



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE CIUDAD JUÁREZ

Publicación del Programa de Médico Cirujano del Instituto de Ciencias Biomédicas • Vol. 2 • No. 5 • Agosto-octubre 2003

# Expresiones Médicas

*"Escribir da vida al conocimiento"*

Fibrosis Quística.  
Análisis de un Caso Clínico  
**Dr. Adrián Verdín Zendejas**

Insuficiencia Arterial Crónica en  
Paciente de 90 años con Isquemia  
Crítica de Miembro Pélvico Derecho  
por Oclusión Femoropoplítea y  
Tibioperonea

**Dr. Ramón Parada Gassón, Karla Ivonne  
Baca Morales, Ericka Vianney Alvarado  
Méndez, Hilda Bibiana Hinojosa Mena**

Transplante de Médula Ósea en un  
Modelo Animal de Cirrosis Hepática.  
El Rol de las Células Madre Adultas.  
Protocolo de Investigación

**Dr. Osvaldo Mutchinick, Dr. Jorge Blake  
Siemsen, Dr. René Amatón, Eric Sandoval,  
Roberto Medina, Vicente Moreno, Adrián  
González**

Síndrome X, Síndrome de Resistencia  
a la Insulina, Síndrome  
Plurimetabólico o Síndrome de  
Disfunción Cardiometabólica y la  
Diabetes Mellitus Tipo 2

**Dr. Cesar Ochoa**





PUBLICACIÓN DEL PROGRAMA  
DE MÉDICO CIRUJANO DEL INSTITUTO  
DE CIENCIAS BIOMÉDICAS

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

*Presidente*

Carlos A. Becerra Laguna

*Director*

Karla I. Baca Morales

*Subdirector*

Cintia I. Katajiri Batista

*Administrador*

Quetzal Xitlali Rosales Rosales

*Secretario*

Yazmín Pérez Martínez

*Vocales*

Roberto E. Delgado Adame

Thierry Hernández Gilsoul

Juan de Dios Díaz Rosales

María Fuentes Torres

José L. Nava Hernández

Eunice H. Rodríguez Ayala

Jesús Romo Martínez

Lydia A. Jurado Reza

Karla M. Vásquez Gómez

Angel A. Espinoza García

CONSEJO EDITORIAL

*Director:*

Dr. Hugo Staines Orozco

Dra. Elisa Barrera Ramírez

Dr. Guillermo Bermúdez Medina

Dr. Carlos Cano Vargas

Dr. Dante Casale Menier

Dr. Rafael Corral Palacios

Dra. Patricia del Corral Duarte

Dr. Enrique Vanegas Venegas

Dra. Judith Núñez Morales

Dr. Luis Flores Montaña

Dr. Rubén Garrido Carmona

Dr. Gregorio Mendoza Benavente

Dr. Antonio Ramírez Nájera

Dr. Hugo Roo y Vázquez

Dr. Rafael Cataño Calatayud

# CONTENIDO

## Carta del Editor

*Carlos Alberto Becerra Laguna* ..... 4

## Carta del Coordinador

### del Programa de Médico Cirujano de la UACJ

*Dr. Rafael Cataño Calatayud* ..... 6

## Cambio de la Currícula del Programa de Médico Cirujano. ¿De qué manera aprendo?, ¿de qué manera enseño?

*Dr. Rafael Cataño Calatayud* ..... 8

## Fibrosis Quística. Análisis de un Caso Clínico

*Dr. Adrián Verdín Zendejas* ..... 11

## Insuficiencia Arterial Crónica en Paciente de 90 años con Isquemia Crítica de Miembro Pélvico Derecho por Oclusión Femoropoplítea y Tibioperonea

*Dr. Ramón Parada Gassón, Karla Ivonne Baca Morales, Ericka Vianney Alvarado Méndez, Hilda Bibiana Hinojosa Mena* ..... 16

## Transplante de Médula Ósea en un Modelo Animal de Cirrosis Hepática. El Rol de las Células Madre Adultas. Protocolo de Investigación

*Dr. Osvaldo Mutchinick, Dr. Jorge Blake Siemsen, Dr. René Amatón, Eric Sandoval, Roberto Medina, Vicente Moreno, Adrián González* ..... 20

## Interacción de Estructuras Hidrofóbicas con la Ca<sup>2+</sup> ATPasa de Membrana Plasmática (PMCA)

*Dr. Luis Fernando Plenge Tellechea, Javier Vargas Medrano, Jorge Armando Aguilar Campos* ..... 25

## Síndrome X, Síndrome de Resistencia a la Insulina, Síndrome Plurimetabólico o Síndrome de Disfunción Cardiometabólica y la Diabetes Mellitus Tipo 2

*Dr. Cesar Ochoa* ..... 30

## Isquemia Crítica de Miembros Pélvicos. Revisión de la Literatura

*Yazmín Pérez Martínez* ..... 34

## Reseña del Primer Aniversario

de la Revista Expresiones Médicas ..... 40

## Bases para la Publicación de Artículos

en la Revista Expresiones Médicas ..... 41

Expresiones Médicas es una publicación trimestral del Programa de Médico Cirujano del Instituto de Ciencias Biomédicas de la Universidad Autónoma de Ciudad Juárez. Impreso en: Imprenta Universitaria, con un tiraje de 1000 ejemplares.

PRECIO UNITARIO \$ 30.00 PESOS  
PRECIO SUSCRIPCIÓN \$ 100.00 PESOS

# EXPRESIONES MÉDICAS

*Escribir da vida al conocimiento*

Publicación del Programa de Médico Cirujano  
del Instituto de Ciencias Biomédicas  
de la Universidad Autónoma de Ciudad Juárez

Dr. Felipe Fornelli Lafón  
*Rector*

Q. B. P. Héctor Reyes Leal  
*Secretario General*

M. C. D. Ernesto Morán García  
*Director del Instituto de Ciencias Biomédicas*

Dr. Hugo Staines Orozco  
*Jefe del Departamento de Ciencias Médicas*

Dr. Rafael Cataño Calatayud  
*Coordinador del Programa de Médico Cirujano*

## CONSEJO EDITORIAL

Dr. Hugo Staines Orozco  
*Director*

## COMITÉ EDITORIAL

Carlos A. Becerra Laguna  
*Presidente*

Karla I. Baca Morales  
*Director*

## FORMATO Y COMPOSICIÓN

Coordinación General de Comunicación Social/ Marco A. López

## FORMATO ELECTRÓNICO

Marco A. López

# *Carta del Editor*

Con este 5° número, la revista *Expresiones Médicas* inicia un nuevo ciclo, un nuevo año con diversos objetivos y metas a realizar, implica también compromisos aún mayores con todos nuestros lectores, y nos espera un año más difícil, ya que se pretende mejorar tanto el contenido como la calidad de la edición de este volumen, así como de los subsecuentes, para satisfacer las necesidades de nuestra comunidad médica.

Uno de nuestros objetivos centrales ha sido y seguirá siendo, el difundir las ideas, los conocimientos y experiencias en el ámbito médico, a través de nuestras publicaciones periódicas, lo cual nos motiva y llena de orgullo a todos los que formamos parte de este gran equipo editorial, ya que llevamos a cabo una labor muy importante, en primer lugar damos realce a nuestra universidad, contribuimos al desarrollo integral de nuestros lectores y mejoramos en cierto aspecto la calidad en la atención de la salud de los enfermos.

Cabe mencionar, que aún falta bastante trabajo por realizar, más sin embargo, esto nos alienta a seguir adelante con este proyecto, que hasta la fecha ha sido el medio de difusión más importante de la Universidad Autónoma de Ciudad Juárez. Algunas de nuestras metas en este año son lograr difundir la revista en todo el Instituto de Ciencias Biomédicas y en la comunidad médica de la ciudad, así como difundirla más allá de nuestra universidad; esto se ha logrado hasta cierto punto, pero faltan cuestiones por cumplir, una de ellas es tener suscriptores fuera de la ciudad y poder presentar nuestra revista personalmente en otras universidades.

Las ediciones pasadas nos dejaron grandes satisfacciones, pero a la vez nos dejó una gran responsabilidad, que a su vez es en sí, la de toda la universidad entera, incluyendo a todo el personal que la integra, desde nuestras máximas autoridades, hasta el personal de intendencia, ya que la revista Expresiones Médicas lleva orgullosamente en su portada el nombre de la UACJ como representación, por lo tanto, ¡el compromiso es mantener este medio de difusión!, compromiso que es de todos, no solamente de los que formamos parte del Consejo y Comité Editorial.

Aprovecho para agradecer de manera muy especial a todos los que han contribuido en la revista, tanto a nuestros directivos como a los autores que son la piedra angular en nuestras publicaciones. Gracias además a mis compañeros del Comité Editorial que han puesto su confianza en mí para dirigir este proyecto y a todos los que integran al Consejo Editorial, que sin el apoyo incondicional de todos los anteriormente citados, sería imposible esta revista.

Por último, quiero invitar a todo aquel que desee participar en la revista, ya sea como parte del Comité o Consejo Editorial o mejor aún como autor, Expresiones Médicas siempre estará a su disposición. Gracias.

Carlos Alberto Becerra Laguna  
*Presidente del Comité Editorial*

# *Carta del Coordinador del Programa de Médico Cirujano de la UACJ*

**A**gradezco el espacio que me permite el Consejo Editorial de nuestra revista *Expresiones Médicas*, y digo nuestra porque sin lugar a duda es hoy por hoy el símbolo de identidad del Programa de Médico Cirujano. Identidad de pertenencia a la UACJ; de autoestima en su capacidad para generar, difundir y compartir conocimiento.

Permítanme sustentar esta colaboración en los cambios, tan extraordinarios que hemos visto, en la actitud de los alumnos en estos dos últimos años, en que han mostrado no sólo el interés y la decisión para enfrentar empresas que, difícilmente hacen sociedades médicas formales, sino que han tenido resultados crecientes por su capacidad organizativa y calidad académica, como lo es el Congreso Estudiantil; la edición de la revista *Expresiones Médicas*; la participación de un buen número de estudiantes en los Veranos de Investigación, que los han llevado fuera del país y del continente (España, Alemania, Inglaterra) y que retornan no sólo satisfechos consigo mismos, por el conocimiento alcanzado, sino por el enorme prestigio que dieron a nuestra universidad y que han abierto la puerta para que otros puedan asistir a esos sitios, con la seguridad de que serán bien recibidos, por el simple hecho de ser alumnos del Programa de Médico Cirujano del Instituto de Ciencias Biomédicas de la Universidad Autónoma de Ciudad Juárez. Los resultados en el último EGEL, en que nos ubicaron nuestros alumnos, es en el 5º lugar nacional.

El Programa de Medicina tiene 30 años de haberse establecido y su currículo se mantiene prácticamente inmovible, tanto en su contenido como en el modelo pedagógico tradicional, en que esta inmerso.

Sin embargo, desde 1997 en que se formaliza el compromiso de la universidad en actualizar a su planta docente, para

incorporarla a los nuevos modelos educativos, como el Constructivismo, de acuerdo a su Visión 20/20, aproximadamente 50 profesores, de nuestro programa, asistieron a estos cursos y sin lugar a duda, transformaron su concepto de la docencia, y asumieron su responsabilidad de ser facilitadores del aprendizaje.

Estos dos fenómenos, indiscutiblemente están relacionados y pudiera decir que son causa efecto.

El proceso que se ha seguido en la mayoría de las escuelas y facultades de Medicina, en el mundo, ha sido inverso a lo que ahora estamos viviendo en nuestra escuela, esto es, primero se planteó la reforma curricular y después se evaluaron los cambios en la actitud y aprovechamiento de los alumnos. Aquí el cambio de actitud de los docentes, hacia sus alumnos, condicionó esta asombrosa transformación, por lo que ahora son los mismos estudiantes los que demandan, silenciosamente, con su ímpetu, interés, acciones y agresividad por desarrollar sus cualidades y calidades, quienes nos obligan a ver la obsolescencia de nuestro programa y reclaman la incorporación del currículo y modelo pedagógico a la modernidad.

Tenemos espacios, recursos físicos y humanos, y lo más importante la decisión de cumplir cabalmente con la visión de nuestro Rector, llevar a la excelencia nuestros programas y hacer de nuestros egresados un ejemplo de profesionista en el país y el extranjero.

No es fácil esta empresa, pero con la ayuda de ustedes, alumnos, presionando, exigiendo, y la disposición de nuestra planta de maestros, lo vamos a lograr.

Dr. Rafael Cataño Calatayud

# *Cambio de la Currícula del Programa de Médico Cirujano.*

## *¿De qué manera aprendo?, ¿de qué manera enseño?*

**Dr. Rafael Cataño Calatayud\***

### **RESUMEN**

La enseñanza de la Medicina a seguido patrones mundiales, muy semejantes, siendo en los albores de la Medicina el más privilegiado, la enseñanza tutelar, que de alguna manera se ve reflejado aún en la modernidad. La responsabilidad se ha depositado en los profesionistas expertos y exitosos, en la gran mayoría de los casos. Sin embargo, el proceso de enseñanza aprendizaje no sólo requiere de la experiencia profesional, sino de la habilidad para transmitir este conocimiento en forma y tiempo.

A partir de la segunda mitad del siglo pasado, el análisis de este proceso educativo ha demostrado que la incorporación a la currícula de los programas de Medicina, de la corriente crítica, en el modelo pedagógico, en donde el proceso educativo se centra en el estudiante y el aprendizaje, aprender a aprender, esta marcando el camino a seguir y la necesidad de incorporarse al proceso integracionista mundial, en donde la competencia obliga a preparar a nuestros estudiantes a la par de cualquier universidad del mundo, nos obliga a revisar nuestra realidad e incorporarnos a las corrientes educativas que más eficiencia han mostrado.

*\*Cirujano General, Docente en Ciencias Médicas, Coordinador del Programa de Médico Cirujano de la UACJ, miembro activo del Consejo Editorial de la revista Expresiones Médicas*

### **INTRODUCCIÓN**

Permítanme llevarlos a un breve recorrido en la historia de la enseñanza del arte de curar.

Ubiquémonos en la época del hombre que finalmente tuvo conciencia de sí mismo y que trató de explicar la muerte de sus semejantes; finalmente pudo asociar una causa con su efecto mortal, y pretendió evitarlo.

Primero fue imitativa, observación pura de causa efecto y el aprendizaje se sustentó en el acierto/error, obviamente fue lento y recaía en los ancianos la responsabilidad de transmitirlo verbalmente, hasta que se pudo dejar impreso y con claridad este bagaje de conocimientos, se puede hablar de enseñanza-aprendizaje tutelar.

Más o menos podemos intuir como se daba la selección de los candidatos y que tan exigentes eran los expertos para aceptar y mantener a su aprendiz. Basta recordar el juramento Hipocrático, en el que se compromete a transmitir a sus hijos y a los hijos de sus colegas, los conocimientos y el código de ética a que se autosometía.

De la Escuela de Cos, en donde Hipócrates establece ya un método educativo, en donde seguramente se logró preparar, simultáneamente a más aprendices, podemos inferir que la observación directa de los

pacientes, su evolución y respuesta al manejo, era indiscutiblemente la manera de enseñar Medicina.

Las escuelas de Medicina a partir del Medioevo, ya denotan las deficiencias pedagógicas, en donde el conocimiento se atomiza y se capitaliza la cátedra, ¡el maestro dice!, conduce y limita el quehacer del aprendiz, lo que dificulta el avance del desarrollo de la investigación.

Este concepto educativo, que ahora se ubica en el contexto pedagógico tradicional y del conductismo, imperó hasta mediados del siglo XX. Ciertamente es que las ciencias y el conocimiento lograron sus avances previamente, pero también es cierto que la mayor cantidad de aportaciones al conocimiento y práctica de la Medicina, se dieron en forma exponencial a partir de la segunda mitad del siglo XX.

### **EL MODELO PEDAGÓGICO**

Ha sido una preocupación mundial, desde la segunda mitad del siglo pasado, el de encontrar el modelo pedagógico que mejor se acomode a la enseñanza de la Medicina, motivado por varios factores, entre los cuales esta el enorme cúmulo de información que hay y que se produce diariamente, modificando criterios y verdades de un día para otro. El avance acelerado de la tecnología que

rebase la capacidad de aprendizaje y dominio. La exigencia social, cada vez mayor, de un diagnóstico preciso y oportunos y de un manejo eficiente y de calidad.

El modelo Flexeriano de la educación médica en donde se separa la enseñanza básica o elemental, de la práctica clínica, de tal manera que deja hasta el final del entrenamiento la posibilidad de integrar ambas, ha sido ampliamente utilizado en todo el mundo, incluida nuestra universidad.

Otro aspecto de lo más interesante es el perfil de los profesores de los programas, que han privilegiado el conocimiento disciplinar sobre su preparación pedagógica, lo que ha permitido la interpretación del quehacer docente, del profesor, quien utiliza la versión del proceso educativo en el cual estuvo inmerso durante su entrenamiento, por lo tanto queda en desventaja para aprovechar los recursos y técnicas pedagógicas que le permitirían un mejor resultado en el proceso de enseñanza aprendizaje.

El análisis realizado a la luz de la pedagogía, de este modelo tradicional y conductista, dejó ver la necesidad de modificar el Modelo Educativo y pedagógico en que se sustentaban los programas de Medicina.

El resultado llevó a la conclusión de que es el perfil deseado del egresado el punto de partida del programa y el modelo, en donde la figura central es el mismo estudiante la razón de ser de estos programas y por lo tanto en él debe centrarse toda la atención.

Las corrientes pedagógicas actuales han insistido fuertemente en el aspecto holístico del constructivismo, en donde se enseña a aprender, en el más amplio sentido de la palabra, y para ello sugieren echar mano de diferentes técnicas pedagógicas como son las

cognoscitivas, de aprendizajes significativos, aprendizaje por descubrimiento, aprendizaje basado en problemas, competencias o evidencias.

De esto se infiere, que el alumno deberá modificar, no sólo su actitud, sino los hábitos y distribución de tiempo, para aprovechar al máximo esta modalidad educativa.

El dinamismo con que se esta desenvolviendo el mundo, la pérdida de las fronteras, a través de los Tratados Internacionales, que si bien pretenden resolver problemas económicos, plantean un enorme reto para los países en desventaja con sus pares, dejando ver como la no-integración, a los modelos de preparación de los técnicos, profesionistas, científicos, comerciantes, etc., privará a estos de participar de los posibles beneficios de estas medidas globalizantes.

Ya se han escuchado reclamos de los países hispano parlantes, como la Declaración de Granada, en donde se deja bien clara la necesidad de integrarse al proceso educativo y de dominio de competencias mundial, en especial el médico.

### **EL PROGRAMA DE MÉDICO CIRUJANO DE LA UACJ**

El análisis del Programa de la Licenciatura de Médico Cirujano del ICB de la UACJ, nos deja ver como en los treinta años de existencia, no ha sido modificado sustancialmente en sus contenidos, carga académica, tiempos destinados a la integración del conocimiento y sobre todo, la investigación.

El programa esta constituido por 60 materias, que contemplan 623 créditos obligatorios y 24 optativos, con una planta de maestros de 134 profesores. Que deben cubrirse en un plazo de 10 semestres, debiendo agregar a esto 2 semestres de internado, que no

esta implícito en el currículo y un año de Servicio Social, que tampoco esta integrado al programa.

En un análisis realizado por la jefatura del Departamento de Ciencias Médicas, haciendo un seguimiento del uso del tiempo de nuestros alumnos, se encontró, que un porcentaje mayor al 60% de los estudiantes, para lograr cumplir con sus horarios y actividades curriculares, no le son suficientes las 24 horas del día, debiendo permanecer en el campus por más de 10 horas continuas.

Otro estudio mostró que el uso de la historia clínica, como instrumento de enseñanza y aprendizaje, es utilizado en menos del 50% de las materias de nivel intermedio y avanzado y prácticamente nunca en las básicas.

Aunque cada vez son más los docentes que emplean técnicas pedagógicas centradas en el alumno, no podemos decir que rebasan al 25%

Los resultados en los exámenes de evaluación externa, EGEL, ubicaron a nuestro programa por debajo de la media nacional y en algunos rubros en los últimos lugares, hasta Noviembre del 2002, revirtiéndose esta situación a partir del 2003.

En el 2001 fuimos acreditados por las instancias externas, AMFEM y CIEES, quienes señalaron las deficiencias, que ahora estamos enfrentando, lo que significa un segundo acicate para hacerlo.

Desde 1995 a la fecha, se han incrementado los cursos de preparación pedagógica de nuestros docentes, cada año se incorporan profesores de tiempo completo con grados académicos de Doctorado y Maestría y se han establecido ya los cuerpos académicos, sobre los cuales se sustentará la investigación.

