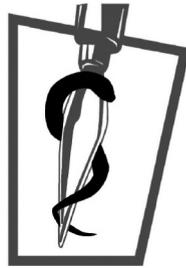




UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE CIUDAD JUÁREZ

INSTITUTO DE CIENCIAS BIOMÉDICAS



Expresiones Médicas

"Escribir da vida al conocimiento"

Publicación del Programa de Médico Cirujano

E-MAIL

expresionesmedicas.uacj@gmail.com

INTERNET

<http://bivir.uacj.mx/expresionesmedicas/>

RICARDO DUARTE JÁQUEZ
Rector de la UACJ

DAVID RAMÍREZ PEREA
Secretario General

MANUEL LOERA DE LA ROSA
Secretario Académico

RAMÓN CHAVIRA CHAVIRA
*Director General de Difusión Cultural
y Divulgación Científica*

DANIEL ALBERTO CONSTANDSE CORTEZ
*Director del Instituto
de Ciencias Biomédicas*

BEATRIZ ARACELI DÍAZ TORRES
Jefe del Departamento de Ciencias Médicas

ADRIANA HERNÁNDEZ SALAS
Coordinador del Programa de Médico Cirujano

Composición

MARCO ANTONIO LÓPEZ HERNÁNDEZ

Impresión

Imprenta Universitaria

Tiraje: 1200 ejemplares

D.R. Universidad Autónoma de Ciudad Juárez

Reserva de Derechos INDAUTOR

al uso exclusivo: 04-2006-102414373400-102

ISSN: 1870-7890

PRECIO UNITARIO

\$ 30.00 PESOS

PRECIO SUSCRIPCIÓN

\$ 100.00 PESOS

PUBLICACIÓN DEL PROGRAMA DE MÉDICO CIRUJANO
DEL INSTITUTO DE CIENCIAS BIOMÉDICAS UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE CIUDAD JUÁREZ

Su función prioritaria es la docencia, adecuadamente vinculada a la investigación y la extensión. La formación integral que reciben sus estudiantes en conocimientos, habilidades y valores, les permite ser competitivos y abiertos al cambio.

COMITÉ EDITORIAL

Dirección General

Miguel Ángel Alfaro Ávila

Secretaría General

Edgar Lenin Chaparro Espinoza

Subdirección de Edición

Carlos Jesús Canales Guerrero

Edición

Norma Alicia Álamos Rojas

Fernanda Cota Gutiérrez

Priscila Lizeth Cruz Hernández

Erick Daniel Gardea Holguín

Armando Medina Martínez

Edgar Alberto Navarro Lerma

Subdirección de Edición Gráfica y Corrección de Estilo

Mariana Alejandra Alvarado Zepeda

Edición Gráfica y Corrección de Estilo

Raúl Eduardo Pérez Meléndez

Subdirección de Producción

Eduardo Martín Vizcarra Carrillo

Subdirección de Publicidad

Itzany Gálvez Armenta

Publicidad

Luis Armando Salazar Robles

Subdirección Ventas

Daniel Omar Pérez Frutos

Subdirección de Distribución

Andrea Orozco Quiñonez

Distribución

Oscar Aguilar Castro

Erick Chávez Castillo

Subdirección Finanzas

Susana Sarahí López Reyes

Subdirección de Medios Electrónicos

Víctor Arturo Cárdenas Medina



CONTENIDO

VOL. 4. No. 4

CIENCIAS BÁSICAS

7 Vitamina A

GUILLERMO IGNACIO GUANGORENA ZARZOSA

13 Bacteriuria Asintomática 0 en el embarazo.

LÓPEZ REYES SUSANA SARAHI, MADERO GUERRERO IRMA ALEJANDRA, DRA. DIAZ TORRES
BEATRIZ ARACELI

59 Síndrome Hemofagocítico

MEDINA MARTÍNEZ A.

45 Actualidades en investigación sobre genes de susceptibilidad para diabetes no autoinmune.

ERICK DANIEL GARDEA HOLGUÍN, E. M.

ORIGINALES

33 Evaluación del efecto anti-apoptótico de la dapsona y el fenobarbital administrados solos o en combinación en un modelo de lesión traumática de médula espinal en ratas

DÍAZ RUIZ M. A. A., AVEYTIA CAMACHO A. A., BELLO MÉNDEZ M.E.

53 Uso de gabazo como fuente de celulosa para elaborar hidrogeles

KARLA L. TOVAR CARRILLO, ALEJANDRO DONOHUE, LEON F. ESPINOSA CRISTOBAL, SALVADOR D. NAVA MARTÍNEZ.

23 Asociación de pacientes diabéticos-obesos con el desarrollo de periodontitis en pacientes de la Ciudad de Durango

PERALTA-ÁLVAREZ, DIANA, CARREÓN-BURCIAGA, RAMON GIL, DONOHUÉ-CORNEJO, ALEJANDRO, TOVAR-CARRILLO, KARLA LIZETH, ESPINOSA-CRISTÓBAL, LEÓN FRANCISCO.



CASO CLÍNICO

7 Arteritis de Takayasu: presentación de caso clínico y revisión de literatura

RAMOS ACOSTA G., CRISTIANI ORTIZ G.,
ALDERETE AGUILAR V.

19 Plexopatía braquial (síndrome de Personage-Turner) asociada a influenza. Informe de dos casos.

DR. GUSTAVO A. MOYE-ELIZALDE, DR. LUIS JAVIER CASANOVA-CARDIEL, DR. ENRIQUE RODRÍGUEZ-BARRAGÁN, DR.
JULIÁN CARRILLO-GONZÁLEZ, DRA. VIOLETA MÁRQUEZ GARCÍA

OPINIÓN:

41 Ser madre es tu opción, no tu destino. El mito del instinto maternal

DE LA PAZ OROZCO A.

ARTE Y CULTURA:

69 La máscara de la muerte roja: ¿una predicción contemporánea de la enfermedad por el virus del Ébola?

ALFARO ÁVILA. M. Á.



MISIÓN

Ser un medio de difusión de publicaciones científicas referentes al ámbito de la salud para servir a la comunidad estudiantil de los Programas Educativos del Departamento de Ciencias de la Salud, así como al cuerpo académico e investigador del Instituto de Ciencias Biomédicas, a través del desarrollo de artículos, colaborando a la formación integral de quienes aportan trabajos y elaboran la revista para su aprovechamiento académico, profesional y social.

VISIÓN

Ser reconocida por la comunidad científica local, regional, nacional e internacional como una publicación de actualización y relevancia académica en el ámbito de la salud y al mismo tiempo formar parte de las bases bibliográficas más reconocida en el mundo científicos, excediendo las expectativas de nuestros lectores y suscriptores.



Vitamina A

Guangorena Zarzosa G. I.¹

Resumen:

La vitamina A, junto a sus derivados, es un micronutriente de gran importancia, que contribuye al desarrollo óptimo de la visión y el sistema inmune en el infante. Se ha visto que reduce la incidencia de diarrea, sarampión, problemas de visión como la ceguera nocturna, y otros problemas de salud los cuales tienen un gran impacto en países en desarrollo a causa de una deficiente ingesta. De igual manera, se mencionan otras relaciones terapéuticas de la vitamina A, como en la prevención del cáncer de vejiga, en el acné con propiedades que reducen la severidad de este padecimiento; en la vacunación con un efecto negativo en la aplicación de ciertas vacunas. Es considerada un importante factor de riesgo en las fracturas de cadera en mujeres postmenopáusicas con una alta ingesta de dicho micronutriente. Así mismo, es considerado un factor de riesgo en para el desarrollo de cáncer de próstata.

Palabras Clave: vitamina A, retinol, ácido retinoico, beta caroteno, xeroftalmia, inmunidad

Abstract:

Vitamin A, along with their derivatives, is a micronutrient of great importance, as it helps the optimal development of the vision and the immune system in the infant. It has been shown to reduce the incidence of diarrhea, measles, vision problems such as night blindness and other health problems which have a great impact on low-income countries due to poor intake. Similarly, other relationships therapeutic vitamin and preventing cancer and bladder cancer functioning as a risk factor for prostate cancer are mentioned; in acne having properties that reduce the severity of this disease; Vaccination may have an adverse effect on the application of certain vaccines; to be an important risk factor for hip fractures in postmenopausal women with a high intake of this micronutrient.

Keywords: vitamin A, retinol, retinoic acid, beta carotene, xerophthalmia, immunity

¿QUÉ ES LA VITAMINA A?

La vitamina A consiste en tres moléculas biológicamente activas, retinol, retinal (retinaldehído) y ácido retinoico (tretinoína), familia de compuestos liposolubles.¹Cada uno de estos compuestos se deriva de la molécula precursora de las plantas, β -caroteno (un miembro de una familia de las moléculas conocidas como carotenoides). El beta-caroteno, que consiste en dos moléculas de retinal ligado en sus extremos aldehído, se refiere como la forma de pro vitamina de la vitamina A.²Los niveles plasmáticos normales de vitamina A suelen hallarse entre 20 y 30 microgramos/dL.³

¹ Estudiante del 7° semestre del Programa de Médico Cirujano de la UACJ.

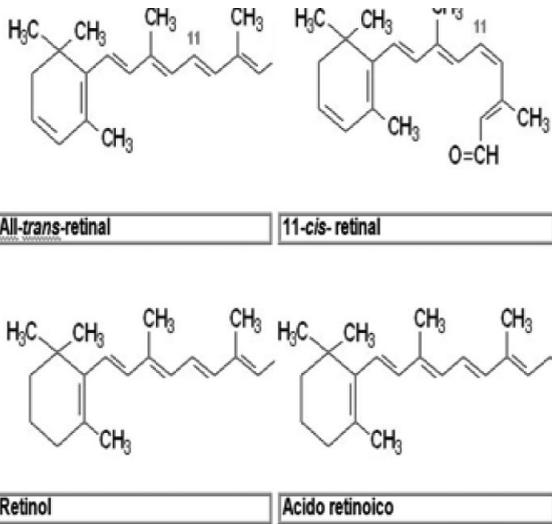


Figura 1 Estructura química de los derivados de la vitamina A @Copyright The Medical Biochemistry Page, Vitaminas y Minerales, Vitamina A 2014.

METABOLISMO DE VITAMINA A:

El β -caroteno ingerido es adherido en el lumen del intestino por la β -caroteno dioxigenasa para producir retinal. El retinal es reducido a retinol por la retinaldehído reductasa, una enzima intestinal que requiere NADPH. El retinol es esterificado a ácido palmítico y es enviado hacia la sangre por medio de los quilomicrones. El uso de los remanentes de quilomicrones por el hígado da lugar a la entrega de retinol a este órgano para el almacenamiento como éster de lípidos dentro de los adipocitos. El transporte del retinol del hígado a los tejidos extrahepáticos ocurre por la ligadura del retinol hidrolizado a la proteína transportadora aporetinol (RBP). El complejo retinol-RBP es entonces transportado a la superficie de la célula dentro del aparato de Golgi y posteriormente es secretado. Dentro de los tejidos extrahepáticos el retinol está unido a la proteína ligadora de retinol celular (CRBP). El transporte plasmático del ácido retinoico se logra unido a la albúmina.⁴ El retinol es excretado principalmente en las heces después de su conversión en retinal, ácido retinoico o ácido glucurónico (tras la conjugación). Una pequeña proporción se pierde en la orina en forma de metabolitos metilados. En el plasma, la proteína ligadora de retinol lo transporta. El retinol se dirige a las células de los tejidos, especialmente a los ojos (en forma de retinal) y el tejido epitelial en forma retinoica. Después el retinol es fijado en los tejidos y la proteína ligadora (CRBP) es metabolizada por los riñones.⁵

ALIMENTOS QUE LO CONTIENEN:

Los retinoides se encuentran en alimentos de origen animal y los carotenoides en vegetales.⁶ Las fuentes más ricas (en micro gramos por 100 gr) son: El aceite de hígado de bacalao (1800); el aceite de hígado de hipogloso (60000); hígado (cordero 18100; buey 16500); mantequilla (750); los quesos (hasta 385); los huevos enteros (140). Es añadida a la margarina para proporcionar 900 mg/100 gr. La vitamina A puede fabricarse mediante síntesis química. Se destruye por la luz, las altas temperaturas y el aire, particularmente en presencia de hierro y de cobre (en forma de utensilios).⁷ La vitamina A se absorbe mejor si se consume junto aceite o grasa en la dieta.⁸

FUNCIONES FISIOLÓGICAS DE LA VITAMINA A:

El ácido transretinoico se une a varios receptores de membrana del ácido retinoico RAR o RXR, que se encuentran en casi todas las células. Produciendo los efectos biológicos como: la visión nocturna, ayuda en el crecimiento, reproducción y proliferación celular, apoptosis (desarrollo embrionario normal), diferenciación e integridad del sistema inmune.⁹ Aproximadamente 100 carotenoides pueden ser transformados a vitamina A. La proteína ligadora de retinol, se une con la vitamina A para regular su metabolismo. Esta vitamina es muy importante para la visión nocturna, la respuesta inmune, el crecimiento celular epitelial así como su reparación, sobre otras funciones.¹⁰

Visión:

La fotorrecepción en el ojo es la función de dos tipos de células especializadas situados en la retina; los conos y bastones. Ambas células contienen un pigmento fotorreceptor en sus membranas. El compuesto fotosensible de la mayoría de los ojos de los mamíferos contiene una proteína llamada opsina la cual se junta covalentemente a un aldehído de la vitamina A. Este compuesto es un complejo entre la escotopsina y el 11-cis-retinal (también llamado 11-cis-retinene) de la vitamina A. La rodopsina es un receptor serpentina integrado en la membrana de los bastones. Cuando la rodopsina se expone a la luz se blanquea lanzando el 11-cis-retinal desde la opsina. La absorción de fotones por el 11-cis-retinal, provoca una serie de cambios en la conformación en la forma de conversión all-trans-retinal. La liberación de opsina resulta por un cambio en la conformación en el fotorreceptor, conduciendo a un



incremento en la unión al GTP, por medio de la activación a una fosfodiesterasa asociada; una enzima que hidroliza el GMP cíclico (GMPc). El GMP cíclico es requerido para mantener abiertos los canales de Na^+ que se encuentran en los bastones. La caída en la concentración de GMPc da lugar al cierre completo de los canales de Na^+ , propagación concomitante de los impulsos nerviosos al cerebro.¹¹

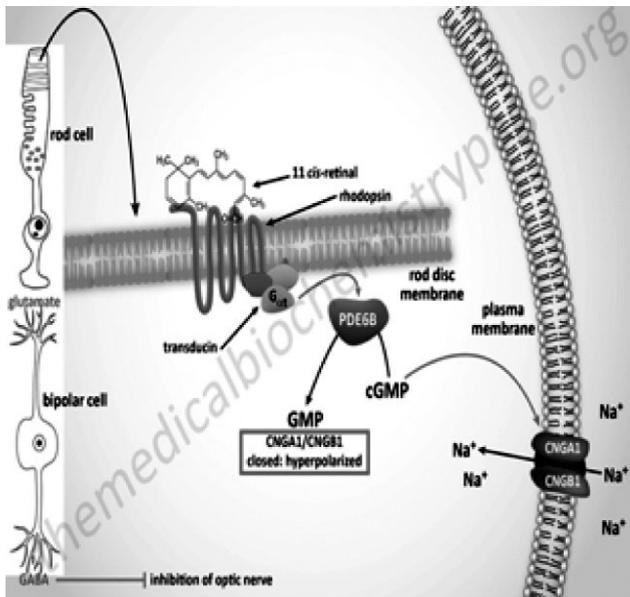


Figura 2. Intervención del 11 cis-retinol en el proceso de señalización. @copyright The Medical Biochemistry Page. Vitaminas y Minerales, Vitamina A, 2014.

Inmunidad:

El metabolito de la vitamina A, All-trans ácido retinoico, juega un papel clave en el tejido inmune de las mucosas. El ácido transretinoico es producido por las células dendríticas asociadas a los intestinos, las cuales actúan como una retroalimentación positiva induciendo a las enzimas involucradas en su misma síntesis. El ácido Transretinoico (RA) es requerido para generar linfocitos T α del intestino e IgA. El RA modela la Foxp3, Treg y la diferenciación de las Th17. Estudios recientes indican que se podría usar el RA como un adyuvante de mucosas en las vacunas, también parece ser que se requiere para establecer la tolerancia inmunológica intestinal.¹² La deficiencia de vitamina A está asociada con una disminución

de la actividad fagocítica y del estallido oxidativo de los macrófagos activados durante la inflamación, así como una reducción en el número y la actividad de las células natural killer (NK), la liberación de IL-12 induciendo un estado de inflamación. La vitamina A juega un papel esencial en el desarrollo y diferenciación de los subgrupos de linfocitos Th1 y Th2. La vitamina A mantiene la respuesta mediada por anticuerpos Th2 en niveles normales, a través de la supresión de la producción de IL-12, TNF-alfa e interferón gamma por parte de los linfocitos Th1.¹³

INTERÉS TERAPÉUTICO

Cáncer:

Se ha investigado sobre el retinol como quimioprotector en algunos cánceres por su función inmunológica. En un metaanálisis se encontró la reducción del riesgo de cáncer de vejiga en dietas altas en frutas y vegetales, pero no hubo una asociación específica con el retinol.¹⁴ De la misma manera también se realizó un estudio en relación con el cáncer de próstata y los niveles de retinol en sangre, obteniendo las siguientes conclusiones; los hombres con mayor concentración de retinol al inicio del estudio, estaban más propensos a desarrollar cáncer de próstata (RR 1.19, IC 95%). Los resultados fueron similares en hombres con cáncer de próstata. Se observó una relación positiva entre las concentraciones de retinol y el riesgo subsecuente en cáncer de próstata, con 20% más de riesgo en hombres en el quintil con más retinol en sangre.¹⁵

Fracturas:

Se realizó un estudio prospectivo de cohorte en mujeres postmenopáusicas y el riesgo de fractura de cadera, en el cual el riesgo fue casi el doble en mujeres con ingestas de retinol de 2000 microgramos/día o más, comparadas con las que ingerían menos de 500 microgramos/día. El uso de suplementos de vitamina A solo fue asociado con 50% de incremento de riesgo. La ingesta de beta caroteno no mostró un incremento del riesgo de fractura de cadera. En un estudio de caso control en Suecia, con mujeres entre 40 y 76 años, el riesgo de fractura fue aumentado al doble con ingestas mayores a 1500 microgramos/d con un riesgo aumentado. Pacientes bajo tratamiento con isotretinoína y etretinato para enfermedades de la piel han experimentado una calcificación progresiva de los ligamentos, anomalías de los huesos largos y osteoporosis. Estudios in vitro han demostrado que la vitamina A tiene efectos en los osteoblastos y osteoclastos



incrementando la reabsorción ósea y disminuyendo la formación de hueso. Dando como resultado en vivo, una exposición larga y alta de vitamina A podría causar fracturas y baja densidad ósea.¹⁶

Acné:

En un estudio, realizado por Dermatología clínica y experimental en 2006, se encontró que las concentraciones plasmáticas de vitamina A en pacientes con acné se encontraban significativamente bajas en comparación con aquellos pacientes que no presentaban acné (grupo control), por lo cual hay una relación muy fuerte entre la disminución en los niveles plasmáticos de vitamina A y el incremento con la severidad de la condición del acné. También se ha demostrado que la administración por vía oral o tópica de vitamina A, mejora significativamente el acné, teniendo un gran efecto inhibitorio en la glándulas sebáceas y en la producción de sebo, lo cual lleva a una reducción de la población de propionibacterium acnés, involucrada en la inflamación en el proceso del acné y en la comedogenesis.¹⁷

Problemas relacionados con la deficiencia y el tratamiento con suplemento alimenticio:

La deficiencia en el hombre produce ceguera nocturna; Xeroftalmia (enfermedad secante y degenerativa de la córnea); formación de cálculos renales; ligeras dolencias de la piel, inflamación de las membranas mucosas. Los síntomas de deficiencia de vitamina A incluyen: susceptibilidad aumentada a infecciones de la piel, de membranas mucosas y el tracto respiratorio. Así mismo contribuye a la piel seca, escamosa y de mala calidad en el cuero cabelludo. Produce escasez de visión, especialmente con poca iluminación. De esta manera existe la presencia de ardor y picazón en los ojos, párpados inflamados, jaquecas y dolores en los globos oculares, que conducen a la desecación y estados de degeneración conocidos como xeroftalmia. Caracterizado por la ulceración de los ojos y ceguera eventual.¹⁸

El resultado de 17 estudios que involucraron 194,483 participantes, mostraron una reducción del 24% de todas las causas de mortalidad (RR de 0.76, IC 95%). Los suplementos de vitamina A fueron asociados con la reducción de incidencia de diarrea (RR 0.75; IC95%) y sarampión (RR 0.50, IC 95%), así mismo reduce la prevalencia de problemas de visión incluyendo la ceguera nocturna (RR 0.32, IC 95%) y xeroftalmia (RR 0.31; 95% CI).^{19,20,21}

Otro estudio realizado en África se obtuvo que la deficiencia de vitamina A perjudica la movilización y el transporte de hierro, por lo general se asocia con anemia y reducción del crecimiento. Este es un problema importante de salud pública en algunas partes de África, Asia, América latina y el Pacífico Occidental. Aunque resultados indicaron bajos niveles de retinol sérico y altas prevalencias en la deficiencia de vitamina A, pero no hubo un retraso de crecimiento sustancial.²²

De igual manera en un estudio realizado en África se encontró la relación de la malaria y deficiencia de vitamina A, ya que en el momento en que se realizó el estudio eran 2 problemas muy prevalentes en África. Los efectos de la deficiencia de vitamina A fueron presentados en más de 30 millones de niños menores de 5 años afectados con malaria. También un bajo nivel de retinol en la sangre (marcador de deficiencia de vitamina A) es comúnmente encontrado en niños con malaria. Los suplementos de vitamina A reducen la incidencia de malaria no complicada hasta por lo menos 1/3 y por tanto la mortalidad, pero no parece reducir los rangos de muerte atribuidos a esta enfermedad. La evidencia de que la malaria es un agente causal de la deficiencia de vitamina A es débil, pero puede ser causada por falta de ingesta, mala absorción (por infección por helmintos), pérdida directa y problemas con los transportadores en la sangre. Se cree que es una relación bilateral y no se sabe con exactitud si la deficiencia de vitamina A causa malaria o la malaria causa la deficiencia, pero se vio que la mortalidad se redujo al administrar suplemento de vitamina A.²³

Se ha asociado la deficiencia de la vitamina A, en países en desarrollo. Los niños que tienen una ingesta inadecuada de vitamina A, desarrollan xeroftalmia, cicatrices corneales. El sarampión ha sido implicado en la rápida depleción de las reservas de vitamina A en los niños pequeños. Desde los esfuerzos para eliminar el sarampión ha disminuido la frecuencia de la deficiencia de vitamina A y la ceguera a causa de esta.²⁴

Aunque de manera contraria, otro estudio nos dice que el suplemento de vitamina A no fue asociado con una gran reducción en muerte prematura, enfermedad y ceguera en pacientes con ingresos bajos.²⁵ El tratamiento con suplementos de vitamina A contribuye a resolver los problemas relacionados, en donde la deficiencia de la vitamina A se presenta comúnmente. Un estudio realizado en Bangladesh en mujeres embarazadas, mostró que los



suplementos semanales de vitamina A y beta-caroteno no redujeron las causas de mortalidad fetal y materno - infantil en países con pocos recursos alimentarios .²⁶

Vacunación:

Los beneficios de los suplementos de vitamina A han sido recientemente demostrados en la reducción de la morbilidad y la mortalidad por sarampión agudo en lactantes y niños. A si mismo las enfermedades diarreicas en niños preescolares de países en vía de desarrollo, infecciones respiratorias agudas, paludismo, tuberculosis e infecciones en mujeres embarazadas y lactantes. Se ha demostrado que los suplementos de vitamina A mejora la respuesta de anticuerpos frente a ciertas vacunas.²⁷ Pero hace poco un estudio realizado en el este de África , concluyó que la vitamina A fue asociada con un pequeño efecto beneficioso no significativo en niños y lo opuesto en las niñas. Con una mortalidad RR para los niños de 9.80 y niñas 1.41 después de recibir la vacuna DTP.²⁸ neonatal y vacunación

EXCESO DE VITAMINA A:

En exceso puede ser hepatotóxica, causar cambios visuales y anomalías craneo-faciales en el feto.²⁹ Los síntomas de toxicidad incluyen pérdida de apetito, sequedad, piel irritada, pérdidas del cabello, jaquecas, náuseas y vómitos asociados con ingestiones diarias tan

bajas como 1512 microgramos pero hasta 10 veces esta cantidad es tolerada generalmente.³⁰

En pacientes con insuficiencia renal, la hipervitaminosis no se manifiesta hasta que los valores exceden 100 microgramos/dL. Los pacientes presentan síntomas como hiperqueratosis en las palmas de las manos y las plantas de los pies, hiperestesia, descamación de la piel, cefalea, prurito, irritabilidad y anorexia. De igual manera se demostró una correlación interesante entre los niveles plasmáticos de vitamina A y las alteraciones lipídicas, observaron que los niveles plasmáticos de vitamina A se correlacionaron de manera significativa y positiva con el colesterol sérico, pero no con los triglicéridos. Los autores explicaron que esto se debe al aumento de la biodisponibilidad de la vitamina en lipoproteínas.³¹

CONCLUSIÓN:

Se concluye que la vitamina A , es un micronutriente de suma importancia para una buena visión y el funcionamiento del sistema inmune. Teniendo utilidad clínica para la prevención de cáncer como también un factor de riesgo para padecer cáncer de próstata. Se asocia a la fractura de cadera en mujeres postmenopáusicas. Su deficiencia es un gran problema de salud en los países en vía de desarrollo ya que genera diferentes patologías, las cuales se pueden reducir mediante la administración de suplementos alimentarios de dicha vitamina.



REFERENCIAS:

- 1, 10,14, 29 Fairfeild, K., & Fletcher, R. (2002). Vitamins for chronic disease prevention in adults. *JAMA* , 3117-3126.
- 2 ,4 ,11 King, M. W. (21 de 12 de 2013). The Medical Biochemistry Page. Recuperado el 30 de 11 de 2014, de The Medical Biochemistry Page: <http://themedicalbiochemistrypage.org/es/vitamins-sp.php#a>
- 3, 5, 6, 31 Riella, M., & Martins, C. (2004). *Nutricion y Riñon*. Buenos Aires: Panamericana.
- 7, 18, 30, Mervyn, L. (1985). *Diccionario de Vitaminas completa guia de vitaminas y terapia clinica*. Madrid: EDAF.
- 8 Ursell, A. (2002). *Vitaminas y Minerales Guia practica*. Madrid: Alhambra.
- 9 Denke, M. (2002). Dietary Retinol—A Double-edged Sword. *JAMA* , 102-104.
- 12 Cassani, B., Villablanca, E., calisto, J., wang, S., & Mora, R. (2012). Vitamin A and immune regulation: Role of retinoic acid in gut associated dendritic cel education, immune protection and tolerance. *NIH* , 63-76.
- 13, 27 Marcos, A. (2011). *Inmunonutricion En la salud y la enfermedad*. Madrid: Panamericana.
- 15 Mondul, A. M., Watters, J. L., Männistö, S., Weinstein, S. J., Snyder, K., Virtamo, J., y otros. (2011). Serum Retinol and Risk of Prostate Cancer. *American Journal of Epidemiology* , 813-821.
- 16 Feskanich, D., Singh, V., Willet, W., & Colditz, G. (2002). Vitamin A intake and hip fractures among postmenopausal women. *JAMA* , 47-54.
- 17 Akawi, E., Latif, A., & Razzakt, A. (2006). Does the plasma level of vitamin A and E affect acne condition? *Clinical and Experimental Dermatology* , 430-434.
- 19 Barclay, L. (2010). Vitamin A May Reduce Deaths From Measles and Diarrhea in Children. *MedSpace* .
- 20 Melville, N. (2011). Evidence Shows Vitamin A for Children Can Save Lives. *MedScape*
- 21 Health, G. (2011). Vitamin A supplementation. *JAMA* , 160.
- 22 Prevention, C. f. (2001). *Vitamin A Deficiency Among Children ---Federated States of Micronesia, 2000*. USA: MedSpace.
- 23 SanJoaquin, M. A., & Molyneux, M. E. (2009). Malaria and Vitamin A Deficiency in African Children: A Vicious Circle? *Malaria Journal* .
- 24 Courtright, P., Hutchinson, A. K., & Lewallen, S. (2011). Visual Impairment in Children in Middle- and Lower-income Countries. *Arch Dis Child* , 1129-1134.
- 25 Wilson, E., Imdad, A., Herzer, K., Yawar, M., & Bhutta, Z. (2011). VITAMIN A SUPPLEMENTS FOR PREVENTING MORTALITY, ILLNESS, AND BLINDNESS IN CHILDREN AGED UNDER 5: SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS. *British Medical Journal* , 519.
- 26 West, K., Labrique, P. C., Rashid, M., ahmed, A., Klemm, R., Massie, A., y otros. (2011). Effects of Vitamin A or Beta Carotene Supplementation on Pregnancy- Related Mortality and Infant Mortality in Rural Bangladesh. *JAMA* , 1986-1995.
- 27 Roehr, B. (2010). Neonatal Vitamin A Supplementation May Negatively Affect Response to Pediatric Vaccination. *MedScape* .



Bacteriuria Asintomática en el embarazo

LÓPEZ REYES S. S., MADERO GUERRERO I. A.¹
DÍAZ TORRES B. A.²

RESUMEN

La bacteriuria asintomática (BA) es una de las causas más comunes de consulta diaria en los centros de salud de primer nivel de atención. Se estima que el 40% de las mujeres cursa con infección urinaria por lo menos una vez en la vida y debido a los cambios fisiológicos y anatómicos propios del embarazo, el riesgo es aún mayor en esa etapa. Un porcentaje de estas infecciones urinarias en mujeres embarazadas cursan asintomáticas y representan un problema común en países en vías de desarrollo. La bacteriuria asintomática puede presentarse durante cualquier etapa del embarazo, pero su presencia en las etapas tempranas del embarazo se relaciona con mayor riesgo de complicaciones, como pielonefritis, parto pretérmino y bajo peso al nacer. Estudios recientes han demostrado que el diagnóstico y tratamiento de esta infección disminuye de manera considerable el riesgo de complicaciones.

