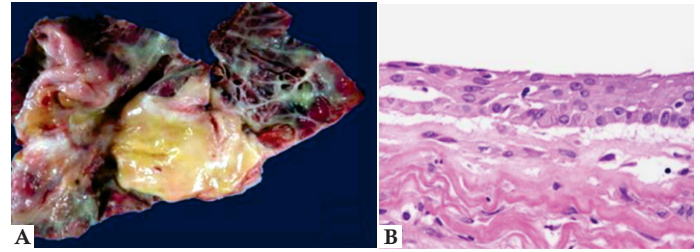


Figura 1. A. Foto macroscópica de quiste esplénico abierto. Se observan múltiples trabéculas fibrosas, la superficie interna es lisa con líquido claro en su interior y en la periferia con tejido residual normal; B. Microfotografía con Hematoxilina y Eosina. Se observa pared de quiste esplénico, en la porción superior se aprecia el epitelio escamoso de revestimiento, por debajo pared fibrosa (100x).

atenuación equivalente a la del agua, con cápsula delgada o imperceptible. En resonancia magnética son hipointensas en secuencia T1, hiperintensas en secuencias T2 e isointensas a la señal del agua, sin reforzamiento tras administración de medio de contraste.<sup>2</sup>

Recientemente se han descrito alrededor de 30 casos de quistes primarios con revestimiento escamoso que se asocian con expresión del marcador tumoral CA 19.9, proponiéndose como un marcador de recurrencia debido a su normalización en el periodo postquirúrgico. Este marcador es característico de adenocarcinoma pancreático, sin embargo niveles elevados pueden observarse en enfermedades como colangitis aguda, obstrucción de la vía biliar, cirrosis hepática y condiciones pancreáticas benignas.<sup>3</sup>

La ruptura espontánea de quiste esplénico es una complicación extremadamente rara. Inokuma y colaboradores, analizaron 14 casos reportados en la literatura, con una media de edad de presentación de 20 años (rango 9-36 años) y un diámetro promedio de 8.6 cm (rango de 4-14 cm), en la mayoría de los casos la forma de presentación fue dolor abdominal, tratados mediante esplenectomía total en 13 de los 14 casos reportados.<sup>4</sup> En nuestro conocimiento presentamos el caso número 15, además de ser en esta ocasión una situación recidivante en un periodo de 8 semanas.

El tratamiento con esplenectomía total es habitualmente el método de elección, con opciones terapéuticas alternativas a expensas de un aumento en el riesgo de recurrencia, la esplenectomía parcial (con preservación de al menos el 25% del parénquima esplénico), punción percutánea, cistectomía total, marsupialización o descapsulación quística, ya sea por vía laparotomía o laparoscópica. La decisión de tratamiento quirúrgico es tomada en base al tamaño mayor a 5 cm, rotura o presencia de sintomatología compresiva. El abordaje laparoscópico parece ser un abordaje seguro, con las ventajas de una cirugía mínimamente invasiva.<sup>5</sup>

En este caso, la intervención quirúrgica de esplenectomía total fue llevada a cabo por vía laparoscópica por puerto único, con la remoción total del quiste, sin complicaciones ni recurrencia al seguimiento de 6 meses.

## Referencias bibliográficas

1. Robbins FG *et al.* Splenic epidermoid cysts. *Ann Surg* 1978; 187:231-23
2. Schlitter LA *et al.* Non parasitic splenic cysts. *Rev Col Bras Cir* 2010; 37(6):442-446
3. Salas Rodríguez JL *et al.* Quiste esplénico gigante con elevación de CA 19.9. Reporte de un caso. *Rev Venez Oncol* 2008; 20(2):98-103
4. Inokuma T *et al.* Spontaneously Ruptured Giant Splenic Cyst with Elevated Serum Levels of CA 19-9, CA 125 and Carcinoembryonic Antigen. *Case Rep Gastroenterol* 2010; 4:191-197
5. Hansen MB *et al.* Splenic cysts. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2004; 14:316-322