El resultado de este interés, de prepararse los docentes, se ha visto reflejada en la transformación lenta y todavía muy aislada, de nuestros

alumnos, que empiezan a despertar y a participar en su propia construcción.

Así, vemos como el Congreso Estudiantil supera cada año la calidad de las ponencias, presentadas por los alumnos, con un sentido más científico y académico.

La participación de nuestros estudiantes en los veranos de investigación, aventurándose ya al extranjero, en España, Inglaterra, con extraordinarios resultados.

La aceptación cada vez más frecuente de nuestros alumnos, en los hospitales de más prestigio nacionales, para realizar internado y aún investigación.

La actitud crítica y participativa en los cursos regulares, son resultado de esta preparación docente.

Esto significa que el cuerpo docente esta involucrándose ya en la dinámica constructivista, lo que hace falta es hacerlo conciente, darle forma y sentido a esta actitud docente y sólo se puede lograr si la mayoría de los docentes

se integran al proyecto de transformación curricular que necesitamos.

En el mundo, los modelos pedagógicos que están demostrando su mayor eficiencia integradora, en los programas de Medicina, son los pertenecientes a la llamada didáctica crítica, y sus técnicas, como el Aprendizaje Basado en Problemas (ABP), que tiene su máxima expresión en Canadá en la Universidad de McMaster, de donde se ha difundido a todo Canadá y los Estados Unidos. En México la Universidad de Colima lo ha implantado ya en su programa, con resultados, hasta ahora extraordinarios. La UNAM y el Instituto Tecnológico de Estudios Superiores de Monterrey, los están ya utilizando en forma parcial con resultados, también halagadores, combinándolos con el Aprendizaje Basado en Competencias (ABC) y Basado en Evidencias (ABE).

Bien esta que los cambios en el modelo pedagógico no tiene, obligadamente, que motivar un

cambio del currículo, sin embargo, la importancia de lograr la transformación ad íntegrum del programa lo obliga. Esto es, que no podemos aspirar a un proceso integrador del conocimiento, modificando sólo la actividad en el aula, estamos obligados a pensar y desarrollar un nuevo plan de estudios, en donde las funciones de cada uno de los participantes en este proceso, docentes, autoridades y alumnos, se dejen bien claras, así como los cambios de tipo administrativo y académico que armonicen y controlen el proceso docente.

En esta labor se verán implícitos todos los participantes en el programa, profesores, alumnos, técnicos, administrativos, intendentes.

Transformar no quiere decir destruir el antecedente; avanzar no exige correr, sólo no detenerse. La empresa no es fácil, pero tenemos la capacidad, la voluntad y sobre todo el compromiso con nuestros alumnos y la sociedad de llegar a la excelencia.

---

#### Referencias Bibliográficas

1. Tun Queb, Dra. María del C.; Efectos del currículo por competencias en medicina familiar. Revista Médica del IMSS. 2003, vol. 41, No.1
2. Ochoa Meza, Psic. Gerardo; Manual de Planeación de la actividad Docente, programas académicos, publicaciones de la UACJ; 2002
3. Martínez Viniegra, Dra. Norma L. El aprendizaje basado en problemas; Rev. De la Fac. de Medicina UNAM; 2002, vol. 45, No. 4. Pp: 185 a 186
4. ITESM; Las técnicas didácticas en el modelo educativo del Tec. de Monterrey, Sept. 2000, pagina electrónica del ITESM
5. Ligshitz Guizenberg, Dr. Alberto; Medicina Basada en Evidencias; 2002, Edit. McGraw Hill
6. David Tim; Problem Based Learning in Medicine; 1999; Royal Society of Medicine Press, Mc. Master Ca.
7. Ponce de Leon, Dr. Samuel; Como leer revista Médica. Canadian Medical Association Journal, 1988. Vol. 124. Pp: 555 a 558
8. Programa de cooperación iberoamericana para el diseño de la formación profesional, IBERFOP; I Seminario organización y gestión de proyectos de reforma de formación profesional basada en competencias; Montevideo Uruguay. Julio de 1998
9. UACJ; Modelo educativo UACJ, visión 2020; 2002, publicaciones de la UACJ
10. Staines Orozco, Dr. Hugo S.; Estudio de actividades y tiempos, de alumnos del Programa de Medicina, 2002, en elaboración
11. Cataño Calatayud, Dr. Rafael; Incapacidad para sustentar diagnósticos en base a la historia clínica, por los estudiantes de Medicina en ciclos terminales; trabajo de investigación en elaboración

# Fibrosis Quística.

## Análisis de un Caso Clínico

Dr. Adrián Verdin Zendejas\*

### RESUMEN

Objetivo: Reportar el caso clínico de un paciente de 8 años de edad portador de fibrosis quística, así como realizar un análisis de la problemática tanto médica, como económica de este padecimiento.

Diseño del artículo: Reporte y análisis de un caso clínico.

Institución donde se realizó el estudio: Hospital General Regional #1 IMSS, Unidad Morelos. Chihuahua, Chihuahua, México.

Descripción del caso: Escolar de 8 años de edad el cual inició su padecimiento al nacer, ya que presentó íleo meconial, y a los 3 meses cursa con gastroenteritis, deshidratación, cuadro de bronconeumonía, por lo que permaneció 10 días hospitalizado en esta unidad médica. A los 7 meses presenta otro cuadro de bronconeumonía; por lo que ingresa al servicio de urgencias. La madre refiere que ha notado desde hace algunos meses que al besar al niño éste "sabe mucho a sal", motivo por el cual se realizan determinaciones de cloro en el sudor, siendo estos positivos para fibrosis quística (>60 meq/l). Se da de alta del servicio por mejoría, permanece asintomático hasta los tres años, sólo

cuadros gripales que no ameritaban hospitalizaciones. A los 4 años de edad empezó a presentar repetitivos cuadros de insuficiencia respiratoria, por bronconeumonías, así como esteatorrea, por lo que ameritó hospitalización y manejo con antibióticos IV, así como enzimas pancreáticas, a los 5 años, enfermedad exantemática, conjuntivitis purulenta.

De 1999 al 2003, cursó con cuadros de tos productiva (verdosa), cianosis, tiraje intercostal, aleteo nasal, disnea, fiebre, diaforesis, esteatorrea, poca ganancia de peso, náuseas y vómitos. Presentó signos vitales que oscilaban entre: TA de 70/50 a 110/70 mmHg, FR de 22 a 72 por minuto, FC de 50 a 110 por minuto y temperatura de 36 a 38.6°C.

Acudió a urgencias 17 veces. Consulta externa 38 veces. Y estuvo hospitalizado un total de 27 ocasiones.

El 3 de marzo del 2003, en su 10º día intrahospitalario, presenta poca respuesta a la antibióticoterapia, insuficiencia respiratoria severa, cae en paro respiratorio, se realizan maniobras básicas de RCP, se entuba al paciente, pero a pesar de dichas maniobras fallece bajo el diagnóstico de insuficiencia respiratoria severa, motivo de su padecimiento.

### ABSTRACT

*Objective: Report the clinical case of an 8-year-old patient who is carrier of cystic fibrosis as well as perform an analysis of both the medical and economic problem areas of this ailment.*

*Design of the article: Report and analysis of a clinical case.*

*Institution where the study was performed: Hospital General Regional #1 IMSS, Unidad*

*Morelos. Chihuahua, Chihuahua, México. Case description: Eight year-old student whose ailment began when he was born inasmuch as he showed meconic ileus and at 3 months shows gastroenteritis, dehydration, a case of bronchopneumonia for which he is admitted to emergency treatment. The mother reports that for the past few months she has noticed that when she kisses the child he "has a strong taste of salt", the reason for which determinations of chlorine in his perspiration are performed, these being positive for cystic fibrosis (>60 meq/l). He gets better and is released, remains asymptomatic until he reaches the age of three, only cases of cold which did not merit hospitalizations. At the age of 4 he begins to show repetitive cases of respiratory insufficiency from bronchopneumonia as well as steatorrhea which merits hospitalization and handling with parenteral antibiotics as well as pancreatic enzymes, at the age of 5, exanthematic disease, purulent conjunctivitis.*

*From 1999 to 2003, he presents cases of productive (greenish) cough, cyanosis, intercostal period, nasal palpitation, dyspnea, fever, diaphoresis, steatorrhea, little weight gain, nausea, and vomiting. He shows vital signs which fluctuate between: blood pressure of 70/50 to 110/70 mmHg, BR of 22 to 72 per minute, CR of 50 to 110 per minute, temperature of 36 to 38.6°C.*

*He resorts to emergency room 17 times, external consultation 38 times, and he is hospitalized a total of 27 times.*

*On March 3, 2003 on his 10th day in the hospital, he shows little response to the antibiotic treatment, severe respiratory insufficiency; he suffers respiratory arrest; basic CPR is performed; tubes are inserted into the patient, but in spite of said operations he dies under the diagnosis of severe respiratory insufficiency, the reason for his ailment.*

*\*Médico Pasante en Servicio Social, fundador y ex-presidente del Comité Editorial de la revista Expresiones Médicas*

## INTRODUCCIÓN

La fibrosis quística es una cruel y mortal enfermedad autosómica recesiva, es la más importante de las enfermedades genéticas pediátricas, la cual afecta el sistema respiratorio, endocrino, digestivo y reproductivo principalmente. Se dice que afecta a 1 de cada 2500 nacidos vivos dentro de la población caucásica. Existen al menos 500 diferentes tipos de mutaciones genéticas asociadas con esta enfermedad. Por lo que la sintomatología de esta enfermedad así como su pronóstico es variable de acuerdo a cada mutación.

La enfermedad es causada por un defecto en el gen llamado regulador transmembrana de fibrosis quística, este gen de la fibrosis quística está situado en el cromosoma 7 (banda q31-32) (Fig. 1), y codifica una proteína que actúa como canal de cloro, normalmente ayuda al transporte de los iones de cloro a través de la membrana celular, lo cual produce una secreción anormal de las secreciones exocrinas, que conlleva a una mucosidad excesivamente espesa y viscosa. Lo cual obstruye los conductos de las glándulas, originando infecciones crónicas.

La mutación más común es la del gen delta F508, la cual se ha encontrado hasta en un 70% de los casos.

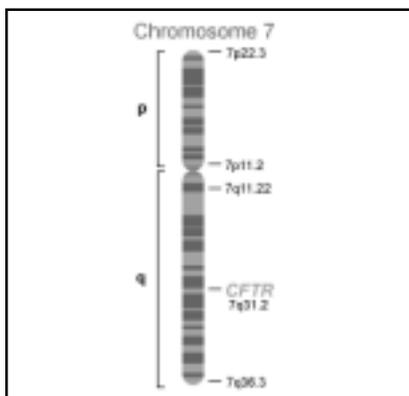


Figura 1. Gen de la fibrosis quística situado en el cromosoma 7 (banda q31-32).

La mediana de supervivencia de esta enfermedad es de 30 años según ciertos autores, existen alrededor de 30% de pacientes con fibrosis quística con una edad de 18 años, pero como ya se mencionó anteriormente la agresividad de esta enfermedad dependerá del tipo de mutación genética, como en este caso clínico el paciente tenía 8 años al momento de fallecer, supongo era una de las expresiones genéticas más agresivas de esta enfermedad.

## CUADRO CLÍNICO

Las manifestaciones clínicas serán:

**Pulmonares:** Infecciones respiratorias crónicas, desarrollo de bronquiectasias y EPOC, es responsable de la mayor parte de la morbimortalidad (80-90%) asociada a fibrosis quística. Los síntomas de presentación son tos, esputo purulento, sibilancias y disnea, pero dependerán del grado de la infección agregada. Su evolución es crónica y progresiva, con reagudizaciones pulmonares. Hasta 10% de los pacientes con fibrosis quística pueden tener aspergilosis broncopulmonar alérgica, la hemoptisis masiva y neumotórax son más frecuentes entre los adultos. La actividad mucociliar defectuosa, secundaria a la insuficiente hidratación del moco hace que las vías aéreas sean incapaces de eliminar las bacterias. Las especies de *Pseudomona aeruginosa* en particular colonizan las vías respiratorias bajas, primero intermitentemente y después de forma crónica. Las especies de *Pseudomona* expresan grandes cantidades de alginato, dotando a los microorganismos de un crecimiento mucoide en microcolonias protegidas frente a los anticuerpos y los antibióticos y favoreciendo así a la persistencia de la infección. Las reacciones humorales y celulares inducidas por los microorganismos provocan

entonces una destrucción tisular adicional que caracteriza a las lesiones pulmonares de la fibrosis quística (Fig. 2). La *Pseudomona aeruginosa* se ha encontrado en equipo médico como estetoscopios, baumanómetros, etc., además de en los baños, lavabos, humidificadores y prácticamente en cualquier objeto intrahospitalario.



Figura 2. Las reacciones humorales y celulares inducidas por los microorganismos provocan entonces una destrucción tisular adicional que caracteriza a las lesiones pulmonares de la fibrosis quística.

La manifestación extrapulmonar más importante de la fibrosis quística es la insuficiencia pancreática que afecta al 90% de los enfermos y lleva a la mala absorción de grasas, esteatorrea y desnutrición. Esto debido a que los conductos pancreáticos pueden estar parcial o totalmente obstruidos debido a la secreción tan espesa del moco, esto produce una atrofia de las glándulas exocrinas y una fibrosis progresiva de las mismas

La fibrosis quística también afecta otros aparatos y sistemas como el:

**Gastrointestinal:** Existe un elevado riesgo de malnutrición, ya que hay deficiencias de vitaminas

liposolubles y otros micronutrientes, esto aunado a los repetidos cuadros febriles, infecciosos y en ocasiones a las grandes dosis de medicamentos, ocasionando una pérdida muy importante de energía para los pacientes. Algunos signos y síntomas son: Distensión abdominal, estreñimiento, invaginación, síndrome de obstrucción intestinal distal, prolapso rectal e íleo meconial al nacer.

Endocrinas: Diabetes mellitus, esterilidad.

Hepatobiliar: Colelitiasis, colecistitis, cirrosis biliar focal, hipertensión portal.

Esquelético: Artrosis, retardo en el crecimiento y de la edad ósea, desmineralización.

Vías respiratorias superiores: Pólipos nasales, sinusitis crónica.

Genitourinario: Esterilidad en varones por ausencia bilateral del conducto deferente.

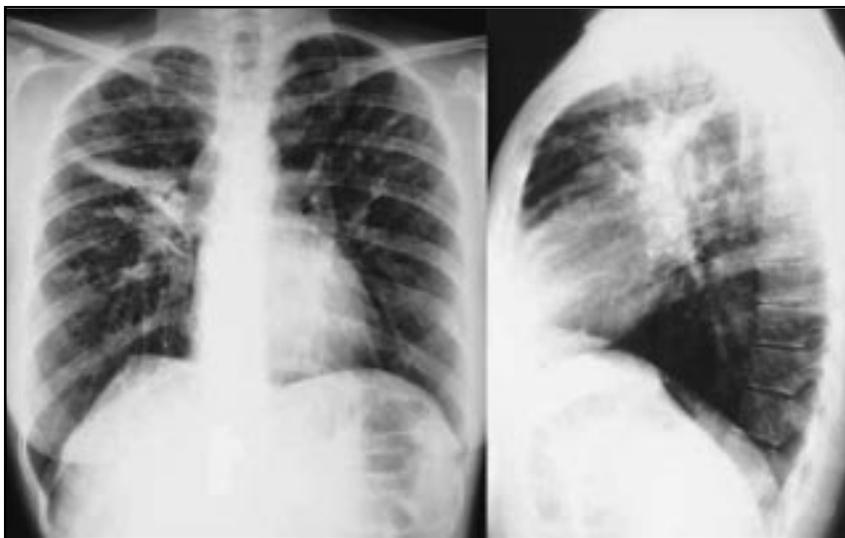
## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de fibrosis quística se basa en los hallazgos clínicos y en las alteraciones bioquímicas del sudor. Es fundamental realizar e interpretar correctamente la prueba del sudor. Para llegar al diagnóstico es necesaria la presencia de los electrolitos en el sudor en niños, los cuales son mayores de 60 meq/Lt (a menudo la madre hace el diagnóstico, ya que su bebe tiene un sabor salado).

## ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS COMPLEMENTARIOS

\* Radiografías de tórax. Suelen mostrar aumento de la trama reticular intersticial, bronquiectasias y adenopatía hiliar, en general los lóbulos superiores están más comprometidos que los inferiores (Fig. 3).

\* Cultivos y antibiogramas del esputo. Son imprescindibles durante las reagudizaciones. Los



*Figura 3. Radiografías de tórax. Suelen mostrar aumento de la trama reticular intersticial, bronquiectasias y adenopatía hiliar, en general los lóbulos superiores están más comprometidos que los inferiores.*

microorganismos más comúnmente asociados con esta enfermedad, en etapas tempranas son: Estafilococo aureus y H. influenzae. En etapas tardías predomina la infección por Pseudomona. La infección por Burkholderia cepacia se ha asociado con un deterioro rápido de algunos pacientes.

\*Gasometría arterial. Revela hipoxemia y acidosis cuando la enfermedad es avanzada.

\*Biometría hemática. Esperaremos encontrar leucocitosis en las infecciones activas, posiblemente anemia, debido a los procesos de malnutrición antes mencionados y todos los demás datos presentes en procesos infecciosos.

## TRATAMIENTO

Actualmente los objetivos del tratamiento para la neumopatía de la fibrosis quística son reducir la infección, proporcionar higiene broncopulmonar, facilitar la eliminación de secreciones y mantener una nutrición adecuada. A medida que la enfermedad progresa los pacientes requerirán oxígeno suplementario, y para muchos pacientes, es apropiada la referencia para trasplante pulmonar.

Antibióticos. Los antibióticos IV son los de elección para las reagudizaciones de la fibrosis quística. Como la P. aeruginosa es el germen más común en esta patología, la tobramicina (3 mg/kg cada 8 hrs) es el aminoglucósido que mejor combate a la pseudomona, también se ha seleccionado una combinación de penicilina semisintética o una cefalosporina con actividad contra pseudomona (Ceftazidima 2 gr IV c/8 hrs o Cefepime 2 gr IV c/12 hrs).

La profilaxis crónica con antibióticos sigue siendo controversial. Se ha comprobado que la tobramicina inhalada (300 mg 2 veces al día) mejora la función pulmonar, reduce el número de colonias de pseudomonas, y la necesidad de antibióticos IV, así como hospitalizaciones en pacientes clínicamente estables.

Higiene bronquial. La fisioterapia pulmonar, resoplar y ejercicios físicos, son útiles a corto plazo para eliminar las secreciones mucosas.

Broncodilatadores. Se administran a pacientes con hiperreacti-

vidad bronquial y pueden facilitar una higiene respiratoria adecuada.

Alfa dornasa (desoxirribonucleasa I humana recombinante). Disminuye la viscoelasticidad del esputo, mejora la función pulmonar y reduce el riesgo de infecciones. La dosis recomendada es de 2.5 mg cada 12-24 hrs, inhalada con nebulizador (no se debe mezclar con otros medicamentos en aerosol).

Tratamiento antiinflamatorio. Si se logra controlar la respuesta inflamatoria se puede modificar la evolución natural de la enfermedad. Los corticoides pueden ser útiles para algunos pacientes a corto plazo.

Oxigenoterapia. Esta indicada para pacientes con hipoxemia en reposo nocturna.

Apoyo nutricional. Un componente importante de cualquier programa de tratamiento. Se deben reponer enzimas pancreáticas (500-2000 U de lipasa/kg por comida). Además de suplementos nutricionales y vitaminas liposolubles.

Transplante pulmonar. Se debe de considerar la referencia de transplante cuando el VEM 1, ha disminuido a aproximadamente el 30% de lo teórico. El transplante pulmonar bilateral es el procedimiento de elección, debido al riesgo de contagio por el pulmón nativo. Los registros estadísticos indican tasas de supervivencia a 1, 2, 3 años del transplante de 81%, 58% y 49 %, respectivamente.