ABSTRACT

Asymptomatic bacteriuria is one of the most common causes of consult in health centers and first level of care. It is estimated that 40% of women present this condition at least once in their lifetime. Due to the anatomical and physiological changes on pregnancy there is an increased risk for urinary tract infections. Some of the infections of the urinary tract are asymptomatic, representing a problem in developing countries. Although this condition may be presented in any stage of the pregnancy, the presence of bacteriuria in the earliest stages of pregnancy is linked to a higher risk for certain complications like pyelonephritis, premature birth and low birthweight. Recent studies have demonstrated that the diagnosis and treatment of this illness decrease significantly the risk of such complications.

¹ Estudiante del 7° semestre del Programa de Médico Cirujano de la UACJ.

² Jefa del Departamento de Ciencias de la Salud de la UACJ.



ANTECEDENTES

La bacteriuria asintomática (BA), también conocida como infección asintomática del tracto urinario, es el padecimiento urológico más común y benigno, por el cual las pacientes acuden al médico. La prevalencia de BA varía ampliamente con la edad y por la presencia de anomalías genitourinarias. [1]

La frecuencia de BA aumenta en las mujeres a partir de la adolescencia, con una incidencia estimada de 1% a 3%, porcentaje que se incrementa durante la vida sexual activa. [3] Se estima que 40% de las mujeres han padecido por lo menos una infección de tracto urinario a lo largo de su vida. [4] La BA llega a ser causa del 10% al 20% de las consultas diarias en centros de salud del primer nivel. [4] La prevalencia de bacteriuria, es mayor en mujeres embarazadas que en no embarazadas: de 1.0% a 5.0% en no embarazadas y de 1.9% a 9.5% en embarazadas, en mujeres norteamericanas. [1] En mujeres embarazadas, la bacteriuria asintomática puede tener consecuencias severas en la salud de la mujer y del niño, al aumentar el riesgo de pre eclampsia, bajo peso al nacer, parto prematuro e inmadurez orgánica. [2]

FACTORES DE RIESGO

La prevalencia de la infección urinaria asintomática varía con la edad, aumentando en grupos específicos como en personas con diabetes, mujeres embarazadas, mujeres mayores de 80 años y personas con anomalías anatómicas. La edad en que las mujeres presentan BA con mayor frecuencia es entre los 16 y 36 años de edad. [3]

Otros factores de riesgo para BA en mujeres, incluyen bajo nivel socioeconómico, edad avanzada, baja escolaridad, ocupación, prácticas higiénico-dietéticas, actividad sexual, multiparidad, historia de infecciones del tracto urinario previas al embarazo, semanas de gestación, anomalías anatómicas en el tracto urinario, anemia y diabetes. [4-11]

La relación entre BA y bajo nivel socioeconómico, nula o baja educación y multiparidad fueron identificados en estudios realizados en Ecuador [6], Pakistán [12] y Tailandia [13], en este último, también se identificó que la presencia de anemia aumentaba hasta en 2.5 veces el riesgo de BA, mientras que en el estudio de Ecuador la mala higiene personal fue un riesgo estadísticamente significativo ($p=0,024$). En estos estudios, la edad, ocupación, ingreso económico, edad gestacional, historia previa de infecciones urinarias no se asociaron estadísticamente con BA.

BACTERIURIA ASINTOMÁTICA

En mujeres sanas, la prevalencia de bacteriuria aumenta en forma directa con la edad, de ~1% entre mujeres en edad escolar a >20% entre mujeres sanas ≥ 80 años de edad. [14]

En las mujeres jóvenes, la prevalencia de bacteriuria se asocia fuertemente con la vida sexual, como lo mostraron Kunin y colaboradores al comparar grupos de mujeres trabajadoras, con mujeres monjas y entre grupos de mujeres blancas y negras, encontrando una prevalencia de 4.6% en mujeres pre menopáusicas casadas y de 0.7% entre monjas de edad similar. [15].

La prevalencia de bacteriuria asintomática varía en forma importante entre países de acuerdo a su nivel de desarrollo y al tipo de estudio realizado. En países desarrollados la prevalencia de BA en mujeres embarazadas varía entre 1.9% y 15% en los Estados Unidos y en España de 2% a 11%. [16] En países vías de desarrollo como Nigeria, la prevalencia de BA se reporta en 24.7%. [9] En los países latinoamericanos, la prevalencia reportada de BA varía en forma importante entre países y en el mismo país, así en Perú se reporta una prevalencia entre 2% y 21.1% [17-19], entre 7.9% y 45% en Colombia. [7, 20] En México, la frecuencia de BA reportada varía de 8.4% a 25% dependiendo del tipo de población estudiada: derechohabientes o población abierta. [21-23]

BACTERIURIA ASINTOMÁTICA EN EL EMBARAZO

Se ha manejado que muchas de las mujeres diagnosticadas con BA en el embarazo presentaban bacteriuria antes del mismo. Un estudio retrospectivo identificó como factor de riesgo para BA en el embarazo, una infección de tracto urinario previo al inicio del control prenatal y/o previo al embarazo. [24]

En general, se considera que las embarazadas están inmunocomprometidas por la infección de vías urinarias debido a los cambios fisiológicos que se asocian con el embarazo. Estos cambios aumentan el riesgo de complicaciones infecciosas severas por infecciones urinarias sintomáticas y no sintomáticas. [25] Los factores de riesgo para BA en el embarazo que se han identificado incluye primiparidad, baja edad gestacional, cambios fisiológicos del embarazo, antecedente de infección de vías urinarias, mala higiene personal y bajo nivel socioeconómico. [17, 23] La presencia de bacteriuria asintomática en las mujeres embarazadas, condiciona a



que se duplique su frecuencia cuando existe el antecedente previo de infecciones de tracto urinario. [26]

Edad gestacional y bacteriuria asintomática

Un estudio realizado en Colombia en el periodo 2006-2010, identificó una prevalencia de 36% de infecciones urinarias en mujeres embarazadas, y de ellas un poco menos de la mitad (45%) fueron diagnosticadas en el primer trimestre de embarazo. [20]

La frecuencia reportada de BA en el segundo y tercer trimestre del embarazo es muy semejante en México y Colombia: 20% y 20.9%, respectivamente. [3, 27-29] Es de llamar la atención que para el sur de Etiopía se reportan menores frecuencias, [29] lo que pudiera deberse a las condiciones limitadas para exámenes de laboratorios de calidad en ese país.

En México, un estudio realizado en el Instituto Mexicano del Seguro Social de Culiacán, Sinaloa, documentó que 20% de las pacientes con BA habían sido diagnosticadas en el primer trimestre de embarazo [30], prevalencia que aumentó a 35.6% en mujeres de 17 años, primigestas y entre la 20 y la 24 semanas de gestación. [30] En el estado de Chihuahua en el 2011, se reportaron 11,357 casos de infecciones urinarias en mujeres, con una incidencia de 6,581, siendo el grupo entre los 25 y 44 años de edad el más afectado. [31] Lamentablemente no existen datos acerca de la prevalencia de la bacteriuria asintomática en mujeres embarazadas en ciudad Juárez y su posible asociación con problemas de salud de la mujer y su bebe.

FISIOPATOLOGÍA DE LA BA

El incremento de riesgo para infecciones urinarias en las mujeres embarazadas es principalmente debido a los cambios fisiológicos y anatómicos en el tracto urinario que se dan en el periodo de gestación. La dilatación de pelvis que continúa con la dilatación bilateral en uréteres, cálices renales contribuidos a factores hormonales especialmente a la progesterona, son los primeros cambios fisiológicos que se dan en el embarazo. Otros cambios que ocurren durante la gestación comprenden: hidronefrosis fisiológica, uretra corta, cambios vesicales que predisponen al reflujo vesicoureteral, estasis urinaria y cambios fisicoquímicos de la orina. [32-34]

En 80% de las mujeres embarazadas, debido a los altos niveles de progesterona circulante, se presenta en

forma simultánea la dilatación del tracto urinario y ligera hidronefrosis, causado por una reducción en el tono muscular, disminución de la peristalsis ureteral y un relajamiento parcial del esfínter uretral. La hidronefrosis del embarazo se acompaña del aumento del volumen urinario en los uréteres produciendo una columna líquida continua, lo que facilita la propagación de la infección desde la vejiga al riñón. La disminución del tono ureteral y vesical se asocian con el aumento del diámetro en uréter y la disminución del tono vesical, lo que aumenta su capacidad total hasta 25 veces, y reteniendo hasta 300 cc de orina sin generar algún tipo de molestia durante la urgencia miccional, producido mayormente en uréter derecho. El útero grávido y rotado hacia la derecha, produce una obstrucción parcial del uréter presentando un aumento del ph de la orina por la elevación en la excreción de bicarbonato. Otros factores predisponentes para la infección, incluyen la presencia de glucosa en la orina debido al aumento de la filtración glomerular, el aumento del reflujo vesicoureteral, la menor capacidad de defensa del epitelio del aparato urinario bajo, el incremento de la secreción urinaria de estrógenos y el ambiente hipertónico de la médula renal. Todos estos cambios en el embarazo favorecen la multiplicación de las bacterias. [19, 20, 27, 35, 36]

En el embarazo, en la etapa del trabajo de parto normal existe la participación de la fosfolipasa A2 (FLA2) reduciendo la hidrólisis en los fosfolípidos de las membranas celulares, activando la vía del ácido araquidónico con la subsecuente activación de la vía de las ciclooxigenasas; las prostaglandinas viajan a la musculatura lisa del miometrio generando una respuesta contráctil; en etapas intermedias del embarazo existe un aumento en la producción de la fosfolipasa A2 debido a microorganismos que llegan a colonizar el tracto genital y urinario de la mujer gestante, contribuyendo a desencadenar el trabajo de parto prematuro, como consecuencia de la bacteriuria asintomática producida por gonococo y vaginosis. [33, 35]

COMPLICACIONES POR BACTERIURIA ASINTOMÁTICA

Las mujeres con bacteriuria asintomática en etapa temprana del embarazo tienen entre 20 y 30 veces mayor riesgo de desarrollar pielonefritis durante el embarazo que las mujeres sin bacteriuria. En las mujeres embarazadas con infección del tracto urinario sin tratamiento, entre 30 y 40% progresan a pielonefritis. [5, 29, 37]

Diversos estudios han demostrado la existencia de complicaciones materno-fetales en asociación con las



infecciones del tracto urinario asintomáticas. [19, 30, 33] Las pacientes con bacteriuria asintomática tuvieron mayor riesgo de parto pre término: OR= 1.9, IC 95% 1.7-2.0; $p < 0.001$ y tener neonatos de bajo peso al nacer: OR= 1.8; IC 95% 1.6-2.0; $p < 0.001$. [37] La BA se asocia en forma independiente con parto prematuro, tratamientos para fertilidad, desórdenes hipertensivos, abortos recurrentes, diabetes mellitus, retraso en el crecimiento intrauterino, polihidramnios y oligohidramnios, ruptura prematura de membranas e inducción del trabajo de parto. [38-40]

Un metaanálisis de estudios de cohorte mostró que la BA en el embarazo no tratada, incrementa hasta en tres veces el riesgo de bajo peso al nacer y cuatro veces el riesgo de parto pre término. [41] Las complicaciones en el embarazo por BA se incrementan durante el avance en las semanas de gestación, [38] presentándose con mayor frecuencia en mujeres entre 17 y 19 años de edad.

En México alrededor del 30% de las complicaciones de ruptura de membrana y parto pre término se relacionan con BA. [30]

Parto prematuro

No se ha demostrado una relación directa entre BA con el parto prematuro, pero sí la existencia de diferentes variables que lo favorecen. Modelos experimentales en ratones embarazadas han apoyado la teoría de que la E coli a través de la ruta transplacentaria, induce el trabajo de parto pretérmino, aunque esto no se ha demostrado en los humanos. [42] Se ha encontrado relación entre BA no tratada que progresa a pielonefritis, lo que favorece el parto prematuro y mayor número de recién nacidos pre término, con una frecuencia entre 20% y 50% de este tipo de nacimientos. [16, 22]

La prematuridad es la principal causa de morbilidad y mortalidad neonatal en los países desarrollados, y es responsable de la mayor parte de las muertes de recién nacidos sin malformaciones y de la mitad de las discapacidades neurológicas congénitas. (RM: 1.8; IC 95%, 1.56-1.96) [43]

En México en un estudio en el estado de Sinaloa, 35.6% en las mujeres embarazadas tuvieron urocultivo positivo, y de ellas, un tercio (32.9%) finalizaron el embarazo con parto prematuro. [30]

Una revisión Cochrane de 14 artículos de tratamiento de BA en mujeres embarazadas, encontró que el tratamiento con antibiótico reduce el riesgo de pielonefritis en el embarazo, pero el efecto estimado es incierto debido a la baja evidencia, mientras que la disminución en el bajo peso

al nacer y el nacimiento pretérmino no se pudo confirmar. [2] Otro estudio de cohorte multicéntrico en mujeres con bacteriuria asintomática, no encontró asociación entre parto pretérmino y BA. [44]

DIAGNÓSTICO

La identificación de BA puede realizarse con un examen general de orina (EGO) una de las alternativas rápidas y disponibles en el primer nivel de atención [4, 19], tiene una sensibilidad del 50 a 92%, y se recomienda se complemente con un urocultivo para confirmar el tipo de bacteria causante de las infecciones del tracto urinario. [21]

El EGO y las tiras reactivas no deben de usarse como método de tamizaje para BA. [19, 21] El diagnóstico en base a la tira reactiva para la detección de esterasa leucocitaria y nitritos en orina resulta es la prueba más económica, rápida y accesible. Las tiras reactivas detectan nitritos, leucocitos con una sensibilidad del 50 al 92%. [21, 45]

Para confirmar el diagnóstico de bacteriuria asintomática se recomienda un cultivo de orina recolectada disminuyendo las probabilidades de contaminación y transportada al laboratorio a tiempo y en las condiciones necesarias para el cultivo de las bacterias. La definición cuantitativa de BA es de 1×10^5 colonias/ml de microorganismos capaces de producir alteraciones funcionales, en dos muestras consecutivas de orina. La cantidad de colonias para la confirmación de diagnóstico de BA se propuso desde mediados de 1940, y a principios de 1950 como corte para descartar infección de contaminación de la muestra de orina, en ausencia de síntomas y signos de infección urinaria. [3, 18, 28, 29, 46] El conteo de 1×10^5 colonias/ml se confirmó con muestras de orina obtenidas con sonda en >95% de los pacientes asintomáticos. [1]

El Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de los Estados Unidos (USPSTF) recomienda que la detección de BA se realice con un cultivo de orina en las mujeres embarazadas entre las semanas 12 a 16 de gestación, pero de preferencia en la primera consulta prenatal, [3, 19, 21, 37] ya que el diagnóstico de BA se hace en la etapa temprana del embarazo y solamente una cuarta parte de los casos se identifican en el segundo o tercer trimestre. [39]

Diferentes estudios han mostrado que el invertir en el diagnóstico temprano de la bacteriuria asintomática con EGO y cultivo y su tratamiento, es una inversión que son costo beneficio al comparar el costo del parto prematuro, tratamiento de la pielonefritis. [47]



Etiología

Los patógenos responsables de las infecciones urinarias en mujeres embarazadas, son los mismos que afectan a toda población con ese problema. La etiología de la BA en mujeres embarazadas en el continente americano, de acuerdo a la bibliografía, es principalmente enterobacteriana, siendo la *Escherichia Coli* el principal uropatógeno, en 63% a 90% de los casos; [10, 24, 37, 39] seguido de *Klebsiella pneumoniae* y *Proteus Mirabilis*; los patógenos menos comunes son *Ureaplasma ureolyticum* y *Gardnerella vaginalis*. [3, 10, 16, 30] En un estudio realizado en Nigeria, el *Staphylococcus aureus* fue el organismo más comúnmente aislado, seguido por *Escherichia coli*, coliformes inespecíficos y *Proteus mirabilis*. [9]

Tratamiento

En las mujeres embarazadas con evidencia convincente de bacteriuria asintomática, su tratamiento significa la reducción de incidencia de infecciones como pielonefritis entre un 50 y 75%, disminución en el riesgo de bajo peso al nacer y prematuridad. [37]

Metaanálisis de estudios de cohorte y ensayos clínicos controlados, apoyan la conclusión de que el tratamiento antimicrobiano de bacteriuria asintomática disminuye la frecuencia de bajo peso al nacer y parto pre término. [1, 37]

La nitrofurantoína y las sulfonamidas son los antimicrobianos más comúnmente utilizados para tratar la bacteriuria asintomática. [2, 37]

CONCLUSIÓN

La bacteriuria asintomática es un problema de salud importante en México. El subdiagnóstico de la BA y la ausencia de su tratamiento oportuno, pueden estar relacionados con los altos índices de complicaciones durante y después del embarazo que se presentan en el país.

Con base en los antecedentes de prevalencia de BA y sus complicaciones, se recomienda establecer estrategias de prevención y realizar búsqueda intencionada en mujeres embarazadas en la primera consulta prenatal por medio de los métodos diagnósticos disponibles

BIBLIOGRAFIA

1. Nicolle LE, et al., Infectious Diseases Society of America Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Asymptomatic Bacteriuria in Adults. *Clin Infect Dis.*, 2005. 40(5): p. 643-654.
2. Smaill F and Vázquez JC, Antibióticos para la bacteriuria asintomática en el embarazo. Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas. artículo n.º: CD000490, 2007. 4.
3. Hernández-Blass Fernanda, et al., Frecuencia de bacteriuria en embarazadas y sensibilidad antimicrobiana in vitro de los uropatógenos. *Ginecol Obstet Mex*, 2007. 75:325-31.
4. Vallejos MC, et al., Prevalencia de infecciones de vías urinarias en embarazadas atendidas en el Hospital Universitario de Puebla. *Infec Microbiol*, 2010. 30(4).
5. Minguet-Romero R, et al., Incidencia de nacimientos pretérmino en el IMSS (2007-2012). *Ginecol Obstet Mex*, 2014. 82(7): p. 465-471.
6. Mendieta Abril Adriana de Jesús, Prevalencia de bacteriuria asintomática y factores asociados en embarazadas de la consulta externa de ginecología y obstetricia, Hospital José Carrasco Arteaga, Cuenca 2010. 2011, Universidad de Cuenca: Cuenca, Ecuador. p. 49.
7. Maldonado HF, et al., Prevalencia de bacteriuria asintomática en embarazadas de 12 a 16 semana de gestación. *MedUNAB*, 2005. 8: p. 78-81.
8. Matuszkiewicz-Rowińska J, Małyszko J, and Wieliczko., Urinary tract infections in pregnancy: old and new unresolved diagnostic and therapeutic problems. *Arch Med Sci.*, 2015. 11(1): p. 67-77.
9. Onu FA, et al., Profile and microbiological isolates of asymptomatic bacteriuria among pregnant women in Abakaliki, Nigeria. *Infect Drug Resist.*, 2015. 24(8): p. 231-5.
10. Schnarr J and S. F., Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infections in pregnancy. *Eur J Clin Invest.*, 2008 38(Suppl 2): p. 50-7.
11. Kovavisarath E, Vichairuck M, and K. S., Risk factors related to asymptomatic bacteriuria in pregnant women. *J Med Assoc Thai.*, 2009. 92(5): p. 606-10.
12. Fatima N and Ishrat S, Frequency and risk factors of asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan*, 2006. 16(4): p. 273-275.
13. Chompilas Chongsomchi, et al., Risk Factors for Asymptomatic Bacteriuria in Pregnant Women. *Srinagarind* 1997. 12(2).
14. Nicolle LE, Asymptomatic bacteriuria: when to screen and when to treat. *Infect Dis Clin North Am*, 2003. 17(2): p. 367-94.
15. Kunin CM and McCormack RC, An Epidemiologic Study of Bacteriuria and Blood Pressure among Nuns and Working Women. *N Engl J Med*, 1968. 278: p. 635-642.



16. Ipe DS, et al., Asymptomatic bacteriuria: prevalence rates of causal microorganisms, etiology of infection in different patient populations, and recent advances in molecular detection. *School of Medical Sciences. FEMS Microbiol Lett.*, 2013. Sep;346(1):1-10.
17. Sánchez Villasante, E., Factores de riesgo para bacteriuria asintomática durante la gestación en el Instituto Especializado Materno Perinatal, y el año 2004, in Facultad de Medicina Humana. Unidad de Posgrado. 2005, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Programa Cybertesis PERÚ: Lima, Peru.
18. Pacora P and H. L., Bacteriuria asintomática en una población de Lima: consecuencias maternas, fetales y neonatales. *Ginecología y Obstetricia*, 1996. 42(3).
19. Sánchez Gonzales Cinthya, Valor predictivo del urocultivo en el diagnóstico de las complicaciones obstétricas y neonatales, en gestantes adolescentes y añosas atendidas en el INMP, durante el 2011. *Horiz Med*, 2013. 13(1): p. 25-36.
20. Arroyave V, et al., Caracterización de la infección de las vías urinarias en mujeres embarazadas atendidas en una entidad de primer nivel de atención (Manizales, Colombia) 2006-2010, in Repositorio Institucional. 2013, Universidad de Manizales.
21. Secretaria de Salud, Guía Práctica Clínica. Diagnóstico y Tratamiento de la Infección de Tracto Urinario Bajo, Durante el Embarazo, en un Primer Nivel de Atención. Evidencias y Recomendaciones, Consejo de Salubridad General, Editor. 2009, CENETEC.
22. Pérez MJ, et al., Nacimiento pretérmino y bacteriuria asintomática. *Ginecol Obstet Mex*, 2008. 76(8): p. 454-460.
23. Quiroga-Feuchter G, et al., Bacteriuria asintomática en mujeres embarazadas. Una amenaza subestimada. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*, 2007. 45(2): p. 169-172.
24. Delzell JE Jr and Lefevre ML, Urinary tract infections during pregnancy. *Am Fam Physician.*, 2000. 61(3): p. 713-21.
25. Johnson Emilie Katherine. Urinary Tract Infections in Pregnancy. 2015 [cited; Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/452604-overview>.
26. Garcia-Nieto VM, et al., Bacteriuria asintomática BOL PEDIATR, 2011. 51: p. 3-10.
27. Reyes-Hurtado A, Gómez-Ríos A, and Rodríguez-Ortiz JA, Validez del parcial de orina y el Gram en el diagnóstico de infección del tracto urinario en el embarazo. Hospital Simón Bolívar, Bogotá, Colombia, 2009-2010. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*, 2013. 64(1): p. 53-59.
28. Rodríguez-Haro I, et al., Prevalencia de bacteriuria asintomática en gestantes atendidas en el puesto de salud "San Martín" (La Esperanza, Trujillo-Perú). in Revista de la Facultad de Ciencias Biológicas. Universidad Nacional de Trujillo. Trujillo. Peru. 2011.
29. Tadesse E, et al., Asymptomatic urinary tract infection among pregnant women attending the antenatal clinic of Hawassa Referral Hospital, Southern Ethiopia. *BMC Res Notes*, 2014 17(7): p. 155.
30. Acosta-Terriquer JE, et al., Prevalencia de infección de vías urinarias en pacientes hospitalizadas con amenaza de parto pretérmino. *Ginecol Obstet Mex*, 2014. 82: p. 737-743.
31. Secretaria de Salud, Información Epidemiológica. Morbilidad. 2011, A. Estadístico, Editor. 2012, Secretaria de Salud: Distrito Federal.
32. Villa-Hernández Yuliana Elizabeth, Complicaciones de infecciones de vías urinarias durante el embarazo. Hospital Gineco-Obstetrico Enrique Sotomayor, en el periodo del 6 de Septiembre del 2012 a Febrero 2013, in Facultad de Ciencias Médicas. Escuela de Obstetricia. 2013, Universidad de Guayaquil Guayaquil, Ecuador.
33. Pigrau Carlos, Infección del tracto urinario. 2013, Barcelona: SALVAT.
34. Orrego-Marin CP, Henao-Mejía CP, and Cardona-Arias JA, Prevalencia de infección urinaria, uropatógenos y perfil de susceptibilidad antimicrobiana. *Acta Med Colomb*, 2014. 39(4).
35. Sánchez-Mendoza Ines Katherine, Factores que inciden en la amenaza de parto pre término en pacientes atendidas en maternidad Dra. Matilde Hidalgo de Procel y Propuesta de Prevención. Septiembre del 2012 a Febrero del 2013., in Facultad de Ciencias Médicas. Escuela de Obstetricia. 2013, Universidad de Guayaquil Guayaquil, Ecuador.
36. Alvarez GL, et al., Infección urinaria y embarazo. Diagnóstico y Terapéutica. *Revista de Posgrado de la Vía Cátedra de Medicina*, 2006. 155: p. 20-23.
37. U.S. Preventive Services Task Force, Screening for Asymptomatic Bacteriuria in Adults: U.S. Preventive Services Task Force Reaffirmation Recommendation Statement. *Ann Intern Med*, 2008. 149(1): p. 43-47.
38. Jain V, et al., Asymptomatic bacteriuria & obstetric outcome following treatment in early versus late pregnancy in north Indian women. *Indian J Med Res.*, 2013 137(4): p. 753-8.
39. Sheiner E, Mazor-Drey E, and Levy A, Asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* , 2009. 22(5): p. 423-7.
40. Estrada-Altamirano A, Figueroa-Damián R, and V.-Z. R, Infección de vías urinarias en la mujer embarazada. Importancia del escrutinio de bacteriuria asintomática durante la gestación. *Perinatol Reprod Hum*, 2010. 24 (3): p. 182-186.
41. Romero R, et al., Meta-Analysis of the Relationship Between Asymptomatic Bacteriuria and Preterm Delivery/Low Birth Weight. *Obstet Gynecol*, 1989. 73 (4): p. 576.
42. Ovalle A and Levancini M, Urinary tract infections in pregnancy. *Curr Opin Urol*, 2001. 11(1): p. 55-9.
43. Osorno-Covarrubias L, et al., Factores maternos relacionados con prematuridad *Ginecol Obstet Mex* 2008. 76(9): p. 526-36.
44. Kazemier BM, et al., Maternal and neonatal consequences of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a prospective cohort study with an embedded randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.*, 2015.
45. Latorre C, Noguero M, and Mira A, Evaluación de la tira reactiva para el diagnóstico de infección urinaria en niños y adultos. *Medicina Clinica*, 2001. 116(8).
46. Platt Richard, Quantitative definition of bacteriuria. *The American Journal of Medicine*, 1983. 75(1): p. 44-52.
47. Rouse DJ, et al., Screening and treatment of asymptomatic bacteriuria of pregnancy to prevent pyelonephritis: A cost-effectiveness and cost-benefit analysis *Obstetrics & Gynecology*, 1995. 86(1): p. 119-123.



REVISIÓN

Síndrome Hemofagocítico

MEDINA MARTÍNEZ A.¹

RESUMEN

El síndrome hemofagocítico o linfohistiocitosis Hemofagocítica, es una entidad nosológica heterogénea de etiología multifactorial, cuyo principal componente es genético. Este síndrome se caracteriza por un descontrol de la respuesta inmune y una respuesta inflamatoria exagerada. En tanto, el segundo componente está ligado a desencadenantes infecciosos, tanto virus, bacterias y hongos (comúnmente patógenos intracelulares). Su cuadro clínico se caracteriza por fiebre, citopenias, esplenomegalia, hemofagocitosis en medula ósea, hipertrigliceridemia e hipofibrinogenemia.

ABSTRACT

Hemophagocytic syndrome or hemophagocytic lymphohistiocytosis is a Heterogeneous disease of multifactorial etiology, where its first component is genetic and mandatory for there is an abnormal immune response, contributing to a lack of control of it and an exaggerated inflammatory response. Meanwhile, the second component is linked to infectious triggers by viruses, bacteria and fungi (commonly intracellular pathogens). Its clinical features is characterized by fever, cytopenias, and splenomegaly to hemophagocytosis in bone marrow, hypertriglyceridemia and hypofibrinogenemia.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome Hemofagocítico (SH) es una reacción inflamatoria descontrolada, de carácter fatídico, causado por una deficiencia inmune (disfunción de células Natural Killer (NK)), dando como resultado la proliferación de macrófagos.. La primera referencia histórica, data del año 1939, donde se describe al SH como una condición que se caracteriza por fiebre, adenopatías, pancitopenia y proliferación histiocítica en médula ósea. Fue en 1952 cuando se le adjudico el nombre de Reticulosis Familiar Hemofagocítica. Posteriormente se identificó que este desorden puede presentarse de manera hereditaria debido a alteraciones genéticas o asociado a infecciones, enfermedades malignas o autoinmunes y se le denominó Síndrome Hemofagocítico (SH). (1,2,3) El SH tiene mayor incidencia en pacientes pediátricos, desde recién nacidos hasta los 18 años, con un pico mayor en los niños menores de tres meses de edad; sin embargo también puede afectar a adultos. No existe diferencia en sexo, y es un problema que se presenta en todas las étnias, aunque en una revisión de 2,197 casos de adultos en todo el mundo, se encontró que aproximadamente la mitad de los pacientes reportados eran de Japón.



Con base en la incidencia reportada en varios hospitales pediátricos de atención terciaria, se estima que aproximadamente 1 de cada 3,000 niños tendrá Síndrome Hemofagocítico, lo que representa varios casos por año. Pero debido a que la enfermedad es subdiagnosticada, la incidencia es de 1,2 niños por millón al año y el diagnóstico de SH antes de la muerte sólo se realizó en 11 de cada 32 pacientes afectados. Una revisión de los casos SH de los hospitales pediátricos más grandes de Texas reveló una incidencia de 1 en 100.000 niños. (2, 3, 4,5)

CLASIFICACIÓN

El SH se clasifica en: Síndrome Hemofagocítico Primario (hereditario) y Síndrome Hemofagocítico Secundario (esporádico/adquirido) (SHA); ambos pueden desarrollarse por infecciones o cualquier otro proceso que active el sistema inmunológico de forma patológica (linfomas) o no patológica. Además, en el SHA pueden encontrarse las mutaciones genéticas que lo desencadenan. En la práctica clínica no es sencilla la diferenciación entre estos dos, ya que el cuadro clínico es muy similar, por lo tanto su diagnóstico y su tratamiento son similares.