## Varicela complicada con síndrome de piel escaldada estafilocócica. Presentación de 2 casos

Daniel González-Gaytán y Gloria María Rosales-Solís

### Autor para correspondencia

González-Gaytán Daniel. Departamento de Pediatría y Especialidades. Hospital Universitario “Dr. José E. González”, Universidad Autónoma de Nuevo León, Francisco I. Madero y Gonzalitos SN, C.P. 64460, Monterrey, MX. Tel: (81) 83469959 Cel: 8110029943  
Correo electrónico: danielgg\_15@hotmail.com

**Palabras clave:** Nicolski, staphylococcus aureus, piel escaldada, varicela complicada.

**Keywords:** Nicolski, staphylococcus aureus, scalded skin, complicated varicella zoster virus infection





## Varicela complicada con síndrome de piel escaldada estafilocócica.

### Presentación de 2 casos

González-Gaytán D°, Rosales-Solís GM

#### Resumen

El síndrome de piel escaldada estafilocócica es una entidad poco frecuente causada por *Staphylococcus aureus* productor de toxinas exfoliativas que se presenta predominantemente en niños, la mayoría en menores de 5 años de edad. Su aparición en conjunto o como complicación de varicela, es aún mucho menos frecuente. El último caso reportado en la literatura mundial data del año 1988. Se presentan dos pacientes de 2 y 3 años de edad respectivamente con diagnóstico de varicela complicada con síndrome de piel escaldada estafilocócica. La analítica laboratorial fue inespecífica y en los cultivos de las lesiones se reportaron positivos para *Staphylococcus aureus*. Ambos casos fueron manejados con clindamicina y medidas tópicas con una evolución favorable. Las sobreinfecciones bacterianas dérmicas en varicela, son la complicación más frecuente sin embargo la aparición del síndrome de piel escaldada estafilocócica es rara.

**Palabras clave:** *Nicolski, staphylococcus aureus, piel escaldada, varicela complicada.*

## Varicella Zoster Virus complicated with staphylococcal scalded skin syndrome.

### Discussion of two cases

#### Abstract

*Staphylococcal scalded skin syndrome is a rare clinical entity originated by Staphylococcus aureus, a microorganism that produces exfoliative toxins and can be more frequently found in children, usually under five years of age. Aparison of this syndrome by itself or as a complication of varicella zoster virus infection can be even less frequent. Last case described in medical literature was in 1988. In this article we present two cases 2 and 3 years old diagnosed with varicella zoster virus infection complicated with staphylococcal scalded skin syndrome. Laboratorial analytical techniques were inespecific and skin cultures of the lesions were positive for Staphylococcus aureus. Both cases were pharmacologically treated with clindamicyn and topical measures with favorable resolution. Bacterial skin over infections in varicella zoster virus infections are the most frequently reported complications of the disease, however staphylococcal scalded skin syndrome is rare.*

**Key words:** *Nicolski, staphylococcus aureus, scalded skin, complicated varicella zoster virus infection.*

a. Departamento de Pediatría y Especialidades, Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González". Universidad Autónoma de Nuevo León. Monterrey, MX.

#### Autor para correspondencia:

Dr. Daniel González-Gaytán Daniel. Departamento de Pediatría y Especialidades. Hospital Universitario "Dr. José E. González", Universidad Autónoma de Nuevo León, Francisco I. Madero y Gonzalitos SN, C.P. 64460, Monterrey, MX. Tel: (81) 83469959  
Corre electrónico: danielgg\_15@hotmail.com

## Introducción

Las sobreinfecciones bacterianas dérmicas en varicela son la complicación más frecuente. El síndrome de piel escaldada estafilocócica (SSSS) es una entidad poco frecuente causada por *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) productor de toxinas exfoliativas que se presenta predominantemente en niños, la mayoría en menores de 5 años de edad.<sup>1,2</sup> Su aparición en conjunto o como complicación de varicela, es aún mucho menos frecuente. El último caso reportado en la literatura mundial data del 1988.<sup>3</sup> En nuestro país no existe literatura acerca de la epidemiología del SSSS, ni reportes de asociación de varicela complicada con este síndrome, por lo que ahora presentamos dos casos de la asociación de estas dos entidades.