Terapia genética. Han sido muchos los estudios que se han realizado, y el avance en opciones terapéuticas ha sido grande, pero aún esta enfermedad sigue siendo mortal. La terapia genética ofrece hoy una esperanza grande para el mañana. Científicos de diferentes

partes del mundo están tratando de introducir el gen normal dentro del epitelio pulmonar dañado, esto debido a que el pulmón es el órgano más afectado en la fibrosis quística, además de que parece ser, tiene una buena accesibilidad. Pero el gran problema al que se enfrentan, es la búsqueda de un vector que permita reemplazar los genes dañados, por nuevos y normales genes; este vector debería ser lo suficientemente fuerte para entrar en la célula y no ser fagocitado, pero a la vez no deberá permanecer mucho tiempo dentro de la célula ya que la dañaría, es decir, debe de modificar la información genética y una vez realizado esto, debe salir del organismo. A principios de este año científicos de la Universidad de Pensilvania han empezado a experimentar con dos virus como posibles vectores genéticos en la terapia para la fibrosis quística, estos virus son el Ebola y el virus del sida (VIH). Estos virus en su forma natural son mortales para el ser humano, pero los investigadores han modificado su estructura, para que dejen de ser patógenos, pero que a la vez no pierdan su capacidad para entrar en la célula y permanecer ahí hasta que la información genética se exprese y no dañen al organismo.

Estos vectores ofrecen una nueva forma de tratamiento, pero los efectos secundarios que estos podrían tener en el cuerpo humano no ha sido bien estudiados, por lo que serán necesarios más estudios al respecto.

#### ANÁLISIS DEL CASO CLÍNICO

Se trata de masculino de 8 años de edad (**Fig. 4**) con lugar de nacimiento y residencia en la ciudad de Chihuahua, Chih. Padre del niño de 31 años de edad, trabaja en E. U. A. y la madre de 31 años, operadora de producción en una maquiladora de arneses. Tiene un hermano de 11 años.

Cuenta con carga genética para DM2 por parte de su abuela materna, abuelo materno portador de neumoconiosis. Tuvo un hermano el cual falleció al mes de nacido por obstrucción intestinal. Resto de antecedentes hereditarios sin importancia.



*Figura 4. Paciente de 8 años de edad con diagnóstico de fibrosis quística.*

#### ANTECEDENTES PERSONALES NO PATOLÓGICOS

- Producto de la 3a gesta, embarazo normoevolutivo a la semana 38, nace por parto vaginal, con Apgar 7-9. Con un peso de 3200 grs.
- Se alimentó con seno materno hasta los 22 días, posteriormente Fórmula Nan 1.
- Habita en casa propia, todos los servicios.
- Contacto con pájaros, conejos.
- Buenos hábitos higiénicos y en ocasiones mala alimentación.

#### ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS

- Cursó con íleo meconial al nacer.
- A los 3 meses gastroenteritis con deshidratación, vómitos y bronconeumonía (BNM), con 1 mes hospitalizado. Cultivos (+) para pseudomona.
- Evacuaciones meconiales grasosas. Diagnóstico: Amibiasis y BNM.
- A los 7 meses, elevación de electrolitos en sudor, la madre

refiere que el niño "sabe a mucha sal" se inicia tratamiento con enzimas pancreáticas, ya que presentó desde el nacimiento esteatorrea. Se realizan estudios de laboratorio y gabinete complementarios, se diagnostica fibrosis quística.

- Dermatitis constantes.
- Permaneció asintomático hasta los 3 años de edad, sólo cuadros gripales que no requerían hospitalización.
- A partir de los 4 años presentó varios internamientos hospitalarios por cuadros repetitivos de insuficiencia respiratoria (BNM).
- A los 5 años enfermedad exantemática. Conjuntivitis purulenta.
- Alérgicos, transfusionales, quirúrgicos, fracturas, negados.

### DE 1999 A MARZO DEL 2003.

#### PADECIMIENTO ACTUAL

Cursó con cuadros de tos productiva (verdosa), cianosis, tiraje intercostal, aleteo nasal, disnea, fiebre, diaforesis, esteatorrea, poca ganancia de peso, náuseas y vómitos.

Signos vitales de TA= 70/50 a 110/70 mmHg, FR de 22 a 72 por min, FC de 50 a 110 por min, temperatura de 36 a 38.6 °C.

Acudió a urgencias 17 veces, a consulta externa 38 veces, con 27 hospitalizaciones.

#### LABORATORIO Y GABINETE (VALORES PROMEDIO DURANTE 1999-2003)

Biometría Hemática:  
Hb: 11.1 a 12 gr/dl  
HTO: 33.3 a 38.2%

Leucocitos: 10,900 a 18,100  
Neutrófilos: 8.48  
Linfocitos: 38,46  
Segmentados: 59  
Plaquetas: 365 a 585 mil

Química Sanguínea:  
Glucosa: 84 -116  
Urea: 11  
Creatinina: 0.4

Electrolitos Séricos:  
Na: 132.8  
K: 3.19  
Cl: 98.8

Gasometría Arterial (12/11/02):  
PH: 7.29  
PCO<sub>2</sub>: 50  
PO<sub>2</sub>: 110  
K: 2.54  
HCO<sub>3</sub>: 24  
SAT: 100% - 60%

Cultivos:  
(+) Pseudomona  
(+) Estafilococo  
31/01/03: (+) Klebsiella

#### MEDICAMENTOS

1. Cefotaxima 500 mg IV c/8 hrs x 4-6 días en 11 ocasiones
2. Amikacina 100 mg Neb. c/4 hrs x 4 días en 9 ocasiones
3. Ceftazidima 500 mg c/8 hrs x 4-6 días en 5 ocasiones
4. Cefepime 500 mg IV c/6 hrs x 5 días en 3 ocasiones
5. Imipinem 250 mg c/6 hrs x 5 días en 3 veces; 5 gr Panclasa 1 c/8 hrs repetitivo
6. Acetaminofen 200 mg c/8 hrs x 4-6 días; Ciprofloxacina 250 mg VO c/12 hrs por 7-13 días en 3 ocasiones

7. Eritromicina 250 mg c/8 hrs x 5 días en 3 ocasiones
8. TSM, ketoconazol, metronidazol, rifampicina, ambroxol, salbutamol, becotide

#### CONCLUSIONES

El análisis de este caso clínico nos revela que existen nuevas formas terapéuticas, que si bien algunas no son todavía empleables, con fortuna pronto lo serán, el manejo realizado a este paciente durante práctica-mente toda su vida, no pudo ofrecer una esperanza de vida mayor, ya que falleció a los 8 años de edad, tras una larga agonía, tal vez la mutación genética de este caso, fuera de las agresivas, ya que la esperanza de vida de estos pacientes es de 18 a 30 años dependiendo de la gravedad y presentación de la enfermedad, así como de los cuidados.

Si analizamos bien la terapéutica empleada en este paciente, nos daremos cuenta de que hubo algunos errores, tal vez el uso de tobramicina (que no se utilizó), antes de las cefalosporinas o bien utilizar la opción profiláctica que mencionan algunos autores, o mejor aún, haber buscado el subsidio económico o institucional para un trasplante pulmonar bilateral, hubieran podido ofrecer una mejor y más duradera calidad de vida. Quiero aclarar que es esta una crítica constructiva y espero que pudiera ayudar un poco en los futuros casos de fibrosis quística.

"La investigación es la esperanza de miles, pero es el quehacer de pocos"

#### Referencias Bibliográficas

1. Lawren M. Tey, Jr., Stephen J. McPhee, Maxine a Papadakis. Current Medical Diagnosis and Treatment. 2003
2. Washington. Tratado de la Terapéutica Médica. 2001. Pp: 228 a 232.
3. Liou TG et: Survival effect of lung trasplantation in patients with cystic fibrosis. JAMA. 2001
4. Emerging therapies for cystic fibrosis lung disease chest. 1999
5. Frederick J. Schoen, M.D. Ph. D. Robins. Patología estructural y funcional. 2001
6. Alfred Goodman Gilman. Goodnan and Gilman's. The pharmacological basis of Therapeutics. 2001
7. Shwartz. Principios de cirugía. 1999

# Insuficiencia Arterial Crónica en Paciente de 90 años con Isquemia Crítica de Miembro Pélvico Derecho por Oclusión Femoropoplítea y Tibioperonea

Karla Ivonne Baca Morales\*, Ericka Vianney Alvarado Méndez\*\*, Hilda Bibiana Hinojosa Mena\*\*  
Asesor: Dr. Ramón Parada Gassón\*\*\*

## RESUMEN

La insuficiencia arterial crónica es causada principalmente por oclusión del riego sanguíneo debido a aterosclerosis. La isquemia es crónica, debido al crecimiento gradual de la placa ateromatosa y las manifestaciones clínicas de la oclusión arterial dependen del vaso afectado, de la extensión de la obstrucción, de lo rápidamente que progrese ésta y de si el flujo colateral es suficiente. Presentamos el caso de una paciente con insuficiencia arterial crónica la cual presentó un dolor urente en el miembro pélvico derecho (MPD), incluyendo ortijos, que cambió de intermitente a constante y que aumentó de intensidad con el paso del tiempo hasta llegar a ser incapacitante. Como acompañantes presentó hipotermia del pie derecho y cambios de coloración; de eritema a cianosis en el mismo pie. Fue programada para cirugía como tratamiento de su insuficiencia. Los datos de laboratorio de rutina y los preoperatorios tienen cifras

\*Estudiante de 9º semestre de Medicina de la UACJ, Directora del Comité Editorial de la revista *Expresiones Médicas*

\*\*Estudiantes de 9º semestre de Medicina de la UACJ

\*\*\*Titular de la Nosología y Clínica de Angiología de la UACJ

normales. Se le realizó un bypass femoropoplítea con injerto de safena derecha sin ninguna complicación.

## ABSTRACT

*Chronic arterial insufficiency is caused mainly by occlusion of sanguineous irrigation due to atherosclerosis. The ischemia is chronic due to the gradual growth of the atheroma plate and the clinical manifestations of the arterial occlusion depend on the affected vessel, the extension of the obstruction, how quickly this progresses, and if the collateral flow is sufficient. We presented the case of a patient with chronic arterial insufficiency who had a burning pain in the right leg, including in the fingers, which changed from intermittent to constant and which increased in intensity with the passage of time until becoming unbearable. As a companion, have hypothermia in the right foot and erythema coloration changes to cyanosis in the same foot. It was planned for surgery as treatment for its insufficiency. The routine laboratory and preoperative data show normal numbers. A femoropopliteal bypass with grafting of the right saphenous was performed on her without any complications.*

## INTRODUCCIÓN

La oclusión del riego sanguíneo a las extremidades puede ser por placas ateroscleróticas (ateromas), un trombo o una embolia. La

oclusión arterial periférica puede producir una isquemia aguda o crónica. La isquemia aguda se debe a una placa arteriosclerótica proximal rota; a la trombosis aguda, a una enfermedad aterosclerótica preexistente; a embolia del corazón, aorta u otros grandes vasos, o a un aneurisma disecante. La isquemia crónica está causada por el crecimiento gradual de una placa ateromatosa. Los factores de riesgo importantes de aterosclerosis son la hipertensión, las altas concentraciones de lipoproteínas de baja densidad, el consumo de cigarrillos, la diabetes mellitus, la obesidad, el sexo masculino, las altas concentraciones de homocisteína y la historia familiar de aterosclerosis prematura. Aunque en general, los niveles de homocisteína están elevados, junto con otros factores de riesgo, pueden modificarse por la dieta y los suplementos de vitamina B. Los síndromes clínicos de la oclusión arterial dependen del vaso afectado, de la extensión de la obstrucción, de lo rápidamente que progrese ésta y de si el flujo colateral es suficiente.

## CUADRO CLÍNICO

En la oclusión crónica, los síntomas están en relación con el

desarrollo insidioso de la isquemia tisular. El síntoma inicial es la claudicación intermitente. Los síntomas de claudicación (dolor, calambre o sensación de fatiga que se presenta al andar) son muy frecuentes en la pantorrilla, pero pueden presentarse en el pie, muslo, cadera o glúteos. La evolución de la enfermedad está indicada por la reducción de la distancia que el paciente puede caminar sin síntomas. Finalmente, el dolor isquémico puede presentarse en reposo empezando en las partes más distales de un miembro como un dolor intenso riguroso, agravado por la elevación y que muchas veces impide el sueño; para aliviarlo, el paciente deja colgar el pie en la cama o descansa en una silla con las piernas colgando. Si el único síntoma es la claudicación intermitente, el miembro puede tener aspecto normal, pero los pulsos están reducidos o ausentes. En la enfermedad femoropoplíteo, la claudicación está, típicamente, en la pantorrilla y faltan todos los pulsos por debajo de la femoral. La palidez del pie afectado después de 1 a 2 min de elevación, seguida de rubor al dejarlos colgar, facilita la confirmación de la insuficiencia arterial. El pie gravemente isquémico es doloroso, está frío y muchas veces entumecido. En los casos crónicos, la piel puede estar seca y escamosa con crecimiento deficiente de uñas y pelo. A medida que empeora la isquemia, pueden aparecer úlceras (típicamente en los dedos del pie o en el talón, a veces en la pierna), sobre todo después de un traumatismo local. En general no hay edema, a menos que el enfermo haya mantenido la pierna colgando para alivio del dolor; sin embargo, una pierna gravemente isquémica puede estar atrófica. Una oclusión más amplia puede comprometer la viabilidad de los tejidos, dando lugar a una necrosis o gangrena.

## DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico, la ecografía Doppler está muy utilizada. El método más sencillo para estimar el flujo sanguíneo a los miembros inferiores es comparar la presión arterial en el tobillo con la presión sistólica humeral. La presión arterial sistólica en el tobillo puede obtenerse con exactitud con una sonda Doppler colocada sobre la arteria dorsal del pie o la tibial posterior. La angiografía por resonancia magnética ofrece imágenes similares a las de la angiografía de contraste, sin necesidad de catéteres o irradiación. Esta tecnología está mejorando y finalmente sustituirá a la angiografía de contraste. La angiografía, un requisito previo para la corrección quirúrgica o la angioplastia transluminal percutánea, ofrece detalles de la localización y amplitud de la oclusión.

## TRATAMIENTO MÉDICO

En cuanto al tratamiento, el tabaco en todas sus formas debe ser eliminado. Los bloqueantes del  $Ca^{2+}$  y la aspirina (inhibidores del tromboxano) pueden ser clínicamente útiles en pacientes con afecciones arteriales oclusivas y vasoespásticas. La pentoxifilina a la dosis de 400 mg 3 veces al día, con las comidas, puede mejorar la claudicación intermitente en casos seleccionados, mejorando el flujo sanguíneo y estimulando la oxigenación tisular en las zonas afectadas.

## QUIRÚRGICO

Las intervenciones quirúrgicas son la tromboendarterectomía (eliminación del trombo después de la apertura de la arteria junto con la íntima), el injerto de derivación (una prótesis en tubo o vena autógena anastomosada de forma termino-terminal al vaso por encima y por debajo de la obstrucción), la trombectomía o embolectomía con

catéter de balón y la resección con sustitución por un injerto. El injerto (by-pass) salva un segmento arterial ocluido mediante una reconstrucción arterial. La cirugía a nivel de extremidades sin una lesión importante proximal puede ser tan larga e incluso más meticulosa que la cirugía en cavidad abdominal, pero, sin embargo, su morbilidad es mucho menor. A este nivel se puede intervenir incluso a ancianos de más de 80 años, especialmente bajo anestesia regional, sin demasiados riesgos. En las arterias de las extremidades se suele preferir el by-pass venoso, generalmente a expensas de la vena safena magna (autólogo), otra variante lo constituyen los injertos extraanatómicos; en el caso de nuestra paciente se utilizaron estos dos últimos métodos como tratamiento.

## GENÉTICO

El tratamiento genético para la enfermedad oclusiva vascular se está investigando. También pueden ser prometedores los estudios clínicos con factor de crecimiento de los fibroblastos para estimular el desarrollo de nuevos vasos.

## PRONÓSTICO

Las causas de muerte más frecuentes son las cardiovasculares, y es que no hay que olvidar que los pacientes con arteriosclerosis presentan a menudo también una cardiopatía isquémica asociada, ya sea sintomática o subclínica, nuestra paciente presenta el antecedente de arritmias, probablemente extrasístoles ventriculares. En cuanto a complicaciones locales, las más frecuentes son la obstrucción del injerto (más común en las oclusiones distales), y la infección del injerto.

## DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 90 años de edad que ingresa el 2 de abril del

2003 al Hospital General de Ciudad Juárez, iniciando su padecimiento actual desde hace aproximadamente 2 años con dolor urente en pierna y pie derecho incluyendo los orfejos, con cambios de coloración de eritematoso a cianótico. Desde hace aproximadamente 2 meses el dolor se hizo constante e incapacitante de reposo al grado de producirle insomnio. A la exploración física existe cianosis de pierna, pie y orfejos, amputación del segundo orfejo de pie derecho, uñas atróficas amarillentas, hipotermia y dolor intenso a la dígito presión y movilización de todos los orfejos, presencia de pulsos femoral y ausencia del pulso poplíteo y pedio en miembro pélvico derecho, sin edema y reflejos osteotendinosos normales (Fig. 1)



**Figura 1.** Paciente femenino de 90 años de edad con diagnóstico de insuficiencia arterial crónica de miembro pélvico derecho

Sus signos vitales son: FC: 78 x min, FR: 26 x min, TA: 120/80 mmHg y temperatura de 37°C. Como antecedentes de importancia presenta tabaquismo (+) desde los 9 años hasta los 60 años; fumándose 2 cajetillas diarias de cigarrillos sin filtro, presenta además arritmias; probablemente extrasístoles ventriculares, aterosclerosis crónica generalizada, transfusionales (+), implante de injerto cutáneo y amputación del segundo orfejo en

pie derecho hace 10 meses por traumatismo en el mismo.

### EXÁMENES DE LABORATORIO

#### Química sanguínea:

- Glucosa: 86 mg/dl
- Nitrógeno ureico: 17 mg/dl
- Urea: 36.4 mg/dl
- Creatinina: 1.3 mg/dl
- Ácido úrico: 5.6 mg/dl

#### Biometría hemática:

- Gpo.: O+
- TP: 12.3', control (11-13.5')
- TPT: 27.1', control (23.1 - 35.2')
- Leucocitos: 10,300/mm<sup>3</sup>
- Neutrófilos: 5.8m/mm<sup>3</sup>
- Linfocitos: 3.5m/mm<sup>3</sup>
- Monocitos: 0.7m/mm<sup>3</sup>
- Eosinófilos: 0.3m/mm<sup>3</sup>
- Basófilos: 0
- Eritrocitos: 4.1
- Hemoglobina: 12 mg/dl
- Hematócrito: 37.4%
- Plaquetas: 234,000

#### Arteriografía:

Se aprecia tortuosidad y defectos de llenado múltiples, siendo más evidentes a nivel femoropoplíteo (Fig. 2).

#### DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es isquemia crítica crónica de miembro pélvico derecho por enfermedad femoropoplíteo y tibioperonea. Clase funcional IV Fontaine y con un índice tobillo/brazo de 0.3.

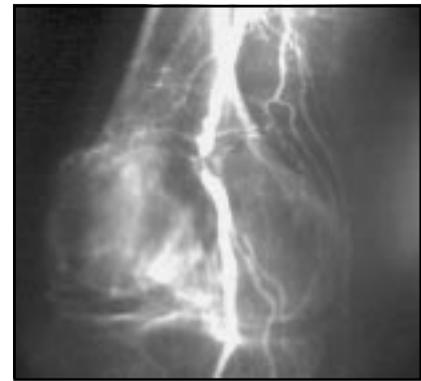
#### CIRUGÍA

*Diagnóstico Preoperatorio:* Insuficiencia arterial + enfermedad femoropoplíteo y tibioperonea.

*Cirugía a realizar:* Exploración vascular.

*Diagnóstico Posoperatorio:* Insuficiencia arterial + enfermedad femoropoplíteo y tibioperonea.

*Cirugía Realizada:* Bypass



**Figura 2.** Arteriografía: Se observa tortuosidad y defectos de llenado múltiples a nivel femoropoplíteo.

femoropoplíteo + injerto de vena safena derecha.

Bajo PPB con la paciente en decúbito dorsal con asepsia y antisepsia se incide en la región inguinal por planos hasta llegar a la arteria femoral la cual se disea. Se procede a realizar disección del hueco poplíteo y tercio distal de muslo; disecándose la arteria poplíteo. Se disea el músculo soleo y gemelos hasta realizar disección adecuada del tronco tibial. Posteriormente se disea la vena safena interna del MPD y se coloca un injerto artificial de gorotes desde la arteria femoral hasta la poplíteo pasando a TC. Se pinzan ambas arterias y se inciden para suturar dicho injerto con prolene 5-0 surgete continuo. Además, se coloca injerto de una vena safena de arteria poplíteo a arteria tibial realizando pinzamiento de ambas arterias. Se verifica su permeabilidad y pulsos en ambos miembros pélvicos.