El Síndrome Hemofagocítico Primario (SHP) (Hereditario) sigue un patrón hereditario autosómico recesivo de inicio en los primeros años de la infancia. Se encuentran dos condiciones, la primera condición, se relaciona con la presencia de mutaciones en el gen de la perforina (FHLH-2), o en los genes MUNC13.4 (FHLH-3), syntaxina 11 (STX11 o FHLH-4) y syntaxina unida a la proteína 2 (STXBP2 o FHLH-5). En la segunda condición se relaciona, con la presencia de mutaciones en el transporte de lisosomas (LYST) en la proteína asociada a RAS27 (RAB27A); ambas se asocian con el SH y albinismo parcial. Cualquiera de los dos grupos de mutaciones conlleva a una alteración en los mecanismos de apoptosis dado por células NK y LT CD8+. (2, 4,5)

Síndrome Hemofagocítico Secundario (Adquirido o Esporádico). Generalmente, el SHA se describe en pacientes adultos sin datos de mutación familiar y tiene un desencadenante de carácter viral, alguna enfermedad autoinmune e inclusive, linfomas o leucemias T o NK. La fiebre, hepatoesplenomegalia, hepatitis, linfadenopatía y coagulación intravascular diseminada, conforman el cuadro clínico del síndrome de activación de macrófagos, que se presenta en esta enfermedad. (1, 7, 8)

FISIOPATOLOGÍA

Dentro de las causas infecciosas para el desarrollo del SHA, los virus más comunes son: el virus del Epstein Barr, citomegalovirus, parvovirus B19 y el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH); también se incluyen bacterias y hongos, pero son menos comunes. Dentro de las enfermedades autoinmunes que dan origen a la activación de macrófagos se encuentra el Lupus Eritematoso Sistémico (el más común), Artritis Juvenil Idiopática y el Síndrome de Still.

Las células NK y T CD8+ tienen como función destruir células infectadas por virus, células tumorales y en el caso de los LT CD8+, destruir células que presentan antígenos en la membrana celular. El proceso se inicia cuando los macrófagos detectan antígenos por medio de receptores de manosa y receptores TLR (Toll Like Receptor). Esta inducción por receptores hace que los macrófagos fagociten al agente infeccioso, virus o bacteria, al mismo tiempo que secretan citocinas proinflamatorias, principalmente IL-12 para activar células NK y y éstas a su vez secretar IFN gamma y hacer más efectiva la destrucción del agente infeccioso en el fagolisosoma. Cuando el agente infeccioso se desarrolla intracelularmente, los linfocitos T CD8+ y células NK se encargan de iniciar apoptosis por medio de exocitosis de gránulos de perforina y granzimas; la perforina es la encargada de la formación de poros en la célula blanco, lo que permite el paso de las granzimas para la apoptosis mediante la vía intrínseca. (10) En pacientes homocigotos con mutación en los genes FHLH-2, FHLH-3, STXBP2 y/o FHLH-5 mencionados anteriormente, tiene lugar un defecto en la función de la perforina o en la exocitosis de los gránulos de la granzima, por lo que la acción que busca eliminar la célula diana será nula a pesar de que el estímulo patógeno continúe. Cabe mencionar que aun con el defecto, las células no dejarán de secretar las citocinas, sino por el contrario, debido al estímulo constante, estas serán abundantes, estimulando descontroladamente a los macrófagos causando la hemofagocitosis. (6)

CLÍNICA

El síntoma cardinal es la fiebre prolongada, debido a la respuesta inmune exagerada, además de la presencia de hepatoesplenomegalia y linfadenopatías, debido al infiltrado de macrófagos en hígado y bazo; también existe la presencia de citopenias, hipertrigliceridemia y niveles de ferritina



mayores a 500 ng/ml. Entre el 6 y el 65% de los pacientes con SH, presentan alguna anomalía dérmica como eritema, rash maculopapular o paniculitis. (3,11) Los síntomas neurológicos son los menos frecuentes, pero de mayor mortalidad, se encuentran en 30% de los pacientes, e incluyen convulsiones, meningismo, parálisis de pares craneales, disminución del estado de conciencia y ataxia. Se recomienda hacer punción lumbar a los pacientes antes de la presencia de estos síntomas, y así prevenir los trastornos neurológicos. (4)

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico presuntivo de SH es mediante la guía de la "Histiocyte Society" en la cual el paciente debe reunir por lo menos 5 de 8 de los siguientes criterios:

- Fiebre
- Esplenomegalia o hepatoesplenomegalia
- Citopenias (afectando 2 o 3 líneas en sangre periférica
 - Hemoglobina <9 g/l (pediátrico <100 mg/dL).
 - Plaquetas < 100,000/mm³
 - Neutrófilos <1.5 g/l (normal 2.5-7.5 g/l)
- Hipertrigliceridemia y /o hipofibrinogemia
 - Triglicéridos en ayuno > 265 mg/dL
 - Fibrinógeno <1.5 g/l (normal de 1.5-4.5 g/dl)
- Hemofagocitosis en médula ósea, ganglios o bazo
- No evidencia de malignidad
- Niveles bajos o ausencia de actividad de células NK
- Ferritina >500 microgramos/L (normal de 400-500 microgramos/L)
- CD 24 soluble >2,400 U/mL (5)

El diagnóstico se debe apoyar con recuento sanguíneo completo con diferencial, estudios de coagulación, incluyendo tiempo de protrombina (PT), tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT), fibrinógeno, dímero D, ferritina sérica, pruebas de función hepática, incluyendo alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), gamma glutamil transpeptidasa (GGT), bilirrubina total, albúmina, y deshidrogenasa láctica (LDH) y triglicéridos séricos. (11)

El diagnóstico definitivo del SH, tanto primario como secundario, es mediante la secuenciación genética para encontrar mutaciones en los genes PRF1, UNC13D,

STX11, LYST y/o RAB27A.

TRATAMIENTO

El tratamiento HLH-94 o HLH-94 treatment en inglés, y la terapia de rescate, tienen en común el sustentar la vida del paciente afectado, ya sea por un SH primario de carácter genético, o por la recurrencia de la enfermedad, para poder encontrar a un donador compatible y realizar un trasplante alogénico de médula ósea, con lo que se podría asegurar una supervivencia de 5 años libre de enfermedad. La calidad de la supervivencia mejora con la coadyuvancia de Alemtuzumab, que debe ser utilizado inmediatamente después del trasplante.

El enfoque terapéutico para el SH es de primera instancia, el hacer un diagnóstico fidedigno y temprano de un paciente con fiebre de evolución de por lo menos dos semanas, que no responde a la antibioticoterapia o antivirales. El reconocer el cuadro clínico dentro de las dos primeras semanas es vital, ya a que este tiempo es el de supervivencia máxima de los pacientes con SH. El tratamiento farmacológico para el SH, conocido como "HLH-94 treatment" es una combinación de dexametasona, etopósido y ciclosporina. La dosis de la dexametasona es de 10 mg/m² durante dos semanas, disminuyendo en forma gradual la dosis a la mitad, cada dos semanas. El etopósido (VP-16) se emplea a dosis de 150 mg/m² dos veces por semana, durante dos semanas, después de esto se dosifica una vez semanalmente. En tanto que la ciclosporina, se administra por vía intravenosa, a dosis de 50 a 120 mg/m² de superficie corporal, diariamente por 5 días una vez al mes, manteniendo niveles séricos de 200-300 mg. Esta terapia se mantiene por un periodo de 8 semanas. Dependiendo de la respuesta del paciente, hay dos posibilidades, si el paciente presenta una mejoría tanto en signos y síntomas como en parámetros de laboratorio, en un 25% en un periodo de 2 a 3 semanas después de iniciar el tratamiento, el paciente deberá terminar las 8 semanas de tratamiento con remisión del padecimiento. En tanto, si el paciente no responde de manera adecuada, se debe iniciar una terapia de rescate con la administración de infliximab, anakinra, vincristina o alemtuzumab. (9)

CONCLUSIÓN

Todo paciente pediátrico con fiebre de origen desconocido que no responde a tratamiento empírico antibiótico o antiviral, debe ser comparado con los criterios de diagnóstico para SH como posible diagnóstico diferencial, debido a que este tiene una repercusión sistémica fatal y que



conduce a la muerte. De todos los pacientes diagnosticados, el 50% es diagnosticado tempranamente y correctamente tratado; del resto, 30% es diagnosticado tardíamente y tratado de la misma manera y de ellos, la mitad fallece;

el 20% restante, muere sin ser diagnosticado. Es por eso que cualquier indicio de Síndrome Hemofagocítico debe ser analizado en forma temprana.

REFERENCIAS

1. Fox CP, Shannon-Lowe C, Gothard P, Neilson J, O'Connor N, Rowe N. Epstein-Barr Virus-Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Adults Characterized by High Viral Genome Load within Circulating Natural Killer Cells. *Clin. Infect. Dis.* 2010;51(1):66-69.
2. Oliveira C, Chacim S, Ferreira I, Domínguez N, Mariz JM. Secondary Hemophagocytic Syndrome: The importance of Clinical Suspicion. *Case Rep Hematol* 2014; 95, 1-5.
3. George MR. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: review of etiologies and management. *J Blood Med.* 2014;5:69-86.
4. Espinosa KA, Carciadiego P, León E. Síndrome Hemofagocítico. *Conceptos actuales. Gac Méd Méx.* 2013;149:431-7
- 5.
6. Weitzman S. Approach to Hemophagocytic Syndromes. *Blood.* 2011; 83: 178-183.
7. Sekiguchi Y, Shimada A, Wakabayashi M, Sugimoto K, Nakamura N, Sawada T. et al. A case of recurrent autoimmune hemolytic anemia during remission associated with acute pure red cell aplasia and hemophagocytic syndrome due to human parvovirus B19 infection successfully treated by steroid pulse therapy with a review of the literature. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014;7(5):2624-2635.
8. Ansuini V, Rigante D, Esposito S. Debate around infection-dependent hemophagocytic síndrome in paediatrics. *BMC Infect Dis.* 2013;13:15.
9. Atteritano M, David A, Bagnato G, Beninati C, Frisina A, Iaria C, et al. Haemophagocytic syndrome in rheumatic patients. A systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012; 16: 1414-1224.
10. Bard J, Mangahis A, Hofstra T, Bender J. First case report of blood stream infection by *Rhizomucor pusillus* in a child with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Med Mycol Case Rep.* 5 (2014) 20–23.
11. Owen J, Punt J, Stranford S, Jones. "Kuby Immunology". 7th edition. United States of America. Macmillan HIGHER EDUCATION. 2014.

REVISIÓN

Actualidades en investigación sobre genes de susceptibilidad para diabetes no autoinmune

GARDEA HOLGUÍN, E. D.¹

Resumen

Indiscutiblemente, la diabetes es hoy en día, una de las enfermedades crónicas y metabólicas más frecuentes en el mundo, y muestra una incidencia a edades cada vez más tempranas. Existen múltiples evidencias que sugieren que la etiología de esta enfermedad posee un componente de carácter genético que predispone a ciertos individuos a presentar el fenotipo propio de la diabetes. Por medio de estudios GWAS (estudios de asociación del genoma completo) se ha logrado asociar polimorfismos específicos en determinados genes con una mayor predisposición a la aparición de la enfermedad a través de alteraciones en la homeostasis de la glucosa, secreción y acción de la insulina y función de las células β del páncreas. Recientemente, también, se ha advertido el efecto pleiotrópico que pueden tener los polimorfismos, en el que su presencia puede condicionar la aparición de la diabetes y de algún otro carácter fenotípico aparentemente no relacionado.

Palabras clave: Diabetes mellitus tipo 2, polimorfismos de nucleótido único (SNP), estudios GWAS, genes candidatos, pleiotropía.

Abstract

Nowadays, there is no doubt that diabetes has turned one of the most prevalent chronic and metabolic diseases around the world, and is occurring every time at increasingly early ages. There are several evidences that suggest that the etiology of this disease has a genetic component which predisposes specific individuals to present the phenotype characteristic of diabetes mellitus. Results obtained with GWAS studies (Genome-wide association studies) have shown an association of some polymorphisms in specific genes with a greater predisposition to the occurrence of the disease through alterations in the glucose homeostasis, secretion and action of insulin, and the function of the β cells of the pancreas. At the same time, the phenomenon of the pleiotropies has been noticed, where an alteration or a polymorphism of a specific gene marks the occurrence of diabetes mellitus and another phenotypic character, which is apparently not related.

Key words: Type 2 diabetes mellitus, single nucleotide polymorphism (SNP), GWAS, candidate genes, pleiotropy.

¹ Estudiante del 8° semestre del Programa de Médico Cirujano de la UACJ.



INTRODUCCIÓN

La Asociación Americana de Diabetes (ADA) define la diabetes como un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglicemia que resulta de alteraciones en la secreción de insulina, su acción, o ambas. [1] Al mismo tiempo se trata de una enfermedad poligénica, por la gran cantidad de genes que contribuyen a su susceptibilidad. La susceptibilidad para desarrollar diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), aumenta con la contribución de factores genéticos y no genéticos [7], con inicio usual en la edad adulta (>40 años), aunque estudios recientes demuestran su aparición a edades cada vez más tempranas y hasta en niños. [8]

La diabetes mellitus tipo I (DMT1), difiere en su fisiopatología de la DMT2, por una destrucción autoinmune de las células β de los islotes pancreáticos que conlleva a una deficiencia total de insulina; sin embargo, este tipo de diabetes, por su carácter autoinmune no se aborda en esta revisión.

Epidemiología

De los distintos tipos de diabetes, la diabetes mellitus tipo 2 es la más común, pues constituye alrededor de un 90% de la población de pacientes con diabetes en el mundo. [9] Se estima que habrá un aumento del 42%, esto es, de 51 a 72 millones de diabéticos tipo 2 en los países desarrollados y un aumento de 170%, de 84 a 228 millones en los países en vías de desarrollo. REF Así mismo, para el año 2025, 75% de las personas diabéticas vivirá en países en vías de desarrollo, comparado con un 62% que vivía en 1995. En estos países en vías de desarrollo, la mayoría de las personas con diabetes tienen entre 45 y 64 años, contra una mayoría de pacientes diabéticos mayores de 65 años en países desarrollados. [10,11] En México, la DMT1 y sus complicaciones se encuentran también entre las primeras causas de muerte. Hasta el año 2012 había 6.4 millones de personas diagnosticadas, registrándose mayor prevalencia en los estados de Nuevo León, Veracruz, Tamaulipas, Durango, San Luis Potosí y el Distrito Federal. La atención a este padecimiento y sus complicaciones implica un costo anual de \$3,430 millones de dólares solamente en los Estados Unidos. Sin embargo, aún no se tiene certeza de si el aumento en la prevalencia es neto o es debido al incremento de las labores de detección [12]. Actualmente, las estadísticas reflejan la importancia de factores ambientales como detonantes para la aparición de la enfermedad en personas con predisposición genética.

La genética como componente etiológico definido de la diabetes mellitus

Entre los principales motivos para creer en la existencia de un componente genético dentro de la etiología de la DMT2 se encuentran: 1) concordancia en gemelos monocigóticos de alrededor del 70% y de 20% a 35% en dicigóticos; 2) un riesgo de 40% si se tiene algún progenitor con diabetes y de 70% si ambos la padecen; 3) cuando un solo progenitor está afectado, el riesgo es mayor si se trata de la madre; 4) la exposición fetal a la diabetes de la madre durante el embarazo aumenta el riesgo de desarrollo posterior de diabetes mellitus por el producto [13]; 5) la diferencia en la prevalencia de la enfermedad entre distintos grupos étnicos [14] y, 6) el hecho de que cualquier familiar directo de una persona con diabetes tiene un riesgo relativo del 30% de presentar la enfermedad [15,16].

Actualmente los estudios de asociación son la alternativa de elección para la identificación de genes que afectan características comunes [17]. EN los que se analizan las variaciones de un solo gen basándose en la fisiopatología. Los estudios de caso-control han tomado gran importancia para establecer si los genes candidatos confieren protección o riesgo de padecer DMT2. Las mutaciones y polimorfismos en los genes que codifican para proteínas reguladoras del control de la insulina y la homeostasis de la glucosa, son excelentes candidatos para ser la causa predisposición a padecer DMT2 [18]. El descubrimiento de mecanismos moleculares del desarrollo pancreático, la señalización de la insulina y su secreción, la adipogénesis y los consecuentes cambios fisiológicos en estas y otras vías han producido un aumento en el número de genes candidatos [19].

Las discrepancias entre los estudios de las fuentes consultadas para que? pueden deberse a: 1) diferentes características de los sujetos en estudio, 2) diferencias en la metodología, 3) estudios de cohorte limitados y 4) limitaciones intrínsecas en el estudio detallado de la cascada de señalización de la insulina [20].

Entre las proteínas estudiadas hasta la fecha, en cuestión de etiología genética de la DMT2 se encuentran las siguientes; IR, IRS 1 y 2, PI3K, PDK y PKB(Akt) y sus sustratos GSK-3 y AS160, aPKC, proteínas de la familia MAPK y recientemente proteínas que participan en el desarrollo, proliferación y función de las células β del páncreas.



Clasificación de la diabetes según su etiología genética

La etiología de la DMT2 permite clasificarla dentro de dos grandes grupos: 1) diabetes monogénica y 2) diabetes poligénica, ya sea causada por una mutación o polimorfismo en un solo gen o en varios genes.

La diabetes monogénica puede suponer hasta alrededor del 5% de los casos totales de diabetes [21] y su característica particular es que es directamente causal. Dentro de ésta se encuentran la diabetes neonatal, la cual puede ser permanente (PNDM), o transitoria (TNDM); y la diabetes MODY (maturity onset diabetes of young). Entre los genes causales más comunes de la diabetes monogénica se encuentran el gen GCK, que codifica para la glucocinasa; el gen HNF4A que codifica para un factor nuclear hepático; el KCNJ11 que codifica para un canal rectificante de la corriente de entrada de K^+ , familia J y subfamilia 11; y el gen ABCC8 que codifica para el receptor de sulfonilureas, una subunidad de los canales de K^+ sensibles a ATP en las células β . La sobreexpresión paterna de los genes ZAC y HYMA1 en el cromosoma 6q parece ser la causa subyacente de la TNDM [22]. Algunos de los casos de PNDM también tienen etiología genética, y algunos se descubren como DM1.

Con respecto a la disfunción de las células β que caracteriza a la PNDM, el gen KCNJ11 que codifica para la proteína Kir6.2, un componente del canal de K^+ sensible a ATP de estas células, es fundamental para la secreción de insulina estimulada por glucosa y blanco de las sulfonilureas, lo que lo hace un atractivo candidato. Un estudio publicado en el 2004, demostró que de los participantes con diabetes en estudio, más de una tercera parte tenían alguna mutación en este gen [23], esta aportación fue rápidamente confirmada por otras investigaciones [24,25,26].

En algunos individuos, usualmente en aquellos con serias alteraciones en la función del canal, se presentaban manifestaciones clínicas como debilidad muscular, epilepsia y rasgos dismórficos: “retraso en el desarrollo, epilepsia y diabetes neonatal” conocido como síndrome de DEND [23,27]), demostrando la expresión extrapancreática de Kir6.2 Posteriormente se demostró que mutaciones del gen KCNJ11 eran responsables también de múltiples casos de TNDM que no eran atribuibles a anomalías en el cromosoma 6q [28]. La gran mayoría de estas mutaciones evidenciaron alteraciones en la secreción de insulina estimulada por glucosa por medio de una falla en la transducción de la señal del ATP, producido por el metabolismo intracelular

de la glucosa que normalmente produce el cierre del canal. Esto sugirió que las sulfonilureas, que cierran este canal por un mecanismo independiente de ATP, podrían ser efectivas en individuos portadores de esas mutaciones, algo que ya ha sido comprobado [21].

Para la diabetes tipo MODY se han identificado 6 distintos subtipos, cuyos defectos genéticos son expresados todos, en las células β . Otros han sido agregados por la Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), una base de datos con sede en Estados Unidos que cataloga las enfermedades con un componente genético. La diabetes MODY 3 es la más común en todo el mundo y está causada por mutaciones en el gen HNF1 α , que codifica para un factor nuclear de los hepatocitos [33].

Las tasas de prevalencia de complicaciones microvasculares parecen ser las mismas en la diabetes tipo MODY y en la DMT2. Sin embargo, la diabetes tipo MODY no es un tipo común de diabetes en individuos de raza blanca.

Por otro lado se encuentra la diabetes poligénica, la cual no es directamente causal pero representa una predisposición, además de que interactúa con ciertos factores ambientales.

Estudios GWAS

Los estudios GWAS constituyen una herramienta multidisciplinaria en la asociación genes-enfermedad. La etiología genética de la Diabetes mellitus se pretende definir mediante el uso de marcadores genéticos; para esto, se han investigado marcadores genéticos polimórficos tanto de ADN nuclear como mitocondrial (mtADN) [6]. Entre los estudios más importantes sobre los genes candidatos están los GWAS (genome wide association study) o estudios de asociación del genoma completo. Estos estudios se enfocan en buscar polimorfismos de nucleótido único (SNP, single nucleotide polymorphisms). El primero y más importante GWAS fue efectuado en población Francesa e identificó que variantes de los genes SLC30A8, HHEX y EXT2 confieren un riesgo de desarrollar DMT2 [29].

Las desventajas de los estudios GWAS son que requieren un gran número de pruebas de asociación y que debido a su baja significancia estadística obligan a trabajar con muestras de gran tamaño.

El estado del arte

Entre los genes que se han estudiado por medio de GWAS y que han mostrado una mayor concordancia con la DMT2



están los genes TCF7L2 y KCNQ1. El gen TCF7L2 codifica para un factor de transcripción implicado en el desarrollo y función de las células β ; mientras que el gen KCNQ1 codifica para una subunidad que conforma el canal de K^+ expresado en múltiples tejidos, incluyendo los islotes pancreáticos [30]. Estos canales se inhiben por medio del ATP intracelular de las células β , generado luego de la entrada de glucosa a las mismas a través de los transportadores GLUT1 y GLUT2. Esta inhibición de los canales de K^+ provoca la despolarización de estas células y la liberación de insulina [31]. Aunque no se ha determinado un patrón de herencia para la transmisión de estos genes, se calcula que el riesgo de los portadores de los dos alelos afectados es del doble al de los portadores de uno solo.

Diversos estudios han indicado que ciertas variantes en los genes que codifican para las subunidades Kir6.2 (KCNJ11) y SUR1 (ABCC8) del canal de K^+ dependiente de ATP de las células β , podrían asociarse con diabetes neonatal. En diversos estudios se confirmó la asociación del polimorfismo Pro12 Ala en el receptor γ activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR γ) con la aparición de DM2 [33].

Otros genes importantes cuyas alteraciones predisponen al fenotipo de la DM2 son; la cisteína proteasa

activada por calcio (CAPN10), enzima fundamental en la secreción y acción de la insulina; los receptores γ activados por proliferador de peroxisomas (PPAR γ) que participa en la diferenciación y función de los adipocitos [34,35]; la lipoproteína-lipasa (LPL); interleucina 6 (IL-6) y la interleucina 4 (IL-4); el antagonista endógeno de la interleucina 1 (ILRN-1); los transportadores GLUT2 y GLUT10; los factores nucleares hepáticos como en HNF1 β , que funciona como factor de transcripción en las células β ; los IRS1 e IRS2 que intervienen en la señalización de insulina; la apolipoproteína APOE que interviene en el metabolismo de lípidos, y la proteína FTO (fat mass obesity associated) cuya función no se ha esclarecido del todo [6]. Hasta la fecha, sólo el gen FTO parece ejercer un efecto en el aumento del riesgo a padecer diabetes tipo II por medio de un aumento en el índice de masa corporal [36].

Hasta la fecha el gen candidato que más consistencia ha presentado en los estudios de asociación realizados en poblaciones Mexicano-americanas es el CAPN10, mientras que en los indios pimas, habitantes del estado de Arizona, el gen candidato más consistente ha sido el PTPN1, el cual codifica para la proteína tirosina fosfatasa sin receptor 1 que participa en funciones como diferenciación y crecimiento celular, ciclo mitótico y transformación neoplásica [37].

Tabla 1. Principales genes candidatos estudiados para diabetes tipo II y sus funciones

Gen	Nombre del gen	Función
TCF7L2	Proteína 2 similar al factor de transcripción 7	Homeostasis de la glucosa
CAPN10	Cisteína-proteasa activada por calcio	Secreción y acción de la insulina
PPAR γ	Receptor γ activado por proliferador de peroxisomas	Diferenciación de adipocitos y sensibilidad a la insulina
KCNJ11	Canal de potasio rectificador de entrada	Regulación de la secreción de insulina inducida por glucosa
LPL	Lipoproteína-lipasa	Secreción y acción de la insulina
IL-6	Interleucina 6	Resistencia a la insulina
GLUT10	Transportador de glucosa 10	Metabolismo de la glucosa
HNF1B	Factor nuclear hepático 1 beta	Factor de transcripción expresado en las células β pancreáticas

Continúa...



Gen	Nombre del gen	Función
HNF4A	Factor nuclear hepático 4 alfa	Desarrollo del páncreas
IRS-1	Sustrato 1 del receptor de insulina	Señalización de la insulina
APOE	Apolipoproteína E	Metabolismo de lípidos
GLUT2	Transportador de glucosa 2	Captación de la glucosa en células □ del páncreas e hígado
FTO	Gen asociado con masa grasa y obesidad	-
IRS-2	Sustrato 2 del receptor de insulina	Señalización de la insulina
IL-4	Interleucina 4	Citocina antiinflamatoria
ILRN-1	Receptor del antagonista de interleucina 1	Inhibidor de la IL-1, función de las células □

Fuente:

ADN mitocondrial

Ciertas variantes y polimorfismos del ADN mitocondrial (mtADN) también pueden involucrarse en la fisiopatología de la DMT2. Por ejemplo, una transición de A a G en el tARN^{Leu (UUR)} puede encontrarse hasta en un 1.5% de los diabéticos de diferentes razas y países. La patogenia puede deberse a un retardo de la secreción de insulina causado por la depleción de la producción de ATP debida al defecto en el mtDNA [6].

Interacciones entre genes y factores ambientales

La mayoría de los factores ambientales que actúan como detonantes para la aparición de la diabetes en personas con cierta predisposición, provienen de los cambios propios de la urbanización, incluyendo la dieta, el sedentarismo, estrés, tabaquismo activo y pasivo [38], y alcoholismo. La disminución en la ingesta de fibra, el aumento en el consumo de grasas animales y azúcares refinados son los principales hábitos alimenticios que han adoptado las nuevas sociedades de países industrializados [39].

La interacción entre los factores ambientales y la predisposición genética juegan un papel fundamental en el aumento de la incidencia de la DMT2. Un estudio de interacción del gen TCF7L2 con la ingesta de carbohidratos demostró que la cantidad y calidad de la dieta modifica el riesgo asociado con este gen de presentar DMT2, lo que

sugiere que en situaciones de hiperglicemia persistente o en que hay aumento de las demandas de insulina el riesgo que proporcionan las alteraciones y polimorfismos de este gen se magnifican [40].

Tabla 2. Ejemplos de pleiotropías identificadas con estudios GWAS y relacionadas con diabetes tipo II

Gen	Nombre del gen	Pleiotropía
FTO	Gen asociado con masa grasa y obesidad	Obesidad
IRS-1	Sustrato 1 del receptor de insulina	Enfermedad de coronaria
GCKR	Regulador de la glucocinasa	Alteraciones en los triglicéridos
KCNQ1	Canal de potasio dependiente de voltaje	Alteraciones del intervalo QT

Fuente:



Pleiotropías

Existen ejemplos de algunos genes que han mostrado asociación con DMT2 y al menos un rasgo o enfermedad adicional, según estudios GWAS, a este fenómeno se le conoce como pleiotropía, que es un fenómeno por el cual un solo gen es responsable de efectos fenotípicos distintos y aparentemente no relacionados [41].

Entre las pleiotropías más comunes se encuentran las de los siguientes genes, que además de diabetes producen otros fenotipos como se describe a continuación: FTO, cuya alteración produce también obesidad; IRS1, que también produce enfermedad coronaria; GSKR o regulador de la glucocinasa, que produce también elevaciones crónicas de los niveles plasmáticos de triglicéridos; y KCNQ1, que genera alteraciones en el intervalo QT del electrocardiograma; entre otros.

El estudio de las pleiotropías es importante, primero porque este conocimiento puede ayudar a explicar rutas fisiopatológicas de la DMT2 no relacionadas con los genes candidatos; en segundo lugar, las asociaciones pleiotrópicas pueden marcar el camino hacia un mejor entendimiento de los fenómenos biológicos, como la regulación del metabolismo de la glucosa y el ritmo circadiano que se sugirió por la asociación con el gen MTNR1B (receptor de melatonina 1B) y la DMT2 [42,43]; y en tercer lugar la relación entre la DMT2 y el cáncer puede marcar una etapa temprana en el estudio de los efectos adversos potenciales de los nuevos fármacos antidiabéticos sobre la supervivencia y proliferación celular. De hecho se ha postulado que posibilidad de que una disminución en la proliferación celular puede conllevar una disminución también de la masa total de células β y un incremento en el riesgo a padecer DMT2, aunque por otro lado puede proteger contra la transformación neoplásica y la proliferación celular descontrolada en otros tejidos como la próstata y viceversa [30].

CONCLUSIÓN

La DMT2 es una enfermedad de etiología múltiple que involucra factores genéticos y ambientales. Los factores

genéticos pueden activarse de forma notoria gracias a los factores ambientales que constituyen los cambios propios de la urbanización. Algunos factores de riesgo comunes y cuantificables que incluyen caracteres fenotípicos como obesidad, hipertensión, bajos niveles de colesterol HDL, elevados niveles de triglicéridos y alteraciones de la glucosa en ayuno, así como antecedentes familiares de diabetes, son usados eficientemente para predecir el desarrollo de DMT2.

Estimaciones actuales sugieren que hay cerca de 285 millones de personas adultas con diabetes en el mundo, que equivale a 6.4% de la población mundial. Se estima que para el 2030 habrá 428 millones de diabéticos en el mundo, lo que equivale a casi un 7.8% de la población mundial. REF

El mayor reto en la identificación de las causas genéticas subyacentes de la DMT2 es que se involucra un gran número de genes, de los cuales algunos pueden tener muy poca significancia y pueden ser de expresión variable según los factores ambientales y los grupos étnicos, por lo que aún es prematuro concluir que la información sobre el genotipo pueda usarse para individualizar tratamientos.