### Caso 1

Femenina de 3 años de edad admitida en el Hospital Universitario “Dr. José E. González” con historia de fiebre de 2 días de evolución, acompañada de lesiones dérmicas pruriginosas tipo maculares las cuales evolucionaron en el transcurso de 12 horas a lesiones papulares y posteriormente a vesículas. El día previo a su ingreso acude con médico de primer contacto quien diagnóstica varicela y da tratamiento sintomático con antipirético y calamina tópica. Durante el transcurso de ese mismo día se agrava el estado general de la paciente, algunas vesículas de la cara, tronco y extremidades evolucionaron a ampollas que se rompían fácilmente dejando áreas desprovistas de epidermis de 4–10 cms de diámetro además de empeoramiento del patrón febril alcanzando 39.5°C siendo persistente por 8 horas. Al momento del ingreso a nuestro hospital, se encuentra paciente de regular estado general, con síndrome febril y evidente dermatosis generalizada caracterizada por vesículas con base eritematosa, algunas vesículas rotas con costra hemática; además ampollas de tamaño variable diseminadas en cara, tronco y extremidades; con mucosas respetadas. Con estos datos, se confirma varicela y se realiza diagnóstico clínico de SSSS al encontrar las lesiones tipo escaldadura con signo de Nicolski positivo (Figura 1).

En los exámenes laboratoriales se reporta leucocitosis con 40% de segmentados, el resto se reporta normal. Se realizan cultivos de orofaringe y de lesiones cutáneas resultando positivos para *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina. Se inicia tratamiento con clindamicina 30mg/kg/día, aciclovir 1500mg/m<sup>2</sup>SC/día, paracetamol 15mg/kg/dosis cada 6 horas y fomentos con solución de acetato de aluminio como astringente y emoliente.

En las primeras horas de iniciado el tratamiento, la paciente evoluciona de manera satisfactoria. La fiebre desaparece y durante el día refleja notable mejoría del estado general; al tercer día de internamiento no se evidenció aparición de nuevas vesículas y/o ampollas, al quinto día todas las lesiones de varicela estaban en etapa de costra, las zonas de piel denudada previamente se encontraban epitelizadas, por mejoría se decide egreso para completar tratamiento vía oral por 10 días.



**Figura 1.** Lesiones vesiculares por varicela, ampollas y lesiones tipo escaldadura consigno de Nicolski positivo compatibles con síndrome de piel escaldada estafilocócica. Fuente: Dr. Daniel González Gaytán, Departamento de Pediatría y Especialidades, Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”. Universidad Autónoma de Nuevo León. Monterrey, MX

### Caso 2

Masculino de 2 años de edad sin antecedentes médicos relevantes. Inicia 48 horas previas a su ingreso con fiebre y lesiones tipo maculares que evolucionan a pápulas y posteriormente a vesículas con base eritematosa, pruriginosas predominantemente en cara y tronco. Fue llevado con médico de primer contacto y se deja manejo sintomático con antipirético. Al día siguiente se notan ampollas de 2–4 cms diseminadas en cara tronco y extremidades, el paciente presenta irritabilidad, hiporexia y fiebre persistente de 39.4°C. Es revalorado por médico general quien diagnóstica varicela y lo refiere a nuestra institución.

A su llegada se encuentra paciente en regular estado general, irritable, febril, con dermatosis generalizada caracterizada por vesículas con base eritematosa, ampollas de tamaño variable, áreas desprovistas de epidermis tipo escaldadura y signo de Nicolski positivo (Figura 2). Se realiza valoración en conjunto con Dermatología Pediátrica y se decide el ingreso del paciente indicándose clindamicina 30mg/kg/día, aciclovir 1500mg/m<sup>2</sup>SC/día, paracetamol 15mg/kg/dosis cada 6 horas y fomentos con solución de acetato de aluminio.

En la biometría se reporta leucocitosis de 16,000 mm<sup>3</sup>/L con 50% de segmentados. En los cultivos de orofaringe y de lesiones cutáneas se reporta la presencia de *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina. A las 24 horas de iniciado el tratamiento, el paciente se mantiene afebril con mejoría del estado general. A las 48 horas no se evidencia aparición de nuevas ampollas. Al tercer día se decide egreso por notable mejoría clínica; se continúa mismo manejo vía oral de manera ambulatoria a completar 10 días.