Un dato relevante en la cirugía fue que la paciente presentó fibrilación auricular durante la cirugía y que se mostró resistente a los anestésicos convencionales por lo que el anestesiólogo tuvo que cambiar de esquema farmacológico.

#### EVOLUCIÓN

Días 3 y 4 de abril del 2003: Paciente con dolor a la movilización de los orfejos y a la dígito presión

del MPD, hipotermia y pulsos poplíteo y pedio ausentes.

El día 3 de abril se le colocó un bloqueo peridural terapéutico a nivel de L3 y L4 con dosis de lidocaína de 100 mg, fue realizada también la valoración preanestésica clasificando a la paciente como riesgo quirúrgico ASA III.

El día 4 de abril presentó además de los síntomas mencionados, edema moderado y cianosis distal.

Días 5 al 8 de abril: Paciente en posoperatorio con pulsos poplíteo y femoral presentes, ausente el pulso pedio, heridas quirúrgicas limpias, cianosis del tobillo hacia abajo e hipotermia de la misma región (Fig. 3).

El día 6 la paciente vuelve a presentar dolor urente en MPD.

El día 7 de abril se le retira el catéter peridural.

El día 9 de abril: Paciente con MPD hipotérmico, cianótico en región distal, con dolor a la dígito presión en la misma región y con pulso poplíteo disminuido y pedio ausente.

El día 10 de abril es dada de alta y únicamente refiere dolor a la dígito presión (Fig. 4).



Figura 3. Paciente en el posoperatorio.

## INDICACIONES

1. Dieta normal
2. 1000cc de solución glucosada al 5% para 24 hrs
3. Medicamentos:
  - Heparina 5000 UI IV c/12 hrs
  - Gentamicina 80 mg IV c/12 hrs
  - Clindamicina 300 mg IV c/8 hrs
  - Ketorolaco 120 mg en 250cc de solución fisiológica para 24 hrs
  - Pentoxifilina 1 ampula diluida en 200cc de solución glucosada al 5% para 3 hrs c/24 hrs



Figura 4. La paciente es dada de alta por mejoría, únicamente con dolor a la dígito presión.

## DISCUSIÓN

Hay que tener en mente la insuficiencia arterial en pacientes con claudicación intermitente y no dejarla pasar, ya que es uno de los primeros síntomas de esta enfermedad. Tomar en cuenta que la edad de la paciente es un dato muy importante en la respuesta al tratamiento quirúrgico realizado.

El tabaquismo es el principal factor de riesgo de lesión endotelial, un dato interesante en nuestra

paciente por el largo historial de tabaquismo que presenta.

El tratamiento quirúrgico de la isquemia crítica de miembros pélvicos se encuentra al alcance de todos los pacientes y el médico tratante debe tenerla en cuenta sin importarle el estado socioeconómico del paciente.

El tratamiento más adecuado para la oclusión arterial de las extremidades es el bypass venoso, generalmente a expensas de la vena safena interna, por esa razón fue por lo que se eligió este tratamiento.

Lo que se aprecia es que desde el punto de vista mecánico hay aporte sanguíneo pero no tiene la mejor perfusión tisular. La disminución del dolor es un dato que nos indica que existe buen aporte. A pesar del aumento del riego sanguíneo que se recuperó con la cirugía, el pulso pedio no se recuperará debido a la excesiva aterosclerosis y arterioesclerosis generalizada que presenta la paciente.

Es importante mantener un control estricto de la paciente para prevenir las complicaciones locales posquirúrgicas más frecuentes que son la obstrucción del injerto y la infección del injerto.

Hay que recordar que los pacientes con arterioesclerosis presentan también una cardiopatía isquémica asociada, ya sea sintomática o subclínica; por lo que se debe tomar en cuenta, para su ulterior manejo, además de que dicha paciente presenta un soplo debido a una probable extrasístole ventricular.

## Referencias Bibliográficas

1. [www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000725.htm](http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000725.htm)
2. [www.umm.edu/esp.ency/article/000725.htm](http://www.umm.edu/esp.ency/article/000725.htm)
3. [www.escuela.med.puc.cl/paginas/alumnos/quinto/temas quinto/medicina/18shand.htm](http://www.escuela.med.puc.cl/paginas/alumnos/quinto/temas quinto/medicina/18shand.htm)
4. [www.aeev.net/poster2002abstratb.htm](http://www.aeev.net/poster2002abstratb.htm)
5. [www.facmed.unam.mx/posgrado/especialidades/semat376.htm](http://www.facmed.unam.mx/posgrado/especialidades/semat376.htm)
6. [www.infodoctor.org/dolor/cp086.html](http://www.infodoctor.org/dolor/cp086.html)
7. [www.abcmedicus.com/articulo/medicos/id/156/pagina/1/isquemia\\_cronica\\_miembros.html](http://www.abcmedicus.com/articulo/medicos/id/156/pagina/1/isquemia_cronica_miembros.html)
8. [www.intermedicina.com/estudiantil/novedades/nov26.htm](http://www.intermedicina.com/estudiantil/novedades/nov26.htm)
9. [www.med.umich.edu/1libr/aha/aha\\_athscler\\_spa.htm](http://www.med.umich.edu/1libr/aha/aha_athscler_spa.htm)

# Transplante de Médula Ósea en un Modelo Animal de Cirrosis Hepática.

## *El Rol de las Células Madre Adultas. Protocolo de Investigación*

Roberto Medina\*, Vicente Moreno\*, Adrián González\*, Eric Sandoval\*\*  
Asesores: Osvaldo Mutchinick\*\*\*, Jorge Blake\*\*\*\*, René Amatón\*\*\*\*\*

### RESUMEN

**Planteamiento del problema:** La cirrosis representó en el año 2000 la tercera causa de muerte en nuestro país. Actualmente el único tratamiento disponible para la cirrosis hepática es el transplante de hígado, de ahí la importancia en desarrollar nuevas técnicas para prolongar la vida de los pacientes con enfermedades crónicas del hígado.

Se ha reportado la capacidad de las células madre adultas (CMA) de diferenciarse en hepatocitos, sin embargo, esto no ha sido probado en la cirrosis hepática.

**Justificación:** Las posibilidades terapéuticas para la cirrosis hepática se ven limitadas por el gran número de pacientes que la padecen,

\*Estudiantes de 10º semestre de Medicina de la UACJ

\*\*Estudiante de 7º semestre de Medicina de la UACJ

\*\*\*Doctor en Genética, Jefe del Departamento de Genética del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

\*\*\*\*Cirujano General. Unidad de Cirugía Experimental y Microcirugía de la UACJ

\*\*\*\*\*Hematólogo. Centro Regional para el Tratamiento del Cáncer

lo que induce el interés de la comunidad médica a la búsqueda de nuevas alternativas que mejoren las condiciones de vida de estos enfermos.

**Objetivos de la investigación:** Demostrar la capacidad de las células madre adultas obtenidas de médula ósea de diferenciarse en hepatocitos funcionales en un modelo experimental de cirrosis hepática.

**Material y métodos:** Diseño experimental, prospectivo y transversal.

Se utilizarán 20 ratas. Grupo receptor (GR), integrado por 10 ratas de sexo femenino y grupo donador (GD) integrado por 10 ratas de sexo masculino (el donador será hermano del receptor, para disminuir el rechazo del transplante). Se les aplicará 10 ul/kg de dimetilnitrosamina para producir cirrosis micronodular.

15 días después se obtendrá médula ósea del GD y se trasplantará a la vena porta de los miembros del GR. Los miembros del GR serán sacrificados a los 15 días del transplante. Se prepararán muestras de los lóbulos derecho y omental del hígado para detectar a través de FISH la presencia del gen SRY del cromosoma Y, y así identificar las poblaciones derivadas de las CMA transplantadas.

**Resultados:** Se identificarán como positivos, aquellos tejidos donde la presencia de SRY sea identificada a través de FISH, se describirá el porcentaje de células nuevas comparadas con la población del hígado y se describirá la distribución y morfología de los nuevos grupos de hepatocitos.

### ABSTRACT

**Introduction:** In the year 2000, liver cirrhosis was the third highest cause of mortality in our country. The only present available treatment for this terminal disease is liver transplant; therefore, development of new techniques aimed at prolonging the lives of patients with chronic liver disease are needed. Recently it has been proven that Adult Stem Cells (ASC) have the ability to differentiate in hepatic cells but not in liver cirrhosis.

**Justification:** The therapeutic approaches to liver cirrhosis are limited due to the large number of patients who need them. This has increased research focused on finding new alternatives to improving the quality of life of these patients.

**Objective:** To show the ability of ASC to differentiate in hepatic cells in an animal model of liver cirrhosis.

**Methods:** Prospective experimental design. 20 rats, divided into a receptor group (10 females) and a donor group (10 males). The receptor group will receive 10 ul/kg of dimethylnitrosamine to induce micronodular cirrhosis. Both groups will consist of siblings to avoid host vs. graft rejection.

15 days later bone marrow will be obtained from the donor group and transplanted into the portal vein of the receptor group. Members of the receptor group will be slaughtered 15 days afterwards. Slides will be prepared from the right and omental lobe of the liver to detect the SRY gene on the Y chromosome by FISH, and the new transplant cells will be identified.

**Results:** SRY positive cells will be counted on the fluorescent microscope, and the morphology and distribution of the groups will be described.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Según la Secretaría de Salud en el año 2000, ocurrieron un total de 25,378 muertes causadas por la cirrosis y otras enfermedades crónicas del hígado, lo que representa el 5.8% de todas las causas de muerte y coloca a las enfermedades crónicas del hígado en la tercera causa de muerte más común en nuestro país.<sup>1</sup>

Actualmente el único tratamiento disponible para la cirrosis hepática es el trasplante de hígado.

Durante el 2002 se realizaron 20 trasplantes de hígado en el Centro Nacional de Trasplantes,<sup>2</sup> a pesar de esto, el trasplante de hígado se ve limitado por diversos factores que implican desde la disponibilidad de órganos, compatibilidad del donador, tiempo de espera, disponibilidad para localización, y algunos de los problemas postoperatorios.<sup>3</sup>

Esto nos permite percibir la gran diferencia entre las personas que padecen cirrosis y las que son sometidas a un tratamiento definitivo, de ahí la importancia en desarrollar nuevas técnicas para prolongar la vida de los pacientes con enfermedades crónicas del hígado.

El interés generado por la capacidad de las células madre adultas de diferenciarse en distintos tipos de células, ha traído múltiples investigaciones enfocadas a correlacionar este hallazgo con la práctica médica.

Actualmente existe controversia acerca de la plasticidad de las células madre adultas (CMA) tanto en órganos sanos como dañados.<sup>4</sup> Además no se han publicado investigaciones acerca del rol de las CMA en la enfermedad cirrótica del hígado, aunque la capacidad de éstas de transformarse en hepatocitos está ampliamente documentada.<sup>5,7</sup>

## JUSTIFICACIÓN

La cirrosis hepática es una patología que disminuye en muchos aspectos la calidad de vida de quienes la padecen. El número de trasplantes hepáticos realizados por año es mucho menor al número de pacientes que lo requieren.

Al comprobar la plasticidad de las CMA de transdiferenciarse<sup>4</sup> en hepatocitos dentro de un tejido fibroso, se podrán asentar las bases para estudios posteriores, enfocados a cuantificar la funcionalidad de estos trasplantes. Esto abrirá las puertas a nuevas alternativas para el tratamiento de los pacientes con cirrosis hepática.

Además la utilización de CMA soluciona el problema ético del uso de células embrionarias para tratamiento e investigación.

Los resultados se harán accesibles a la comunidad científica a través de publicaciones médicas periódicas y congresos.

## MARCO TEÓRICO

Las células madre adultas, son células que se encuentran en los organismos totalmente desarrollados y que tienen la capacidad de diferenciarse en distintos tipos de células.<sup>4</sup> Los eventos que llevan a esta diferenciación se desconocen, sin embargo, es necesario cierto grado de daño tisular para inducir esta diferenciación.<sup>5</sup>

Una vez concluido el desarrollo embrionario, la capacidad de regenerarse de los tejidos, proviene de células madre locales. La existencia de células madre en tejidos maduros (células madre adultas) como el hígado, piel, sistema nervioso central y músculo está bien documentada, pero no han sido ampliamente estudiadas.<sup>4</sup> La afectación de estos tejidos por enfermedades que sobrepasan la capacidad de regeneración local, lleva a la pérdida de la función y a condiciones clínicas que,

dependiendo del órgano afectado, pueden ser terminales.

Los primeros datos sobre esta diferenciación fueron arrojados por estudios en pacientes receptores de médula ósea, donde tiempo después del trasplante y por métodos convencionales de tinción, fue posible identificar la presencia de poblaciones celulares provenientes de las células transplantadas en piel, endotelio, hueso, músculo cardiaco, células ovales hepáticas, hepatocitos y células del sistema nervioso central.<sup>5,8</sup>

Esta "plasticidad" ha creado gran interés en la comunidad científica y se ha comprobado en diversos modelos animales la capacidad de generar músculo estriado,<sup>8</sup> cardiaco,<sup>9</sup> micrógli,<sup>10</sup> y tejido hepático.<sup>5,7</sup> Además de generar nuevas poblaciones celulares, la capacidad de mejorar la funcionalidad ha sido probada en modelos animales de infarto al miocardio<sup>9</sup> y de tirosemia hereditaria tipo I.<sup>11</sup>

Sin embargo, existe en la actualidad un intenso debate sobre las posibilidades que puede alcanzar este tipo de terapias dentro de la aplicación clínica, sobretodo, se duda de la capacidad de las CMA de realmente significar una solución real a distintos problemas crónicos degenerativos.

## CIRROSIS HEPÁTICA

La cirrosis hepática es una lesión difusa que se clasifica de acuerdo a su etiología (ejemplo: Alcohólica) y morfología (tamaño de los nódulos).

Las características principales de la cirrosis hepática son:<sup>12,13</sup>

1. Formación de bandas de tejido fibroso
2. Formación de nódulos parenquimatosos, que pueden ser pequeños (menores de tres milímetros de diámetro, llamados micronódulos), o

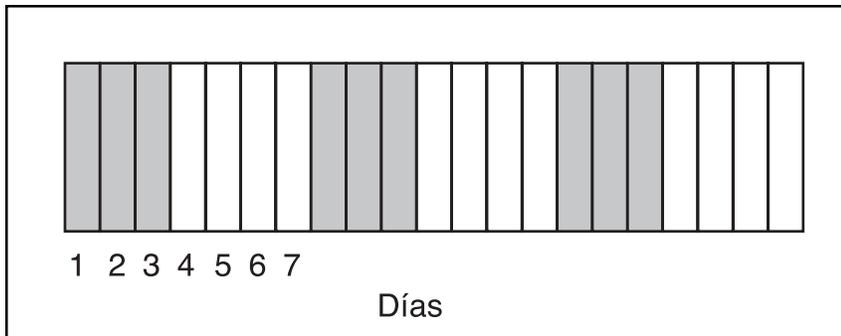


Figura 1. Generación de cirrosis hepática mediante la aplicación de DMN.

grandes (miden varios centímetros de diámetro conocidos como macronódulos)

3. Pérdida de la arquitectura hepática

Las principales causas de cirrosis son:<sup>12</sup>

1. Enfermedad alcohólica del hígado del 60 al 70%
2. Hepatitis viral 10%
3. Enfermedades biliares 5 al 10%

La cirrosis inicia como respuesta a una agresión crónica, la cual inicia con la pérdida de las células fenestradas del hígado, este cambio en la barrera de filtración altera la captación de retinol, esta pérdida de la captación transforma la actividad de las células de hito, las cuales de ser almacenadoras de retinol, se transforman en miofibroblastos con actividad proliferativa aumentada que inician la secreción de fibrina que destruye a largo plazo la arquitectura hepática y su funcionalidad.<sup>12,14</sup>

Las manifestaciones clínicas son una combinación de la insuficiencia hepática y la fibrosis (que repercute de manera importante sobre la vena porta).

El transplante de células no representaría por sí sólo una solución para los efectos secundarios de la fibrosis hepática (hipertensión portal), sin embargo, poder establecer grupos celulares en

este tejido representará un avance importante en esta enfermedad.

**OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN**

**OBJETIVO GENERAL:**

Demostrar la capacidad de las células madre adultas obtenidas de médula ósea de diferenciarse en hepatocitos funcionales en un modelo experimental de cirrosis hepática.

**OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- Identificar la presencia de hepatocitos “nuevos” en el tejido hepático a través de la presencia del gen SRY del cromosoma Y.
- Identificar la distribución y morfología de los “nuevos hepatocitos”.

**MATERIAL Y MÉTODOS**

*Tipo de Estudio.* Diseño experimental, prospectivo y transversal.

*Modelo Animal.* Se utilizarán 20 ratas Sprague–Dawley con un peso promedio de 200 gramos (Bioterio Universitario), divididas en dos grupos: Grupo receptor (GR), integrado por 10 ratas de sexo femenino y grupo donador (GD) integrado por 10 ratas de sexo masculino (el donador será hermano del receptor, para disminuir el rechazo del transplante).

Las ratas se mantendrán dentro de jaulas de plástico (2 ratas del mismo grupo por jaula), serán

alimentadas con mezcla estándar para roedores y agua ad libitum. Estarán bajo un ciclo de 12 horas diarias de luz.

Los miembros del GR recibirán tratamiento inmunosupresor a base de ciclofosfamida (0.25 mg/kg/día) durante 13 días antes de la implantación.<sup>6</sup>

*Generación de Cirrosis Hepática. (Bioterio Universitario UACJ).*

Las ratas del GR recibirán 10 ul/kg de dimetilnitrosamina (DMN) (Sigma, St. Louis MS) al 1%, diluida en solución salina estéril. Será aplicada intraperitonealmente tres días consecutivos durante tres semanas (Fig. 1), al cabo del cual se espera haber producido cirrosis micronodular.<sup>15,16</sup>

*Obtención de Médula Ósea. (Unidad de Microcirugía de la UACJ).*

Se sacrificarán los miembros del GD con una sobredosis de pentobarbital (100 mg/kg) intraperitoneal. Con técnica aséptica se obtendrán fémur y tibia para después extraer la médula ósea.<sup>9</sup> Las CMA representan el 0.01% - 0.05%,<sup>11</sup> por lo tanto se obtendrán 4 ml de médula ósea para asegurar la presencia de 1,000,000 de células (10,000 CMA), se resuspenderán en 5 ml de solución salina normal a 4 °C hasta su uso.<sup>6</sup>

*Transplante de Médula Ósea. (Unidad de Microcirugía de la UACJ).*

Cinco días después de la última aplicación de DMN, al cabo del cual la reacción inflamatoria ha desaparecido,<sup>15</sup> se realizará el transplante de médula ósea bajo el protocolo descrito por Avital.<sup>6</sup> Bajo anestesia general y técnica aséptica se realizará una laparotomía en el GR, se localizará la vena porta se ocluirá la vena porta para aislar la circulación de los lóbulos derecho y omentales. Sobre dicha vena se procederá a la instilación del preparado de médula ósea

utilizando una aguja 30G, se instalará el total de médula ósea durante 15 minutos (Fig. 2. Modificado de referencia 6). Al concluir el período de instilación se procederá a suturar la cavidad peritoneal por capas.

Las ratas GR serán colocadas de manera individual en jaulas, con un estricto control de la higiene durante el periodo postoperatorio. Continuarán bajo alimentación ad libitum y condiciones ambientales controladas.

A los 15 días del trasplante, tiempo descrito para la transdiferenciación de las CMA,<sup>5, 6, 11</sup> los miembros del GR serán sacrificados con una sobredosis de pentobarbital (100mg/kg). Se les realizará una laparotomía y se obtendrán los lóbulos derecho, omental y medial, se identificarán en recipientes aislados y serán preparados en bloques de parafina, estos bloques serán enviados al Departamento de Genética del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y la Nutrición, Salvador Zubirán.

*Hibridación Fluorescente in-situ.* (Departamento de Genética, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. México, D.F.).

Una vez obtenidos los cortes y ya sobre sus laminillas, serán desparafinados en una estufa a 56 °C durante la noche, las muestras serán desparafinadas en xilol 3 veces durante 10 minutos en cada ocasión. Las muestras se rehidratarán y se secarán a temperatura ambiente.