Resulta muy interesante que la mayoría de los genes identificados por medio de los GWAS codifican para proteínas que juegan un papel fundamental en el desarrollo de las células β o en la función del páncreas adulto y que los problemas en genes que han sido relacionados con resistencia a la insulina, obesidad y alteraciones en el metabolismo de la glucosa son mucho menos frecuentes.

Los loci descritos hasta el momento sólo explican apenas un 10% de la heredabilidad estimada de la DMT2. Los futuros estudios, para nuevos hallazgos tendrán que recurrir a muestras de mayor tamaño para identificar variantes más comunes y tendrán que emplear la secuenciación de exones y resecuenciación de manera más profunda para encontrar variables de susceptibilidad. El conocimiento actual del tema es insuficiente para emplear esa información genética en la predicción de la DMT2 o en la toma de decisiones en prácticas de prevención y tratamiento.

Finalmente, el papel de los genes candidatos en la fisiopatología de la diabetes mellitus sigue aún muy poco clara y aún falta mucho por investigar en este campo.



REFERENCIAS:

1. Reddy, Battini; Kommoju, Uma: Genetic etiology of type 2 diabetes mellitus: a review. *Int J Diabetes Dev Ctries*. 2011;31:51-64.
2. Cox NJ. Challenges in identifying genetic variation affecting susceptibility to type 2 diabetes: examples from studies of the Calpain—10 gene. *Hum Mol Genet*. 2001;10:2301–2305.
3. American Diabetes Association (ADA). Type 2 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care*. 2000;23(3):381–389.
4. Ramachandran A, Snehalatha C, Viswanathan V. Burden of type 2 diabetes and its complications—The Indian scenario. *Curr Sci*. 2002;83:1471–1476.
5. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995–2025: Prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care*. 1998;21:1414–1431.
6. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004;27:1047–1053.
7. Federación Mexicana de Diabetes, A.C. Diabetes en números. México. En http://www.fmdiabetes.org/fmd/pag/diabetes_numeros.php
8. Fetita LS, Sobngwi E, Serradas P, Calvo F, Gautier JF. Consequences of fetal exposure to maternal diabetes in offspring. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:3718–3724.
9. Diamond J. The double puzzle of diabetes. *Nature*. 2003;423: 599–602.
10. VanTilburg J, Van Haften TW, Pearson P, Wijmenga C. Defining the genetic contribution of type 2 diabetes mellitus. *J Med Genet*. 2001;38:569–578.
11. Taylor A. The genetics of type 2 diabetes: a review. *Int J Diab Metab*. 2006;14:76–81.
12. Salonen JT, Uimari P, Aalto JM, Pirskanen M, Kaikkonen J, Todorova B, et al. Type 2 diabetes whole-genome association study in four populations: the diagen consortium. *Am J Hum Genet*. 2007;81:338–345.
13. Dehwah MAS, Shuang Z, Hua WZ, Min W, Qing-Yang H. Type2 diabetes: genetic advance and aetiology. *J Appl Sci*. 2009;9:3407–3423.
14. Radha V, Vimalaswaran KS, Deepa R, Mohan V. Review article: the genetics of diabetes mellitus. *Indian J Med Res*. 2003;117:225–238.
15. Frójdo S, Vidal H, Pirola L: Alterations on insulin signaling in type 2 diabetes: a review of the current evidence from humans. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1792:83-92.
16. Owen KR, McCarthy MI. Genetics of type 2 diabetes. *Current Opinion in Genetics & Development*. 2007;17:239-244.
17. Temple IK, Shield JP. Transient neonatal diabetes, a disorder of imprinting. *J Med Genet*. 2002;39:872-875.
18. Gloyn AL, Pearson ER, Antcliff JF, Proks P, Bruining GJ, Slingerland AS, Howard N, Srinivasan S, Silva JM, Molnes J et al. Activating mutations in the gene encoding the ATP-sensitive potassium-channel subunit Kir6.2 and permanent neonatal diabetes. *N Engl J Med*. 2004;350:1838-1849.
19. Massa O, Iafusco D, D'Amato E, Gloyn AL, Hattersley AT, Pasquino B et al. KCNJ11 activating mutations in Italian patients with permanent neonatal diabetes. *Hum Mutat*. 2005;25:22-27.



20. Sagen JV, Raeder H, Hathout E, Shehadeh N, Gudmundsson K, Baevre H et al. Permanent neonatal diabetes due to mutations in KCNJ11 encoding Kir6.2: patient characteristics and initial response to sulfonylurea therapy. *Diabetes*. 2004;53:2713-2718.
21. Vaxillaire M, Populaire C, Busiah K, Cave H, Gloyn AL, Hattersley AT et al. Kir6.2 mutations are a common cause of permanent neonatal diabetes in a large cohort of French patients. *Diabetes*. 2004;53:2719-2722.
22. Gloyn AL, Diatloff-Zito C, Edghill EL, Bellanne-Chantelot C, Nivot S, Coutant R et al. KCNJ11 activating mutations are associated with developmental delay, epilepsy and neonatal diabetes syndrome and other neurological features. *Eur J Hum Genet*. 2006;14:824-830.
23. Gloyn AL, Reimann F, Girard C, Edghill EL, Proks P, Pearson ER et al. Relapsing diabetes can result from moderately activating mutations in KCNJ11. *Hum Mol Genet*. 2005;14:925-934.
24. Sladek R, Rocheleau G, Rung J, Dina C, Shen L, Serre D, et al. A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. *Nature*. 2007;445:881-5.
25. Herder C, Roden M: Genetics of type 2 diabetes: pathophysiologic and clinical relevance. *Eur J Clin Invest*. 2011;41:679-692.
26. Brunton, Chabner, Knollman: Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 12E. McGraw Hill. México. 2012;43:1240.
27. Dupuis J, Langenberg C, Prokopenko I, Saxena R, Soranzo N, Jackson AU et al. New genetic loci implicated in fasting glucose homeostasis and their impact on type 2 diabetes risk. *Nat Genet* 2010;42:105-16 (Erratum in: *Nat Genet* 2010;42:464).
28. Kota, Meher, Jammula, Kota, Modi: Genetics of type 2 diabetes and other specific types of diabetes; its role in treatment modalities. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2012;6:54-58.
29. Baynes & Dominiczak. *Medical Biochemistry*. 3E. Mosby. USA. 2009;21:272.
30. Meisenberg & Simmons. *Principles of Medical Biochemistry*. 2E. Mosby. USA. 2006;23:443.
31. Vimalaswaran KS, Loos R.J.F. Progress in the genetics of common obesity and type 2 diabetes. *Expert Rev Mol Med*. 2010;12:7.
32. Genetics Home Reference: Gene PTPN1. U.S. National Library of Medicine. 2013. At <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/PTPN1>
33. Kowall B, Rathmann W, Strassburger K, Heier M, Holle R, Thorand B, et al. Association of passive and active smoking with incident type 2 diabetes mellitus in the elderly population: the KORA S4/F4 cohort study. *Eur J Epidemiol*. 2010;25:393-402.
34. Abate N, Chandalia M. Ethnicity, type 2 diabetes & migrant Asian Indians. *Indian J Med Res*. 2007;125:251-8.
35. Cornelis MC, Qi L, Kraft P, Hu FB. TCF7L2, dietary carbohydrate, and risk of type 2 diabetes in US women. *Am J Clin Nutr*. 2009;89:1256-62
36. Genetics Home Reference: Gene PTPN1. U.S. National Library of Medicine. 2013. At <http://ghr.nlm.nih.gov/glossary=pleiotropy>
37. Bouatia-Naji N, Bonnefond A, Cavalcanti-Proenca C, Sparso T, Holmkvist J, Marchand M et al. A variant near MTNR1B is associated with increased fasting plasma glucose levels and type 2 diabetes risk. *Nat Genet*. 2009;41:89-94.
38. Prokopenko I, Langenberg C, Florez JC, Saxena R, Soranzo N, Thorleifsson G et al. Variants in MNTR1B influence fasting glucose levels. *Nat Genet*. 2009;41:77-81.

Evaluación del efecto anti-apoptótico de la dapsona y el fenobarbital administrados solos o en combinación en un modelo de lesión traumática de médula espinal en ratas

DÍAZ RUIZ M.A.A.¹
AVEYTIA CAMACHO A. A.²
BELLO MÉNDEZ M.E.³

RESUMEN

El propósito de la investigación fue evaluar el efecto anti-apoptótico de la dapsona y el fenobarbital con base en la actividad de la caspasa 3. Se utilizaron 15 ratas divididas en 5 grupos, las cuales recibieron diferente tratamiento. Se les realizó una laminectomía en T9 con el propósito de exponer la médula espinal. Posteriormente se les practicó una lesión traumática de médula espinal (LTME). Los animales fueron sacrificados por decapitación a las 72 horas tras la LTME. Se realizó toma de muestras y mediante el método de detección de proteínas de Lowry se obtuvo una curva de calibración con albúmina. Finalmente se realizó la determinación de actividad de caspasa 3. Los resultados obtenidos mostraron que la actividad de esta enzima disminuye con la administración de dapsona y fenobarbital. Con este estudio se ha demostrado el efecto anti-apoptótico de ambos fármacos y se proponen como candidatos para tratar la LTME.

Palabras clave: Neuroprotección, apoptosis, dapsona, fenobarbital, caspasa 3.

ABSTRACT

The main purpose of the investigation was to evaluate the antiapoptotic effect of dapsona and phenobarbital in base of the caspase 3 activity. We used 15 rats divided in 5 groups which received different treatments. An incision was made in T9 with the purpose of exposing the spinal cord. Afterwards, a spinal cord injury (SCI) was practiced. The animals were killed by decapitation 72 h after SCI. The samples were taken and, by the Lowry protein quantitation method, we got an albumin calibration curve. Finally, the determination of the activity of caspase 3 was made. The results obtained proved that the activity of this enzyme lowered with the administration of dapsona and phenobarbital. With this investigation, the antiapoptotic effects of both medicines was demonstrated, and therefore are proposed as strong options to treat the SCI.

Keywords: Neuroprotection, apoptosis, dapsona, phenobarbital, caspase 3.

¹ Investigadora en Ciencias del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suarez".

² Estudiante del 8º semestre del Programa de Médico Cirujano. Instituto de Ciencias Biomédicas. Universidad Autónoma de Ciudad Juárez.

³ Estudiante del Programa Delfín Verano de Investigación Científica y Tecnología del Pacífico 2014.



INTRODUCCIÓN

La lesión traumática de médula espinal (LTME) es un padecimiento incapacitante que afecta principalmente a la población de 20 a 35 años⁽¹⁾. Se caracteriza por afectación parcial o total de las funciones motoras, sensitivas y autonómicas (control de temperatura, funciones viscerales, etc.) por debajo del sitio de lesión. Afecta principalmente a varones en una relación 4:1 con respecto a las mujeres⁽²⁾.

Es considerado un problema de salud pública, con alteraciones económicas y psicológicas tanto para el paciente como para sus familiares. En México se ha informado que la incidencia anual de traumatismos medulares en el D.F. es de aproximadamente 18.1 casos por millón de habitantes⁽²⁾.

Para su tratamiento, se requiere de un grupo multidisciplinario (médicos traumatólogos, neurólogos, neurocirujanos, personal de rehabilitación y psicólogos), lo que genera altos costos para los centros de salud, que destinan anualmente varios cientos de miles de pesos para la atención de estos pacientes y a pesar de estos esfuerzos, no se logra revertir el daño, y como consecuencia la mayoría de los pacientes no logran reintegrarse de forma independiente a sus actividades productivas previas⁽³⁾.

Aunque ya ha habido grandes avances en el conocimiento de la fisiopatología de la LTME y se ha dilucidado la participación de algunos mecanismos clave en el deterioro del tejido nervioso de la médula espinal, aún no existen terapias farmacológicas exitosas que logren contrarrestar o al menos aminorar las consecuencias devastadoras de esta enfermedad.

Fisiopatología

La dinámica de la lesión se ha dividido en dos grandes etapas: la lesión primaria, es el daño mecánico inicial que puede producirse por compresión, contusión o dislocación y la lesión secundaria, todos los mecanismos bioquímicos y moleculares que se alteran como consecuencia de la lesión primaria (compromiso vascular y metabólico, excitotoxicidad, inflamación, estrés oxidativo, entre otras) que llevan a la muerte neuronal por apoptosis.³ Se han determinado dos vías apoptóticas: la vía intrínseca o mitocondrial que tiene como eje la alteración en la función mitocondrial y la vía extrínseca, iniciada por la activación de receptores de muerte localizados en la membrana celular.

En modelos animales y en humanos se ha observado que la mayoría de los procesos apoptóticos activos en el caso

de isquemia por traumatismo pertenecen principalmente a la vía intrínseca o mitocondrial, con una participación amplia de la caspasa 3 como elemento efector⁽⁴⁾.

Tratamiento

El uso de corticosteroides en el tratamiento de la lesión medular se ha estudiado ampliamente.⁵ Estudios indican que las altas dosis de metilprednisolona (fármaco de elección), utilizadas en el tratamiento de este padecimiento, no deben tomarse como estándar de oro, por la gran cantidad de efectos adversos asociados con su uso⁽⁶⁾. Por este motivo, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los EE.UU. no ha aprobado su uso.

Con base en lo anterior, es necesario desarrollar terapias que logren revertir el daño inicial tras la lesión medular. El presente estudio propone evaluar el efecto anti-apoptótico de la dapsona y el fenobarbital después de una LTME en ratas.

Por esta razón se evalúa el efecto anti-apoptótico de la dapsona y el fenobarbital administrados solos o en combinación con base en la actividad de la caspasa 3, utilizando un método de espectroscopia de fluorescencia

MATERIALES Y MÉTODOS

El cuidado de los animales y los protocolos para el uso de los mismos fueron aprobados por el Comité de Ética Animal del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de México. Se usaron ratas hembras Wistar con peso entre 200 y 250 g, asignando 3 al azar a cada uno de los siguientes grupos: 1) laminectomía (LAM) + solución salina NaCl 0.9% (SS), 2) LTME + SS, 3) LTME + dapsona (DDS), 4) LTME + fenobarbital (FB), 5) LTME + DDS + FB, las cuales fueron sacrificadas a las 72 horas después de realizado el procedimiento quirúrgico.

Procedimiento quirúrgico y cuidado postoperatorio

La laminectomía se realizó bajo anestesia general con pentobarbital a una dosis de 50 mg/kg de peso. Se realizó una incisión medial en el dorso de la rata a nivel de T9 para exponer la médula espinal (Figura 1).

Para producir la lesión medular por contusión se utilizó el dispositivo "NY Impactor" (NYI) (Figura 2). Se colocaron los tornillos para sostener a la rata sobre la columna vertebral a nivel de T8 y T11, posteriormente un transductor fue colocado en la piel de la rata a nivel de la apófisis transversa de T9. La varilla de impacto del dispositivo fue colo-



cada centralmente sobre la médula espinal y posteriormente fue bajada con l

entitud hasta hacer contacto con la duramadre, lo que es determinado por el dispositivo a través de una terminal eléctrica que activa un tono.

Después, la LTME se produjo dejando caer la varilla de impacto con peso de 10g, a una distancia de 25 mm. Se registró el error mostrado por el software del NYI y se procedió a retirar a la rata y a suturar por planos el sitio de la cirugía. El error registrado fue utilizado como indicador de la realización de una adecuada lesión, siendo el valor máximo permitido 10; además, se realizó el registro de la presencia del reflejo de liberación que de igual forma nos indica la realización de una adecuada lesión⁽⁷⁾.

Se permitió a las ratas recuperarse del procedimiento anestésico y quirúrgico con cuidados especiales y vigilancia de su respiración, sobre un tapete térmico. Transcurrido este tiempo fueron alojadas en cajas de acrílico con aserrín con libre acceso a comida y agua. Durante la estancia de las ratas en las cajas de acrílico, su intestino y vejiga fueron evacuados manualmente 2 veces al día, así como inspeccionados visualmente para detectar irritación de piel o úlceras por presión.

Tratamientos farmacológicos

Las ratas fueron tratadas de acuerdo al grupo al que pertenecían, comenzando con la primera administración vía intraperitoneal, 3 horas después de realizada la lesión, así como 24 y 48 horas después.

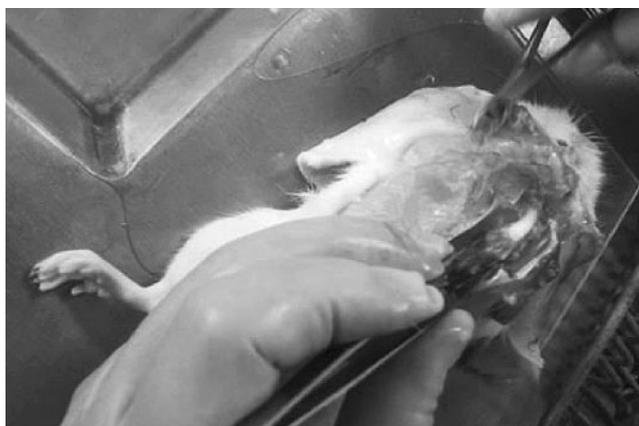


Figura 1 Laminectomía. Exposición de la médula espinal mediante una incisión medial en el dorso de la rata sobre la novena vertebra torácica.



Figura 2 Dispositivo NY Impactor. Sistema que permite crear una lesión traumática de médula espinal por contusión al dejar caer una varilla de 10 g a una distancia de 25 mm sobre la médula espinal de la rata.

Tabla 1. Detalle de los grupos de ratas asignados para la presente investigación, procedimiento, tratamiento y dosis a las que fueron sometidas

Grupo	Tratamiento
Sham + SS	LAM sin lesión + SS a dosis de 1 ml/kg
LTME + SS	LAM con LTME + SS a dosis de 1 ml/kg
LTME + DDS	LAM con LTME + dapsona (DDS) a dosis de 25 mg/kg
LTME + FB	LAM con LTME + fenobarbital (FB) a dosis de 30 mg/kg
LTME + DDS + FB	LAM con LTME + DDS + FB a dosis de 25 mg/kg y 30 mg/kg respectivamente

Fuente:



Figura 3 Toma de muestra. Después del sacrificio del animal mediante decapitación, se procedía a cortar una muestra de aproximadamente 2 cm de médula espinal para la sucesiva determinación de la actividad de caspasa 3.

Determinación de actividad de caspasa 3

Los animales de todos los grupos fueron sacrificados por decapitación tras 72 horas de la LTME para evaluar la actividad de la caspasa 3 en relación con la muerte apoptótica temprana y tardía, cuando se alcanza el pico más alto de los niveles de caspasas⁽⁸⁾.

La muestra fue tomada diseccionando la médula espinal de cada rata, un centímetro por encima y un centímetro por debajo del sitio de lesión, localizado mediante la visualización del hematoma (Figura 3).

Posteriormente fue almacenada en nitrógeno líquido a una temperatura aproximada de -195°C y después llevada a refrigeración a una temperatura aproximada de -70°C .

Tras la obtención de las muestras de las 3 ratas de todos los grupos, se procedió a realizar un homogenado de las mismas mediante el dispositivo Ultrasonic, que nos permite obtener un homogenado de la muestra tratada, en donde ha habido lisis celular con la consecuente liberación de las proteínas intracelulares (caspasa 3) de nuestro interés.

Mediante el método de detección de proteínas de Lowry se realizó una curva de calibración con albúmina, ya que el Kit para determinación de caspasas requiere una muestra con 200 μg de proteínas y al obtener la absorbancia, mediante el espectrofotómetro, de una cantidad de proteínas conocida podemos encontrar la cantidad de muestra que nos proporciona 200 μg de proteínas.

Finalmente se realizó la determinación de la actividad de la caspasa 3, usando el Kit de ensayo Calbiochem actividad de Caspasa-3.

Análisis estadístico

En todos los casos, se realizó un análisis exploratorio de los datos para determinar si existía o no una distribución normal y homogeneidad de varianzas. Una vez determinado esto, se emplearon pruebas estadísticas paramétricas, como el ANOVA de una vía, seguido de la prueba de comparaciones múltiples de Tukey. Todos los datos fueron analizados con el paquete estadístico SPSS (Statistical Package for the Social Sciences), versión 10.

RESULTADOS

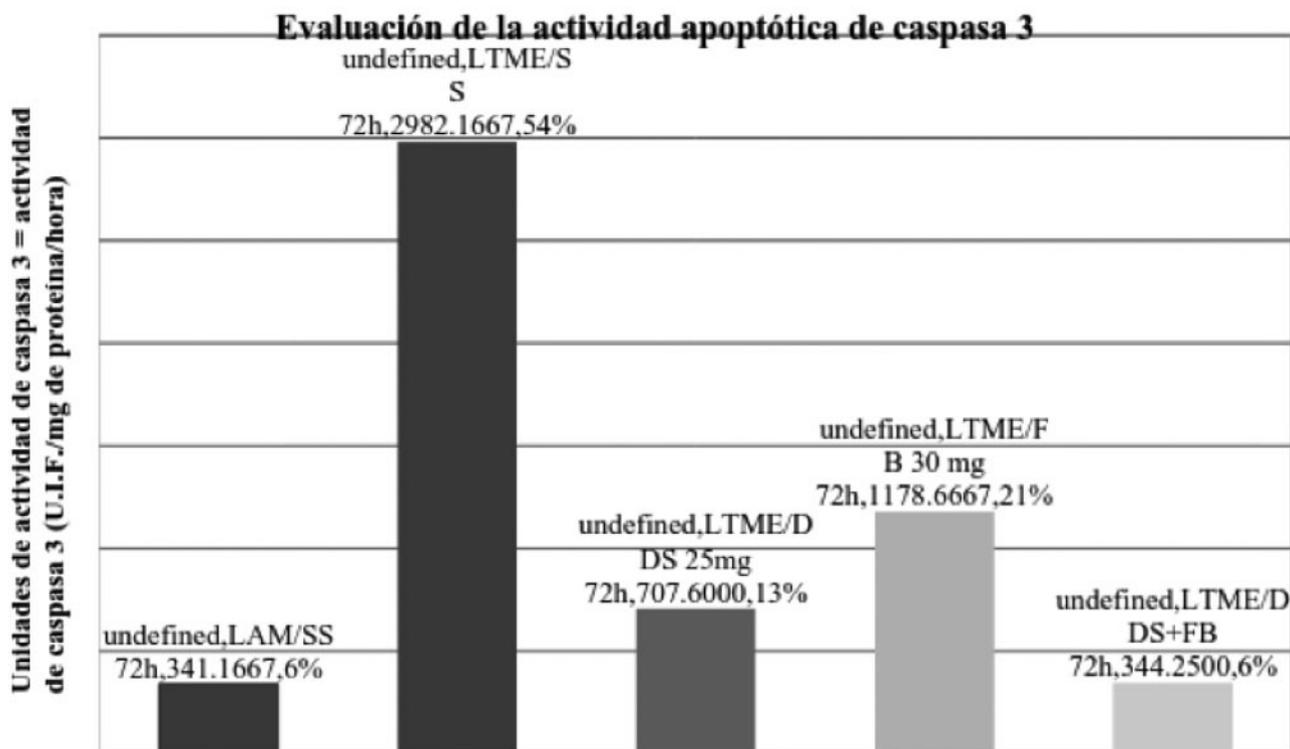
La actividad de caspasa 3 disminuye con la administración de dapsona y fenobarbital, solos y en combinación.

LAM/SS 72 h: ratas con laminectomía sin lesión a las cuales se les trató con solución salina y fueron sacrificadas a las 72 h después de la contusión; LTME/SS 72 h: animales con lesión traumática de médula espinal tratados con solución salina y sacrificados a las 72 h después de la contusión; LTME/DDS 25mg 72 h: ratas con lesión traumática de médula espinal manejados con 25 mg de dapsona 3 h después de la lesión y a las 24 y 72 h después de ésta y sacrificadas a los 3 días después de la contusión. LTME/FB 30mg 72 h: animales con lesión traumática de médula espinal tratados con 30 mg de fenobarbital 3 h después de la lesión y a las 24 y 72 h posteriores de ésta y sacrificadas a los 3 días después de la contusión. LTME/DDS+FB 72 h: ratas con lesión traumática de médula espinal manejadas con una terapia combinada de dapsona y fenobarbital administrada a las 3 h después de la lesión y a las 24 y 72 h posterior a ésta y sacrificadas a los 3 días después de la contusión. Los resultados son expresados con los promedios de los tres animales de cada grupo.

Los resultados muestran que la LTME incrementa significativamente la actividad de esta enzima involucrada en la vía de la apoptosis hasta 5 veces más de los valores normales.

Una disminución en la actividad de la caspasa 3 fue observada en el grupo de ratas que tras la LTME recibió tratamiento con dapsona, fenobarbital y la terapia combinada de estos dos fármacos.

Los resultados del presente estudio demuestran que la administración de dapsona en combinación con fenobarbital (3 horas después de una LTME) promueve significativamente la disminución de la actividad de caspasa 3, después



Gráfica 1. Se muestran los efectos de los distintos tratamientos sobre la actividad apoptótica evaluada mediante detección de caspasa 3.

de una LTME, ya que el grupo de ratas con esta terapia de combinación muestra actividad de caspasa 3 prácticamente iguales a los arrojados por el grupo Sham, que no recibió ninguna LTME.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

La dapsona es un fármaco antiinflamatorio, cuyo mecanismo de acción podría brindar efectos benéficos y neuroprotectores después de una LTME. Actualmente es empleado en la clínica para el tratamiento de la lepra e infecciones por *P. carinii*.

Se ha comprobado que la dapsona, administrada en dosis terapéuticas, tiene la capacidad de inhibir a la enzima mieloperoxidasa (MPO), una hemoproteína localizada en los neutrófilos entre otras células.⁹ El ácido hipocloroso es un potente oxidante que es producido por la enzima MPO. Por estas razones la dapsona protege a las células del daño generado por los neutrófilos y los eosinófilos, directamente

por la inhibición de la generación de sustancias tóxicas y especies reactivas del oxígeno⁽¹⁰⁾.

El fenobarbital es uno de los fármacos antiepilépticos más antiguos que aún siguen en uso clínico. Ejerce su mecanismo de acción al unirse a un sitio alostérico de regulación sobre los receptores GABA y prolonga la apertura de los canales de cloro. Esto previene la excitotoxicidad, mecanismo de lesión secundaria involucrada en una LTME.

La lesión primaria a la médula espinal causada por un traumatismo es un proceso irreversible. Sólo el daño secundario puede ser atenuado usando fármacos neuroprotectores⁽¹¹⁾.

Para poder considerar un fármaco como neuroprotector, éste debe incluir simultáneamente la prevención del estrés oxidativo, de la respuesta inflamatoria exacerbada, de la excitotoxicidad, así como del efecto anti-apoptótico, y de esta manera ser una alternativa óptima que reduzca el daño



secundario después de una LTME.

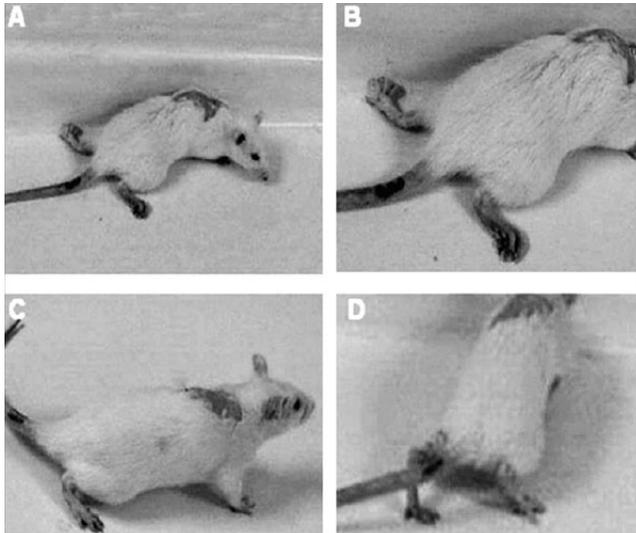


Figura 4 Recuperación funcional después de una LTME. A: Rata con LTME tratada con placebo 3 h después de la lesión. B: Nótese la posición de las patas traseras sin soporte corporal. C: Animal tratado con dapsona 3 h después de una LTME. D: Se aprecia una mejor colocación plantar de las patas traseras con soporte corporal.

La actividad antiexcitotóxica de la dapsona ha sido demostrada anteriormente en estudios previos de nuestro grupo, lo cual se atribuye al antagonismo que tiene la dapsona con los canales de calcio regulados por voltaje⁽¹²⁾.

Por otro lado, el efecto antioxidante de la dapsona ha sido evaluado *in vitro*⁽¹³⁾. Los resultados mostraron que la dapsona es capaz de suprimir la producción de anión superóxido a través de un mecanismo dependiente de calcio, lo que sugiere que tanto la actividad antiexcitotóxica como la antioxidante se ven disminuidas con el uso de dapsona y que ambas son dependientes de calcio.

Además, el efecto antiinflamatorio de la dapsona es bien conocido, ya que actúa a través de diversos mecanismos, que incluyen la inhibición del reclutamiento de neutrófilos en el área afectada, inhibición de la enzima mieloperoxidasa con la consecuente disminución en la producción de ácido hipocloroso y por lo tanto disminución de moléculas citotóxicas en el tejido.

Con respecto al efecto anti-apoptótico que tiene la

dapsona, recientemente se demostró su efecto en un modelo de isquemia-reperfusión cerebral en ratas, encontrando que protege a las células nerviosas, en una alta proporción, de la muerte por apoptosis tardía, cuando se administra 30 min después de la isquemia⁽⁸⁾.

Un estudio demuestra que la administración tardía de dapsona protege del daño tisular y mejora la recuperación funcional después de una lesión traumática de médula espinal⁽¹⁴⁾. (Figura 4).

En otro estudio de nuestro grupo, se evaluó el efecto de la dapsona y el fenobarbital en un modelo de daño inducido por ácido kaínico⁽¹⁵⁾, encontrando que su administración 30 minutos antes del tratamiento con ácido kaínico (fármaco convulsivante), reduce la lipoperoxidación, la magnitud y frecuencia de las convulsiones tónico clónicas, tiene acción protectora contra la apoptosis y promueve la supervivencia de las ratas.

Los resultados del presente estudio demuestran que la administración de dapsona en combinación con fenobarbital (3 horas después de una LTME) promueve significativamente la disminución de la actividad de caspasa 3 después de una LTME, ya que el grupo de ratas con esta terapia de combinación muestra actividad de caspasa 3 prácticamente iguales a los arrojados por el grupo Sham, que no recibió ninguna LTME.