## Discusión

El SSSS es una entidad poco frecuente causada por toxinas exfoliativas de *S. aureus* fago del grupo II, cepas 3a, 3b, 3c, 55 y 71.5 Dichas toxinas atacan específicamente la desmogleína 1 y por tanto, se produce separación de los estratos espinoso y



**Figura 1.** Lesiones vesiculares con base eritematosa por varicela; ampollas de tamaño variable y lesiones tipo escaldadura coincidentes con síndrome de piel escaldada estafilocócica. Fuente: Dr. Daniel González Gaytán, Departamento de Pediatría y Especialidades, Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González". Universidad Autónoma de Nuevo León. Monterrey, MX.

granuloso de la epidermis causando ampollas intraepidérmicas las cuales se caracterizan por romperse fácilmente.<sup>6-8</sup> El SSSS se presenta predominantemente en niños, la mayoría en menores de 5 años de edad, aunque también hay reportes en adultos. Su aparición en conjunto o como complicación de varicela, es aún mucho menos frecuente. El último caso reportado en la literatura mundial data del año 1988 por Oranje *et. al.*, quienes describieron un caso de varicela complicada con SSSS con necrosis en las lesiones tipo escaldadura y manejadas con flucloxacilina y amoxicilina de manera parenteral además de desbridación del tejido necrótico, con buena evolución.<sup>2</sup> En nuestro país no existe literatura acerca de la epidemiología del SSSS, ni reportes de asociación de varicela complicada con éste síndrome.

El diagnóstico del SSSS es principalmente clínico, ya que no existen alteraciones analíticas específicas. Se puede hacer la detección de las cepas de *S. aureus* específicas productoras de toxinas exfoliativas mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o ensayo inmunoenzimático (ELISA); no debe hacerse frotis o cultivos de las lesiones, ya que no están producidas específicamente por el *S. aureus*, si no por las toxinas; a los pacientes se les realizó cultivos con fines meramente académicos y no para confirmar el diagnóstico; la biopsia de piel suele aclarar los casos dudosos y suele no haber inflamación y/o necrosis a diferencia de lo que se observa en las entidades que forman parte de los principales diagnósticos diferenciales como son: necrólisis epidérmica tóxica, pénfigo, eritema multiforme bulloso, mastocitosis ampollosa, enfermedad injerto contra huésped y las quemaduras de segundo grado.<sup>9</sup>

El tratamiento puede ser ambulatorio en casos leves. Cuando hay mal estado general del paciente o enfermedad muy extensa, se debe tratar hospitalariamente al paciente con fluidos intravenosos y antibióticos específicos contra *S. aureus*. Los pacientes inmunocomprometidos con enfermedad moderada o severa, o aquellos en riesgo de sufrir un cuadro grave de varicela o quienes presentan complicaciones, deben ser tratados con antiviral vía oral o intravenoso en caso necesario, siendo el aciclovir el manejo de primera elección.<sup>10</sup> En cuanto a la antibióticoterapia, la cloxacilina es de primera elección, si se sospecha de resistencia se debe iniciar vancomicina. Adicionalmente Raulin *et. al.* demostraron el efecto de la clindamicina sobre la inhibición de la producción de toxinas de *S. aureus*; en dicho estudio se describe la inhibición de la síntesis de proteínas incluyendo la producción de superantígenos, así mismo se demostró una farmacodinamia especialmente útil en tejidos blandos con una actividad bacteriostática en 19 cepas de *S. aureus* meticilino-resistentes.<sup>11</sup>

## Conclusiones

Las sobreinfecciones bacterianas dérmicas en varicela, son la complicación más frecuente. La aparición del SSSS en el curso de varicela es rara. Se han descrito pocos casos en la literatura, aunque es probable que no se reporten. Además se han utilizado otros términos para describir esta complicación, tales como varicela bullosa. Nuestros pacientes tuvieron un curso favorable con clindamicina. Se eligió de primera instancia éste antibiótico y no cloxacilina, ya que se ha demostrado que *in vitro* inhibe la producción de toxinas de *S. aureus*. Se decidió iniciar manejo adicional con aciclovir debido a que los pacientes presentaban clínicamente una enfermedad severa. Es de vital importancia considerar en esta entidad, las medidas de soporte hidroelectrolítico, el uso de emolientes y analgésicos. Finalmente se debe tener en cuenta que los pacientes con padecimientos leves producto de la complicación de varicela, pueden ser manejados de manera ambulatoria.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses en la elaboración de este trabajo.