Se prepararán en ácido clorhídrico (0.2N por 20 minutos), serán lavados con agua, y enjuagados con 2X SSC (solución salina de citrato de sodio. 1X = 0.15M de cloruro de sodio y 0.015M de citrato de sodio) por 3

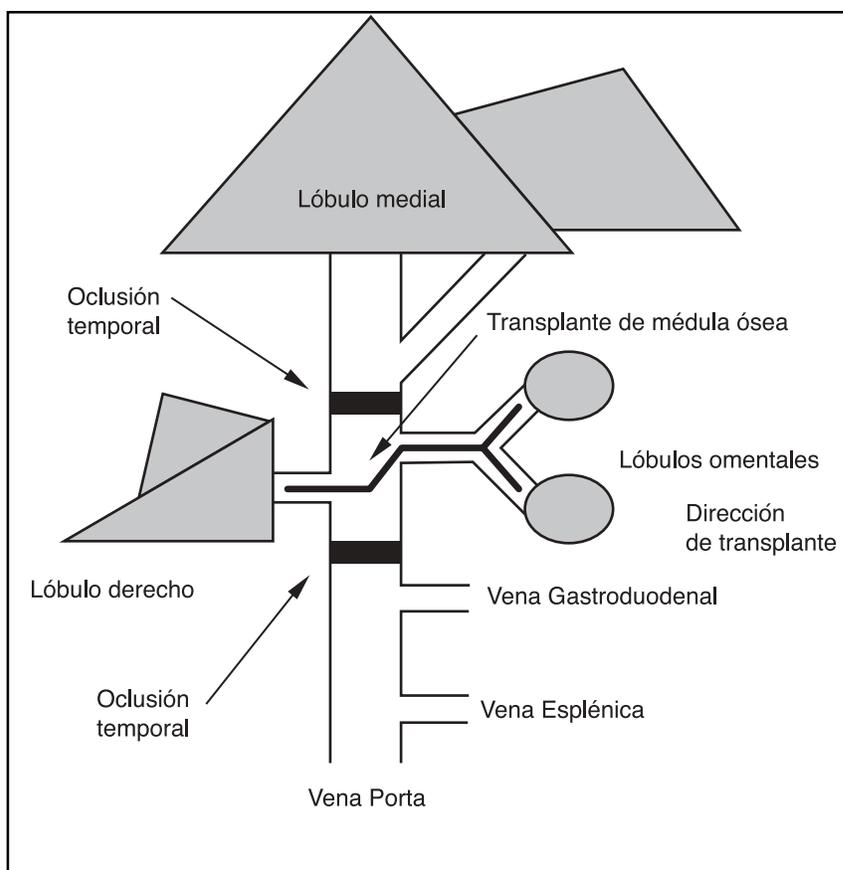


Figura 2. Obtención de lóbulos hepáticos. (Unidad de Microcirugía de la UACJ).

minutos en un cuarto a temperatura ambiente. Las laminillas serán incubadas en tiocianato de sodio a 1M dentro de agua destilada (80 °C por 30 minutos), serán lavados con agua y 2X de SSC para dejarse secar a temperatura ambiente.

La digestión de las muestras se hará con 1.5 ug/ml de proteinasa K (Sigma) en una solución de ácido clorhídrico a 0.2N (pH de 2.0) a 37 °C por una hora, se lavarán con agua y se enjuagarán con 2X de SSC por 3 minutos, se secarán a temperatura ambiente, y se fijarán en solución Carnoy (metanol y ácido acético 3:1) por 10 minutos.

Las muestras se desnaturalizarán en una solución al 70% de formaldehído y 2X SSC a 73 °C por 5 minutos, serán deshidratados y secados. La sonda

para el gen SRY específico del cromosoma Y (Cambio, Cambridge, Reino Unido) será desnaturalizada a 74 °C por 5 minutos, y aplicada a las muestras, estas serán cubiertas y selladas para incubarse durante la noche a 37 °C en una cámara húmeda. 16 horas después las laminillas serán lavadas en 0.4X SSC con 0.3% de nonilfenol polietilenglicol durante 2 minutos a 73 °C, se transferirá a una solución de 2X SSC con 0.1% de nonilfenol polietilenglicol por un minuto a temperatura ambiente. Las muestras serán contrateñidas con 10 ul de 4',6-diamidino-2-fenilindol dihidrocloruro (DAPI, Bohringer Mannheim). Se les aplicará Vectashield (Vector laboratorios, California) a una concentración de 14 ug/ml para montaje.

*Búsqueda de Células Positivas para el Cromosoma Y (Departamento de Genética, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. México, D.F.).*

Las muestras serán observadas a una magnificación de 100X, en un microscopio de fluorescencia (Leica, Wetzlar, Alemania). Se utilizará el sistema denominado filtro de triple banda para identificar la contraindicación de DAPI, filtro rojo para centrómero y filtro verde para la sonda SRY.

Se observarán un total de 2000 núcleos consecutivos en interfase que no estén superpuestos, arrugados o vacuolados. Las imágenes serán analizadas con el programa integrado y se cuanti-

ficará el número de células positivas para el gen SRY.

#### **ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS** **ANÁLISIS CUALITATIVO:**

Se identificarán como “positivas” aquellas muestras donde se encuentren células positivas para el gen SRY y se describirá su distribución dentro del tejido hepático y “negativas” aquellas en las que no se encuentre evidencia del éxito del trasplante.

#### **ANÁLISIS CUANTITATIVO:**

En las muestras “positivas” se indicará el porcentaje de células que fueron positivas frente al número total de células observadas.

---

#### *Referencias Bibliográficas*

1. Secretaría de Salud. Sistema Nacional de Información en Salud (SINAIS). Principales Causas de Mortalidad Nacional, 2000. Disponible en: <http://www.salud.gob.mx/>
2. Centro Nacional de Trasplantes (CENATRA). Estadísticas Anuales. Disponible en: <http://www.rnt.gob.mx/modules.php?name=estadistica>
3. Misael Uribe. Tratado de Medicina Interna. 1995. Pp: 1079.
4. Kuehnle, I., Goodell, M. The therapeutic potential of stem cells from adults. *BMJ*. 2002. 325. Pp: 372 a 376
5. Petersen, B. Bowen, W., Patrene, K. Mars, M. Sullivan, A. Murase, N. Boggs, S. Greenberger, J. Bone marrow as potential source of hepatic oval cells. *Science* 1999. 284. Pp: 168 a 170
6. Avital, I. Feraresso, C. Aoki, T. Hui, T. Rozga, J. Demetriou, A. Muraca, M. Bone marrow-derived liver stem cell and mature hepatocyte engraftment in livers undergoing rejection. *Surgery* 2002. 132. Pp: 384 a 390
7. Koribling, M. Katz, R. Khanna, A. Ruifrok, A. Rondon, G. Albitar, M. Champlimg, R. Estrov, Z. Hepatocytes and epithelial cell of donor origin in recipients of peripheral – blood stem cells. *N. Engl. J. Med.* 2002. 346. Pp: 738 a 746
8. Ferrari G, Cusella\_De Angelis G, Coletta M, Paolucci E, Stornaiuolo A, Cossu G, et al. Muscle regeneration by bone marrow\_derived myogenic progenitors. *Science* 1998. 279. Pp: 1528 a 1530
9. Wang J, Shum-Tim D, Chedrawy E, Chiu R. The coronary delivery of marrow stromal cells for myocardial regeneration: Pathophysiological and therapeutic implications. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001. 122. Pp: 699 a 705
10. Eglitis M, Mezei E. Hematopoietic cells differentiate into both microglia and macroglia in the brains of adult mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1997. 94. Pp: 4080 a 4085
11. Lagasse E, Connors H, Al-Dhalimy M, Reitsma M, Dohse M, Osborne L, Wang X, Finegold M, Weissman I, Grompe M. Purified Hematopoietic Stem Cells Can Differentiate Into Hepatocytes In Vivo. *Nature Medicine* 2000. 6. Pp: 1229 a 1234
12. Crawford, J. The liver and the biliary tract in: Cotran R, Kumar V, Collins T, editors. *Robbins Pathologic Basis of Disease 6<sup>th</sup> edition* Philadelphia: Saunders Company; 1999. Pp: 845 a 901
13. Coon, H, Colin E. Cirrhosis in: Leon Schiff and Eugene R. Schiff, editors. *Diseases of the liver. 7<sup>th</sup> edition.* Philadelphia: Lippincott C. 1993. Pp: 875
14. Braet F, Wisse E. Structural and functional aspects of liver sinusoidal endothelial cell fenestrae: a review. *Com. Hepat.* 2002. 1. Pp: 1
15. Jézéquel A, Mancini R, Rinaldesi M, Macarri G, Venturini C, Orlandi F. A morphological study of the early stages of hepatic fibrosis induced by low doses of dimethylnitrosamine in the rat. *J. Hepatol.* 1987. 5. Pp: 174 a 181
16. Jézéquel A, Mancini R, Rinaldesi M, Ballardini G, Fallani M, Bianchi F, Orlandi F. Dimethylnitrosamine induced cirrhosis. Evidence for an immunological mechanism *J. Hepatol.* 1989. 8. Pp: 42 a 52

# Interacción de Estructuras Hidrofóbicas con la $Ca^{2+}$ ATPasa de Membrana Plasmática

Javier Vargas Medrano\*, Jorge Armando Aguilar Campos\*\*  
Asesor: Dr. Luis Fernando Plenge Tellechea\*\*\*

## RESUMEN

En este trabajo se observan diferentes perfiles inhibitorios en la  $Ca^{2+}$  ATPasa de membrana plasmática (PMCA) por Clorpromazina, Clomipramina, Desipramina, Diazinon, Glifosato, 1, 2-DChIB y 1, 4-DChIB. Aunque sin mucha relación en su empleo en nuestra sociedad, de una o otra manera, ellos presentan un perfil inhibitorio dentro de la hidrólisis de ATP por parte de la enzima. Las tres primeras estructuras a concentraciones muy reducidas (0.050 mM) comienzan su efecto inhibitorio, sin embargo, en el caso del Diazinon, esta etapa se prolonga hasta 0.5 mM y con Glifosato este efecto se prolonga aún más, hasta 2 mM. Para el Diazinon, 1, 2-DChIB y 1, 4-DChIB además del período de inhibición también observamos una etapa de activación a menos concentraciones que para la etapa inhibitoria. En el caso de los DChIB, la responsabilidad de ambos efectos reside sobre los dos átomos de cloro sobre el anillo bencénico.

## ABSTRACT

*In this project different inhibitory profiles are observed in the  $Ca^{2+}$  ATPase of the plasmatic membrane by Chlorpromazine, Clomipramine, Desipramine, Diazinon, Glifosate, 1, 2-DChIB, and 1, 4-DChIB. Although without much of a connection in their usage in our society, in one way or another, they offer an inhibitory profile within the hydrolysis of ATP on the part of the enzyme. The first three structures begin their inhibitory effect in very reduced concentrations (0.050 mM); however, in the case of the Diazinon, this stage is prolonged to 0.5 mM, and with Glifosate, this effect is prolonged even more, to 2 mM. For the Diazinon, 1, 2-DChIB and 1, 4-DChIB, in addition to the inhibition period, we also observe an activation stage in lesser concentrations than for the inhibitory stage. In the case of the DChIB, the responsibility for both effects resides on the two chlorine atoms on the benzene ring.*

## INTRODUCCIÓN

Muchos fármacos y toxinas producen intoxicaciones, a veces mortales en el ser humano, pero aún se desconocen las causas exactas del problema en el organismo y por tanto no se puede administrar un antídoto de forma eficaz. Como existen diferentes clases de intoxicaciones, algunos producen efectos a largo plazo, pueden llegar a causar enfermedades serias y hasta cáncer. Sólo para mencionar uno de los que causa mayores problemas en la salud es un plaguicida llamado *paraquat* conocido como Gramoxone, es un plaguicida de alta toxicidad que puede causar intoxicaciones severas y en muchos casos mortales, y la persona puede intoxicarse con sólo respirarlo o al tener contacto con la piel. La ingestión es mortal. El *paraquat* puede causar serios daños en los pulmones, riñones, cerebro,

\*Estudiante de 6° semestre de Biología de la UACJ

\*\*Estudiante de 5° semestre de Biología de la UACJ

\*\*\*Doctor en Ciencias, Investigador nacional nivel 1 en el área de Biomedicina de la UACJ

hígado e incluso uno de los problemas más serios es que puede liberarse y penetrar hacia las plantas y aguas contaminando también los suelos.<sup>12</sup>

Existen dos tipos de toxicidad, aguda y crónica, una toxicidad aguda es cuando el efecto es de inmediato, por ejemplo, una persona está aplicando un plaguicida por primera vez y se descompone, éste es un efecto de inmediato. La intoxicación crónica se refiere cuando una persona ha estado expuesta en forma repetida a algún fármaco o toxina por algún tiempo, puede aparecer con síntomas importantes o malestares que son ocasionados por una intoxicación crónica. El caso más ejemplar de toxicidad en nuestra sociedad, lo vemos representado en el grupo de los plaguicidas, por ello nos centraremos al principio de este escrito en ellos:

La Clorpromazina es una fenotiazina antipsicótica; se sabe que es un antagonista del receptor de dopamina  $D_{2r}$ , del receptor de histamina  $H_{1r}$ , inhibe la activación por CaM de la nucleótido cíclico fosfodiesterasa y la nítrico óxido sintetasa. Además disminuye la liberación de acetilcolina y tiene una acción menor postsináptica, lo que produce debilidad muscular y potencializa la acción de relajantes musculares.<sup>5</sup>

Se sabe que los antidepresivos tricíclicos son inhibidores moderados de la  $Ca^{2+}$  ATPasa de la membrana plasmática en las membranas fantasmas de eritrocitos.<sup>11</sup> Tal es el caso de Clomipramina y Desipramina, parientes moleculares de Clorpromazina.

### INTOXICACIÓN POR PLAGUICIDAS

La utilización de los productos fitosanitarios en la agricultura representa un beneficio innegable, garantizando una mayor producción agrícola y haciendo que la misma sea mucho más estable. Sin embargo, la aplicación de estos insumos provoca

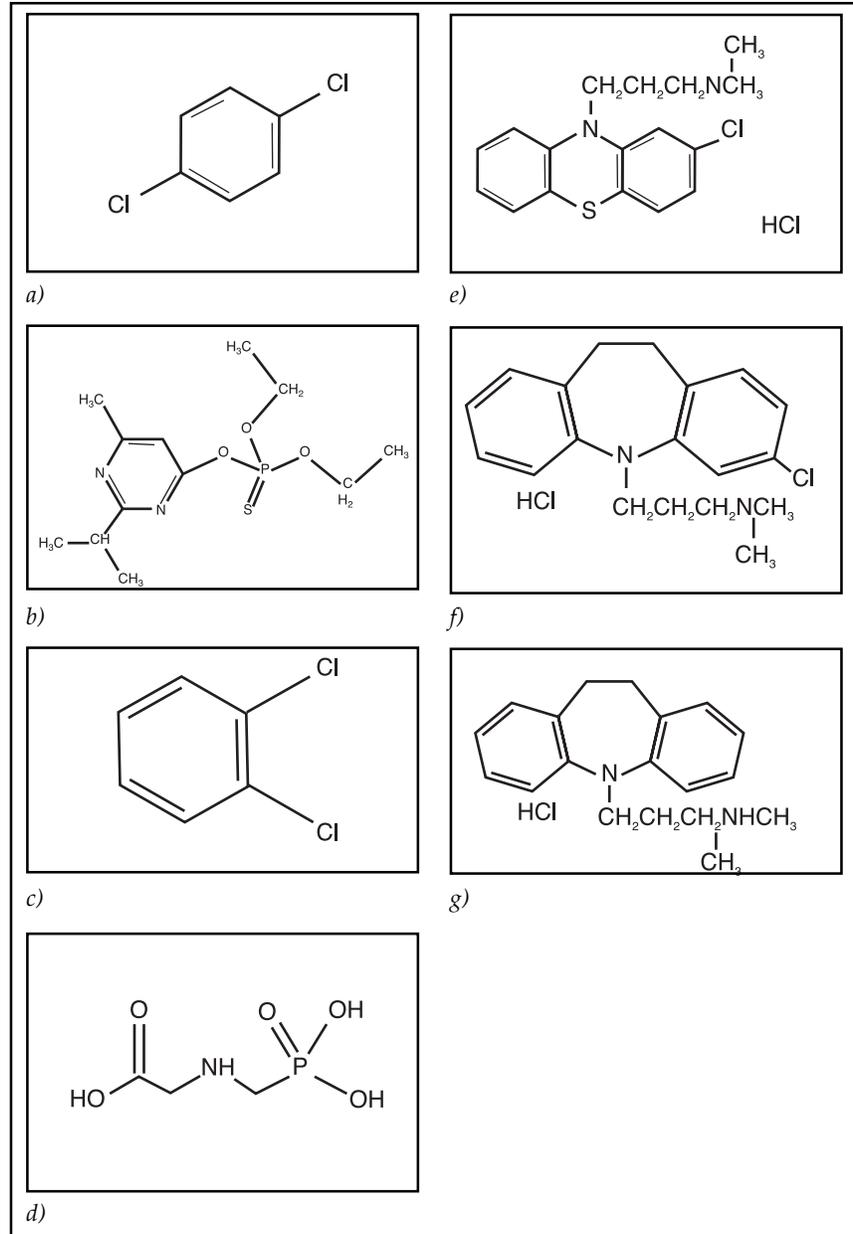


Figura 1. Las estructuras estudiadas fueron: A) 1, 2-DChlB, B) Diazinon, C) 1, 4- DChlB, D) Glifosato, E) Clorpromazina, F) Clomipramina, G) Desipramina.

riesgos tóxicos para la salud ya sea en forma accidental o por un manejo inapropiado de los mismos. Una intoxicación aguda, como consecuencia de la absorción de una cantidad excesiva de un producto fitosanitario en un corto intervalo de tiempo, puede producirse en forma intencional, accidental o por ignorancia en su empleo. Las vías de entrada de estas sustancias en el

cuerpo humano pueden ser distintas, pero a nivel rural se considera el orden de importancia siguiente: 1) la cutánea; 2) la inhalatoria y 3) la oral, de menor contingencia, según datos de la Asociación Mexicana de la Industria de Plaguicidas y Fertilizantes. El Servicio de Información Toxicológica (SINTOX), indica que el inicio y la intensidad de los síntomas varía dependiendo del compuesto

(inhibidor directo/indirecto), la ruta y el nivel de exposición. Los primeros síntomas son usualmente náusea, cefalea, fatiga, vértigo, visión borrosa, muchas veces descrita «como un velo sobre los ojos», y constricción pupilar. Dependiendo de la severidad de la intoxicación estos síntomas pueden agravarse agregándose vómito, dolor abdominal, diarrea. El empeoramiento progresivo se caracteriza por espasmos musculares que usualmente inician en la lengua y los párpados, progresando a crisis convulsivas y finalmente parálisis. También hay broncoconstricción e hipersecreción bronquial y en la etapa final se observa parálisis, convulsiones, depresión respiratoria y coma. La causa inmediata de muerte por la intoxicación fatal por organofosforados generalmente es la asfixia como resultado de una depresión respiratoria. También proporcionan datos que confirman una afección muscular, más aún no se conoce con certeza la causa de la afección por el plaguicida, sólo su sintomatología.<sup>12</sup>

Un problema referente a la sintomatología de los plaguicidas sobre el individuo afectado, es que no se conocen muchos de los procesos bioquímicos involucrados durante el proceso de intoxicación. La mayoría de los datos existentes han sido llevados a cabo sobre el sistema nervioso, concretamente sobre la enzima acetilcolinesterasa, pero como se mencionó anteriormente se observa claramente que hay también una afección del sistema muscular.

La SINTOX de México también expone que la mayoría de los plaguicidas como los organofosforados, presentan su ruta de entrada principal por medio de la exposición dérmica y la subsecuente absorción a través de la piel intacta en caso de exposición ocupacional. La ruta oral es importante en caso de ingestión accidental o con fines suicidas. La ingestión ocupacional accidental ocurre como resultado de

un deficiente en el adiestramiento en el trabajo y la falta de higiene personal. La ruta respiratoria es generalmente la menos importante. La inhalación de organofosforados depende de la volatilidad del compuesto, del tipo de formulación y de la técnica de aplicación.<sup>12</sup>

Las células de vertebrados poseen 2 tipos de bombas de  $\text{Ca}^{2+}$  también llamadas ATPasas dependientes de  $\text{Ca}^{2+}$ , que pertenecen a las llamadas bombas tipo P,<sup>10,11</sup> estas se caracterizan por formar un compuesto covalente enzima fosfato durante su funcionamiento.