Por lo anterior confirmamos las propiedades anti-apoptóticas de ambos fármacos. Con este estudio se ha demostrado el efecto anti-apoptótico de la dapsona y el fenobarbital, ya que fueron capaces de disminuir la actividad de la caspasa 3 después de una LTME.

Debido a que la dapsona es relativamente libre de efectos adversos en seres humanos y por sus múltiples mecanismos neuroprotectores de acción involucrados en el daño secundario después de una LTME, así como el fenobarbital, se propone que deben ser considerados fuertes candidatos para el tratamiento en pacientes con LTME aguda, además del tratamiento con metilprednisolona que actualmente es el indicado para los pacientes con este tipo de lesión, sin dejar a un lado que la neuroprotección que brinda la administración de un fármaco es una característica deseable que se hará efectiva en la medida en que el paciente pueda ser tratado con éste en un corto tiempo después de la LTME.



REFERENCIAS

1. Díaz-Ruiz A, Guizar-Sahagún G, Ríos C. Estrategias neuroprotectoras después de una lesión traumática de la médula espinal. *Rev Med IMSS* 2002; 40:437-455.
2. Pardini CM. Epidemiología de la lesión medular traumática en el Distrito Federal. Tesis doctoral, Secretaría de Salubridad y Asistencia, México, 1998.
3. Díaz-Ruiz A. Mecanismos de Daño y Neuroprotección en la Lesión Traumática de la Médula Espinal. *Mensaje Bioq* 2013; 37: 69-108.
4. Becerra L, Pimienta H. Apoptosis neuronal: la diversidad de señales y de tipos celulares. *Colomb Med* 2009; 40: 124-33.
5. Ducker TB, Zeidman SM. Spinal cord injury. Role of steroid therapy. *Spine* 1994; 19(20): 2281-2287.
6. Matsumoto T, Tamaki T, Kawakami M, Yoshida M, Ando M, Yamada H. Early complications of high-dose methylprednisolone sodium succinate treatment in the follow-up of acute cervical spinal cord injury. *Spine* 2001; 26: 426-430.
7. Basso DM, Beattie MS, Bresnahan JC. Graded Histological and Locomotor Outcomes after Spinal Cord Contusion Using the NYU Weight-Drop Device versus Transection. *Experimental Neurology* 1996; 139:244–256.
8. Díaz-Ruiz A, Zavala C, Montes S, Ortiz-Plata A, Salgado-Ceballos H, Orozco-Suarez S, et al. Antioxidant, Antiinflammatory and Antia-poptotic Effects of Dapsone in a Model of Brain Ischemia/Reperfusion in Rats. *Journal of Neuroscience Research* 2008; 86:3410-3419.
9. Bozeman PM, Learn DB, Thomas EL. Inhibition of the human leukocyte enzymes myeloperoxidase and eosinophil peroxidase by dapsone. *Biochem Pharmacol.* 1992; 44: 553-563.
10. Martin WJ, Kachel DL. Reduction of neutrophil-mediated injury to pulmonary endothelial cells by dapsone. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 131: 544-547.
11. Faden AI, Stoica B. Neuroprotection: challenges and opportunities. *Arch Neurol* 2007; 64:794.
12. Rodríguez E, Méndez-Armenta M, Villeda-Hernández J, Galván-Arzate S, Barroso-Moguel R, Rodríguez F, et al. Dapsone prevents morphological lesions and lipid peroxidation induced by quinolinic acid in rat corpus striatum. *Toxicology* 1999; 139: 111-118.
13. Suda T, Suzuki Y, Matsui T, Inoue T, Niide O, Yoshimaru T, et al. Dapsone suppresses human neutrophil superoxide production and elastase release in a calcium-dependent manner. *Br J Dermatol* 2005; 152:887–895.
14. Díaz-Ruiz A, Salgado-Ceballos H, Montes S, Guizar-Sahagún G, Gelista-Herrera N, Méndez-Armenta M, et al. Delayed Administration of Dapsone Protects From Tissue Damage and Improves Recovery After Spinal Cord Injury. *Journal of Neuroscience Research* 2011; 89:373-380.
15. Díaz-Ruiz A, Méndez-Armenta M, Galván Arzate S, Manjarrez J. Antioxidant, Anticonvulsive and Neuroprotective Effects of Dapsone and Phenobarbital Against Kainic Acid-Induced Damage in Rats. *Neurochem Res* 2013; 38:1819-1827.





ORIGINAL

Uso de gabazo como fuente de celulosa para elaborar hidrogeles

TOVAR-CARRILLO K. L.¹
DONOHUÉ CORNEJO A.²
ESPINOSA CRISTÓBAL L. F.³
NAVA MARTÍNEZ S. D.⁴

Resumen

El gabazo de desecho como, agave, bambú y caña de azúcar han sido empleados como fuente de celulosa para elaborar películas de hidrogeles. Este material de plantas tiene diferentes posibilidades funcionales y se puede esperar su empleo en una amplia gama de aplicaciones, especialmente en la demanda de productos ecológicos y biocompatibles. Al realizar ensayos de cultivos celulares con fibroblastos NIH 3T3 en los hidrogeles obtenidos y cajas de polietileno comerciales, se encontró que las células adheridas a los hidrogeles presentaron una morfología más definida que la observada en las cajas de polietileno. Por esta razón es presentada la propuesta de emplear gabazo de desecho para obtener hidrogeles para ser aplicados como andamios para regeneración de tejido.

Abstract

Waste bagasse as agave, bamboo and sugarcane has been used as cellulose source to elaborate hydrogel films. This suitable material in plants has numerous functional possibilities and can be expected in development to a broad range of applications especially demand for environmentally friendly and biocompatible products. Disposal of this bagasse represent an important economic problem. Cell culture assays with NIH 3T3 fibroblast showed adhered with more define morphology on the obtained hydrogels compared with polyethylene commercial dish. For this reason, the proposal of using waste bagasse to obtain hydrogel to be applied as scaffold on tissue regeneration is presented.

- ¹ Doctor en Ciencias y Docente Investigador del Departamento de Estomatología, Instituto de Ciencias Biomédicas de la UACJ.
- ² Doctor en Ciencias de la Salud y Docente Investigador del Departamento de Estomatología, Instituto de Ciencias Biomédicas de la UACJ.
- ³ Doctor en Ciencias y Docente Investigador del Departamento de Estomatología, Instituto de Ciencias Biomédicas de la UACJ.
- ⁴ Doctor en Ciencias y Docente Investigador del Departamento de Estomatología, Instituto de Ciencias Biomédicas de la UACJ.



I. INTRODUCCIÓN

Es bien sabido que los hidrogeles tienen una amplia gama de aplicaciones potenciales en el área de alimentos, biomateriales, agricultura, purificación de agua, etc. Recientemente, los científicos han dedicado mucho tiempo en el desarrollo de nuevos hidrogeles para aplicaciones en ingeniería de tejidos con naturaleza biodegradable [1-4]. Diversas clases de polímeros han probado ser convenientes para su empleo en aplicaciones biomédicas, incluyendo aplicaciones que involucran un íntimo contacto con células y tejidos por periodos prolongados. Sin embargo, para seleccionar el polímero adecuado para la ingeniería de tejido, es necesario entender la influencia del polímero así como sus propiedades de superficie y mecánicas sobre la viabilidad celular, el crecimiento y la función [4-10]. De igual manera, los investigadores se han percatado de que los polímeros sintéticos han ofrecido propiedades limitadas para el crecimiento celular sobre andamios. Una estrategia en investigación ha sido el emplear con polímeros naturales, para mejorar las propiedades del material y aumentar la adhesión celular y la formación de tejido sobre la superficie del material. Gracias a su hidrofiliabilidad, biocompatibilidad y biodegradabilidad, los biopolímeros son fácilmente asimilados por el cuerpo. Diversos hidrogeles han sido fabricados de polímeros naturales tales como el hialuronato, el quitosán, y sus derivados. Sobre todos ellos, la celulosa es el recurso renovable más abundante en la tierra, y podría convertirse la principal fuente química en el futuro [10-17].

En el presente trabajo, se describe el uso de gabazo de desecho de agave, bambú y caña de azúcar, para elaborar hidrogeles de biomasa para su uso como andamio para la regeneración de tejido (ver Figura 1). Se han realizado pocos estudios sobre la extracción de componentes del gabazo de la caña de azúcar y del plátano, y aún falta realizarse estudios sobre celulosa como biomasa utilizando gabazo de agave y bambú para aplicaciones biomédicas. En base a lo anterior, un estudio sobre gabazo de agave, bambú y caña de azúcar podría sentar las bases para la aplicación de productos de desecho adecuados para la regeneración de tejido. Como un estudio de vanguardia, el presente trabajo de investigación sobre celulosa natural puede mostrar importante evidencia sobre regeneración de tejidos.

Aplicaciones biomédicas

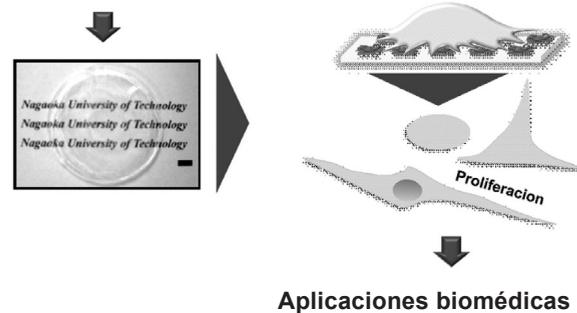


Figura 1. Esquema de propuesta de investigación sobre el uso de gabazo de desecho para su aplicación en regeneración de tejido.

A continuación, se describen los resultados obtenidos al emplear hidrogeles de celulosa como materiales para cultivos celulares y los resultados obtenidos al compararlos con las cajas de polietileno para cultivo celular comerciales.

II. MATERIALES Y MÉTODOS

Gabazo como material de desecho fue obtenido de compañías tales como la industria de papel, de ingenios y las tequileras. La N,N-Dimetiletildiamina (DMAc) fue obtenido de Aldrich. El etanol e hidróxido de potasio y el hipoclorito de sodio fueron obtenidos de Nacal Tesque, Inc. Para los ensayos de cultivos celulares, los fibroblastos de ratón NIH 3T3 fueron obtenidos de BioResource Center (Ibaraki, Japón). El suero fetal de bovino (FBS) y Albumina suero de bovino (BSA) fueron obtenidos de Aldrich.

Preparación de películas de celulosa

Para la preparación de las películas de celulosa, el gabazo de desecho es lavado, secado y tratado, para la obtención de fibras de celulosa. Las fibras de celulosa son disueltas en una solución de dimetiletildiamina (DMAc) y cloruro de litio (LiCl), hasta obtener una solución al 1%. Posteriormente, las películas de celulosa son obtenidas, y lavadas 3 veces con etanol y después con agua, para la eliminación de restos de reactivos. (ver Figura 2)

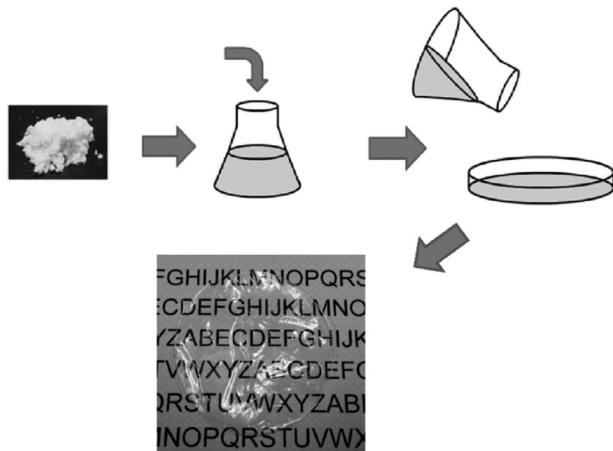


Figura 2. Elaboración de solución y películas de celulosa a partir de fibras de celulosa de gabazo de desecho.

Se realizó una caracterización estructural y de propiedades mecánicas de los hidrogeles. El grado de hinchamiento de las películas fue determinado registrando el peso en seco y húmedo de las muestras. Para esto, se cortaron discos de 5 mm de las películas obtenidas y secadas al vacío durante 24 horas y después se registró su peso. Posteriormente, las muestras fueron sumergidas en agua destilada durante 36 horas. Las muestras fueron removidas del agua y secadas cuidadosamente un papel filtro para remover el exceso de agua.

Para la evaluación de fuerza de tensión y de elongación, películas de 50 x 10 mm fueron sumergidas en agua durante 24 horas. Un equipo LTS-500N-S20 Minebea con celdas de 2.5 kN fue empleado.

Para la medición del ángulo de contacto, una gota de agua destilada fue colocada sobre la película de celulosa previamente fijada en un portaobjetos. El ángulo de contacto formado entre el contacto de la gota con la película fue registrado antes de que pasaran 10 segundos.

Para la evaluación de citotoxicidad de las películas de celulosa, se realizaron cultivos celulares empleando fibroblastos de ratón NIH3T3. Las células NIH3T3 fueron cultivadas a 37°C en una atmósfera de 5% de CO₂. Las células fueron lavadas con buffer de fosfato salino (PBS) y tratadas con tripsina y después dispersas en un cultivo celular y sembradas sobre la superficie de las películas de celulosa.

III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La Tabla 1 muestra los resultados obtenidos de la caracterización de las películas de celulosa preparadas con los diferentes tipos de gabazo. Como puede observarse, las muestras mostraron más de un 20% de elongación. Asimismo, puede observarse una gran capacidad para absorber agua y mantener un ambiente húmedo. El ángulo de contacto confirma lo anterior, mostrando una superficie principalmente hidrofílica. Esta propiedad juega un papel importante en la absorción de proteínas, las cuales son necesarias y permiten la adhesión celular y su posterior proliferación.

Tabla 1, muestra los resultados de la caracterización de las propiedades de las películas de celulosa obtenidas.

Gabazo	Elongación (mm)	Grado de Hinchamiento	Angulo de contacto	Fuerza de tensión (N/mm ²)
Agave	12.32	22.41	51	50
Bamboo	12.95	21.03	50	53
Caña de azúcar	11.56	22.09	51	49

La Figura 3 muestra las imágenes obtenidas con un microscopio de contraste de fase, en la cual se puede observar la morfología de las células después de 4 horas de cultivo de, (a) caja comercial de poliestireno usado como control, (b) agave, (c) bamboo y (d) caña de azúcar. Como puede apreciarse, existe una marcada diferencia entre la morfología de la célula en el control, en comparación a las mostradas sobre las películas de celulosa. La morfología de los fibroblastos se caracteriza por ser alargada, por lo que se busca que esta forma esté presente en las células adheridas al sustrato. Como puede observarse en la Figura 3, los fibroblastos adheridos a la superficie de las películas de celulosa



muestran una forma un tanto alargada aun en las primeras 4 horas de cultivo, en comparación con la forma redonda de la célula adherida la caja de poliestireno usada como control.

IV. CONCLUSIÓN

Los hidrogeles de celulosa preparados a partir de gabazo de agave, bambú y caña de azúcar, mostraron una mayor citocompatibilidad que las cajas comerciales de polietileno, empleadas típicamente en ensayos de cultivo celular. Pudo observarse una morfología más definida en las células adheridas en los hidrogeles obtenidos con celulosa de gabazos que en las adheridas a las cajas de polietileno. Las propiedades de superficie y mecánicas de los hidrogeles de celulosa, así como los resultados obtenidos en los cultivos celulares, sugieren que podrían ser empleados para realizar estudios en el área de regeneración de tejidos.

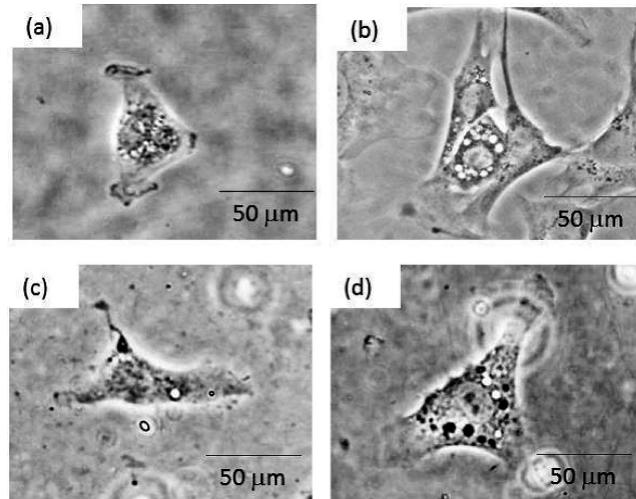


Figura 3. Imágenes de contraste de fase de células adheridas a la superficie de (a) plato comercial de polietileno, (b) agave, (c) bambú y (d) caña de azúcar. El tiempo de cultivo fue de 4 h. en la imagen se muestra solo una célula para evaluación de su morfología.



REFERENCIAS

1. Stanton M. M, Parrillo A, Thomas G. M, McGimpsey W. G, Wen Q, Bellin R M, Lambert C. R. (2015) Fibroblast extracellular matrix and adhesion on microtextured polydimethylsiloxane scaffolds. *Journal of Biomedical Materials Research B: Applied Biomaterials*. 103, 861.
2. Couchman, J. R, Hook M, Rees D. A. (1983). Timpl R. Adhesion, grow, and matrix production by fibroblast on laminin substrates. *Journal of Cell Biology*. 96, 177.
3. Slaughter B.V, Khurshid, S.S, Fisher, O, Z, Khademhosseine, A, & Peppas, N.A. (2009). Hydrogels in regenerative medicine. *Advanced Materials*, 21, 3307.
4. Langer, R. (1995). Biomaterials and biomedical engineering. *Chemical Engineering Science*, 50, 4109.
5. Uchiyama, T., Watanabe, J., & Ishihara, K. J. (2002). Biocompatible polymer alloy membrane for implantable artificial pancreas. *Membrane Science*, 208, 39.
6. Xu, F., Wang, Y., Jiang, X., Tan, H., Li, H., & Wang, K. J. (2012). Effects of different biomaterials: Comparing the bladder smooth muscle cells on waterborne polyurethane poly-lactic-co-glycolic acid membranes. *Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, 28, 10.
7. Nair, L. S., & Laurenoin, C. T. (2007). Biodegradable polymers as biomaterials. *Progress in Polymer Science*, 32, 762.
8. Sionkowska, A. (2011). Current research on the blends of natural and synthetic polymers as new biomaterials: Review. *Progress in Polymer Science*, 36, 1254.
9. Silva, M. R., & Castro, M. C. R. (2002). New dressings, including tissue engineered living skin. *Clinics in Dermatology*, 20, 715.
10. Nho, Y. C., & Kwon, O. H. (2003). Blood compatibility of AAc, HEMA, and PEGMA-grafted cellulose films. *Radiation Physics and Chemistry*, 66, 299.
11. Henich, N. A. & Kotopodis, K. P. (2002). Clinical characterization of a new polymeric membrane for use in renal replacement therapy. *Biomaterials*, 23, 3853.
12. Barbosa, M. A., Granja, P. L., Barrias, C. C., & Amaral, I. F. (2005). Polysaccharides as scaffolds for bone regeneration. *ITBM-RBM*, 26, 212.
13. Castillo-Briceno, P., Bihan, D., Nilges, M., Hamaia, S., Meseguer, J., Garcia-Ayala, A., Farndale, R. W., & Mulero, V. (2011). A role for specific collagen motifs during wound healing and inflammatory response of fibroblasts in the teleost fish gilthead seabream. *Molecular Immunology*, 48, 826.
14. Jayakumar, R., Prabakaran, M., Sudheesh Kumar, P. T., Nair, S. V., & Tamara, H. (2011). Biomaterials base on chitin and chitosan in wound dressing applications. *Biotechnology Advances*, 29, 322.
15. Liu, X., Ma, L., Mao, Z., & Gao, C. (2011). Chitosan-Based biomaterials for tissue repair and regeneration. *Advanced Polymer Science*, 244, 81.
16. Grinnell, F., & Bennette, M. H. J. (1981). Fibroblast adhesion on collagen substrata in the presence and absence of plasma fibronectin. *Journal of Cell Science*, 48, 19.
17. Lamprecht, F. F., Groth, T., Albrecht, T., Paul, D., & Gross, U. (2000). Development of membranes for the cultivation of kidney epithelial cells. *Biomaterial*, 21, 183.



ORIGINAL

Asociación de pacientes diabéticos-obesos con el desarrollo de periodontitis en pacientes de la ciudad de Durango

Association of diabetic-obese patients with the development of periodontitis in patients of Durango City

PERALTA-ÁLVAREZ, D.¹
CARREÓN-BURCIAGA, R. G.²
DONOHUÉ-CORNEJO, A.³
TOVAR-CARRILLO, K. L.⁴
*ESPINOSA-CRISTÓBAL, L. F.⁵

Resumen

El presente estudio transversal comparativo determinó la asociación de las enfermedades orales y sistémicas más frecuentes, como sobrepeso, obesidad e hipertensión, en pacientes con y sin diabetes mellitus que asistieron al Hospital General de Zona No. 1 en el Área de Odontología en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) en la ciudad de Durango (julio 2012 y marzo 2013). Los grupos de estudio fueron distribuidos acorde al tipo y a la presencia de diabetes mellitus. El índice de masa corporal y la concentración de glucosa en sangre fueron evaluados en todos los sujetos. Diversas pruebas estadísticas fueron aplicadas para determinar las diferencias y/o asociaciones entre grupos. Este estudio demostró la asociación entre la diabetes mellitus tipo 2-obesidad con el desarrollo de periodontitis.

Palabras clave: Diabetes mellitus tipo 2, Periodontitis, Obesidad, Durango.

Abstract

This cross-sectional study determined the association of the most frequent oral and systemic diseases (overweight, obesity and arterial hypertension) in patients with and without diabetes mellitus in patients of Dentistry Department of Mexican Institute of Social Service in the Durango city (July 2012 to March 2013). The study groups were distributed according to the type and presence of diabetes mellitus. Body-mass index and concentration of glucose in blood were evaluated in all subjects. Several statistics tests were applied to determine significant differences and/or associations among groups. This study demonstrated the association between type-2 diabetes mellitus-obesity with the development of periodontitis.

Keywords: type-2 diabetes mellitus, Periodontitis, Obesity, Durango.

-
- ¹ Cirujano Dentista. Estudiante de la Maestría en Ciencias Estomatológicas de la Facultad de Odontología de la Universidad Juárez del Estado de Durango.
² Maestro en Ciencias y Profesor Investigador de la Maestría en Ciencias Estomatológicas de la Facultad de Odontología de la Universidad Juárez del Estado de Durango.
³ Doctor en Ciencias de la Salud y Docente Investigador del Departamento de Estomatología, Instituto de Ciencias Biomédicas de la UACJ.
⁴ Doctor en Ciencias y Docente Investigador del Departamento de Estomatología, Instituto de Ciencias Biomédicas de la UACJ.
⁵ Doctor en Ciencias y Docente Investigador del Departamento de Estomatología, Instituto de Ciencias Biomédicas de la UACJ.



INTRODUCCION

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad sistémica crónica que se caracteriza por el aumento de los niveles de glucosa en sangre debido a una anomalía del páncreas para no producir suficiente insulina o cuando el organismo la utiliza de manera ineficaz (Murray, 1985; American Diabetes Association, 2014). La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha revelado que en el mundo hay 347 millones de personas con DM principalmente en países subdesarrollados en un 80% (WHO, 2012). En el 2012 hubo alrededor de 19 millones de pacientes diabéticos en América Latina y se pronostica un aumento del 250% de estos valores en los próximos 20 años (Villegas Perrasse, 2006). La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) del 2012, reveló que en la República Mexicana habían 6.6-10 millones de personas que padecen DM mostrando un incremento en la prevalencia de esta enfermedad en los últimos años, posicionando al estado de Durango en el sexto lugar con más personas con diabetes en el país, con una prevalencia del 10.2% en esta población (Instituto Nacional de Salud Pública, 2012).

Respecto a la clasificación de la DM, la Asociación Americana de Diabetes consideró los procesos fisiopatológicos particulares para cada tipo de DM (Genuth, 2003). En este sentido, la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) es considerada el tipo de DM más frecuente (90-95%) asociada con síndromes metabólicos caracterizada por la disminución de la concentración de la insulina o resistencia a la acción de esta; en contraste con la diabetes mellitus tipo 1 (DMT1) caracterizada por presentarse en niños y jóvenes debido a una destrucción inmune de las células β pancreáticas, responsables de la producción de la insulina (Miranda Galvis Marisol, 2012).

Diversos tipos de complicaciones que comprometen el buen funcionamiento de órganos y sistemas, especialmente a nivel cardiovascular, ocular, neurológico, renal y en la cavidad bucal (caries y enfermedad periodontal principalmente), son producidos por niveles elevados de glucosa en sangre (Young, 2008), considerando a la DM uno de los principales retos en salud pública del siglo XXI (Iacopino, 2001; Pradeepa, 2002).

Dentro de las complicaciones de cavidad bucal, la DM ha mostrado una relación importante con la presencia de diversas enfermedades orales debido a factores como el control metabólico, la duración de la enfermedad, el control de la placa dentobacteriana, la presencia de infección, la edad y las variables demográficas subyacentes (Miranda Galvis Marisol,

2012), aunque otras enfermedades orales de alta prevalencia pueden ser encontradas (Murray, 1985).

Aunque la enfermedad periodontal (gingivitis y periodontitis), proceso inflamatorio de origen bacteriano que ocasiona daños a los tejidos de soporte del diente, aun es considerada como la manifestación más prevalente en pacientes con DM (Kiran, 2005), escasa información científica sobre DM y sus repercusiones a nivel sistémico y oral en pacientes del Estado de Durango ha sido reportada y ninguna asociación de riesgo ha sido evaluada para determinar la magnitud de impacto que la DM puede tener a nivel sistémico y oral de pacientes con esta enfermedad. El objetivo de este estudio fue medir la asociación de riesgo de las alteraciones sistémicas y orales más prevalentes en sujetos con y sin diabetes mellitus.

MATERIALES Y METODOS

Se realizó un estudio transversal comparativo en sujetos que asistieron voluntariamente al Hospital General de Zona No. 1 en el Área de Odontología en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) en la ciudad de Durango, Durango, entre julio del 2012 y marzo del 2013. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Odontología y la Maestría en Ciencias Estomatológicas, ambas de la Universidad Juárez del Estado de Durango, así como del grupo de investigación del Departamento de Estomatología de la Universidad Autónoma de Ciudad Juárez. Los participantes que se integraron en el grupo de diabetes mellitus fueron previamente diagnosticados por un experto en endocrinología en base a los criterios de la Asociación de Diabetes Americana (American Diabetes Association, 2014) en donde se evaluaron pruebas de glucosa en plasma en ayunas (GPA) diagnosticándose con diabetes cuando los valores de la glucosa estuvieran por encima de los 126 mg/dL. Todos los pacientes fueron seleccionados mediante un muestro no probabilístico consecutivo, en donde se incluyeron pacientes con edad de 30 a 70 años, con un índice de masa corporal (IMC) de 21 a 37 Kg/m². Se incluyeron en el estudio un total de 112 participantes. Los grupos de estudio fueron generados de acuerdo a la presencia y el tipo de diabetes: grupo 1 con 26 pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1); grupo 2 con 43 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2); y grupo 3 con 43 pacientes sin diabetes mellitus (control). Los criterios de exclusión fueron embarazo, patologías genéticas evidentes, tratamiento periodontal, tratamiento para epilepsia o trasplante renal. Todos los pacientes parti-



ciparon de forma voluntaria aceptando firmar una hoja de consentimiento informado.

Una detallada historia medico-odontológica fue aplicada de forma ciega (incluyendo el diagnóstico de diabetes) evaluando diversas variables. La presencia de caries fue evaluada según criterios de la OMS (WHO, oral health methods, 1997); la gingivitis y la periodontitis fueron evaluadas según los criterios del índice periodontal comunitario (IPC) (Ainamo, 1982; Community periodontal index, 1982; Naheeda, 2015) a través de una sonda periodontal graduada en milímetros (Hu/Friedy, Chicago, EU). El sobrepeso, obesidad e hipertensión arterial fueron evaluados mediante el índice de masa corporal (Kg/m^2) definiendo sobrepeso cuando $\text{IMC}=25 \geq$ y $<30 \text{ Kg}/\text{m}^2$ y obesidad cuando $\text{IMC} \geq 30$, y milímetros de mercurio (mm/Hg) respectivamente considerando hipertensión cuando los valores fueron mayores a 140/90 mm/Hg, según criterios que señala la OMS (WHO, 2012). Otras enfermedades como pulpitis reversible e irreversible, absceso periapical y periodontal, así como diversas lesiones en mucosa bucal fueron evaluadas y diagnosticadas por un cirujano maxilofacial y un odontólogo general con estudios diagnósticos específicos en cada caso. Finalmente todas las variables antes mencionadas fueron reportadas como presentes o ausentes y evaluadas por expertos en cada área.

Exámenes de laboratorio

La determinación de la glucosa fue mediante ensayos de laboratorio químico-clínicos (Trinder, 1969; Friedman and Young, 1997), donde el paciente asistió en ayunas por la mañana. La prueba fue realizada por métodos enzimático/colorimétricos (glucosa/oxidasa) en el laboratorio de análisis clínicos del Hospital General de Zona No 1 del IMSS en Durango, utilizando un autoanalizador de VITROS 950 (Ortho-Clinical Diagnostics, México) de acuerdo a las recomendaciones del proveedor.

Análisis estadístico

Se realizaron análisis univariados para determinar medidas de tendencia central y de dispersión en el caso de variables cuantitativas así como pruebas de normalidad (Shapiro-Wilks) y porcentajes para variables categóricas. Para el análisis bivariado se utilizaron pruebas de chi-cuadrada (variables dicotómicas), y U de Mann Whitney

(variables cuantitativas no paramétricas). Para establecer la relación entre la presencia de periodontitis en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y participantes sin la enfermedad (grupos ajustados respecto a la edad, sexo e índice de masa corporal) se utilizó el cálculo de la razón de momios (RM). Los programas SPSS y StatView fueron usados para los análisis estadísticos, considerando una significancia estadística cuando $p < 0.05$.