## Referencias bibliográficas

1. Wald ER, Levine MM, Togo Y. Concomitant varicella and staphylococcal scalded skin syndrome. *J Pediatr.* 1973;83(6): 1017-9.
2. Peyramond D, Bertrand JL, Bertoye A. Bullous varicella. Association of varicella and a childhood scalded-skin syndrome. *Arch Fr Pediatr.* 1979;36(9): 922-5.
3. Oranje AP, Vuzevski VD, Muntendam J, Rongen-Westerlaken C. Varicella Complicated by Staphylococcal Scalded Skin Syndrome With Unusual Necrosis. *Int J Dermatol.* 1988;27(1): 38-9.
4. Sáez-Llorens X, de Suman O, de Morós D, Rubio M. Complicaciones y costos asociados a la varicela en niños inmunocompetentes. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health*, 2002; 12(2): 111-116.
5. Patel NN, Patel DN. Staphylococcal scalded skin syndrome. *Am J Med.* 2010; 123(6): 505-7.
6. Nso Roca, AP; Baquero-Artigao, F; García-Miguel, MJ; de José Gómez, MI; Aracil Santos, FJ; del Castillo Martín. Staphylococcal scalded skin syndrome. *An Pediatr (Barc).* 2008; 68(2): 124-7.
7. Yamasaki O, Yamaguchi T, Sugai M, Chapuis-Cellier C, Arnaud F, Vandenesch F, Etienne J, and Lina G. Clinical Manifestations of Staphylococcal Scalded-Skin Syndrome Depend on Serotypes of Exfoliative Toxins. *J Clin Microbiol.* 2005; 43(4): 1890-1893.
8. Amagai Masayuki. Autoimmune and infectious skin diseases that target desmogleins. *Proc Jpn. Acad.* 2010; 86: 524-537.
9. Dietz E and Cabrera de Fiandro G. Staphylococcal Scalded Skin Syndrome. *Pediatr.* 2011;38(1): 53-56.
10. Anne A. Gershon. Varicella-Zoster Virus Infections. *Pediatr Rev.* 2008; 29: 5-11.
11. Raulin O, Durand G, Gillet Y, Bes M, Lina G, Vandenesch F, et al. Toxin Profiling of Staphylococcus aureus Strains Involved in Varicella Superinfection. *J Clin Microbiol.* 2010;48(5), 1696-1700.



## Litiasis vesical en “palomita de maíz”

Aguirre-Muñoz MA, Alvarado-Padilla IM, Palafox-Schmid D, Navarro-Landeros E.

Medicina Interna Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.

### Autor para correspondencia

Aguirre Muñoz-Manuel Alejandro  
Medicina Interna Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.  
Hospital 278 Col. El Retiro, Guadalajara, Jalisco  
correo: manuelalejandroi@hotmail.com



### Descripción de la imagen

Se trata de paciente masculino de 62 años de edad que presenta cuadro agudo de 2 horas de evolución con disuria, hematuria, dolor en hipogastrio y fosas renales bilateral. Presenta signo de Giordano positivo en ambas fosas renales. Los exámenes laboratoriales reportan urea de 78mg/dl, creatinina de 2.67mg/dl, leucocitos totales de 12.4 con 92% de neutrófilos, calcio sérico de 9.4mg/dl y antígeno prostático 2.4. Se realiza radiografía simple de abdomen que revela lesión radiopaca en región vesical, confirmándose con tomografía abdominopelvica simple con reconstrucción en 3 dimensiones.