La ATPasa de membrana plasmática conocida como PMCA es la encargada de bombear iones de  $\text{Ca}^{2+}$  de nivel intracelular al medio extracelular. De esta ATPasa existen 4 distintas formas enzimáticas: la PMCA1, PMCA2, PMCA3 y PMCA4, de las cuales son codificadas por distintos genes según el tipo de tejido en que se encuentren, aunque se les encuentra en todo tipo de tejidos en vertebrados. Para el estudio de esta enzima se requiere aislar membranas de eritrocitos libres de calmodulina.<sup>11</sup>

La ATPasa dependiente de  $\text{Ca}^{2+}$  de membrana plasmática de eritrocito es una proteína integral de membrana, con una masa molecular de ~140 kDa, que se encarga del transporte de  $\text{Ca}^{2+}$  desde el citoplasma al espacio extracelular a expensas de la hidrólisis de ATP.<sup>2,11</sup> La proteína PMCA está presente en la membrana plasmática celular a una concentración extremadamente pequeña. Se estima que constituye menos del total del 0.1% del total de la proteína presente en la membrana del eritrocito.<sup>6,10,11</sup>

Esta presenta múltiples mecanismos de regulación, algunos localizados en el extremo carboxilo (COOH). Este es el caso del sitio de activación por CaM. La activación de PMCA por CaM se descubrió en 1977

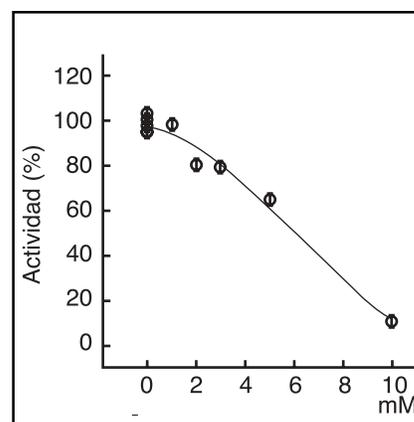


Figura 2. Efecto del agroquímico Glifosato sobre la actividad enzimática de PMCA.

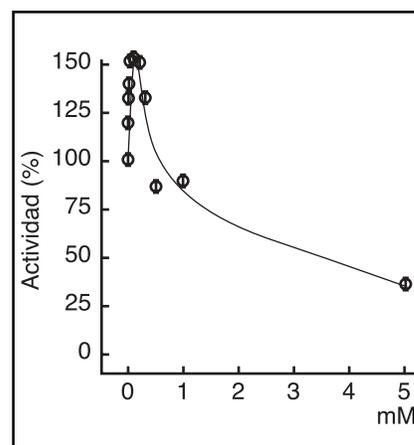


Figura 3. Efecto del pesticida Diazinon sobre la actividad enzimática de PMCA.

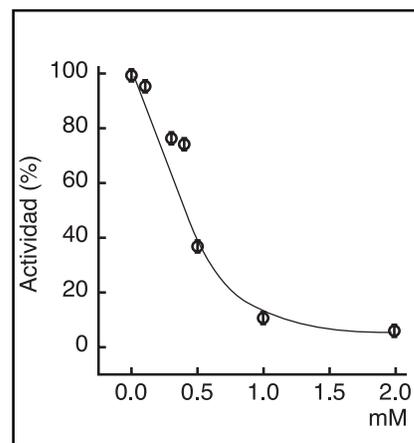


Figura 4. Efecto de Clorpromazina sobre la actividad enzimática de PMCA.

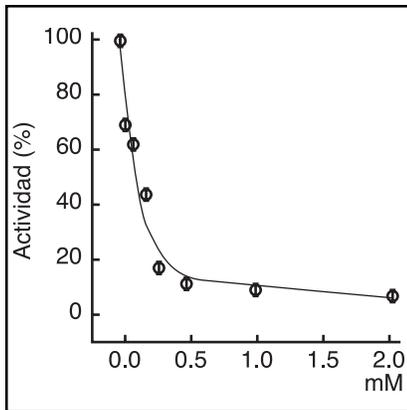


Figura 5. Efecto del antidepresivo tricíclico Clomipramina sobre la actividad enzimática de PMCA.

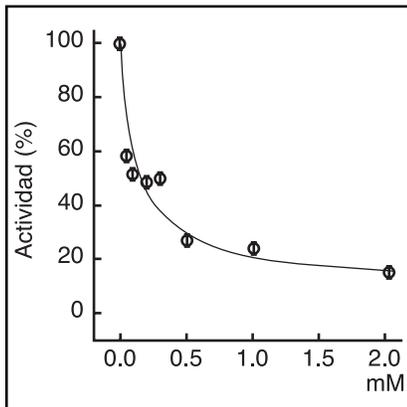


Figura 6. Efecto del antidepresivo tricíclico Desipramina sobre la actividad enzimática de PMCA.

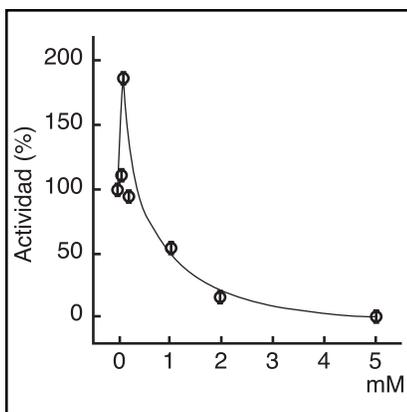


Figura 7. Efecto del organoclorado 1, 2-DChlB sobre la actividad enzimática de PMCA.

gracias a los trabajos de Gopinath y Vicenzi 1977.<sup>4</sup>

### MATERIALES

Las bolsas de eritrocitos procedían del IMSS Cd. Juárez. La Desipramina, Clomipramina, Clorpromazina, 1, 2-DChlB, 1, 4-DChlB, ATP, Mops, KCl, EGTA, NaOH, KOH, verde malaquita, Tween 20, procedían de Sigma Inc. (USA). CaCl<sub>2</sub> procedía de Merck Inc. (Alemania). El benceno, heptamolibdato de amonio, HCl de J. T. Becker Inc. (USA).

### MÉTODOS

*Aislamiento de membranas fantasmas de eritrocito:* La membrana plasmática carente de hemoglobina y CaM endógena se obtuvo a partir de eritrocitos procedentes de sangre con fecha de caducidad reciente. El protocolo utilizado fue el descrito por Niggli y col. en 1979,<sup>9</sup> exceptuando el uso de Mops-K<sup>+</sup> 10 mM, pH 7.2 en los últimos lavados para eliminar el EDTA del medio. El sedimento final se dividió en alíquotas y se congeló inmediatamente a -70°C.

*Cuantificación de la concentración de proteína de las membranas de eritrocito:* La concentración de proteína fue determinada mediante el método colorimétrico descrito por Lowry y col. en 1951,<sup>8</sup> utilizando BSA como patrón.

*Cálculo de la concentración de Ca<sup>2+</sup> libre:* La concentración de Ca<sup>2+</sup> libre utilizada en los experimentos fue de 10 mM de Ca<sup>2+</sup> y se calculó mediante un programa computacional.<sup>3</sup>

*Actividad ATPasa:* La velocidad de hidrólisis de ATP se midió a 37°C siguiendo la aparición de fosfato inorgánico mediante el procedimiento calorimétrico de verde malaquita.<sup>7</sup> El agente estabilizante Sterox se sustituyó por Tween 20 al 0.18% (v/v), tal y como lo describen Baykov y col. en 1988.<sup>1</sup>

Las velocidades enzimáticas y los coeficientes de error fueron calculadas con ayuda del programa computacional Sigma Plot 2001.

### RESULTADOS Y DISCUSIONES

Primeramente decidimos evaluar a concentraciones molares, el efecto de los diferentes compuestos químicos estudiados (Fig. 1), para obtener un patrón a gran escala de lo que estos le podrían provocar a la enzima transportadora de Ca<sup>2+</sup>.

Los resultados obtenidos a concentraciones mM (1-10 mM) tan sólo fueron notorias para el organofosforado Glifosato (Fig. 2), en el que se empezó a observar una inhibición al llegar a una concentración de 2 mM; de forma similar pero no tan explícita, se observó el efecto de otro organofosforado, Diazinon (Fig. 3), el cual empezó a declinar la actividad enzimática a una concentración de 0.5 mM. No fue el mismo caso, para Clorpromazina (Fig. 4), en el que se requirió estudiar su efecto a concentraciones menores, en los rangos de mM para poder determinar su efecto sobre la enzima transportadora de Ca<sup>2+</sup>. En la cual se observa que desde la concentración de 0.050 mM comienza a declinar la acción enzimática, por lo que para producir una inhibición casi total, se debe aumentar la concentración del fármaco hasta llegar a 1 mM. Sin duda, es un comportamiento muy similar al observado en sus parientes moleculares Clomipramina y Desipramina,<sup>12</sup> en las que a concentraciones del orden de los mM (0.05-0.50 mM) hay una baja en la hidrólisis de ATP hasta quedar reducido a una inhibición casi total de 2 mM para Clomipramina (Fig. 5) y 5 mM para Desipramina (Fig. 6).

No en todos los casos obtuvimos una inhibición en el trabajo de PMCA. Para el caso del Diazinon, 1, 2-DChlB, 1, 4-DChB (Fig. 3, 7, 8) obtuvimos dos patrones, un período de superactivación a concentraciones

mM y otro de inhibición a concentraciones más altas de los diferentes químicos. Para el caso de los DChlB podemos asegurar que ambos perfiles, tanto el período inhibitorio como el período de activación se encuentra estrechamente relacionado con los dos átomos de cloro anclados al anillo bencénico, al comparar el efecto de ambos (1, 2-DChlB y 1, 4-DChlB) con el de anillo aromático del benceno (**Fig. 9**), el cual no posee átomos de cloro. Los resultados fueron contundentes y no se observó ningún efecto que exonerara a los dos átomos de cloro de los perfiles obtenidos en la reacción enzimática de PMCA. La única diferencia entre las curvas de activación fue el porcentaje de activación entre el organofosforado y el de los diclorobencenos.

#### AGRADECIMIENTOS

Al maestro Biol. Daniel Chávez Licón por sus enseñanzas y por todas las facilidades que nos proporcionó. A los doctores Armando y Marieta Puyou de la Universidad Nacional Autónoma de México, Departamento de Bioquímica, IFC, México, D. F. por todas sus enseñanzas, colaboración y apoyo para la realización de nuestro trabajo, así como por sus consejos. A Eppe Rael del Biological Science, Texas University, El Paso, Tx. USA. Por su colaboración y apoyo en la realización de nuestro proyecto. A los doctores Francisco Fernández Belda y Francisco Soler por sus enseñanzas y atinadas sugerencias para la realización de nuestro trabajo.

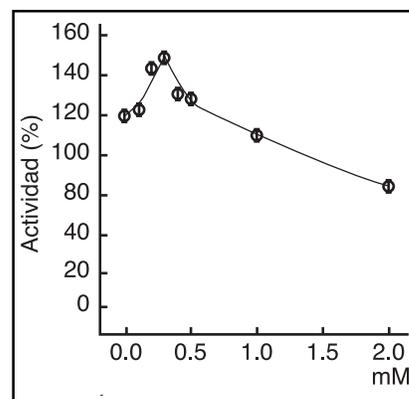


Figura 8. Efecto del organoclorado 1, 4-DChlB sobre la actividad enzimática de PMCA.

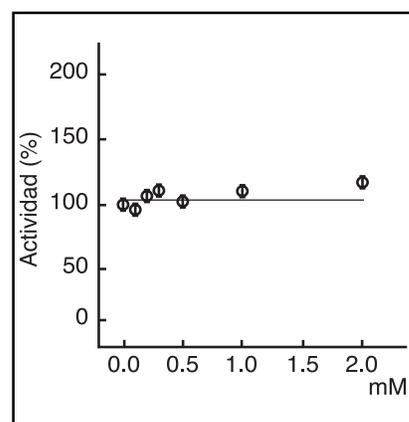


Figura 9. Efecto del orgánico aromático Benceno sobre la actividad enzimática.

#### Referencias Bibliográficas

1. Baykov, A. A., Evdushenko, O. A. y Avaeva, S. M. (1988). A malachite green procedure for orthophosphate determination and its use in alkaline phosphatase-based enzyme immunoassay. *Anal. Biochem.* 171, 266-270.
2. Carafoli, E. (1994). Biogénesis: plasma membrana calcium ATPase: 15 years of work on the purified enzyme. *FASEB J.* 8, 993-1002.
3. Fabiato, A. y Fabiato, F. (1979). Calculator programs for computing the composition of the solutions containing multiple metals and ligands used for experiments in skinned muscle cells. *J. Physiol. (Paris)*. 75, 463-505.
4. Gopinath, R. M. y Vicenzi, F. F. (1977). Phosphodiesterase protein activator mimics red blood cell cytoplasmic activator of (Ca<sup>2+</sup>-Mg<sup>2+</sup>)-ATPase. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 77, 1203-1209.
5. Jáuregui, F., Tamariz-Cruz, O. y Zaragoza, J. (2001). Manual de Anestesiología. *Manual moderno*. Méx. D. F. 175-177.
6. Knauf, P. A., Proverbio, F. y Hoffmann, J. F. (1974). Electrophoretic separation of different phosphoproteins associated with Ca<sup>2+</sup>-ATPase and Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase in human red cell ghosts. *J. Gen. Physiol.* 63, 324-336.
7. Lanzetta, P. A., Alvarez, L. J., Reinach, P. S. y Candia, O. A. (1979). An improved assay for nanomole amounts of inorganic phosphate. *Anal. Biochem.* 100, 95-97.
8. Lowry, O. H., Rosebrough, N. J., Farr, A. L. y Randall, R. J. (1951). Protein measurement with the folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.* 193, 265-275.
9. Niggli, V., Penniston, J. T. y Carafoli, E. (1979). Purification of the (Ca<sup>2+</sup>-Mg<sup>2+</sup>)-ATPase from human erythrocyte membranes using a calmodulin affinity column. *J. Biol. Chem.* 254, 9955-9958.
10. Pedersen, P. L. y Carafoli, E. (1987). Ion motive ATPases. I. Ubiquity, properties, and significance for cell function. *Trends Biochem. Sci.* 12, 146-150.
11. Plenge-Tellechea, F., Soler, F. y Fernandez-Belda, F. (1999). Tricyclic antidepressants inhibit the Ca<sup>2+</sup>-dependent ATPase activity from plasma membrane. *Biochem. Biophys.* 370, 119-125.
12. Plenge-Tellechea, L. F., Vargas-Medrano, J. (2001). Efecto tóxico de los plaguicidas agrícolas sobre la relajación muscular. Estudio de la Ca<sup>2+</sup>-ATPasa de retículo sarcoplásmico (SERCA). *Ciencia en la Frontera (UACJ, México)*. En prensa.

# Síndrome X, Síndrome de Resistencia a la Insulina, Síndrome Plurimetabólico o Síndrome de Disfunción Cardiometabólica y la Diabetes Mellitus Tipo 2

Dr. César Ochoa\*

## RESUMEN

Actualmente la diabetes mellitus tipo 2 es extremadamente común a nivel mundial, se menciona que para el año 2025 la prevalencia de este problema podrá alcanzar un incremento del 5-7.6%. La enfermedad cardiovascular arterioesclerótica es la principal causa de muerte, invalidez, y costos excesivos en el sistema de cuidados de salud por diabetes. La enfermedad cardiovascular puede estar ya presente cuando se realiza el diagnóstico de diabetes. La cercana asociación de la diabetes mellitus tipo 2 con la enfermedad cardiovascular nos indica la posible hipótesis de que estos dos problemas tienen un antecedente común, este concepto ha sido codificado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y otros como "El Síndrome Metabólico".

*\*Médico Investigador de Diabetes en la USC (Universidad del Sur de California, Keck School of Medicine), Director Médico en el Colegio Bryman de Los Angeles California, miembro activo de la Asociación Americana de Diabetes (ADA)*

La anomalía metabólica detectada más consistentemente en estos individuos que más tarde desarrollan diabetes tipo 2 es la presencia de resistencia a la insulina, por esta razón "el síndrome metabólico", es también referido como "síndrome de resistencia a la insulina".

Este síndrome afecta más del 20% de la población adulta en los Estados Unidos, y en México la prevalencia es del 26.6%, este problema actualmente está recibiendo un incremento importante en la atención como un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular (ECV). Los componentes del síndrome metabólico incluyen, resistencia a la insulina, obesidad, hipertensión, dislipidemias, y una intolerancia a la glucosa, todos estos por sí mismos son considerados factores de riesgo para enfermedad cardiovascular.

Las opciones de tratamiento para reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes con síndrome metabólico son similares a las recomendadas en pacientes con diabetes. Estas opciones incluyen el uso de terapias sin medicamentos, como ejercicio, pérdida de peso, y modificaciones en los hábitos alimenticios, dieta, así como una variedad de terapias farmacológicas.

## ABSTRACT

*Type 2 diabetes mellitus is becoming extremely common; its prevalence worldwide is expected to reach 5-7.6% by 2025. Atherosclerotic cardiovascular disease is the principal cause of death, disability, and excess healthcare costs in diabetes. Cardiovascular disease may already be present at the time when diabetes is diagnosed. The close association of type 2 diabetes with cardiovascular disease led to the hypothesis that the two arise from a common antecedent; this concept has been codified by the World Health Organization and others as "The Metabolic Syndrome."*

*The most consistent metabolic abnormality detectable in individuals who later develop type 2 diabetes is the presence of insulin resistance, due to this reason, "metabolic syndrome, is also referred to as the insulin resistance syndrome.*

*This syndrome affects more than 20% of the U. S. adult population, in Mexico the prevalence is 26.6%, this problem actually is receiving increasing attention as an important independent risk factor for cardiovascular disease (CVD). Components of the syndrome- including insulin resistance, obesity, hypertension, dyslipidemia, and impaired glucose tolerance are themselves CVD risk factors.*

*Treatment options for reducing CVD risk in patients with metabolic syndrome are similar to those recommended in patients with diabetes, these options include the use of nondrug therapies such as exercise, weight loss, and dietary modifications, as well as a variety of pharmacologic therapies.*

## INTRODUCCIÓN

Sin duda este problema es un desafío importante para el médico de la atención primaria, los especialistas, futuras generaciones de médicos, y cualquier integrante de equipo de salud interesados en el estudio y manejo de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipertensión, obesidad central (abdominal) y dislipidemias. Estos pacientes tienen riesgos muy elevados de contraer enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares, y arteriales periféricas, ya que cada afección es un factor de riesgo importante para la enfermedad cardiovascular (ECV) y contribuye de forma acumulativa.

Actualmente la DM2 es extremadamente común mundialmente, se habla que para el año 2025 el incremento de este problema será del 5 al 7.6%.

El síndrome de resistencia a la insulina o síndrome plurimetabólico, puede definirse como la presencia de un conjunto de trastornos metabólicos y cardiovasculares en un sólo individuo y que en su fisiopatología participa la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia compensatoria como enlace común entre ellos. Estos trastornos pueden aparecer a un mismo tiempo o bien presentarse uno sólo de ellos, y el resto asociarse como se desarrolla la evolución de este importante problema médico.

La agrupación de estos factores de riesgo fue descrita por primera vez hace más de 20 años y se ha atribuido a diversas personas, entre ellas Crepaldi, Vague, Welborn y Modan. En 1988, Gerald Reaven volvió a prestar atención al grupo y lo llamó "Síndrome X". Desde entonces, se ha encontrado que la obesidad central forma con frecuencia parte del grupo, y como Reaven omitió

este elemento en su descripción, se prefirió el término de "Síndrome Metabólico", y actualmente "Síndrome de Disfunción Cardiometabólica", o "Síndrome Plurimetabólico". De Fronzo y Ferrannini integran el síndrome de resistencia a la insulina en 1991 incluyendo a la DM2, la obesidad, la hipertensión, la dislipidemia, y la enfermedad cardíaca aterosclerosa.

## COMPONENTES DEL SÍNDROME METABÓLICO

1. Intolerancia a la glucosa
2. Resistencia a la insulina
3. Hiperinsulinemia
4. Incremento de las lipoproteínas de baja densidad (LDL)
5. Descenso de las lipoproteínas de alta densidad (HDL)
6. Hipertensión arterial
7. Obesidad Central (abdominal)
8. Microalbuminuria

La resistencia a la insulina es la resistencia a la captación de glucosa estimulada por la insulina y es un hallazgo característico de la DM2, así como de la intolerancia a la glucosa, la cual juega también un papel central dentro de este conjunto de alteraciones metabólicas.

La resistencia a la captación de glucosa mediada por insulina se estudia con el método del clamp de glucosa, que consiste en mantener euglicemia hiperinsulinémica con la administración de insulina y glucosa intravenosa y ver cuanta glucosa hay que añadir hasta alcanzar el nivel prefijado de glicemia. Cuanto mayor cantidad de glucosa haya que añadir hasta alcanzar la concentración deseada de glicemia. Cuanto mayor cantidad de glucosa haya que añadir hasta alcanzarla, mayor es la sensibilidad a la insulina,

porque quiere decir que toda la glucosa administrada es metabolizada, particularmente por el músculo esquelético.