RESULTADOS

Se examinaron un total de 112 sujetos, los cuales reunieron las características de los criterios de selección, de los cuales 78 (69.6%) fueron mujeres y 34 (30.4%) fueron hombres, obteniendo con una media general de 44.5 ± 16.3 años. La distribución general de enfermedades orales es mostrada en el Cuadro 1. Los grupos de estudio, como se comentó en materiales y métodos, fueron constituidos por 26 participantes en el grupo de DM1 (hombres 30.8% y mujeres 69.2%), 43 participantes en el grupo de DM2 (hombres 34.9% y mujeres 65.1%) y 43 participantes en el grupo control (hombres 25.6% y mujeres 74.4%) revelando porcentajes más altos en el sexo femenino en comparación con el masculino en cada grupo de estudio.

La distribución de enfermedades orales en los grupos de casos y de controles (cuadro 1) mostró que la caries dental y la enfermedad periodontal fueron las dos alteraciones orales más frecuentes, aunque la baja presencia de otras enfermedades orales también fueron encontradas. La caries dental presentó una distribución más baja en el grupo control con 81.3% comparada con porcentajes relativamente más altos en los grupos de casos de diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2 con 96.1% y 88.4% respectivamente. La enfermedad periodontal fue presentada de forma elevada y muy similar en los grupos de personas con diabetes 1 y 2 (96.1% y 95.3% respectivamente) comparado con el grupo control (60.4%), sin embargo la gingivitis mostró frecuencias más elevadas en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (69.2%) que en el grupo de pacientes con diabetes tipo 2 (30.2%), mostrando una diferencia estadísticamente significativa al comparar ambos grupos ($p < 0.05$); sin embargo, las personas con diabetes mellitus tipo 1 (69.2%) presentaron frecuencias más elevadas cuando fueron comparados con los sujetos controles (48.8%) mostrando una diferencia entre los grupos (cuadro 2).



Cuadro 1. Distribución de sexo, edad y enfermedades orales de pacientes con diabetes mellitus.

	Diabeticos		No Diabeticos
	DM1(%) n(%)=26 sujetos	DM2(%) n(%)=43 sujetos	Controles(%) n(%)=43 sujetos
Masculinos	8(30.8)	15(34.9)	11(25.6)
Femeninos	18(69.2)	28(65.1)	32(74.4)
Edad (años)*	44.4±13.3	55.5±11.1	40.9±13.7
Caries dental	25(96.1)	38(88.4)	35(81.3)
Enf. periodontal	25(96.1)	41(95.3)	26(60.4)
Gingivitis	18(69.2)	13(30.2)	21(48.8)
Periodontitis	7(26.9)	28(65.1)	17(39.5)
Pulpitis reversible	5(19.2)	8(18.6)	3(7.0)
Pulpitis irreversible	3(11.5)	8(18.6)	4(9.3)
Absceso periodontal	9(34.6)	4(9.3)	6(14.0)
Absceso periapical	5(19.2)	9(20.9)	7(16.3)
Lengua fisurada	2(7.7)	2(4.7)	2(4.7)
Melanosis	2(7.7)	1(2.3)	1(2.3)
Mucocele	0(0)	0(0)	1(2.3)
Fibroma	0(0)	0(0)	0(0)

DM1= diabetes mellitus tipo 1; DM2= diabetes mellitus tipo 2; la edad se reporta como promedio y desviación estándar.

Cuadro 2. Presencia de enfermedades orales más prevalentes en los grupos de estudio.

Grupo	Caries(%)	Gingivitis(%)	Periodontitis(%)
DM1	25(96.1)	18(69.2) ^{a, b}	7(26.9) ^a
DM2	38(88.3)	13(30.2) ^a	28(65.1) ^{a, b}
Control	35(81.3)	21(48.8) ^b	17(39.5) ^b

DM1=26 pacientes; DM2=43 pacientes; Control=43 pacientes.

Para cada columna, letras similares indican diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$)



Al comparar la frecuencia de periodontitis por grupo de participantes con diabetes tipo 2 y tipo 1, ésta fue estadísticamente más frecuente mayor en los participantes con diabetes mellitus tipo 2 que en pacientes con diabetes tipo 1 y participantes sin diabetes: (65.1% Vs 26.9% y 39.5%, respectivamente. ($p < 0.05$) (cuadro 2).

El cuadro 3 muestra los valores sistémicos obtenidos presentes en los casos de sujetos con diabetes mellitus tipo 1, tipo 2 y controles. Las concentraciones de glucosa mostraron medianas más altas en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 (169 mg/mL) y diabetes mellitus tipo 1 (117 mg/dL) mas que en los sujetos controles (91 mg/dL). Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas al comparar cada grupo de casos de diabetes mellitus (tipo 1 y 2) con el grupo control, así como también fue obtenida una diferencia significativa al comparar ambos grupos de casos. El índice de masa corporal fue mayor significativamente en los pacientes con DM2 ($29.3 \pm 3.4 \text{ kg/m}^2$) comparado con los gru-

pos DM1 ($27.3 \pm 3.4 \text{ kg/m}^2$) y control ($27.7 \pm 3.4 \text{ kg/m}^2$). Por otro lado, la obesidad fue significativamente más frecuente en los pacientes con DM2 (41.9%) que en los grupos DM1 (23.1%) y control (14.0%), y el sobrepeso fue mas común en el grupo DM1 (57.7%) y control (41.9%) comparado con el grupo de DM2 (22.0%), aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. La hipertensión arterial también fue significativamente más frecuente en el grupo de DM2 (58.1%) en comparación con los sujetos con DM1 y controles (23.1% y 18.6%, respectivamente). Lo anterior sugiere que la presencia de diabetes mellitus tipo 2 puede influir considerablemente en el pobre control sistémico de la glucosa en sangre, un descontrol en el índice de masa corporal desarrollando principalmente obesidad, y un deficiente control de la presión arterial que podría desencadenar en problemas cardiovasculares mas serios.

Cuadro 3. Distribución de los valores de glucosa, IMC e hipertensión arterial de pacientes con diabetes mellitus.

	DIABETICOS		NO DIABETICOS
	DM1(%) n(%)=26 sujetos	DM2(%) n(%)=43 sujetos	Controles(%) n(%)=43 sujetos
Glucosa (mg/dL)†	117 ^{a, c}	169 ^{b, c}	91 ^{a, b}
IMC (kg/m ²)*	27.3±3.4 ^a	29.3±3.4 ^{a, b}	27.7±3.4 ^b
Sobrepeso	15(57.7)	22(22.0)	18(41.9)
Obesidad	6(23.1)	18(41.9) ^a	6(14.0) ^a
Hipertensión arterial	6(23.1) ^a	25(58.1) ^{a, b}	8(18.6) ^b

IMC=Índice de masa corporal; DM1= diabetes mellitus tipo 1; DM2= diabetes mellitus tipo 2; †La glucosa es reportada como mediana; la edad y el IMC se presentan como promedio y desviación estándar. Para cada fila, letras similares indican diferencias estadísticas entre los grupos ($p < 0.05$).



En el cuadro 4 se muestran las asociaciones de riesgo entre las frecuencias de caries, gingivitis y periodontitis en casos de sujetos con diabetes mellitus tipo 2 y tipo 1. Este análisis encontró que los sujetos con diabetes mellitus tipo 2 mostraron frecuencias de caries dental y gingivitis muy similares a los sujetos con diabetes mellitus tipo 1 ($p>0.05$) teniendo la misma posibilidad ambos grupos de contraer estas dos enfermedades orales. Aunque la diabetes mellitus tipo 1 mostró frecuencias más altas de gingivitis comparado con sujetos con diabetes mellitus tipo 2 y controles, ninguna asociación de riesgo fue encontrada significativamente relacionada con la presencia de gingivitis ($p>0.05$). Sin embargo, se encontró que los sujetos con diabetes mellitus tipo 2 tienen mayor probabilidad de presentar periodontitis ($RM=2.85$; $p<0.05$) comparado con los sujetos con diabetes mellitus tipo 1. Después de haber identificado que la

periodontitis es la enfermedad oral que más se presenta en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, otras asociaciones de riesgo fueron evaluadas de acuerdo a la presencia de periodontitis en pacientes con diabetes tipo 1 y 2 cuando alteraciones como obesidad e hipertensión arterial también estaban presentes (cuadro 5). Los resultados identificaron que la frecuencia de periodontitis en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con obesidad mostraron mayor riesgo de desarrollar periodontitis ($RM=7.42$; $p<0.05$) comparado con los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 considerados también como obesos, considerando que la presencia de obesidad puede jugar un papel importante como un factor para el desarrollo de la periodontitis aun cuando la hipertensión arterial este presente conjuntamente o de forma aislada.

Cuadro 4. Asociaciones de riesgo para caries dental, gingivitis y periodontitis en sujetos con diabetes mellitus.

Variables	DM1 n=26 pacientes			DM2 n=43 pacientes		
	RM	IC 95%	p	RM	IC 95%	p
Caries	5.95	0.643-55.02	0.085	1.73	0.519-5.814	0.547
Gingivitis	1.92	0.619-5.99	0.258	0.45	0.188-1.099	0.123
Periodontitis	0.42	0.134-1.371	0.153	2.85	1.189-6.854	0.018*

RM=Razón de momios ajustada para las variables; IC=índice de confianza 95%; *Diferencia estadística significativa ($p<0.05$).

Cuadro 5. Asociación de riesgo sobre la prevalencia de periodontitis en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y 2.

Variables	RM	IC 95%	p
DM1+OB	1*		
DM2+OB	7.42	1.93-28.46	0.003†
DM1+HA	1*		
DM2+HA	3.17	0.91-11.03	0.069
DM1+OB+HA	1*		
DM2+OB+HA	0.26	0.04-1.65	0.153

DM2=Diabetes mellitus tipo 2; OB=Obesidad; HA=Hipertensión arterial; RM=Razón de momios ajustada para variables; IC=Índice de confianza 95%. *Categoría de referencia. †Diferencias estadísticamente significativa ($p<0.05$).



DISCUSIÓN

El presente estudio demostró una asociación significativa entre la presencia de periodontitis en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (RM=2.85; $p<0.05$) y una asociación de riesgo adicional al presentar la misma enfermedad periodontal cuando presentaban DM2 y obesidad (RM=7.42; $p<0.05$), así como también se encontró una diferencia estadísticamente significativa en los niveles de glucosa en sangre en ambos grupos de diabetes ($p<0.05$), existiendo la mayor diferencia en dichos valores en el grupo de pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Este estudio encontró a la diabetes mellitus tipo 2 junto con la obesidad e hiperglucemia como un factor desencadenante para el desarrollo de enfermedad periodontal, especialmente para desarrollar periodontitis. Lo anterior podría ser cuestionado debido al pobre control metabólico en términos de valores altos de glucosa en sangre (169 mg/dL) y frecuencias elevadas de obesidad (41.9%) en este grupo de estudio, donde la diabetes mellitus tipo 2 junto con estas alteraciones podrían ser factores que influenciarían el desarrollo de enfermedades periodontales. La relación de diabetes mellitus y enfermedades orales, principalmente la periodontitis, con la diabetes mellitus tipo 2 ha suscitado una serie de investigaciones clínicas donde diversos estudios epidemiológicos han aportado gran información sobre este tipo de problema en salud pública. En las últimas décadas diversos estudios han establecido diversa información para el entendimiento de la relación de la diabetes mellitus y la enfermedad periodontal, sin embargo existen diversas incógnitas entre los resultados que se han mostrado debido a diversos factores que pueden estar relacionados entre sí. Un estudio en el 2008 (Patiño-Marín, 2008) comparó pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2 con pacientes controles (35 sujetos por grupo), en el cual diferencias estadísticamente significativas fueron encontradas principalmente en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y pacientes controles respecto a enfermedad periodontal, revelando un promedio de glucosa en sangre de 178 ± 43.1 mg/dL en dichos pacientes diabéticos. Por otra parte, nuestro estudio encontró diferencias estadísticamente significativas en enfermedades periodontales (gingivitis y periodontitis) y valores de glucosa en sangre al comparar pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con los pacientes controles ($p<0.05$); sin embargo, también se encontró la presencia de periodontitis en 65.1% de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y en un 39.5% de pacientes controles, identificando a la diabetes mellitus tipo 2 como factor significativo para el desarrollo de perio-

odontitis (RM 2.85, IC 95% 1.189-6.854, $p=0.018$). Por otra parte, un estudio de casos y controles desarrollado en el 2012 evaluaron 300 pacientes diabéticos y 300 pacientes no diabéticos y encontraron una prevalencia más alta de enfermedad periodontal con un 92.6% en pacientes diabéticos en comparación con los pacientes no diabéticos con un 83% (Bharateesh, 2012). Los diferentes tipos de poblaciones estudiadas en los estudios mencionados podrían diferir en algunos aspectos como la posición geográfica, tipo de cultura y quizá también a diversos hábitos personales específicos; sin embargo, los valores no difieren en gran medida de los obtenidos por este estudio en relación con enfermedad periodontal y concentración de glucosa en sangre en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. De acuerdo a los resultados de este estudio, la diabetes mellitus tipo 2, de forma independiente o presente con otras alteraciones como obesidad, podría influir directamente en el desarrollo de enfermedad periodontal, principalmente en la periodontitis; sin embargo, los valores hiperglucémicos y un alto índice de masa corporal en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 sugieren la probable existencia de un pobre control metabólico en relación a la concentración de glucosa en sangre y a posibles alteraciones metabólicas nutricionales respectivamente.

Existen diversos enfoques que hipotetizan la relación de la diabetes mellitus tipo 2 y la enfermedad periodontal. Los resultados encontrados en este estudio podrían referir una relación llevada a cabo de manera bidireccional entre la diabetes mellitus tipo 2 y la enfermedad periodontal, la cual es apoyada por diversas investigaciones previamente reportadas (Kim, 2006; Mealey 2008; Kiran, 2005; Grossi, 1997). Consecuentemente, la diabetes mellitus tipo 2 podría generar el desarrollo de la enfermedad periodontal y en ese mismo periodo podría generarse un deficiente control metabólico elevando los niveles de glucosa en sangre a través de diversos procesos fisicoquímicos descritos previamente (Mealey, 2003, 2006; Grossi, 1998; Miranda Galvis, 2012), y además otros factores metabólicos y nutricionales agregados a este tipo de diabetes pueden favorecer aun más el desarrollo de la periodontitis.

Por otro lado, un estudio en el 2006 evaluaron 363 pacientes con registros de glucemia, tensión arterial e índice de masa corporal, encontrando un porcentaje elevado de este tipo de pacientes en el 74% de mujeres, identificando una concentración de glucosa en pacientes diabéticos de 184 ± 74.9 mg/dL; en los hipertensos la presión arterial fue



de 132/83 mm Hg; en el grupo con sobrepeso-obesidad el índice de masa corporal fue 34 ± 5.33 ; y el índice de dientes cariados, perdidos obturados y el índice de funcionalidad fueron inadecuados en todos los pacientes (Salcedo-Rocha, 2006). Los resultados obtenidos en este estudio también evaluaron la presencia de enfermedades sistémicas (hipertensión arterial, sobrepeso y obesidad) en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2, en el cual el sobrepeso fue identificado en mas pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (57.7%) a comparación con los pacientes tipo 2 (22.0%) y pacientes controles (41.9%); por el contrario, la obesidad fue encontrada en mayor porcentaje en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (41.9%) que en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (23.1%) y pacientes controles (14.0%); sin embargo, el grupo que presentó mayor hipertensión arterial también fueron los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (58.1%) que los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (23.1%) y pacientes controles (18.6%). En contraste, diversas enfermedades orales (caries dental, pulpitis reversible e irreversible, abscesos periodontal y periapical, lengua fisurada, melanosos, mucoccele, fibroma, etc.) fueron evaluadas en estos tipos de pacientes encontrando porcentajes muy semejantes cuando fueron comparados con los grupos controles; sin embargo aquellas enfermedades relacionadas a enfermedades periodontales siempre mostraron porcentajes mas altos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

En los últimos años se han realizado investigaciones en adultos mayores en torno al riesgo y relación de padecimientos sistémicos con la cavidad oral (Patiño Marin, 2008; Bajaj, 2012); obteniendo relaciones significativas en personas con hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2 (Salcedo-Rocha, 2006). Como es conocido, ambas patologías son multicausales y comparten factores etiológicos que posteriormente se convierten en factores de riesgo para diversas complicaciones. El sobrepeso/obesidad es un factor de este tipo en ambas patologías; por si mismo asociado a diabetes mellitus tipo 2 o hipertensión arterial, también se relaciona con la frecuencia, severidad y complicaciones de la enfermedad periodontal (Salcedo-Rocha, 2006) donde un factor común es la reacción inflamatoria incrementada (Saremi, 2005).

La etiología multicausal para el desarrollo de enfermedad periodontal, incluye diversos factores de riesgo como hemoglobina glucosilada, duración de la diabetes, concentración de glucosa en sangre, hábitos personales, hábitos de higiene oral, etcétera, los cuales deben ser cui-

dadosamente analizados y evaluados para el mejor entendimiento de esta enfermedad relacionada con la diabetes mellitus tipo 2. Aunque el estado de Durango representa uno de los porcentajes mas altos de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en la Republica Mexicana, no existe suficiente información relacionada a estas dos enfermedades, por lo que investigaciones prospectivas futuras deberán ser llevadas a cabo en donde se involucren diversos estadios de la enfermedad periodontal así como diferentes características en cuanto a pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y sus relaciones con sobrepeso, obesidad e hipertensión arterial. Las preguntas más interesantes, que aun no son respondidas con claridad, son en base a que si el tratamiento de enfermedad periodontal, en cual consiste básicamente en la eliminación de los microorganismos patógenos, podría tener un efecto positivo en el control glucémico (Kiran, 2005); sin embargo diversos estudios son necesarios para aclarar dicha relación.

CONCLUSIÓN

Este estudio encontró una asociación significativa de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 obesos como un factor sinérgico que puede aumentar el riesgo de desarrollar periodontitis. Aunque la diabetes mellitus tipo 2 está relacionada con la enfermedad periodontal y con otras enfermedades sistémicas en la literatura científica; es probable que exista una relación bidireccional en donde la misma enfermedad periodontal podría repercutir en el pobre control glucémico de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, sin embargo tratamientos médicos y periodontales convencionales en este tipo de pacientes deberán ser implementados en otros diseños de estudio.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen el apoyo del Hospital General de Zona No. 1 del Departamento de Odontología del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) de la ciudad de Durango, Durango, al Departamento de Servicio Social de la Facultad de Odontología de la Universidad Juárez del Estado de Durango, al Programa de Mejoramiento al Profesorado y al Departamento de Estomatología de la Universidad Autónoma de Ciudad Juárez para la realización de este trabajo.

REFERENCIAS

1. Ainamo, J., Barmes, D., Beagrie, G., Cutress, T., Martin, J., Sardo-Infirri, J. (1982). "Development of the World Health Organization (WHO) community periodontal index of treatment needs (CPITN)". *Int. Dent. J.*, 32(3), 281-291.
2. American Diabetes Association. (2014). Disponible en: www.diabetes.org/es/. Último acceso: 02 de septiembre del 2015.
3. Bajaj, S., Prasad, S., Gupta, A., Singh, V. B. (2012). "Oral manifestations in type-2 diabetes and related complications". *Indian J. Endocrinol. Metab.*, 16(5), 777-779.
4. Bharateesh, J., Ahmed, M., Kokila, G. (2012). "Diabetes and Oral Health: A Case-control Study". *Int. J. Prev. Med.*, 3(11), 806-809.
5. Community Periodontal Index (1982). Disponible en: www.estsocial.sld.cu. Último acceso: 02 de septiembre del 2015.
6. Friedman and Young. (1997). "Effects of disease on clinical laboratory tests", 3th ed. AACCC Press.
7. Genuth, S., Alberti, K. G., Bennett, P., Buse, J., Defronzo, R., Kahn, R., Kitzmiller, J., Knowler, W. C., Lebovitz, H., Lernmark, A., Nathan, D., Palmer, J., Rizza, R., Saudek, C., Shaw, J., Steffes, M., Stern, M., Tuomilehto, J., Zimmet, P. (2003). "Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus". *Diabetes Care.*, 26(11), 3160-3167.
8. Grossi, S. G., Skrepcinski, F. B., DeCaro, T., Robertson, D. C., Ho, A. W., Dunford, R.G., Genco, R. J. (1997). "Treatment of periodontal disease in diabetics reduces glycosylated hemoglobin". *J. Periodontol.*, 68(8), 713-719.
9. Grossi, S.G., Genco, R.J. (1998). "Periodontal disease and diabetes mellitus: a two-way relationship". *Ann. Periodontol.*, 3(1), 51-61.
10. Iacopino, A. M. (2001). "Periodontitis and diabetes interrelationships: role of inflammation". *Ann. Periodontol.*, 6(1), 125-137.
11. Instituto nacional de salud pública. Encuesta nacional de salud y nutrición 2012. Resultados nacionales. Secretaría de salud. 2012; 1:127-80.
12. Kim, J., Amar, S. (2006). "Periodontal disease and systemic conditions: a bidirectional relationship". *Odontology.*, 94(1), 10-21.
13. Kiran, M., Arpak, N., Unsal, E., Erdoğan, M. F. (2005). "The effect of improved periodontal health on metabolic control in type 2 diabetes mellitus". *J. Clin. Periodontol.*, 32(3), 266-272.
14. Kiran, M., Arpak, N., Unsal, E., Erdoğan, M. F. (2005). "The effect of improved periodontal health on metabolic control in type 2 diabetes mellitus". *J. Clin. Periodontol.*, 32(3), 266-272.
15. Mealey, B. L. (2008). "Periodontal disease and diabetes. A two-way street". *J. Am. Dent. Assoc.*, 137 Suppl:26S-31S. Review. Erratum in: *J. Am. Dent. Assoc.* 2008;139(3), 252.
16. Mealey, B.L., Rethman, M.P. (2003). "Periodontal disease and diabetes mellitus. Bidirectional relationship". *Dent. Today.*, 22(4), 107-113.
17. Miranda Galvis, M., Montoya Zuluaga, Y. P., Saldarriaga Saldarriaga, A. (2012). "Diabetes y enfermedad periodontal: hacia un modelo clínico bidireccional". *Rev. Nal. Odo. UCC.*, 8(14), 76-85.
18. Murrá, V. A. (1985). "Diabetes mellitus and associated oral manifestations: a review". *J. Oral Pathol.*, 14(4), 271-281.
19. Naheeda, Asif, S. M., Padma, M., Paul, A. (2015). "Assesment of periodontal status of Konda Reedy Tribe in Bhadrachalam, Khammam District". *J. Clin. Diagn. Res.*, 9(6), ZC23-25.
20. Patiño Marín, N., Loyola Rodríguez, J. P., Medina Solís, C.E., Pontigo Loyola, A.P., Reyes Macías, J.F., Ortega Rosado, J.C., Aradillas García, C. (2008). "Caries, periodontal disease and tooth loss in patients with diabetes mellitus types 1 and 2". *Acta Odontol. Latinoam.*, 21(2), 127-133.
21. Pradeepa, R., Mohan, V. (2002). "The changing scenario of the diabetes epidemic: implications for India". *Indian J. Med. Res.*, 116, 121-132.
22. Salcedo-Rocha, A.L., Sánchez-Mar, M., López-Pérez, M. L., Preciado-Soltero, H. T., Figueroa-Suárez, P.A., Narváez-Aguirre, V.A., Rodríguez-García, R. (2006). "Oral signs in patients with type-2 diabetes, hypertension and obesity". *Rev. Med. Inst. Mex. Seguro Soc.*, 44(3), 203-210.
23. Saremi, A., Nelson, R.G., Tulloch-Reid, M., Hanson, R. L., Sievers, M.L., Taylor, G.W., Shlossman, M., Bennett, P.H., Genco, R., Knowler, W.C. (2005). "Periodontal disease and mortality in type 2 diabetes". *Diabetes Care.*, 28(1), 27-32.
24. Trinder, P. (1969). "Determination of blood glucose using an oxidase-peroxidase system with a non-carcinogenic chromogen". *J. Clin. Pathol.*, 22(2), 158-161.
25. Villegas Perras, A., Abad, S. B., Faciolince, S., Hernández, N., Maya, C., Parra, L., Rivas, E., Vallejo, P. (2006). "Controlling diabetes mellitus and its complications in Medellín, Colombia, 2001-2003". *Rev. Panam. Salud Publica.*, 20(6), 393-402.
26. WHO, Organización Mundial de la Salud. Diabetes. (2012). Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/es/>. Accedido el 25/07/2015.
27. WHO. (1997). "Oral Health Survey/Basic Methods". 4th Ed. Geneva: World Health Organization.



CASO CLÍNICO

Arteritis de Takayasu: presentación de caso clínico y revisión de literatura

RAMOS ACOSTA G. 1
CRISTIANI ORTIZ G. 2
ALDERETE AGUILAR V. 3

RESUMEN

La arteritis de Takayasu es una vasculitis granulomatosa crónica de grandes vasos que afecta a la aorta y sus principales ramas. El proceso inflamatorio resulta en estenosis, oclusión, dilatación y formación de aneurismas en la pared arterial. Es más común en mujeres menores de 40 años. Su presentación clínica es muy variable con signos y síntomas inespecíficos. El diagnóstico generalmente se hace de forma tardía cuando ya existen lesiones arteriales severas por lo que la morbimortalidad aumenta. Existen datos clínicos y marcadores serológicos que debemos conocer para sospechar, diagnosticar y tratar de forma oportuna la enfermedad. Se presenta el caso de paciente femenina de 21 años de edad, que ingresa al servicio de medicina interna por presentar un cuadro clínico poco específico con disnea, palpitaciones y dolor de cuello, cuyo diagnóstico fue Arteritis de Takayasu.

Palabras clave: arteritis de Takayasu, vasculitis, carotidinia, hipertensión arterial

ABSTRACT

Takayasu's arteritis is a chronic granulomatous vasculitis of great vessels that affects the aorta and its main branches. The inflammatory process results in stenosis, occlusion, dilatation and aneurysm formation in the arterial wall. It's more common in women under 40 years. Its clinical presentation is highly variable with nonspecific signs and symptoms. The diagnosis is usually made belatedly and when there are severe arterial lesions, so the morbidity and mortality increases. There are serological markers and clinical data that we should know to suspect, diagnose and treat this disease in timely manner. Then we present a case of a 21-year-old female patient who was admitted to the internal medicine service presenting non-specific clinical features as palpitations, dyspnea and neck pain, whose diagnosis was Takayasu arteritis.

Keywords: Takayasu arteritis, vasculitis, carotidynia, hypertension

- 1 Médico Cirujano especialista en Medicina Interna. Jefe del Servicio de Medicina Interna y Terapia Intensiva en el Hospital de la Mujer de Ciudad Juárez. Adscrito al Servicio de Medicina Interna en el IMSS HRZ No.6. Docente de Inmunología Médica, Endocrinología y Hematología del Programa de Médico Cirujano de la UACJ.
- 2 Residente del 1° año de Medicina Interna en el IMSS HRZ No.6.
- 3 Estudiante del 8° semestre del Programa de Médico Cirujano de la UACJ.



INTRODUCCIÓN

Las vasculitis son un grupo de enfermedades heterogéneas caracterizadas por daño inflamatorio a los vasos sanguíneos⁽¹⁾. La arteritis de Takayasu (AT) es una vasculitis granulomatosa crónica de grandes vasos que afecta a la aorta y sus principales ramas⁽²⁾, también es conocida como enfermedad sin pulso, síndrome de aortitis o aortoarteritis⁽³⁾.

Se tienen reportes de casos con manifestaciones sugestivas de AT desde 1761 por Morgagni, quien describió hallazgos postmortem de estenosis arterial y aneurismas, además existe otro caso reportado en 1830. La primera descripción se le atribuye a Mikito Takayasu, profesor de oftalmología en Japón, en 1908⁽²⁾, quien reportó paciente femenina de 21 años de edad, que acudió por disminución de la agudeza visual, encontrándose alrededor de la papila anastomosis arteriovenosas⁽⁴⁾. La primera relación entre arteritis de Takayasu e inflamación de paredes arteriales fue escrita en 1940⁽⁵⁾. Por quien?

Actualmente es considerada como una entidad poco usual, no infecciosa y de etiología incierta. Parece tener una carga genética, el componente que más se asocia es el HLA-B5201, aunque existen estudios reportando la importancia de otros alelos involucrados. El gen susceptible no asociado a el Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH) más relevante es el IL12B⁽¹⁾.

El proceso inflamatorio inicialmente origina un engrosamiento de la pared arterial que puede resultar en estenosis, oclusión, dilatación o formación de aneurismas⁽⁵⁾. Aunque anteriormente se consideraba una enfermedad que afectaba a mujeres jóvenes asiáticas, en la actualidad se ha identificado la afección de ambos sexos y diferentes grupos étnicos a nivel mundial⁽⁶⁾.

Epidemiología

La AT se considera una enfermedad de personas jóvenes, principalmente en menores de 40 años. En la mayoría de los casos la afección es del 82.9-97% en mujeres⁽⁵⁾. El pico de incidencia de la enfermedad es en la segunda o tercera década de la vida, aunque existen reportes de pacientes mayores de 50 años de edad, así como en menores de 2 años⁽⁷⁾. La incidencia anual varía de 0.4 a 2.6 casos por millón de habitantes, la prevalencia más alta se registra en Japón, con 40 casos por millón de habitantes, mientras que en otros países varía de 4.7 a 8 casos por millón de habitantes⁽⁵⁾.

La arteritis de Takayasu es una enfermedad progresiva asociada a morbilidad importante. El grado de las lesiones arteriales y su extensión determinan la severidad de sus

manifestaciones clínicas. Se asocia a una discapacidad total de hasta 47% y hasta el 74% de los pacientes tienen algún impedimento para realizar sus actividades cotidianas⁽⁵⁾. La sobrevida depende de la etapa clínica al momento del diagnóstico, la literatura menciona una sobrevida a los 10 años de 80-85% en México y hasta del 94-96% en los Estados Unidos. Sin embargo, la mortalidad varía geográficamente, llegando a 35% a los 5 años⁽⁸⁾.

Patología

La naturaleza de la enfermedad es una panarteritis, que afecta la aorta, arterias pulmonares y sus principales ramas. Actualmente se acepta que existe una reacción autoinmune mediada por células T contra componentes de la pared vascular, especialmente de la vasavascular que causa inflamación crónica de los grandes vasos.

El primer cambio patológico es una inflamación granulomatosa de la adventicia y media. La inflamación eventualmente se extiende a todas las capas de la pared aórtica, existiendo además calcificaciones de la íntima.⁽⁹⁾

Histológicamente hay engrosamiento de la adventicia con infiltrado leucocitario focal de la túnica media. La proliferación de miofibroblastos resulta en obstrucción luminal progresiva con estenosis y oclusión. La lesión de la pared del vaso por metaloproteinasas predispone a la formación de aneurismas locales.