Los litos vesicales afectan predominante a hombres y representa 5% de los litos urinarios en general. Los cálculos de gran tamaño pueden llegar a precipitar una retención aguda de orina, reacción de cuerpo extraño e infecciones recurrentes. Los litos vesicales con un peso mayor de 100 g. son raros y se piensa que cuando aumentan hasta cierto tamaño, la irritación de la vejiga comienza a disminuir conforme a la movilidad del lito dentro de ella decrece, disminuyendo la sintomatología y favoreciendo la falta de atención médica y el aumento consecuente del tamaño hasta convertirse en un lito gigante. El tratamiento

de elección es la cistolitotomía.

### Lecturas recomendadas:

1. Campbell's Urology 8th Edition 2002:3714-3722.
2. Kobori Y, Shigehara K, Amano T, Takemae K. Vesicocutaneous Fistula Caused by Giant Bladder Calculus. *Urol Res* 2007;35(3):161-3.



## Glomerulonefritis rápidamente progresiva

Rubio-Reynoso Ricardo

8



### Glomerulonefritis rápidamente progresiva



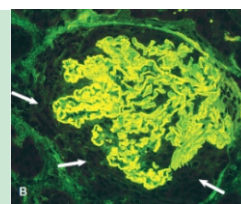
**Síndrome clínico caracterizado por sedimento urinario activo + elevación de la creatinina en un periodo de días a semanas.**

#### Anti GBM (membrana basal glomerular)

Síndrome Goodpasture  
Enfermedad Anti-GBM  
RPGN  
Hemorragia alveolar

- Anti- GBM 100%
- ANCA ( MPO) 20-35%

Deposito lineal de IgG a lo largo de los capilares y en ocasiones túbulos



#### Inmunocomplejos

•LES

- ANA, Anti dsDNA, C3, C4 disminuido

•“Full house” depósitos suendoteliales y subepiteliales C3, C4, IgA, IgG, IgM

•Post- infecciosa

- Anti-estreptozima 95% (ASO, AHase, ASKase, anti NAD, anti DNase B)

•Depósitos granulares de C3 e IgG, en capilares y mesangio (Cielo estrellado)

•IgA

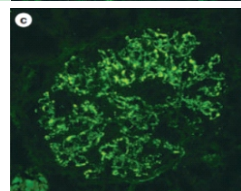
- pIgA1 30-50 %

•Depósitos difusos en mesangio, coexistencia con C3

•Crioglobulinas

- Crioglobulinas, VHC (92%) C4 bajo

•Depósitos difusos de IgM en capilares

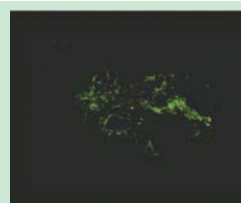


#### ANCA- Positivo (Pauciimmune)

•Granulomatosis con poliangitis (Wegener)  
•Poliangitis Microscópica  
•Granulomatosis eosinofílica con poliangitis (Churg-Strauss)  
•Vasculitis ANCA (+) limitada al riñón

- ANCA 90%(PR3)
- ANCA 70% (MPO)
- ANCA 50% (MPO)

Pocos o ningún deposito en el glomérulo

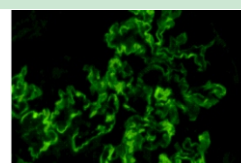


#### Doble- positiva (anticuerpos)

Coexistencia de tipo 1 y 3

- 10-40% de los pacientes con Anti GBM, son positivos para ANCA (MPO)

Por lo general predominan deposito lineares de IgG a lo largo de los capilares y en ocasiones túbulos



#### Referencias bibliográficas:

Jennette JC. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int*, Vol. 63 (2003), pp. 1164–1177

Furuta S. Antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis: recent developments. *Kidney Int* (2013) 84, 244–249

Kanjanabuch T. An update on acute postinfectious glomerulonephritis worldwide. *Nat. Rev. Nephrol.* 5, 259–269 (2009)

Haas M. Immune complex deposits in ANCA-associated crescentic glomerulonephritis: a study of 126 cases. *Kidney Int.* 2004;65(6):2145.

#### Abreviaciones:

Abreviaciones: GBM, glomerular basement membrane. IF, inmunofluorescencia. LES, lupus eritematoso sistémico. PR3, Proteinasa 3. MPO, mieloperoxidasa. ASO, antiestreptolisinas, Ahase, anti-hialuronidasa. ASKase, anti-estreptokinasa. NAD, dinucleotido de nicotinamida y adenina.