Cuando menor es la cantidad de glucosa administrada hasta alcanzar el nivel de euglicemia, mayor es la resistencia a la captación de glucosa mediada por insulina. Utilizando esta prueba, así como los niveles de glicemia en ayunas, se obtienen tres grupos de individuos bien categorizados (normales, con intolerancia a la glucosa, y pacientes con DM2), en el que el problema de la intolerancia a la glucosa progresa de la normalidad a las situaciones más graves.

## IMPORTANCIA DEL CONOCIMIENTO DE ESTE PROBLEMA

Actualmente se menciona que el 60% de los pacientes con DM2 fallecen de enfermedades cardiovasculares. La enfermedad cardiovascular arteriosclerótica es la principal causa de muerte, invalidez, y cuidados de salud extremadamente costosos en la diabetes. Está bien documentado que el resto de los elementos del síndrome plurimetabólico pueden presentarse hasta 10 años antes del diagnóstico de la DM2. Esto tiene gran importancia con relación a nuestra comprensión de la etiología de la DM2 y el riesgo de ECV, morbilidad y mortalidad asociadas.

## DIAGNÓSTICO

Por estas importantes consideraciones mencionadas anteriormente, la prevención de la ECV en pacientes con DM2, deberá iniciarse antes de presentar daño, por lo que el diagnóstico del síndrome plurimetabólico sin DM2 por parte del médico familiar o de atención primaria es esencial, ya que identifican un grupo con alto

riesgo de desarrollar en el futuro DM2.

En los Estados Unidos “El Síndrome Metabólico” debido a la frecuencia de este problema se considera como un problema independiente al que se le ha atribuido su propio Código de Diagnóstico 277.7, el cual incluye los siguientes componentes:

Asociados con la resistencia a la insulina y contribuyen con la aterosclerosis:

- Obesidad abdominal
- Intolerancia a la glucosa
- Hipertrigliceridemia
- HDL bajo
- Hipertensión arterial
- Hipercoagulación \*\*\*\*
- Hiperleptinemia \*\*\*\*
- Hiperuricemia \*\*\*\*

\*\*\*\* No requeridos por definición, pero se pueden considerar parte del síndrome metabólico.

Un manejo temprano agresivo del síndrome metabólico puede tener un impacto significativo, tanto en la prevención de la DM2 como en la mortalidad por ECV. La asociación cercana de DM2 y ECV conduce a la posible hipótesis de que estos problemas tienen un antecedente común, actualmente referido como problema de disfunción en el endotelio vascular, razón por la que en la actualidad se maneja el concepto de que si la diabetes mellitus es una enfermedad vascular.

El médico debe considerar como paciente con riesgo de padecer ECV a quien presente tolerancia reducida a la glucosa, DM2, obesidad, hipertensión o dislipidemia.

La meta de identificar tempranamente los factores de riesgo metabólicos es para prevenir la morbilidad y mortalidad relacionada con la DM2 y la ECV.

### IMPLICACIONES CLÍNICAS Y ESTRATEGIAS PARA EL FUTURO

Es claro que el síndrome metabólico y la diabetes mellitus no es justamente un trastorno/ desorden metabólico, su fuerte asociación incrementa la morbilidad y mortalidad cardiovascular, así mismo, los cambios vasculares o vasculopatías observados en el proceso temprano de la enfermedad, pueden avanzar hasta un desorden vascular. Los datos estadísticos actuales revelan que la resistencia a la insulina, así como la hiperglicemia y otras perturbaciones metabólicas, juegan un importante y significativo papel en la activación de variados procesos a nivel molecular en el endotelio vascular.

Por lo tanto, los cambios que ocasionan disfunción endotelial, pueden ser frecuentemente detectados en individuos con síndrome metabólico, lo que indica que si actuamos prudentemente con identificar el mejor tratamiento de intervención, nosotros probablemente tendríamos la posibilidad de alterar el proceso y prevenir la diabetes mellitus, y las vasculopatías asociadas con este problema.

### PREVENCIÓN Y MANEJO DEL SÍNDROME METABÓLICO

Se pueden clasificar en medidas conservadoras y medidas farmacológicas.

Nosotros hemos visto que la sobrenutrición y disminución de la actividad física en los seres humanos son factores importantes relacionados con el síndrome metabólico, la intervención temprana y conjunta en estos problemas puede determinar un tratamiento específico para la resistencia a la insulina. Actualmente no existen datos de

información/ estadísticos relacionados con el síndrome metabólico, los datos actuales demuestran que la DM2 puede prevenirse con adecuadas guías para modificar el estilo de vida.

Se ha demostrado que cambios en el estilo de vida, tales como la reducción de peso, e incremento en la actividad física, son efectivos en reducir el riesgo de desarrollar diabetes mellitus.

### MEDIDAS CONSERVADORAS

Dieta y ejercicio, estas medidas ayudan a mejorar la secreción y sensibilidad a la insulina, esto ha sido incluso comprobado por recientes estudios científicos que involucran cambios en el estilo de vida (Estudio del DDP), la dieta y el ejercicio pueden prevenir la aparición de DM2, dislipidemia mixta y otros componentes del síndrome metabólico.

### MEDIDAS FARMACOLÓGICAS

Sensibilizadores de la insulina como las Tiazolidinedionas, tienen el potencial de mejorar la disfunción endotelial por varios mecanismos, desafortunadamente los estudios clínicos de investigación a largo plazo, no han convencido o documentado este concepto claramente, especialmente los relacionados a disminuir el riesgo de eventos vasculares. El resultado de estudios de investigación en proceso con estos agentes deberá de proporcionarnos información relacionada con el papel de estos medicamentos en pacientes con síndrome metabólico y disfunción endotelial.

Existe un gran número de fármacos que influyen favorablemente sobre la sensibilidad a la insulina, desafortunadamente no todos pueden utilizarse clínicamente, bien por una toxicidad asociada o

porque su efecto es modesto, sin embargo, existen dos tipos de hipoglucemiantes:

1. Biguanidas (Metformina)
2. Tiazolidinedionas (Rosiglitazona y Pioglitazona)

### CONCLUSIONES

Es importante recordar que este problema es común en nuestra sociedad, en los Estados Unidos se menciona que el 30 al 40% de la población adulta tiene evidencia de síndrome metabólico, y se menciona que este problema va a incrementarse debido a que el 20% de los adolescentes en los Estados Unidos son obesos. Panorama que también la presenta México, donde basados en información proporcionada por el Censo del Año 2000, donde se menciona una prevalencia de 26.6% basados en la clasificación de la NCEP (Programa Nacional de Educación en

Colesterol – USA).

Porque nosotros sabemos que la mayoría de los individuos con síndrome metabólico o diabetes mellitus podrán morir de ECV, se deberá de tener un mejor entendimiento del proceso de la patogénesis de la enfermedad vascular en el desarrollo de descubrir nuevas y apropiadas terapias para evitar la inevitable epidemia de ECV secundaria al síndrome metabólico y la diabetes mellitus.

Es extremadamente importante examinar la posibilidad de terapia de intervención temprana para improvisar la sensibilidad a la insulina, que puede improvisar la función endotelial y reducir el riesgo de futuras complicaciones cardiovasculares.

Los estudios actuales de investigación están no sólo enfocados a prevenir la diabetes mellitus, sino también los problemas cardiovasculares.

---

### Referencias Bibliográficas

1. Gerald M. Reaven. Role of Insulin Resistance in Human Disease (Banting Lecture 1988). *Diabetes* 37. 1988
2. Ferrannini E. Hyperinsulinemia: The key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia* 34. 1991
3. Taskinen M. R. Strategies for the Diagnosis of Metabolic Syndrome. *Curr Opin Lipidol.* 4. 1993
4. De Fronzo R. A. Glucose Clamp Technique: A method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiology.* 1979. Pp: 237
5. De Fronzo R. A. Insulin Resistance: A multifaceted syndrome for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care.* 14. 1991
6. Andreas Festa, M. D. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation.* 102. 2000
7. Miranda T. S. Diabetes, pulse pressure and cardiovascular mortality: The HORN Study. *Journal of Hypertension.* 20. 2002. Lippincott W & W. 2002
8. Clinical Evidence. The Metabolic Syndrome. *BMJ.* 2003. 327. Pp: 61 a 62 (July 12-2003)
9. SAM. Diabetes, "Sistema de Actualización Médica" por la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, 2000
10. Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas. Censo 2000
11. Index Medicus and Medline. Current Diabetes Report Publication. Volume 2. Number 4. August 2003
12. Burton E. Sobel M. D., Jack L. Leahy, Nathaniel G. Clark, & William T. Cefalu. *Medical Management of Diabetes Mellitus.* University of Vermont. College of Medicine Burlington, Vermont. Marcel. Dekker Publisher. 2000
13. Abbas E. Kitabchi, PhD, M. D. Pocket Reference Guide to Diabetes Management. University of Tennessee Health Science Center. 2003. Published by Aventis Pharmaceuticals
14. Metformina y Síndrome Metabólico. Secretaría de Salud (SSA). Publicado por Laboratorio SILANES
15. Dr. Melchor Alpizar. Guía para el manejo integral del paciente diabético. Editorial El Manual Moderno. 2001

# Isquemia Crítica de Miembros Pélvicos.

## Revisión de la Literatura

Yazmín Pérez Martínez\*

### RESUMEN

La isquemia crítica de miembros pélvicos es una entidad en la que se desarrolla un déficit clínico de irrigación en los tejidos, por una disminución en la luz vascular mayor del 70% debido a la cual ya no es posible satisfacer las necesidades metabólicas en reposo. La falta de riego arterial conduce a un metabolismo asfíctico con disminución del oxígeno, aumento del anhídrido carbónico y aparición de ácido láctico.

La oclusión arterial aguda, determina un cuadro caracterizado por la presencia de los siguientes síntomas hechos nemotecnia (pulselessness, pain, pallor, paresthesia y paralysis).

La insuficiencia arterial severa de miembros inferiores se clasifica como una de las complicaciones más severas e invalidantes de la aterosclerosis del diabético, y en los últimos años se ha definido el concepto de isquemia crítica de miembros pélvicos.

### ABSTRACT

*The critical ischemia of pelvic members is an entity in which a clinical deficit of irrigation in the tissues develops by a decrease of more than 70% in the vascular opening due to which it is no longer possible to satisfy the resting metabolic necessities. The lack of arterial irrigation leads to an asphyctic metabolism with a decrease of oxygen, an increase of carbonic anhydride, and an appearance of lactic acid.*

*The acute arterial occlusion determines a case characterized by the presence of the following symptoms made mnemonics (pulselessness, pain, pallor, paresthesia, paralysis).*

*The severe arterial insufficiency of interior members is classified as one of the most severe complications of arteriosclerosis in the diabetic, and in the last few years the concept has been defined as critical ischemia of pelvic members.*

\*Estudiante de 9º semestre de Medicina de la UACJ, Secretaria del Comité Editorial de la revista *Expresiones Médicas*

### DEFINICIÓN

Es la disminución o supresión súbita de la irrigación sanguínea arterial de las extremidades, cuando no es posible satisfacer las necesidades metabólicas en reposo.

### ETIOLOGÍA

Los mecanismos etiopatogénicos pueden clasificarse en orgánicos y funcionales (Tabla 1).

La *embolia* es la causa más frecuente de isquemia arterial aguda de los miembros pélvicos en un 80% de los casos. Su origen está en relación con patología del corazón izquierdo, arterial, y tromboflebitis, causa de embolias paradójicas.

### PATOLOGÍA

#### DEL CORAZÓN IZQUIERDO

Suponen las causas más frecuentes, superando el 85% de los casos, siendo las más comunes:

- Fibrilación auricular: Presente en un 40 a 65% de los pacientes que tienen una embolia sistémica. Se presenta asociada a valvulopatía reumática, fundamentalmente estenosis mitral o acompañando a cardiopatías isquémicas
- Cardiopatía isquémica: El infarto del ventrículo

izquierdo con trombosis mural representa del 37 al 55% de las causas de embolia periférica. Aparece después de pocas horas a varias semanas del infarto, localizándose en áreas de hipo o disquinesia

- Lesiones valvulares: Fundamentalmente estenosis o insuficiencia de la válvula mitral. La estenosis aórtica calcificada o las prótesis valvulares mecánicas, cuando no se ha seguido una pauta anticoagulante adecuada, son también causa de embolia
- Tumores cardiacos: Es el mixoma situado en la aurícula izquierda, responsable de embolia en un 30 a 35% de los casos

#### TROMBOSIS ARTERIAL

La trombosis es la segunda causa más frecuente de obstrucción arterial aguda de los miembros. Puede ser desencadenada por factores locales que favorecen la hipercoagulabilidad como las arteriopatías previas y la lentitud y turbulencia del flujo sanguíneo. Los factores generales incluyen la deshidratación, el bajo volumen minuto, el shock, la policitemia vera y la hiperplaquetopenia.

MECÁNICOS	FUNCIONALES
Embolia Trombosis (arteriopatía crónica, aneurisma, hipotensión, policitemia, bajo volumen minuto) Compresión, dislocación, angulación Atrapamiento (estrangulamiento) Lesión instrumental de la íntima Lesión química Disección intramural	Sección completa Espasmo

Tabla 1. Mecanismos etiopatogénicos.

### ESPASMO ARTERIAL

Existen pruebas de que el espasmo arterial sostenido y severo puede reducir la luz vascular hasta la oclusión. Como ejemplo de isquemia e incluso necrosis por espasmo tenemos a la enfermedad de Raynaud.

### ANATOMÍA PATOLÓGICA

Las embolias de origen cardiaco se localizan generalmente en las bifurcaciones arteriales, ya que el impacto sobre el endotelio en dicha zona desencadena un reflejo de vasoconstricción que aprisiona el émbolo. En cambio, los émbolos de lesiones arterioscleróticas son más pequeños y producen obstrucción sólo en arterias más periféricas.

Los nervios presentan parestesias a los 6 minutos, con pérdida de la sensibilidad táctil a los 15 minutos, pérdida de las funciones motoras a los 20 a 30 minutos y pérdida en todas las funciones de los cilindroejes a las 8 horas. La degeneración walleriana se observa a las 12 horas. A las 24 a 48 horas las lesiones son completamente irreversibles.

En los músculos, a las 6 horas aparece diapedesis intersticial, produciendo afección en un 90% de las fibras musculares en 12 horas.

Los vasos sanguíneos comienzan con lesiones del endotelio a las 6 horas, que se van generalizando, apareciendo edema de los 30 minutos a las 12 horas y degeneración a las 24 horas.

La isquemia aguda, si no está suficientemente compensada por circulación colateral, llevará a la gangrena de la extremidad. Clásicamente se conocen 2 tipos: Gangrena seca con la piel negra y momificada y retracciones musculares, pero sin edema, y gangrena húmeda, con edema, flictenas serohemáticas y componente séptico, consecuencia de trombosis venosa asociada. Ambos requieren de una amputación precoz.

### FISIOPATOLOGÍA

La existencia de lesiones obliterantes arteriales parciales son compatibles con la ausencia de síntomas. Se acepta, por lo general, que no se desarrolla un déficit clínico de irrigación en los tejidos hasta que la lesión reduce la luz vascular más de un 70%.

Cuando se establece la oclusión, la consecuencia inmediata es la isquemia en el territorio correspondiente, con la presencia de factores de

agravación (espasmo y trombosis) y mecanismos de compensación (circulación colateral y adaptación a la isquemia).

La falta de riego arterial conduce a un metabolismo asfíctico, con disminución del oxígeno, aumento de anhídrido carbónico y aparición de ácido láctico, sin que se siga el mecanismo de la glucólisis aerobia. La presencia de sustancias de acción vasodilatadora sobre el capilar, determinará la dilatación del mismo y con ello la permeabilidad de su pared alterada, cuya consecuencia será la salida de plasma al espacio tisular (plasmorragia).

La plasmorragia determina un aumento de la viscosidad de la sangre y facilidad para la aglutinación de hematíes y plaquetas y con ello mayor dificultad en la ya precaria circulación capilar, con tendencia a la trombosis.

Los defectos motores y la limitación en la movilidad articular puede causar deformidades de los pies y en las zonas de presión predisponiendo a las lesiones tróficas. Las alteraciones de las fibras autonómicas determinan sequedad de la piel, fisuraciones de la misma e incremento del shunt arteriovenoso.

Como consecuencia de los fenómenos enlistados llega la muerte celular y la gangrena. Los músculos se aprecian pálidos y edematosos, dando aspecto de carne de pescado en 24 horas. A las 12 horas del comienzo de la embolia puede aparecer mioglobinuria de mayor a menor intensidad, de acuerdo con la severidad de las lesiones. Su precipitación determina daño renal por acumulación en los túbulos renales, viéndose favorecida a su vez por la acidosis metabólica.

## MECANISMOS DE COMPENSACIÓN

*Circulación Colateral:* Se establece por las anastomosis vasculares en los músculos, lo cual conlleva al edema muscular en los espacios osteoaponeuróticos, y la utilidad, de fasciotomías liberadoras.

*Disminución del Metabolismo Energético:* Por medio del enfriamiento aumenta la resistencia a la anoxia, en espera de la recuperación.

## FACTORES DE AGRAVACIÓN

*Espasmo:* Es el estímulo proveniente de un reflejo vasoconstrictor difuso, con éstasis venular y lesión de la pared arterial. El espasmo de las grandes arterias es puramente muscular por hipertonia, mientras que el espasmo de las colaterales es de origen nervioso (reflejos de Malmejac). El espasmo además de dificultar el riego en la zona correspondiente, favorece la progresión de la trombosis secundaria al cesar el flujo por las ramas colaterales en vasoconstricción.

## FASE DE REVASCULARIZACIÓN

Este fenómeno es conocido como síndrome de aplastamiento (*crush syndrome*), permite el paso a la circulación de catabolitos, que hasta ese momento estaban localizados en la zona isquémica.

Es posible observar en la sangre venosa de la extremidad cifras de  $PO_2$  más bajas que en la sangre venosa sistémica, mientras que el  $PCO_2$  es más alto. El potasio liberado por la necrosis celular, puede desencadenar paro cardiaco si el paciente presenta insuficiencia renal. La elevación de la creatinin fosfo quinasa (CPK), representa la evidencia del daño en la musculatura estriada, se elevan la deshidrogenasa láctica (LDH), SGOT en todas las formas de

mioglobinuria. Hay hiperazoemia por el intenso catabolismo proteico en las zonas necrosadas. Fracaso renal agudo por hipotensión, debido al cuadro de shock, alteración en la distribución de la volemia en la fase inicial de la revascularización o precipitación de mioglobina con formación de cilindros hialinos y pigmentarios. Para favorecer la eliminación de mioglobina son útiles las soluciones glucosadas abundantes, asociadas a diuréticos osmóticos.

La isquemia determina una caída de los niveles de ATP, adenosina, inosina, hipoxantina, y con ello se mantiene un inadecuado gradiente de calcio a través de la membrana celular, produciéndose un aumento de calcio citosólico, activándose la proteasa que convierte la xantina deshidrogenasa (forma D), en xantina oxidasa (forma O), responsable del paso de hipoxantina a xantina en presencia de oxígeno aportado por la revascularización con la formación de ión superóxido y ácido úrico. Los radicales libres lesionan la membrana celular al desnaturalizar las proteínas y alterando el ADN, el endotelio vascular y activando los neutrófilos, produciendo factores moleculares como TNF o IL-1, que colaboran en la lesión. La presencia de superóxido es perjudicial por el hecho de ser precursor del peróxido de hidrógeno y del radical libre hidroxilo (OH) ambos muy tóxicos por su reactividad.

## CUADRO CLÍNICO

El dolor que domina la esencia clínica es severo, a menudo intolerable, ocurre primordialmente durante la noche siendo permanente cuando la presión de perfusión se reduce críticamente. Este en general sólo es sedado por opiáceos o fuertes analgésicos.

La atrofia muscular, pérdida del vello cutáneo, engrosamiento de las uñas, piel fina fisurada, es el

denominador común. Durante algún tiempo la enfermedad cursa con una falta evidente de correlación anatomoclínica, y ésta se pone de manifiesto tan sólo con el esfuerzo.