Patogénesis

Debido a la alta frecuencia de la afección del arco aórtico se cree que las lesiones de la AT inician en la arteria subclavia izquierda, y posteriormente se extienden a otros sitios, aunque también se desarrolla de forma simétrica.

Se cree que la hipertensión característica de la enfermedad, resulta secundaria a tres fenómenos: a) fenómeno mecánico, en donde existe un aumento de las resistencias impuesto por la estenosis; b) factor neural, por reajuste de los barorreceptores del arco aórtico; y c) factor hormonal, secundario a la hipoperfusión renal debido a la lesión estenótica.⁽³⁾

Se cree que las lesiones son mediadas por mecanismos celulares, especialmente linfocitos T delta y gamma (γ/δ) y células citolíticas. Estas células, a través del reconocimiento de la proteína de shock térmico de 65 KDa, causan daño vascular al liberar cantidades elevadas de perforinas. También se describe el papel de anticuerpos antiendotelio en esta enfermedad. Estos anticuerpos causan citotoxicidad de las células endoteliales mediado por complemento⁽¹⁰⁾.



Cuadro clínico

La AT se presenta con síntomas y signos no específicos como artralgias, fiebre, fatiga, cefalea, rash y pérdida de peso⁽⁸⁾, síncope, carotidinia, diferencia entre presiones arteriales en extremidades superiores e inferiores y síntomas de sus complicaciones.⁽⁴⁾ (Tabla 1-2) Las manifestaciones clínicas también dependen de la afección vascular involucrada (Tabla 3).

Una manifestación importante de la AT es la presencia de hipertensión arterial, posiblemente secundaria a fenómenos mecánico, neural y hormonal. La carotidinia se presenta en 10 al 30% de los pacientes y es un signo importante, el cual generalmente no se detecta⁽¹¹⁾.

Diagnóstico

La rareza de la arteritis de Takayasu y sus presentaciones clínicas heterogéneas resultan en un retraso del diagnóstico e identificación en etapas donde ya existen lesiones arteriales extensas.

Existen diferentes métodos para evaluar la actividad de la enfermedad. Los más utilizados es The Indian Takayasu Clinical Activity Score (ITAS 2010) y el Disease Extent Index (DEI.Tak). (4)

Existen diferentes clasificaciones diagnósticas, las dos más utilizadas son los criterios diagnósticos de Ishikawa modificados (Tabla 4), que arrojan una sensibilidad de 92.5% y especificidad de un 95%, requiriéndose de dos criterios mayores, un mayor más dos menores o cuatro menores para establecer el diagnóstico. Los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR por sus siglas en inglés) (Tabla 5) específica que deben cumplirse al menos 3 de los 6 criterios y tiene una sensibilidad de 90.5% y especificidad de 97%.

Idealmente, el diagnóstico debería de hacerse en las fases preestenóticas, esto permitiría iniciar tratamiento para suprimir la inflamación y prevenir la lesión vascular.⁽¹¹⁾

Hay distintos marcadores inflamatorios que se han estudiado en la AT, siendo los niveles de pentrexina-3, los que se relacionan mayormente con la enfermedad.⁽¹²⁾ Algunos otros marcadores útiles son la proteína C reactiva y velocidad de sedimentación globular.⁽⁹⁾

Los estudios de imagen son muy útiles para el diagnóstico de la AT, al proporcionar datos acerca de la gravedad de la enfermedad y permite dar seguimiento al paciente. La regla de oro es la angiografía, para demostrar la disminución de la luz u oclusión de la aorta o sus principales ramas

La angiografía por tomografía o por resonancia magnética, también proporcionan una herramienta útil, la cual se puede dividir en seis tipos diferentes en base a la afección angiográfica.

Tratamiento médico

El tratamiento de la AT consiste en dos partes, inducción y mantenimiento de la remisión de la enfermedad y manejo de las complicaciones arteriales. Se considera remisión a la desaparición de los síntomas y normalización de los marcadores inflamatorios.⁽⁹⁾

Los glucocorticoides son los medicamentos de elección, siendo la prednisona la más utilizada, a nivel local se utiliza la prednisona a dosis iniciales de 45 a 60 mg; también se utilizan inmunosupresores. En casos refractarios se han utilizado los antiTNF α .⁽⁶⁾ La terapia con corticosteroides puede remitir la enfermedad hasta en el 60% de los pacientes.

Indicaciones para cirugía

Generalmente la cirugía de revascularización está indicada para lesiones estenóticas severas, y en complicaciones mayores, como insuficiencia aórtica, retinopatía, aneurisma aórtico o arterial, hipertensión severa y evidencia de enfermedad progresiva.⁽¹³⁾

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 21 años de edad que acude al Hospital Regional de Zona No. 6 del Instituto Mexicano del Seguro Social en Ciudad Juárez Chihuahua, por presentar episodios paroxísticos de palpitations y disnea, con historia de dolor en cuello de 3 meses de evolución. Además presentó fatiga, cefalea, dolor abdominal, mareo, náuseas y vómito de un mes de evolución.

Se encontró la presencia de soplo carotídeo bilateral, soplo subclavio derecho e izquierdo, precordio hiperdinámico, presencia de soplo aórtico sin irradiaciones. Abdomen plano, sin soplos, sin organomegalias. Extremidad superior derecha con ligera atrofia y leve disminución del tono muscular. Tensión arterial (TA) 180/110 mmHg en extremidad superior izquierda y 160/90 mmHg en extremidad superior derecha. TA en extremidad inferior izquierda 190/116 mmHg y en extremidad inferior derecha 188/115 mmHg. Pulso humeral derecho abolido, izquierdo disminuido. Pulso radial derecho ausente, izquierdo disminuido. Soplo femoral derecho presente. Pulsos femorales aumentados. Pulsos poplíteos y tibiales posteriores aumentados.



Se realizaron estudios de laboratorio, reportándose citometría hemática con leucocitosis de 18,900 K/uL a expensas de neutrofilia 11,700K/uL, volumen de sedimentación globular (VSG) 60 mm/h y proteína C reactiva de 5.1 mg/dL. El resto de los estudios, incluyendo hemoglobina, electrolitos séricos, creatinina, uroanálisis, perfil tiroideo, metanefrinas séricas y urinarias, perfil reumatológico (HLAB27, ANA, antiDNA, antiSM, C-ANCA, P-ANCA, anticuerpos antifosfolípidos) resultaron normales. Radiografía de tórax y EKG sin alteraciones. Ecocardiograma transtorácico con prolapso de valva anterior mitral, insuficiencia aórtica leve y fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) 59%. Ultrasonido doppler de subclavias y carótidas con índices de resistencias elevadas de predominio izquierdo y engrosamiento de capa íntima de la carótida común izquierda. Angiotomografía de aorta, vasos supraaórticos y aorta abdominal reporta arteria carótida común con disminución del calibre del 30%, disminución del calibre de la carótida externa e interna en 40%; carótida izquierda con disminución del calibre en un 20% a nivel de su nacimiento; subclavia proximal con disminución del calibre de aproximadamente 70%, porción distal de subclavia con dilatación postestenótica. Arteria subclavia izquierda con disminución del calibre aproximadamente en un 40% (Imagen 2). Arteria vertebral derecha con estenosis de 70% (Imagen 1) y de la arteria mamaria interna con disminución del calibre de aproximadamente un 60%. Se observa una franca disminución del calibre de la arteria vertebral izquierda. Tronco celiaco muestra disminución del calibre del 50%. Arteria mesentérica superior con estenosis a nivel de su nacimiento. Arterias renales con disminución del calibre 80% en el lado derecho y 95% en el lado izquierdo (Imagen 3). Datos que concuerdan con diagnóstico de arteritis de Takayasu.

Se inició tratamiento con prednisona 50 mg/día y metotrexate 20 mg/m²/semana. La hipertensión se manejó con nifedipino 60 mg cada 12 horas y losartán 50 mg cada 12 horas. La paciente fue enviada a una unidad de alta especialidad donde se optó por manejo conservador, al no ser candidata a revascularización por lesiones críticas. Actualmente la paciente se encuentra con mala clase funcional e incapacidad para la deambulacion. Continúa bajo vigilancia por los servicios de cardiología, angiología, reumatología y medicina interna.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

La AT, aunque inicialmente descrita en asiáticos, ahora se tiene el conocimiento de su presencia a nivel mundial, incluyendo la población mexicana. La baja sospecha de esta enfermedad debido a su rareza ha limitado al conocimiento de la misma, así como a la realización del diagnóstico de forma oportuna. En la población local, la enfermedad generalmente se detecta en etapas tardías por lo que el pronóstico no es bueno. En el caso clínico aquí presentado es notorio que el padecimiento se se encuentra en una etapa muy avanzada debido al diagnóstico retardado. Aunque ha habido avances del conocimiento de la enfermedad, aún queda un campo enorme de investigación. Es importante el que el personal médico pueda identificar los signos y síntomas en etapa temprana y así poder iniciar un tratamiento oportuno y evitar que los pacientes lleguen en estado crítico.

Aunque no es la presentación más común, la carotidinia es un dato que no debe pasar desapercibido. También es importante recordar que la AT es una causa de hipertensión arterial secundaria.

REFERENCIAS

1. Carmona FD, Martín J, González-Gay MA. Genetics of vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2015;27(1):10-17
2. Aydin SZ, Merkel PA, Direskeneli H. Outcome measures for Takayasu's arteritis. *Curr Opin Rheumatol* 2015;27(1):32-37
3. Sadurska E, Jawniak R, Majewski M, Czekajska-Chahab E. Takayasu arteritis as a cause of arterial hypertension. Case report and literature review. *Eur J Pediatr*. 2012;171(5):863-869
4. Terao C, Yoshifuji H, Mimori T. Recent advances in Takayasu arteritis. *Int J Rheum Dis*. 2014;17(3):238-247
5. De Souza AW, de Carvalho JF. Diagnostic and classification criteria of Takayasu arteritis. *J Autoimmun*. 2014;48-49:79-83
6. Comarmond C, Plaisier E, Dahan K, Mirault T, Emmerich J, Amoura Z, et al. Anti TNF α in refractory Takayasu's arteritis: Cases series and review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2012;11(9):678-864
7. Richards BL, March Lyn, Gabriel SE. Epidemiology of large-vessel vasculidities. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010;24(6):871-883
8. Andrews J, Mason JC. Takayasu's arteritis- recent advances in Imaging offer promise. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(1):6-15
9. Isobe M. Takayasu arteritis revisited: Current diagnosis and treatment. *Int J Cardiol*. 2013;168(1):3-10
10. Arnaud L, Haroche J, Mathian A, Gorochov G, Amoura Z. Pathogenesis of Takayasu's arteritis: a 2011 update. *Autoimmun Rev*. 2011;11(1):61-67
11. Mason, JC. Takayasu arteritis-advances in diagnosis and Management. *Nat. Rev. Rheumatol*. 2010;6(7):406-415
12. Tombetti E, Di Chio M, Sartorelli S, Papa M, Salerno A, Botazzi B, et al. Systemic pentraxin-3 levels reflect vascular enhancement and progression in Takayasu arteritis. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(6):479
13. Mason JC. Takayasu arteritis: surgical interventions. *Curr Opin Rheumatol*. 2015;27(1):45-52
14. Khalife T, Alsac JM, Lambert M, Messas E, Duong Van Huyen JP, Bruneval P, et al. Diagnosis and surgical treatment of Takayasu disease on an abdominal aortic dissection. *Ann Vasc Surg*. 2011;25(4):556.e1-556.e5
15. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, Groot K, Gross W, et al. EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(3):318-323
16. Gotway MB, Araoz PA, Macedo TA, Stanson AW, Higgins CB, Ring EJ, et al. Imaging findings in Takayasu's arteritis. *AJR Am J Roentgenol*. 2005;184(6):1945-1950
17. Melkundi SS, Bingu H. Radiological evaluation of Takayasu's arteritis-Case report. *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences*. 2014;3(1):81-83
18. Borg FA, Dasgupta B. Treatment and outcomes of large vessel arteritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009;23(3):325-337





CASO CLÍNICO

Plexopatía braquial (síndrome de Personage-Turner) asociada a influenza. Informe de dos casos clínicos

MOYE-ELIZALDE G. A. ¹
CASANOVA-CARDIEL L.J. ^{1,2}
MÁRQUEZ GARCÍA V. ²
RODRÍGUEZ-BARRAGÁN E. ³
CARRILLO-GONZÁLEZ J. ³

RESUMEN

Aunque rara, la asociación de plexopatía braquial con influenza es una de las más antiguas registradas entre enfermedades infecciosas y neuropatías. Se han reportado series de casos pequeños y grandes de influenza en México durante las últimas epidemias; en ninguna de ellas se informa sobre casos de neuropatía braquial. El presente trabajo discute dos casos de Síndrome de Personage Turner (SPT) asociados a Influenza en una población de 1 328 017 habitantes de acuerdo al último censo poblacional, que no estuvieron en relación con vacunación anti-influenza. El diagnóstico de dos casos de SPT en una ciudad, y sin casos reportados en el resto del país, tiene varias posibles explicaciones. El compartir esta experiencia con colegas en el área de salud, tiene la intención establecer la prevalencia de plexopatía braquial en influenza y su búsqueda sea una opción en otras epidemias.

Palabras clave: Síndrome de Personage-Turner, neuropatía braquial, influenza

ABSTRACT

We present two cases of brachial plexus neuropathy associated with influenza, not related with influenza vaccination. This study of cases has the intention to give the option to other colleges of looking for similar cases on any epidemic of influenza.

Key words: Personage-Turner syndrome, brachial plexus neuropathy, influenza

¹ Docentes del Programa de Médico Cirujano de UACJ.

² Hospital General de Ciudad Juárez.

³ Hospital Ángeles de Ciudad Juárez.



INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Parsonage-Turner (SPT) es una de las asociaciones entre enfermedades infecciosas y trastornos neurológicos reportados más antiguamente (1897) (1), pero a pesar de eso poco se ha documentado como complicación de la influenza y otras patologías. Hasta la fecha no se ha determinado si la causa de esta alteración es por invasión directa del virus al plexo braquial o por una respuesta inmune disparada por la infección viral. La incidencia de neuropatía braquial, sin importar la causa, es de 1.64 por 100 000 habitantes (2); sin embargo la frecuencia de la asociación plexopatía braquial con influenza, no es muy conocida. Sin embargo,

Durante la cuarta pandemia de influenza ocurrida durante el año 2009, las tres primeras ocurrieron en 1918, 1957 y 1962, la Dirección General de Epidemiología (DGE) de México informó un total de 106 019 casos de influenza. (3) Durante esa pandemia, se publicaron reportes de su incidencia en diferentes países (6,7) y lugares de la República Mexicana (4,5), pero ninguno de esos reportes menciona la relación con neuropatía braquial posterior a la infección.

Aunque la asociación puede ser casual, el presente estudio de dos casos presenta del Síndrome de Parsonage-Turner durante la epidemia de influenza. Uno de los objetivos de este reporte es el dar a los colegas la opción de buscar una posible asociación entre la influenza y la neuropatía braquial.

CASO CLINICO 1.

Paciente del sexo masculino, de 34 años de edad con antecedentes de no haber sido vacunado contra la influenza. Con cuadro que inicia el 18 de noviembre del 2010 con fiebre, vómito, mialgias, artralgias, tos seca, rinorrea y odinofagia. Se realizó prueba rápida para influenza AH1N1 QUIK K VUE Influenza A+B test (Quick Vue; Quidel, San Diego, Calif.) siendo positiva. Se dio tratamiento con antibióticos y antigripales (oseltamivir), presentando mejoría.

Cuatro semanas después del inicio del cuadro respiratorio, el paciente desarrolla dolor severo en el brazo izquierdo, localizado en el hombro y codo, con hiperestesia en manos y dedos.

A la semana siete, el dolor y las parestesias persistían, y se agregó disminución de la fuerza del brazo izquierdo. Se estableció tratamiento con antiinflamatorio esteroideo (depomedrol), dosis intramuscular; se tubo mejoría del dolor y del movimiento en un 50%. En la semana quince de

evolución, por persistencia del dolor en hombro y codo, se infiltró a nivel del epicóndilo y nervio radial, con lo que el dolor cedió.

CASO CLINICO 2.

Paciente del sexo femenino, de 24 años de edad, con antecedentes de no haber sido vacunada contra influenza. Refirió ser enfermera y haber atendido a pacientes con cuadro clínico de influenza antes de presentar los signos y síntomas compatibles con esta enfermedad. Se realizó prueba rápida para influenza, que resultó positiva. En el día siete de evolución (5 de abril 2011), inicia con dolor urente en el segundo dedo de mano derecha, con irradiación al hombro y cuello, temblor fino y parestesias en toda la extremidad afectada y con disminución de la fuerza a 4 de 5 (escala de Daniels); rasgos característicos de neuropatía del plexo braquial. Después de un mes de evolución, la pérdida moderada de la fuerza con parestesias leves y temblor fino, persistía. Se prescribió tratamiento con oseltamivir 75 mg cada 12 horas durante siete días. A los dos meses de evolución, la recuperación había sido casi total, quedando con leve disminución de la fuerza en la extremidad afectada.

DISCUSION

El síndrome de Parsonage-Turner, llamado amiotrofia neurológica, es una neuropatía esporádica del plexo braquial, de origen desconocido. Debe ser diferenciada de otras patologías del plexo braquial, como son tumores, problemas vasculares, traumatismos, problemas de compresión, enfermedades infecciosas, inflamación. O reacciones físicas o tóxicas.

Existen reportes de enfermedades febriles no específicas y la ausencia de lesiones previas a la aparición del Síndrome de Parsonage-Turner. (8) La primera descripción de la enfermedad, relacionada con la Influenza fue realizada en 1897. (1) En 1948, Parsonage y Turner publicaron un reporte de hallazgos en 136 soldados durante la Segunda Guerra Mundial. (9) Se han informado de casos de Síndrome de Parsonage-Turner en forma esporádica o epidémica, en fase activa y en convalecencia de viruela, infección por citomegalovirus, infección por parvovirus B19, infección por virus de inmunodeficiencia humana, infección por *Borrelia burgdorferi*, infección por virus de hepatitis E, osteomielitis y tifo, sin ser claro si hay daño neural directo por el agente infeccioso involucrado o mediado inmunológicamente. (10-13)

Aunque no está claro el mecanismo productor de neu-



ropatía posterior a diferentes vacunas, si se han documentado casos de plexopatía braquial después de vacunación contra influenza, lo cual sugiere que es mediado inmunológicamente. (11-13) Por otra parte, a favor de la invasión neural directa por el virus, están los modelos de influenza experimentales en animales. (14,15)

En los dos casos que se presentan, es notable la ausencia de vacunación previa para la influenza, que es una de las asociaciones más documentadas (neuropatía braquial posterior a vacunación), que se presentaron fuera de la pandemia del 2009, lo que pudiera indicar que se trate de un virus altamente neuropático.

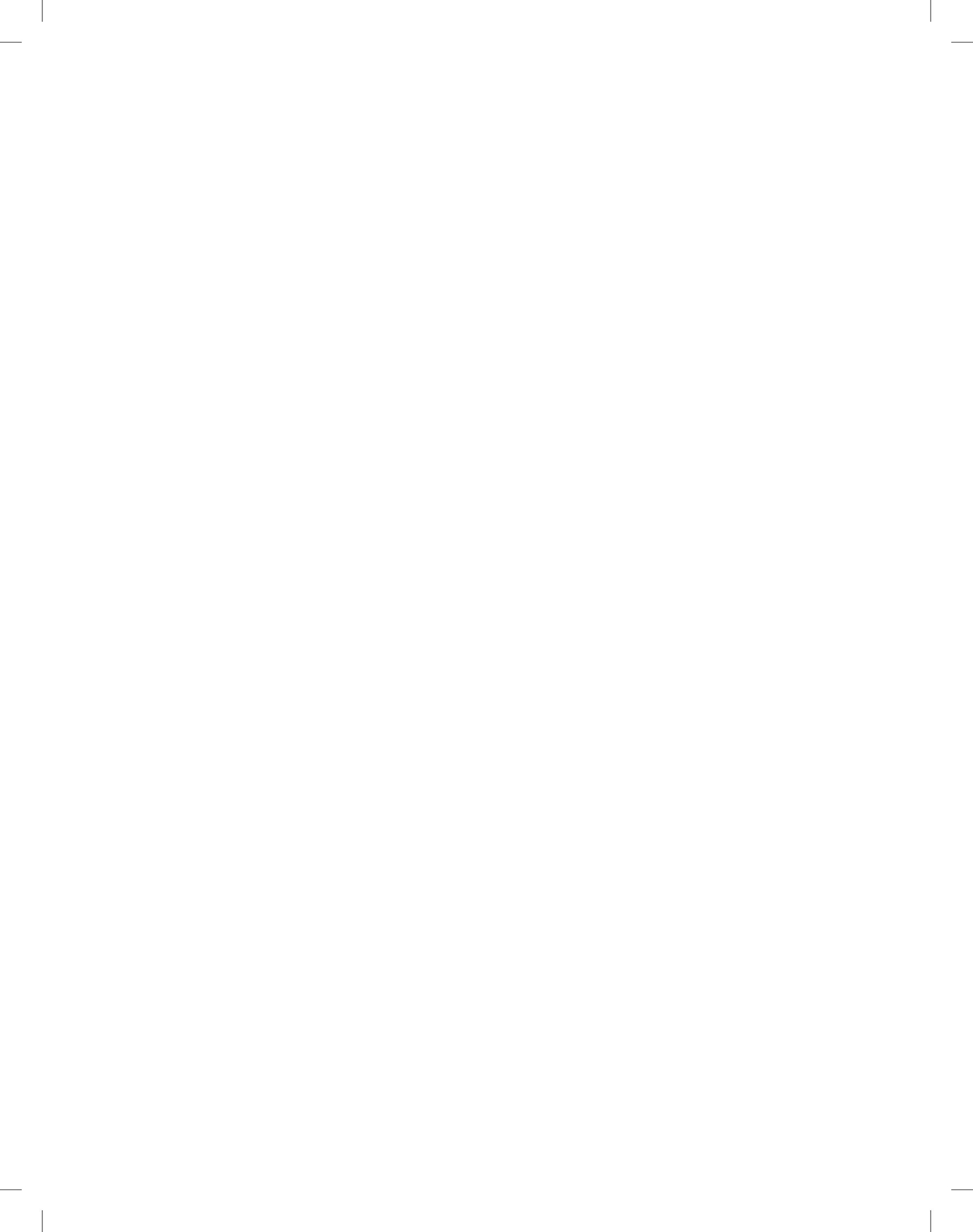
En ninguna de las series informadas de la pandemia, se refieren casos de asociación entre la enfermedad y la neuropatía braquial, lo que pudiera significar que el virus de

influenza AH1N1 no posee alto neurotropismo.

El presente reporte de casos tiene como objetivo el compartir con la comunidad médica la existencia de esta posible asociación para que se busque y documente en epidemias futuras. subsecuentes, lo que resultará en un mejor conocimiento de esta aparente asociación. Aunque la asociación de nuestros casos de parálisis braquial con influenza puede ser errónea, el documentar otros casos podría fortalecer la posibilidad de la presencia entre el virus de influenza altamente neurotrópicos, lo cual puede presentar un problema en futuras epidemias.

REFERENCIAS

1. Fall Feinberg J. "Erb-Klumpke schwere Lahmung nach Influenza." *Centralbl* 16 (1897): 588-637.
2. Beghi E, Kurland LT, Mulder DW, Nicolosi A. "Brachial plexus neuropathy in the population of Rochester, Minnesota." *Ann Neuro* 18 (1985): 320-3.
3. Dirección General de Epidemiología. Secretaría de Salud, México www.dgepi.salud.gob.mx/boletin/morbilidad/PIE/INFLU/Influ52.xls (2009).
4. López II, Solís OAM, López SV, García RDL, Lozano NJJ. Perfil epidemiológico de la infección por el virus de la influenza A H1N1 en un hospital de concentración de la Secretaría de Salud del Distrito Federal. [in Spanish]. *Med Int Mex*. 2010;26:123-9.
5. Pérez-Padilla R, de la Rosa Zamboni D, Ponce de León S. Pneumonia and Respiratory Failure from Swine-Origin Influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med* 2009; 361: 680-9.
6. Riquelme R, Riquelme M, Rioseco ML, et al. Characteristics of hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in Chile. *Eur Respir J* 2010; 36: 864-9.
7. Writing Committee of the WHO Consultation of Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza. Consultation of Clinical Aspects of Pandemic 2009 Influenza A (H1N1) Virus Infection. *N. Engl J Med* 2010; 362: 1708-19.
8. Janes SEJ, Whitehouse W.P. Brachial neuritis following infection with Epstein-Barr virus. *Euro J Paediatr Neurol* 2003; 7: 413-5.
9. Parsonage MJ, Turner JWA. The shoulder-girdle syndrome. *Lancet* 1948; 1: 973-978.
10. Miller MA. Shoulder pain, paralysis and fever: Dog attack or infection. *Can J Infect Dis* 2003; 14: 289-90.
11. Brachial plexopathy from INFLUENZA (SEASONAL) (FLUVIRIN) 2007 [07/08/2011]. Available from HYPERLINK "<http://www.patientsville.com/vaccines/flu/brachial-plexopathy-influenza-seasonal-fluvirin-2007.htm>" <http://www.patientsville.com/vaccines/flu/brachial-plexopathy-influenza-seasonal-fluvirin-2007.htm>
12. Radiculitis brachial from INFLUENZA (H1N1) (H1N1 MONOVALENT)
13. SANOFI 2010 [07/08/2011] Available from HYPERLINK "[http://www.patientsville.com/vaccines/flu\(h1n1\)/radiculitis-brachial-influenza-h1n1-h1n1-monovalent-sanofi-2010.htm](http://www.patientsville.com/vaccines/flu(h1n1)/radiculitis-brachial-influenza-h1n1-h1n1-monovalent-sanofi-2010.htm)" [http://www.patientsville.com/vaccines/flu\(h1n1\)/radiculitis-brachial-influenza-h1n1-h1n1-monovalent-sanofi-2010.htm](http://www.patientsville.com/vaccines/flu(h1n1)/radiculitis-brachial-influenza-h1n1-h1n1-monovalent-sanofi-2010.htm)
14. World Association for Vaccine Education. Specific vaccines Flu (influenza) [07/08/2011] HYPERLINK "http://www.novaccine.com/specific-vaccines/vaccine.asp?v_id=16" http://www.novaccine.com/specific-vaccines/vaccine.asp?v_id=16
15. Rimmelzwaan GF, van Riel D, Baars M, Bestebroer TM, van Amerongen G, Fouchier RAM, Osterhaus ADME, Kuiken T. Influenza A Virus (H5N1) Infection in Cats Causes Systemic Disease with Potential Novel Routes of Virus Spread within and between Hosts. *Am J Pathol* 2006, 168:176-183
16. Matsuda K, Park CH, Sunden Y, Kimura T, Ochiai K, Kida H, Umemura T. The Vagus Nerve is One Route of Transneural Invasion for Intranasally Inoculated Influenza A Virus in Mice. *Vet Pathol* 2004; 41:101-107





OPINIÓN

Ser madre es tu opción, no tu destino. El mito del instinto maternal

DE LA PAZ OROZCO A.¹

“Nada es más difícil,
y por lo tanto más precioso,
que ser capaz de decidir”

Napoleón Bonaparte

Lo que más llama la atención a la mujer que opta por no desarrollar el instinto maternal, es el hecho de tener que justificarlo ante la sociedad, ¿por qué su decisión es tan cuestionada? Las mujeres siguen siendo educadas y empujadas a cumplir el mandato social que les dice, que deben ser madres porque es “la realización de toda mujer”. El destino que la sociedad propone tradicionalmente a la mujer es el matrimonio, la mayoría están casadas, lo han estado, se disponen a estarlo o sufren por no estarlo. La sociedad les manda: hay que tener hijos, hay que ser madre, y debes serlo en pareja. La sociedad se olvida que las mujeres no son únicamente un medio de reproducción, sino que al igual que los hombres son individuos racionales que deciden sobre lo que se quiere y no.

Hoy en día las mujeres que deciden no tener hijos por diversas razones, suelen de manera social o familiar ser consideradas “mujeres incompletas”. Si bien la maternidad puede llegar a ser algo precioso, no todas las mujeres lo desean, las presiones a las que son sometidas estas mujeres van acompañadas de comentarios como: “¿de verdad no piensas tener hijos?”, “te vas a quedar sola”, “no tendrás quien te cuide en la vejez”, “un hijo es el motor de tu vida, la razón por la cual vivir”.

¹ Médico Cirujano especialista en Ginecología y Obstetricia. Maestría en Climaterio y Menopausia. Maestría en Ciencias con Orientación Genómica.



Cada mujer es libre y dueña de su cuerpo, por lo que tener hijos o no, es una expresión de una libertad social, y no debería ser motivo para juzgar a nadie por no desear la maternidad. Poder ser madre, no implica tener el deseo de serlo, una mujer que decide no tener hijos, carga con un estigma, ya que socialmente es lo que siempre se espera de ellas: que se casen y tengan hijos. Para muchas personas es un error, es antinatural o en el mejor de los casos es para mujeres incompletas que tarde o temprano se arrepentirán de haber tomado semejante decisión.

En el pasado ser madre estaba fuera del control de las mujeres, con el descubrimiento de la píldora anticonceptiva, ahora se ha convertido en una opción. Sin embargo, hoy en día la maternidad no ha logrado convertirse plenamente en una opción, aún cuando casi todas las mujeres creen, que eligieron ser madres. Tristemente, en algunas ocasiones la decisión de ser madre, es tomada muchas veces bajo la presión de la pareja, la familia o amigos; es un código que la mujer después de casarse, deba tener hijos y si vacila las personas de su entorno les recordaran “solo falta un hijo para alcanzar la verdadera felicidad”.

¿EL INSTINTO MATERNAL, ES REAL?

El llamado “instinto materno” se basa en la idea de que todas las mujeres han nacido para ser madres, y hay quienes sostienen, por ejemplo, que el “dolor del parto es necesario para la aparición del instinto maternal”. Karla Loya en su ensayo *¿Es real el instinto materno?* (1999) menciona que “El instinto materno no es un instinto, sino el resultado de un proceso de socialización que tanto mujeres como hombres han aprendido desde su nacimiento y reforzado a lo largo de sus vidas”.