Medicina interna, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, MX

#### Autor para correspondencia:

Ricardo Rubio Reynoso, Servicio de Medicina interna, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, MX  
Correo electrónico: ricardo\_rr@hotmail.com

## Enrique Monraz



Estoy seguro que estarán de acuerdo conmigo en que Enrique Monraz sigue siendo un pintor joven. No me refiero, por supuesto a que haya vacilación en su trazo, o que le falta definición en su estilo personal.

Lo que quiero decir es que su creatividad sigue en plena erupción. Que tiene juventud acumulada. Ahora que pasemos, verán que digo verdad.

Guillermo Ramírez Godoy, que estoy seguro que comparten conmigo que es el mejor crítico de arte en Jalisco, encuadra a Enrique Monraz en el expresionismo y resalta “su capacidad para desarrollar con precisión y pulcritud estética temas emparentados con el surrealismo”.

Me viene a la memoria, a mi vieja memoria, la definición que en 1952 hizo en su *Estética* Justino Fernández para englobar el arte mesoamericano: simbólico en la concepción y realista en el detalle.

Quizá por eso, el expresionismo de Enrique Monraz, tal como lo apunta Ramírez Godoy, no sólo es una visión del mundo emocional y subjetiva que desafía convenciones estéticas y sociales en la elección de temas y también en la manera de plasmarlos. Hay que resaltar la nitidez del trazo, la pulcritud estética, la armonía de sus colores, pero también su estilo onírico. Como dice Guillermo, sus concepciones “parecen arrancadas de fructuosos sueños”.

Por eso me parece que Monraz es un artista muy mexicano, englobado en la gran corriente estética que tiene su raíz en aquel arte mesoamericano: abstracto en la concepción y realista en la expresión.

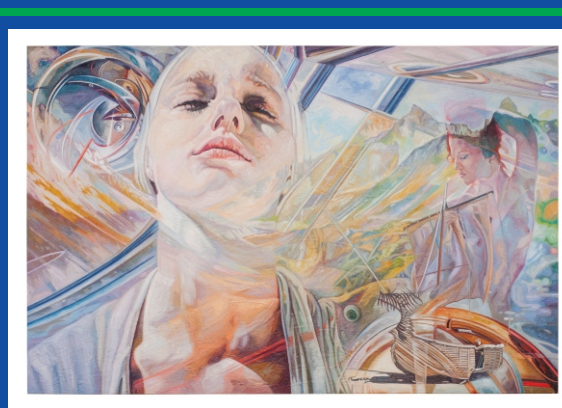
Enrique tiene ya una impresionante trayectoria. Ha expuesto en Monterrey, Nuevo León, en Chicago, Illinois y en Porte de Versailles, París; en Oaxaca; en Colima, en Toronto, Canadá, en Puerto Vallarta y Autlán, Jalisco, en México D.F., en Tucson, Arizona y en Palm Beach, Florida; lleva más de 9 exposiciones individuales y participación en 48 colectivas.

En Guadalajara ha expuesto en el Instituto Cultural Cabañas, en el ex Convento del Carmen, el Pasillo de Televisa Occidente, en la Galería del Tren Ligero, el Centro de Arte Moderno, el Museo de Artes de la U. de G., en la Galería Haus de Kunst, en la Alianza Francesa y la Galería Gaucha Bato. Numerosos premios y reconocimientos ha obtenido como en la Bienal de Colima; o el primer lugar en la Pre-Bienal Latinoamericana de Toronto Canadá.

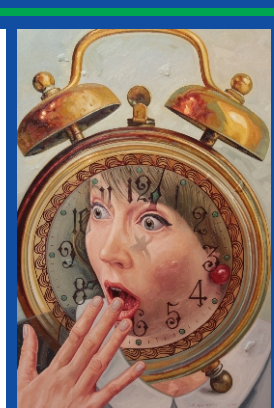
Esteban Garaiz



*Mia culpa*  
Oleo sobre tela  
2013



*La barca*  
Oleo sobre tela  
2013



*El tiempo es ahora*  
Oleo sobre tela  
2013