La aparición de estos síntomas con el ejercicio se intenta explicar de 2 maneras: Por el mayor consumo energético que exige un aumento del flujo que los vasos estenosados no son capaces de proporcionar y, por otro, por las turbulencias que producen agregación plaquetaria y trombosis. Con frecuencia antes de que aparezca dolor en la marcha, el enfermo refiere sensación de ardor y hormigueo y cierto grado de entumecimiento de los dedos. Más adelante se manifiesta claramente dolor con el esfuerzo y ello obliga al enfermo a pararse. Este dolor se localiza sobre todo en la pantorrilla, porque la femoral y el sector femoropoplíteo suelen ser los más afectados, pero también puede aparecer en el muslo si las lesiones más importantes asientan en las iliacas, e incluso más arriba, llegando a la zona glútea y confundiendo en ocasiones con un dolor ciático.

La oclusión arterial aguda, determina un cuadro caracterizado por la presencia de las cinco P (*pulselessness, pain, pallor, paresthesia y paralysis*).

La desaparición del pulso indica oclusión arterial proximal al punto de exploración.

Cuando se ha instaurado la claudicación intermitente, el paciente al caminar un determinado tramo, suele notar un dolor que le obliga a pararse durante unos segundos o unos minutos, transcurridos los cuales reinicia la marcha, repitiéndose el ciclo de forma inconstante.

La claudicación va progresando de manera que cada vez es menor el tramo que los pacientes tienen que recorrer para que se presente el dolor. Otras veces, permanece

estacionada en un determinado nivel durante mucho tiempo. Si la enfermedad continúa su progresión, el paciente empieza a notar dolor incluso durante el reposo. La etapa final del proceso abandonado a su evolución es la necrosis amplia e irreversible del miembro (gangrena seca). En ocasiones la necrosis favorece la

cianosis puede estar ausente o aparecer en parches y tardíamente. Es frecuente cuando existe trombosis venosa secundaria y puede afectar solamente el primer metatarsiano del pie (síndrome del dedo azul). El edema compartamental que afecta al sector anterolateral de la pierna es común, da turgencia de los

sencillos y baratos, por ejemplo, es frecuente comenzar con el estudio de la presión arterial segmentaria del miembro con Doppler y concomitantemente evaluar el tipo de onda del pulso y el pico máximo de velocidad sistólica. Esto último es de buena práctica pues da idea cabal de la perfusión distal; es muy importante en los diabéticos porque a veces la neuropatía asociada no provoca dolor severo aún con lesiones tróficas significativas.

El dolor isquémico ocurre con presiones en el tobillo por debajo de 40 mmHg y en el primer dedo por debajo de 30 mmHg.

Por otro lado, con presiones del tobillo por encima de 70 mmHg y en el primer dedo por encima de 40 mmHg, la cicatrización de las heridas es muy probable que ocurra; aunque las presiones no son un buen índice pronóstico en los pacientes diabéticos ya que la gangrena u otro tipo de lesión trófica no permiten el registro de la presión en el primer dedo.

Sólo en una minoría de casos, es necesario recurrir a otros estudios (oximetría transcutánea, pletismografía, perfusión radioisotópica, microscopía capilar). Estos test son de valor más práctico para decidir niveles de amputación (digital o transmetatarsal) y/o para decidir en los casos dudosos si es necesario revascularizar para tener una buena cicatrización de la herida quirúrgica. Una pletismografía transmetatarsal o la oximetría transcutánea mayor de 40 mmHg o una perfusión con talio pueden ayudar eficazmente a demarcar una zona de amputación.

Es importante conocer la localización de la oclusión, ya que la trombosis es más frecuente en la arteria femoral superficial, en el conducto de Hunter, mientras que la embolia se localiza sobre todo en las zonas de bifurcación arterial.

## CLASIFICACIÓN DE FONTAINE

<b>Estadio I:</b> Lesiones articulares pero escasos síntomas clínicos
<b>Estadio II:</b> Claudicación intermitente <b>IIa:</b> Mayor de 150 metros <b>IIb:</b> Menor de 150 metros
<b>Estadio III:</b> Dolor en reposo <b>IIIa:</b> Índice tobillo-brazo mayor de 50 mmHg <b>IIIb:</b> Índice tobillo-brazo igual o menor de 50 mmHg
<b>Estadio IV:</b> Lesiones tróficas <b>IVa:</b> Pequeñas úlceras superficiales <b>IVb:</b> Grandes gangrenas

infección de la zona y hay edema, exudados y una elevada producción de toxinas (gangrena húmeda), que pone en peligro la vida del paciente.

Según el Grupo Europeo sobre Isquemia de las Extremidades, el concepto de isquemia crítica lo definen las características de los pacientes en estadios IIIb y IV.<sup>4</sup>

La palidez aparece precozmente como consecuencia de la falta de sangre en los capilares, lo que a su vez conlleva al enfriamiento de los tejidos; puede ser desde discreta y distal hasta marmórea y total del miembro; la hipoestesia comienza en los dedos, luego asciende y además se profundiza hasta la anestesia. La hipotermia es constante desde el inicio y se acentúa con el tiempo, a menos que una importante circulación colateral compense parcialmente la isquemia. La

músculos tibiales, dolor y rubor cutáneo, y anestesia del primer espacio interdigital del pie por compromiso del nervio tibial anterior.

Las úlceras arteriales (isquémicas) son el resultado del mal aporte sanguíneo, comprometen los dedos, el talón o los sitios de presión; son muy dolorosas, redondeadas, de fondo sucio con detritus celulares (necrosis). Estas deben ser diferenciadas de las de causa venosa, pequeños infartos locales o úlceras neurotróficas.

## DIAGNÓSTICO

Debido a que no existe ningún estudio no invasivo tolerante seguro del diagnóstico, varios estudios deben habitualmente ser realizados para evaluar estos pacientes. En general se comienza por los test más

La imagen patognomónica de una embolia en la arteriografía, en un estadio precoz, es la de una éstasis completa del medio de contraste, con una forma característica en pinza de cangrejo o menisco.<sup>3</sup> Cuando pasan unas cuantas horas, se superponen otros trombos sobre el émbolo, en ocasiones se puede ver el paso del contraste alrededor del émbolo y se aprecia entonces en toda su extensión. El diagnóstico precoz de la embolia es importante, puesto que mediante embolectomía quirúrgica o fibrinólisis local se puede resolver por completo el cuadro clínico.

Debido al habitual compromiso multisegmentario de la aterosclerosis en la isquemia crítica de los miembros pélvicos, si se piensa revascularizar se debe realizar una completa angiografía desde la aorta abdominal a nivel de las arterias renales hasta el arco plantar.<sup>5</sup> Los objetivos de una completa evaluación angiográfica involucran:

1. Confirmación de las lesiones responsables y su grado de severidad
2. Localización de las lesiones responsables y su grado de severidad
3. Evaluación de la estrategia terapéutica, sólo revascularización proximal o revascularización combinada multisegmentaria

#### PLAN TERAPÉUTICO

Los pacientes con úlceras, gangrena o dolor deben ser considerados urgentes, y deben ser derivados en forma rápida a centros especializados con experiencia en su manejo. Al demorar en su derivación aumenta el riesgo de amputación.<sup>5</sup>

Es totalmente inapropiado que el médico tratante retarde la terapéutica, la cual debe ser realizada por un equipo

multidisciplinario capacitado para el diagnóstico, evaluación y tratamiento de estos pacientes, requiriendo los servicios de una amplia variedad de especialistas.

Los principios básicos del tratamiento son el control del dolor, la infección, tratamiento de úlceras y gangrena, la prevención de la progresión de la trombosis si se piensa que ésta es un factor precipitante de la isquemia y la optimización de la función cardiorrespiratoria.

En la oclusión aguda por embolia, la pauta del tratamiento médico se justifica por la evolución fisiopatológica del cuadro.

#### TRATAMIENTO BASE

*Heparinización:* Para evitar la formación de trombosis secundarias y actuar al mismo tiempo sobre la fuente de los émbolos. Se consigue con la administración de al menos 10,000 U de heparina IV. Tras este bolo se aconseja 15 a 30 U/Kg/hr por infusión continua para mantener un TPT de 1.5 a 2.0. Cuando se consigue una buena anticoagulación en la extremidad isquémica, el espasmo, que en buena medida se debe a la liberación de factores inflamatorios por la coagulación, cede y la circulación colateral se amplía.

Todas las medidas deben ser concomitantes, ya que mientras se instauran las medidas básicas se debe realizar la angiografía para manejar la arteriopatía obstructiva, causa fundamental de la enfermedad.

Siempre hay que recordar que existe un pequeño grupo de pacientes portadores de gangrena séptica y/o gaseosa donde la amputación es mandataria para la sobrevivencia del paciente que es la finalidad prioritaria de todo tratamiento.

Las diferentes opciones de tratamiento (quirúrgico,

endovascular) deben ser cuidadosamente analizadas. La finalidad primaria del tratamiento es asegurar una óptima perfusión distal para calmar el dolor y ayudar a la curación de las lesiones tróficas.

En general, si los beneficios del tratamiento endovascular son similares al del tratamiento quirúrgico se prefiere realizar el primero debido a que se evita una anestesia general, provoca menos estrés sistémico y tiene mucho menos complicaciones.

#### EVALUACIÓN DEL RIESGO QUIRÚRGICO

La enfermedad aterosclerótica de miembros inferiores es sólo parte del compromiso vascular sistémico. Por lo tanto es primordial, cuando se propone una cirugía convencional, una minuciosa evaluación del árbol coronario carótido-cerebral, y renal, debiéndose realizar Doppler de vasos de cuello y cerebral, electrocardiograma y en casos de pacientes con antecedentes o sintomatología coronaria y/o factores de riesgo importantes para enfermedad coronaria, profundizar la evaluación con ergometría perfusión con talio y hasta frecuentemente llegar a una evaluación angiográfica (cinecoronariografía).

En enfermos de alto riesgo y baja probabilidad de éxito del procedimiento se debe priorizar la amputación primaria antes que cualquier procedimiento de revascularización.

El hecho es que no existe un tratamiento médico óptimo para la enfermedad vascular periférica. Sólo un fármaco posee acción positiva y ha sido aprobado por la Food and Drug Administration de Estados Unidos (FDA), luego de rigurosas pruebas, y es el citostazol. El tratamiento farmacológico para la enfermedad vascular periférica es

paliativo con esta droga, ya que no corrige el factor causal, las obstrucciones arteriales.

El logro más importante de los últimos años, respecto al tratamiento de las obstrucciones de las arterias de los miembros inferiores, es el de los stents endovasculares.

Mientras que existe cierta controversia sobre la utilidad de los stents en determinados territorios de la enfermedad vascular periférica, en la enfermedad aortoiliaca no existe controversia sobre su valor. Allí los stents permanecen permeables, sin siquiera pensar en el uso de anticoagulación.

Es importante destacar que la cirugía (en buenas manos) es una solución excelente para los pacientes con isquemia severa y de alto riesgo, como los que tienen dolor en reposo, lesiones cutáneas u otros síntomas o signos de isquemia severa. Por otro lado, hay pacientes con claudicación moderada a los que ésta les altera el estilo de vida. Están el jubilado que sólo quiere poder caminar lo suficiente como para ir a hacer trámites bancarios o compras en el supermercado o la

señora entrada en edad que sólo quiere poder ir a pasear el domingo con sus nietos a una plaza o a un parque de diversiones.

### CONCLUSIONES

La insuficiencia arterial severa de miembros inferiores se clasifica como una de las complicaciones más severas e invalidantes de la aterosclerosis del diabético, y en los últimos años se ha definido el concepto de isquemia crítica de miembros inferiores. La lesión vascular del paciente no diabético se diferencia notablemente de la del paciente diabético desde las mismas bases fisiopatológicas por la presencia en éste último de una neuropatía acompañada de alteraciones de la macro y microcirculación, como factores esenciales los que unidos a la infección crean un cuadro sintomático de mucha mayor gravedad y virulencia.

Las extremidades de los pacientes diabéticos con insuficiencia arterial severa se caracterizan hemodinámicamente por presentar lesiones esteno-occlusivas importantes en el sector

infrapoplíteo. Dicha obstrucción tiene que ser documentada objetivamente, habitualmente bajo el índice braquio-tobillo o con presión Doppler del primer dedo:

1. Presión del tobillo < 50 a 70 mmHg
2. Presión primer dedo < 30 a 50 mmHg
3. Presión parcial de oxígeno < 30 a 50 mmHg

Aunque la arteriopatía obstructiva es la causa subyacente principal, la baja presión de perfusión, activa un número de complejas respuestas microcirculatorias locales, las cuales son las causas finales determinantes del dolor de reposo y los cambios tróficos. El resultado es un círculo vicioso automultiplicador; por eso, aunque el objetivo final del tratamiento es la arteriopatía obstructiva, los intentos de tratar y normalizar farmacológicamente los cambios microcirculatorios pueden mejorar los resultados de la revascularización y ser la mejor opción en pacientes en quienes la revascularización es imposible o ha fallado.

### Referencias Bibliográficas

1. S. Tamames Escobar, C. Martínez Ramos, Cirugía, Editorial Panamericana, Madrid España, septiembre de 2000. Pp: 554 a 565
2. Pedro Ferraina, Alejandro Oria, Cirugía de Michans, Editorial El Ateneo, Provincia de Buenos Aires, abril de 2000. Pp: 936 a 939
3. César S. Pedrosa, Rafael Casanova, Diagnóstico por imagen, Vol. I, McGraw Hill Interamericana. Pp: 877 a 879
4. Leriche R., Morel A. Grupo de Consenso Europeo sobre isquemia crónica crítica de las extremidades. *Cirtulation*. 1991. 4. Pp: 84
5. I. F. Palacios, P. L. Sánchez, L. C. Harrell, A. E. Weyman, P. C. Block. Isquemia crítica crónica de miembros pélvicos. *Circulation* 2002. 105. Pp: 1465
6. Instituto Nacional de Angiología y Cirugía Vascular, Dr. Alfredo Aldama Figueroa, Dr. César de la Torre Puente. Caracterización hemodinámica de los pacientes diabéticos con insuficiencia arterial severa de los miembros inferiores. *Rev. Cubana Angiol y Cir Vasc*. 2001. 2 (2). Pp: 85 a 90
7. F. J. Gómez, J. I. Blanes, I. Martínez, Servicio de Angiología y Cirugía Vascular, Unidad de Radiología vascular, Hospital Dr. Peset Aleixandre, Valencia, España. Tratamiento de la isquemia crítica asociada a terapéutica endovascular iliaca y revascularización quirúrgica infrainguinal

Reseña del

# Primer Aniversario

El pasado 12 de mayo llevamos a cabo la celebración de nuestro primer año de existencia como medio de comunicación universitario. Somos "Expresiones Médicas" y nuestro lema es "Escribir da vida al conocimiento".

Para todos aquellos que aún no nos conocen ésta es nuestra **Misión:**

Ser un medio de comunicación impresa y electrónica entre los realizadores de la revista y sus lectores, que informe y difunda las investigaciones y trabajos realizados por los miembros y colaboradores entre la comunidad médica, para su aprovechamiento académico, profesional y social; colaborando a la formación integral de quienes aportan trabajos y elaboran la revista, y al reconocimiento de la Universidad Autónoma de Ciudad Juárez a través del Instituto de Ciencias Biomédicas.

Y nuestra **Visión:**

Ser una fuente de consulta confiable dentro de la comunidad médica internacional, así como el reflejo del pensamiento y trabajo de lo más selecto de nuestra comunidad médica.  
Ser parte fundamental del completo desarrollo de los estudiantes del Programa de Médico Cirujano del Instituto de Ciencias Biomédicas de la Universidad Autónoma de Ciudad Juárez.

En coordinación con el Departamento de Ciencias Médicas del Instituto de Ciencias Biomédicas de la UACJ, se realizó el reconocimiento a la participación y honroso desempeño de cada uno de los miembros de esta comunidad editorial, la cual esta conformada por el consejo editorial, integrado por catedráticos de nuestra universidad, y una sociedad de estudiantes médicos de este Instituto.

Como parte de nuestro programa, y en agradecimiento a su interés y colaboración con nuestra editorial, realizamos la entrega de reconocimientos a los ganadores del mejor artículo publicado en ésta primera edición, esperando con ello que en los próximos ejemplares, sean más los alumnos y profesionales en la salud, los interesados en participar con nosotros publicando un artículo.

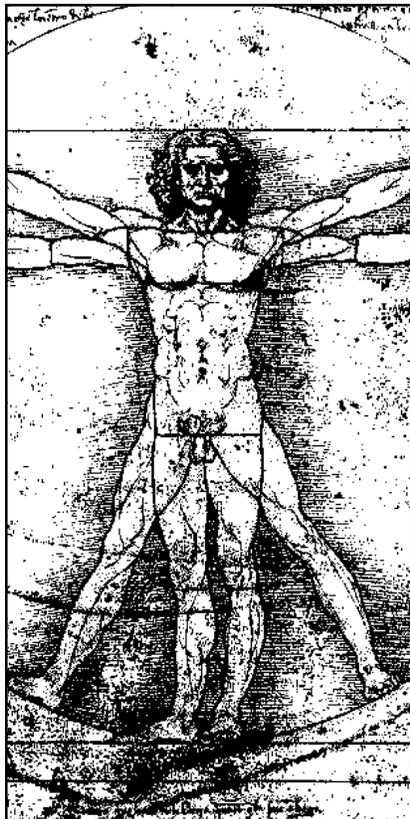
Agradecemos la presencia en esta ocasión de nuestro rector M. C. Felipe Fornelli Lafón y el interés que siempre a dirigido hacia nuestra editorial para que ésta se mantenga vigente. Así como la participación de los directores, jefes de departamento y coordinadores del Programa de Médico Cirujano, Ciencias Básicas, Estomatología y Pecuaria, que estuvieron presentes enmarcando nuestro evento.

# Bases

## para la Publicación de Artículos en la Revista Expresiones Médicas

### INFORMACIÓN A LOS AUTORES:

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, dando en todo caso el crédito correspondiente a los autores del mismo. Si el autor desea volver a publicar su trabajo en otro medio, requiere autorización previa por escrito del editor de la revista Expresiones Médicas.



### ASPECTOS GENERALES:

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. 32300, Cd. Juárez, Chih., México.

Los artículos deberán ir acompañados de una carta del autor(es) en la cual deberá proporcionarse:

1. Tipo de artículo enviado (trabajo original, descripción de caso clínico, revisión bibliográfica)
2. Nombre completo del autor(es)
3. Grado académico o cargo profesional
4. Dirección, teléfono e información adicional que se juzgue necesaria

Enviar el manuscrito por triplicado y en diskette.

El texto, referencias y tablas deberán estar escritos en programa Word, minúsculas, Arial 12, alineación justificada.

Las figuras deberán grabarse en formato JPEG o TIFF en un archivo adicional.

### LOS ARTÍCULOS DEBERÁN IR ORDENADOS EN LA SIGUIENTE SECUENCIA:

- I. Título del trabajo
- II. Autor(es): Nombre(s) completo con guión entre apellido paterno y materno
- III. Resumen en español: Menor de 150 palabras
- IV. Resumen en inglés (Abstract)

- V. Texto en español: No deberá exceder de 7 hojas tamaño carta

*El texto de los trabajos de investigación clínica deberá ser dividido en las siguientes secciones:*

1. Introducción
2. Material y métodos
3. Resultados
4. Discusión

*En las descripciones de casos clínicos, la secuencia será la siguiente:*

1. Introducción
2. Descripción del caso clínico
3. Discusión

*Nota:* Es obligatorio enviar permiso por escrito firmado por las personas que sean citadas en el caso

Las *revisiones bibliográficas* llevarán el siguiente orden:

1. Introducción
2. Texto
3. Conclusiones

- VI. Referencias: Apellido paterno, nombre, título, edición, número, año y páginas. Ordenarlas numéricamente de acuerdo con la secuencia de aparición en el texto. Utilizar en todos los casos números arábigos. En caso de ser una revisión bibliográfica deberá tener como mínimo 7 referencias
- VII. Tablas y figuras: Deberán ir en orden numérico de acuerdo a su orden de aparición dentro del texto

# AGRADECIMIENTOS

Rectoría UACJ  
Coordinación General de Comunicación Social  
Imprenta Universitaria  
Dirección del Instituto de Ciencias Biomédicas  
Departamento de Ciencias Médicas  
Departamento de Ciencias Básicas  
Coordinación del Programa de Médico Cirujano  
Cuerpo médico, administrativo y secretarial del ICB  
Biblioteca Central  
Biblioteca del ICB

A nuestra familia, maestros y amigos por su incondicional apoyo

Colaboración especial:  
Edgar Rincon Luna  
Marco Antonio López

Atte.  
Consejo y Comité Editorial