Simone de Beauvoir en su libro “El Segundo sexo” afirma que “No se nace mujer: se llega a serlo. Históricamente se ha visto a la maternidad como el cumplimiento de la mujer a su destino fisiológico, porque esa es su vocación “natural”, puesto que todo su organismo está orientado hacia la perpetuación de la especie. Sin embargo, la sociedad humana no está jamás abandonada a la Naturaleza. La función reproductora ya no está determinada por el solo azar biológico, sino que está controlada por la voluntad”.

LA MUJER SIN HIJOS SUELE SER CALIFICADA COMO EGOÍSTA

Existen mujeres que nunca han tenido el interés por tener hijos y han sido catalogadas como mujeres sin instinto, egoístas, “raras”, con un defecto o algún problema psicológico que debe ser analizado para encontrarle una explicación. No tener hijos, para muchas mujeres es un tema muy escabroso, porque suele implicar ir en contra de lo socialmente aceptable en muchas culturas, donde el único deseo legitimado es tener hijos.

Lina Meruane, escritora Chilena y autora del libro “Contra los hijos” evidencia en su obra, la presión social y las políticas conservadoras que empujan a las mujeres a creer que deben ser madres, por encima de renunciar a diversas aspiraciones personales. Meruane diserta “existen mujeres que genuinamente sienten que lo mejor que les ha pasado en la vida es tener un hijo, pero también tengo la impresión de que muchas mujeres que los han tenido sin planearlos o con dudas tiene que convencerse a sí misma de que lo mejor que les pudo pasar en la vida fue eso. ¿Por qué hay que defender con tanto énfasis que tener hijos es lo mejor de la vida? Muchas madres se atreven a confesar que ha sido inesperadamente duro, traumático, o difícil, que les ha obligado a muchas renunciadas“. En su disertación define a una “madre coherente” como aquella que “elige conscientemente ser madre sabiendo los pros y los contras. Que sabe qué cantidad de hijos podrá tener, sin

restarse ella de su propia vida. Sabe poner en la balanza las necesidades del hijo y las necesidades de su propio desarrollo, intereses y ambiciones como mujer. Es capaz de poner límites, de decirle no, a un hijo. Confía en que ese hijo es una persona capaz de arreglárselas, y es una madre que hace a su hijo también responsable de su propio ser”⁽³⁾.

SIN HIJOS POR ELECCIÓN

La mujer debe ejercer la libertad de no tener hijos si no lo desea, no es necesario que todas cumplan la función de la maternidad. Tener la habilidad para hacer algo, no quiere decir que esté obligada a desarrollarlo, tener o no tener hijos es una decisión personal y nadie que no sea la misma mujer debe decidir si lo desea o no. Las razones de porque la mujer decide no tener hijos van desde la más sencilla: porque no lo desean, hasta por trabajos demandantes, con horarios laborales extendidos y llenos de responsabilidades. Enfatizo, que cada mujer es libre de tomar la decisión, y debe ser respetada por ello como cualquier otra persona. Cuando en una entrevista de TV, se me planteó la interrogante de ¿porque una mujer decide no tener hijos?, me propuse recopilar información y cuestionar a personas de mi entorno, para elaborar y enriquecer este texto con diferentes puntos de vista.

“Una mujer es más honesta y madura si mantiene su decisión de no tener hijos, a que ceda a las presiones sociales o familiares para pertenecer a un modelo establecido de su rol de género” menciona Ingrid, Lic. en alteraciones del lenguaje y madre de familia.

Hoy en día, las mujeres han inventado nuevas formas de vivir, donde “tenerlo todo” no implica que se deba tener un hijo. “La mujer ya no busca reafirmarse como mujer solo teniendo hijos, reconoce que ser mujer no significa ser mamá, ni tener un hijo te hace más mujer”, afirman Karyme, Psiquiatra, sin hijos y Verónica, Nutrióloga, madre de familia

“Las presiones culturales de casarse y tener hijos, ya no es tan fuerte como antes y el permanecer soltera o sin hijos, es una opción de vida que cada vez es mayor. Decidir tener hijos para cada mujer es diferente, mientras unas lo desean por encima de todas sus demás metas, para otras simplemente no es parte de su vida. Personalmente conozco mujeres sin hijos felices con su vida y no les importa pertenecer al modelo establecido de madre, o lo que se espera de nosotras las mujeres” dice Lorena, Nutrióloga y madre de familia.

“Es mejor ser madre por convicción y no por resignación, la responsabilidad de un hijo es enorme y debe de hacerse con total conciencia y no debe de ser por convencionalismo social, mucho menos por conveniencia, debe nacer del corazón, la decisión de tener o no un hijo es igualmente difícil”, acota Ana Carolina, Peditra y madre de familia.

Cuando la situación económica es considerada, se plantea la posibilidad de que habrá que invertir además del tiempo, dinero para educarlos y darles una vida estable o al menos sin carencias básicas como comida, vestido, un techo y educación escolar. “La edad, es un factor que influye, ya sea por considerarse viejos o por temor a malformaciones del bebé” afirma Esteban, Radiólogo y padre de familia. “El factor económico también influye, ya que analizan la responsabilidad de la formación académica de los hijos, vestimenta, comida, servicio médico, etc., y la mujer entra en la encrucijada de trabajar o no”, dice Allyzse, Máster en Administración, sin hijos.

Se argumenta que cuando la mujer trabaja, la mayor parte del tiempo está física y mentalmente en su area laboral, y al hijo lo deja con un familiar, con la nana o en la guardería. “Las guarderías ayudan a que los niños sean más disciplinados y que no estén tan apegados a los papás, pero existen mujeres con horarios de trabajo hasta de 12 horas, tiempo en el cual su hijo permanece al



cuidado de otras personas y no están de acuerdo en la frase de dar “calidad en lugar de cantidad de tiempo” y no se sienten con la capacidad de llegar a la casa cansadas y fastidiadas a poner la mejor cara al niño y empezar a dedicarle calidad de tiempo”, mencionan Carmen Ingeniero en sistemas y Conny Lic. en Administración, ambas sin hijos. Desde su punto de vista les resulta injusto traer a un niño al mundo y pretender que en la guardería o alguien más se hagan cargo de él, mientras la mujer cumple su jornada laboral, y optan por no tener hijos.

“Es tan difícil decidir tener o no tener hijos, sobre todo porqué el sistema patriarcal nos ha otorgado el papel indivisible de mujer, esposa y madre. Nuestra cultura nos inculca, que la mujer fue creada para ser compañera del hombre y poblar la tierra, es decir, ser esposa y madre. Si no estás casada o no tienes hijos entonces tu existencia no tiene razón de ser, porque no estás cumpliendo para lo que te crearon. La sociedad te presiona para casarte, como si tuviéramos fecha de caducidad, e incluso la familia te dice “sino te casas ten por lo menos un hijo”, por que estar sola es un castigo. Afortunadamente en la actualidad hay más mujeres que toman la decisión de desarrollar sus planes y proyectos personales, que entienden que ser madres o esposas no es su destino ni es la única opción. Estamos entendiendo, poco a poco que tenemos las mismas capacidades que los hombres, aunque no las mismas oportunidades y que a pesar de eso podemos mantenernos y construir una vida sin ser mantenidas”, menciona Lucía, Profesora Universitaria.

LA MUJER INDEPENDIENTE

Cada vez más parejas deciden no tener hijos al priorizar sus carreras y su vida personal, convirtiendo su “deseo en un común acuerdo” dice Miguel Ángel, Alergólogo y padre de familia. La mujer busca un hombre que quiera ser su compañero de vida, no su rival ni su celador, busca que la acepte y respete como es, que acepte que sabe valerse por sí misma, que sea un hombre seguro de sí mismo y que no tenga problemas de identidad simbólica.

“Existen mujeres que han decidido una vida “no convencional”, no vivir el rol asignado socialmente al género femenino y el desarrollo profesional pasa a ser una prioridad, La mujer que se ha desarrollado profesionalmente pone en una balanza sus deseos y necesidades y algunas anteponen la autorrealización y prefieren crecer en su ámbito profesional y laboral” asevera Lot Profesora, Literata y madre de familia.

Encontramos mujeres que no tienen fe en la familia ni en el matrimonio, por experiencias de vida como divorcios, peleas, etc. y que la han convencido de no tener hijos. “Algunas otras retrasan la maternidad” menciona Nidia, estilista de uñas y madre de familia.

“Estas mujeres que postergan la maternidad, desaffian su reloj biológico, olvidando que no existe la emancipación contra la naturaleza” afirma Samuel, Ginecólogo y padre de familia. Ellas anteponen su desarrollo profesional, su trabajo y el bienestar económico, y cuando desean tener hijos, el reloj biológico se encuentra inactivo y sin opción a “darle cuerda” o “a cambiar de pila”.

Finalmente, cuando se le planteó a Lina Meruane, la interrogante sobre “¿Que razones debe dar una mujer cuando es cuestionada por ese entorno social, político y religioso, que presionan para que sea madre?” respondió “es un razonamiento extremadamente simple:

NO, porque no quiero, las mujeres debemos negarnos a dar explicaciones: NO QUIERO PORQUE NO QUIERO. Punto final”.



ARTE Y CULTURA

LA MÁSCARA DE LA MUERTE ROJA: ¿UNA PREDICCIÓN CONTEMPORÁNEA DE LA ENFERMEDAD POR EL VIRUS DEL ÉBOLA?

ALFARO ÁVILA. M. Á.¹

“No hay peor forma de mutilación espiritual que un médico con la falta de cultura. Quién carezca de ella podrá ser un gran técnico en su oficio, un sabio en su ciencia; pero en lo demás no pasará de ser un bárbaro, ayuno de lo que da la comprensión humana”.

Ignacio Chávez Sánchez,
(cardiólogo mexicano, 1878-1979).

Las epidemias han desencadenado el miedo y el temor en las poblaciones humanas desde tiempos inmemorables. Tan sólo basta con evocar las devastadoras obras literarias, *Decamerón* de Giovanni Boccaccio (1351-1353), *El Diario del año de la peste* de Daniel Defoe (1722), *La peste* de Albert Camus (1947), *El amor en los tiempos del cólera* de Gabriel García Márquez (1985), *Apocalipsis* de Stephen King (1990) y *Ensayo sobre la ceguera* de José Saramago (1995), las cuales semejan la realidad con la misma vehemencia que en las letras. Más aterrador es el hecho de aparecer en textos religiosos en forma de castigos divinos o plagas, como el *Antiguo Testamento* (Samuel 2:24).

Por convicción considero más fascinante el relato *La*

máscara de la muerte roja de Edgar Allan Poe (1842). La obra literaria de Poe consiste en relatos cortos de terror, locura y muerte, y en menor medida en novelas románticas góticas. Convenientemente este relato puede ser habitado al reciente brote de la enfermedad por el virus del Ébola en África Occidental. No es la intención que parezca una profecía o premonición, ya que no soy crédulo de charlatanerías. No obstante, como estudiante en formación y futuro aspirante a médico clínico estoy convencido que existen muchas similitudes entre las manifestaciones clínicas de la enfermedad y el cuento de Poe. Actualmente no existen publicaciones sobre este relato y un análisis médico detallado.

Antes de comenzar con la comparación clínica, es indispensable abordar algunas generalidades. La Organiza-

¹ Estudiante del 8° semestre del Programa de Médico Cirujano de la UACJ. Director General del Comité Editorial de Expresiones Médicas



ción Mundial de la Salud (OMS) mencionó en su informe *Brote Epidemiológico el virus del Ebola en África Occidental* (2014) que dicha enfermedad, anteriormente conocida como fiebre hemorrágica del Ébola “es una infección aguda, generalizada, grave y a menudo letal causada por el Ebolavirus, transmitido al ser humano por animales salvajes (huéspedes naturales: murciélagos egipcios frugívoros; huéspedes naturales: primates no humanos) y se propaga de persona a persona a través de fluidos corporales, mayoritariamente en hospitales”.

Por su parte Clarence J. Peters, director del Centro de Biodefensa y Enfermedades Infecciosas Emergentes de los Estados Unidos, en su obra *Virus del Ébola* (2012) mencionó que “el virus se detectó por primera vez en 1976 en Sudán y República Democrática del Congo. La aldea en el que se produjo el segundo brote está situada en el río Ébola, que da nombre al virus. Además, existen cuatro subtipos conocidos por el lugar donde fueron identificados (Zaire, Sudán, Taï Forest, Bundibugyo y Reston). El diagnóstico se realiza mediante pruebas de laboratorio y actualmente no existe tratamiento específico ni vacuna para los seres humanos y animales infectados”.

En cuanto al análisis literario, el primer párrafo de *La máscara de la muerte roja* es suficiente para describir el cuadro clínico: “La Muerte Roja había devastado el país durante largo tiempo. Jamás una fiebre había sido tan fatal y tan espantosa. La sangre era su emblema y su sello: el rojo y el horror de la sangre. Comenzaba con agudos dolores, un vértigo repentino, y luego los poros exudaban sangre y sobrevenía la muerte. Las manchas escarlata en el cuerpo sobre todo en la cara de la víctima eran el bando, que la aislaba de toda ayuda y de toda simpatía, y la invasión, progreso y fin de la enfermedad se cumplían en media hora”. En la primera línea, nos indica que no se trata de un nuevo brote de la enfermedad, sino más bien de una epidemia conocida o reemergente, con una alta tasa de letalidad. La mayoría de las manifestaciones clínicas que concuerdan con la enfermedad por el virus del Ébola son fiebre, síndrome de malestar general (cefalea, artralgias, mialgias, dolor abdominal, dolor torácico), náuseas, erupción máculo-papulosa seguido de síndrome hemorrágico profuso externo (en piel y mucosas: petequias, equimosis, hematomas) e interno (sugestivo a coagulación intravascular diseminada con choque hipovolémico, siendo la principal causa de muerte). Sin embargo, a pesar de estas similitudes, no se mencionan textualmente otros síntomas frecuentes del cuadro clínico como hematemesis, melena y delirium. También hay que señalar que el período de incubación del virus es de dos

a 21 días, con una media de siete días, en contraste con la muerte casi instantánea descrita anteriormente (alrededor de media hora).

La concepción de la imagen de *La Muerte Roja* también es objeto de debate. En el noveno párrafo: “Su figura, alta y flaca, estaba envuelta de la cabeza a los pies en una mortaja. La máscara que ocultaba el rostro se parecía de tal manera al semblante de un cadáver ya rígido, que el escrutinio más detallado se habría visto en dificultades para descubrir el engaño. Ciertamente, aquella frenética concurrencia podía tolerar, si no aprobar, semejante disfraz. Pero el enmascarado se había atrevido a asumir las apariencias de la Muerte Roja. Su mortaja estaba salpicada de sangre, y su amplia frente, así como el rostro, aparecía manchados por el horror escarlata”. Más allá del antropomorfismo, esto podría ser sugestivo a un paciente con la enfermedad por el virus del Ébola avanzada, caracterizada por erupción máculo-papulosa, síndrome hemorrágico y facies hipocrática.

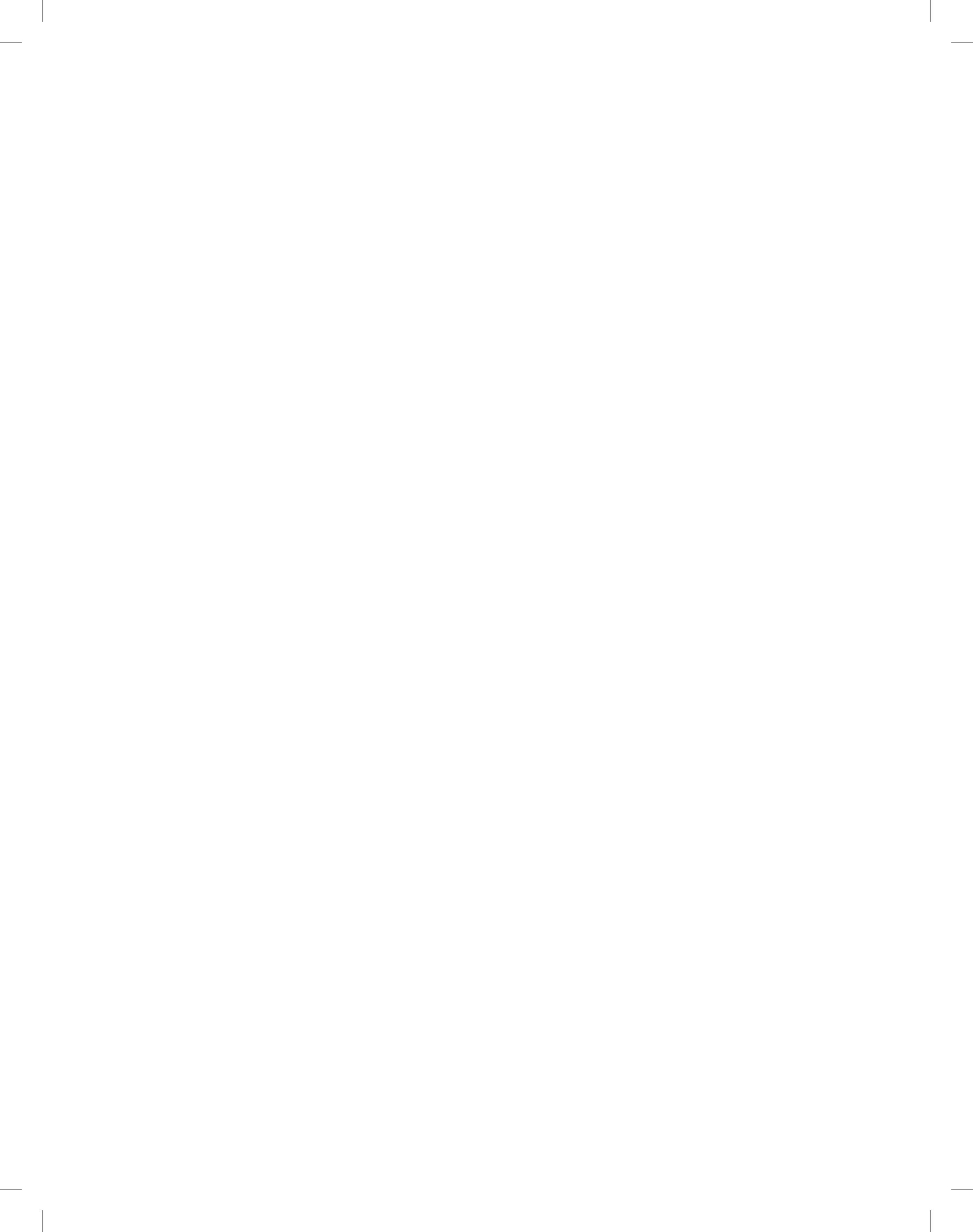
Por último, el penúltimo párrafo: “El príncipe Próspero, enloquecido por la ira y la vergüenza de su momentánea cobardía, se lanzó a la carrera a través de los seis aposentos, sin que nadie lo siguiera por el mortal terror que a todos paralizaba. Puñal en mano, acercóse impetuosamente hasta llegar a tres o cuatro pasos de la figura, que seguía alejándose, cuando ésta, al alcanzar el extremo del aposento de terciopelo, se volvió de golpe y enfrentó a su perseguidor. Oyóse un agudo grito, mientras el puñal caía resplandeciente sobre la negra alfombra, y el príncipe Próspero se desplomaba muerto”, esto podría ser indicativo del modo de propagación (ya sea por contacto directo de persona a persona o por el mismo puñal salpicado de sangre), aunque no se puede comprobar textualmente si hubo intercambio directo de fluidos corporales.

Lejos del confirmar un diagnóstico nosológico y etiológico, a través de inferencias, esta reflexión del bizarro relato de *La máscara de la muerte roja*, es un compendio de posibilidades diagnósticas que rinden culto a un síndrome de fiebre hemorrágica viral, y por qué no, bacteriano o parasitario. En el caso de pensar en una *fiebre amarilla*, el signo característico hubiese sido ictericia, si fuese *peste bubónica* y se hubiese referido como *Muerte Negra*, perfectamente conocida en esa época. Mientras que si se pensará en malaria, hubiese existido el antecedente de un vector intermedio. Sea cual sea su agente etiológico, el misterio de *La Muerte Roja* es un tributo a la imaginación de Poe, qué sin saberlo describió por primera vez el cuadro clínico de la enfermedad por el virus del Ébola, mucho antes de que esta



fuera descubierta. Podemos concluir que lo más importante es realizar el ejercicio clínico e integrar posibilidades diagnósticas según la sintomatología expresada en cada una de

nuestras lecturas diarias. Paradójicamente parece que cuanto más huimos de *La Muerte Roja*, más fácil nos resulta encontrarla.





BASES DE PUBLICACIÓN

Con el objetivo de mantenernos vigentes y actualizados, la revista Expresiones Médicas ha decidido adoptar los Requerimientos Uniformes para el Envío de Manuscritos a Revistas Biomédicas publicado por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (www.ICMJE.org). En lo sucesivo, los artículos enviados a esta Revista para su publicación, se ajustarán a los siguientes parámetros:

La Revista Expresiones Médicas acepta para su publicación trabajos referentes al ámbito médico. Los trabajos enviados deberán ser inéditos. La Universidad Autónoma de Ciudad Juárez se reserva todos los derechos de programación, impresión o reproducción total o parcial del material que reciba, danto en todo caso el crédito correspondiente a los autores. Si el autor desea volver a publicar su trabajo en otro medio, requerirá autorización previa por escrito del Editor de la Revista Expresiones Médicas.

GENERALIDADES

Los artículos deberán ser enviados al Comité Editorial de la Revista Expresiones Médicas, al Instituto de Ciencias Biomédicas, Dirección de Medicina, Anillo envolvente del Pronaf y Estocolmo, s/n C.P. 32600, Ciudad Juárez, Chih., México.

El artículo con su material adicional deberá entregarse en un sobre manila tamaño carta, e ir acompañados de una carta del (los) autor(es), en la cual se proporcione:

1. Tipo de Artículo enviado
2. Nombre completo del autor(es)
3. Grado académico o cargo profesional
4. Teléfono, correo electrónico e información adicional que se juzgue necesaria.

TEXTO

Se incluirá el manuscrito impreso y su formato electrónico (CD, programa Word) por duplicado. El texto en tipo de letra Arial, número 12 y alineación justificada. Las fotografías, tablas y figuras deberán indicarse según aparezcan en el texto con su respectivo número de aparición y nombre que corresponda entre paréntesis y color rojo.

Fotografías, tablas y figuras

Se entregarán las fotografías en formato electrónico “.TIF”, debidamente identificadas en el nombre de archivo. (Por ejemplo: imagen1.TIF). Muy importante: deberán grabarse en la opción de alta resolución de su cámara. O bien si se cuenta físicamente con las fotografías, negativos y/o imágenes,

enviarlas para su digitalización. No se aceptarán imágenes con baja resolución.

Las fotografías y figuras de Internet, deberán identificarse y anexarse un listado de las mismas, en un apartado especial para ello al final de las referencias del manuscrito, con la página principal y el “link” completo copiado directamente de la “barra de búsqueda” de su buscador de Internet. Las figuras que se tengan físicamente deberán ser dibujadas y fotografiadas profesionalmente; las letras, números y símbolos deberán ser claros, uniformes y de tamaño suficiente para que sean legibles (aplica lo mismo sobre su digitalización). Las microfotografías deberán incluir en sí mismas un indicador de escala, así como la técnica histológica utilizada. Si se utilizan fotografías de personas no deberán ser identificables o en caso contrario, se anexará un permiso por escrito para poder utilizarlas.

REFERENCIAS

Deberán entregarse numeradas (números arábigos), en el orden de aparición dentro del texto, respetando el siguiente formato:

- *Apellido paterno y nombre del autor(es),
- *Título del libro o revista (Título del artículo),
- *edición, número, año y páginas.

NOTA: *el manuscrito deberá acompañarse de copias de cualquier permiso para reproducir material ya publicado, para utilizar ilustraciones o revelar información personal delicada sobre individuos que puedan ser identificados.*



ARTÍCULOS DE REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Los artículos deberán ordenarse en la siguiente secuencia:

1. Título
2. Autor(es): nombre(s), apellido paterno-apellido materno (máximo 5 autores)
3. Resumen en español (máximo 150 palabras). Con 3-5 palabras clave
4. Resumen en inglés (Abstract). Con 3-5 palabras clave
5. Introducción (hasta una cuartilla)
6. Texto: 5 a 7 cuartillas tamaño carta
7. Referencias: mínimo 10 referencias actualizadas (a partir del año 2000), siendo preferentes las revisiones hemerográficas. En caso de consulta bibliográfica, deberán ser de la última edición disponible del libro.

ARTÍCULOS SOBRE CASOS CLÍNICOS

Deberán seguir la siguiente secuencia:

1. Título
2. Autor(es): nombre(s), apellido paterno-apellido materno (máximo 5 autores)
3. Resumen en español (máximo 150 palabras). Con 3-5 palabras clave
4. Resumen en inglés (Abstract). Con 3-5 palabras clave
5. Introducción
6. Descripción del caso clínico
7. Discusión y Conclusión
8. Referencias: mínimo 10 referencias actualizadas (a partir del año 2000)
9. Extensión total: 4 a 7 cuartillas

ARTÍCULOS SOBRE INVESTIGACIÓN Y ESTADÍSTICAS:

1. Título
2. Autor(es): nombre(s), apellido paterno-apellido materno (máximo 5 autores)
3. Resumen en español (máximo 150 palabras). Con 3-5 palabras clave
4. Resumen en inglés (Abstract). Con 3-5 palabras clave
5. Objetivo
6. Introducción
7. Material y Métodos
8. Resultados
9. Discusión y Conclusión
10. Referencias: mínimo 10 referencias actualizadas
11. En caso de investigación con humanos, deberá mencionarse haber cumplido con los requisitos del comité de ética local. En caso de investigación con animales, deberá hacerse mención de no haber infringido las leyes de protección animal local.

12. Extensión: 5 a 8 cuartillas.

NUEVAS SECCIONES

ARTÍCULOS DE CIENCIAS BÁSICAS

Análisis de las ciencias que son base de la medicina. Pueden considerarse temas de las siguientes áreas: Anatomía, Fisiología, Bioquímica, Histología, Microbiología, Parasitología, Histología, Embriología, Patología, Farmacología y Propedéutica; respetando el siguiente formato:

1. Título
2. Autor(es): nombre(s), apellido paterno-apellido materno (máximo 5 autores)
3. Resumen en español (máximo 150 palabras). Con 3-5 palabras clave
4. Resumen en inglés (Abstract). Con 3-5 palabras clave
5. Introducción (máximo una cuartilla)
6. Texto: 5 a 8 cuartillas
7. 10 Referencias, de las cuáles sólo se aceptará un mínimo de 8 referencias hemerográficas

ARTÍCULOS DE OPINIÓN

OBJETIVO:

Crítica libre y respetuosa de temas de interés médico.

1. Ensayo libre
2. Referencias: hacer alusión al lugar de donde se obtiene el tema a discutir
3. Extensión máxima: 2 cuartillas

ARTÍCULOS DE CULTURA Y ARTE.

OBJETIVO:

Fomentar el interés y conocimiento de la comunidad universitaria sobre temas de Pintura, Música, Literatura, Escultura, etc.

1. Ensayo libre
2. Considerando obras de expresión artística en general
3. Extensión: 4 a 8 cuartillas
4. Bibliografía

ARTÍCULOS DE LOCALIDAD

OBJETIVO:

Revisión de las decisiones y situaciones de la comunidad médica que repercuten en Ciudad Juárez y El Paso, así como de las circunstancias actuales de la ciudad que influyen la labor del médico.

1. Ensayo libre
2. Extensión: 3 a 4 cuartillas
3. Bibliografía

ARTÍCULOS DE ACTUALIDAD

OBJETIVO:

Mostrar avances médicos en cuanto a Tecnología y/o Tera-



péutica, considerando su practicidad, economía, ética, etc.
1. Mismos requisitos que para Artículos de Revisión Bibliográfica.
2. Referencias: Mínimo 10 referencias hemerográficas, a partir del año 2000.

CORRESPONDENCIA

OBJETIVO:

Constituirse como un foro de discusión o respuesta a los artículos publicados. En esta sección se publicarán los puntos de vista de los lectores, consecuencia de la lectura del contenido de la revista.

1. Estilo libre,
2. Hacer referencia completa al artículo en discusión (nombre del autor, título del artículo, volumen, número, páginas)
3. extensión: máximo una cuartilla

Descripción/Description/Descrição



Expresiones médicas es una publicación del Programa de medicina del Instituto de Ciencias Biomédicas de la Universidad Autónoma de Ciudad Juárez. Su función prioritaria es la docencia, adecuadamente vinculada a la investigación y la extensión.

En catálogo.

Folio	13118
Acopio	México
Fecha de Alta	2004-08-25
Fecha de Modificación	2012-03-13
Tipo de Registro	Modificado
Título	Expresiones médicas
País	México
Situación	Vigente
Año Inicio	2002
Año Terminación	9999
Frecuencia	Cuatrimestral
Tipo de Publicación	Publicación periódica
Soporte	Impreso en papel
Idioma(s)	Español
ISSN	1870-7890
Temas	Medicina
Clasificación Dewey	610
Lugar	Cd. Juárez, Chih.
Editorial	Universidad Autónoma de Ciudad Juárez, Instituto de Ciencias Biomédicas, Programa de Médico Cirujano
Responsables	Hugo Staines Orozco (Dir.)
Calle	Anillo envolvente del Pronaf y Estocolmo s/n
Ciudad	Ciudad Juárez
Estado/Provincia/Departamento	Chihuahua
País Editor	México
Apartado Postal	32300
Email	aveze@hotmail.com, expresionesmedicas@uacj.mx
Enlace Electrónico Parcial	www.uaci.mx/ICB/Paginas/default.aspx
Teléfonos	(52-614) 688-1800 al 06 ext. 1938
Fax	(52-614) 617-9272
Indizada/Resumida en	Latindex-Catálogo Latindex-Directorio Periódica (Índice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias)
Naturaleza de la Publicación	Revista Técnico-Profesional
Naturaleza de la Organización	Institución Educativa
Precio	México: \$30.00 M.N. (por ejemplar)
Tiraje	1,200
Distribución (formas)	Venta directa, canje