

EL RESIDENTE

EDITORIAL

La relevancia de la contextualización entre investigación en ciencias básicas e investigación en ciencias clínicas en la atención de la salud

REVISIÓN - OPINIÓN

Conectando la enfermedad de Chagas y la diabetes

Discapacidad funcional en pacientes con artritis reumatoide y su relación con el sistema RANK/RANKL/OPG

Síndrome antifosfolípidos, nociones generales

CASO CLÍNICO

Megacolon tóxico en una paciente con trombosis venosa cerebral. Reporte de un caso y revisión de la literatura

3

Volumen 13

Septiembre-Diciembre 2018

Comité Editorial

El Residente

Dr. Juan Carlos Molina Covarrubias

Director Editorial

Dr. Arnulfo Hernán Nava Zavala

Editor en Jefe

Comité Editorial Invitado

Dr. Carlos Riebeling Navarro

Investigador

Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica

UMAE, HP, CMN-SXXI, IMSS

Dr. en C. Jorge Iván Gámez Nava

Investigador Titular

Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica

UMAE, HE, CMNO, IMSS

Profesor de los Postgrados de Salud Pública y de Farmacología

CUCS, Universidad de Guadalajara

Miembro del SNI-Nivel III

Dra. en C. María Guadalupe Zavala Cerna

Profesora-Investigadora

Laboratorio de Investigación de la Dirección de Investigación

Decanato Ciencias de la Salud

Universidad Autónoma de Guadalajara

Miembro del SNI-Nivel I

El Residente Año 13, Núm. 3, Septiembre-Diciembre 2018. Es una publicación cuatrimestral editada y distribuida por Pfizer S.A. de C.V. a través del Instituto Científico Pfizer. Paseo de los Tamarindos 40, Col. Bosques de las Lomas, C.P. 05120, Del. Cuajimalpa, Ciudad de México. Tel. 5081-8500. Editor responsable: Dr. Arnulfo Hernán Nava Zavala. Reserva de Derechos al Uso Exclusivo núm. 04-2013-091312364400-102. ISSN 2007-2783. Ambos otorgados por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Certificado de Licitud de Título y de Contenido número 15354, este último otorgado por la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas de la Secretaría de Gobernación. Diseñada, producida e impresa por Graphimedic, S.A. de C.V. Coquimbo 936, Col. Lindavista, C.P. 07300, Del. Gustavo A. Madero, Ciudad de México. Tels. 8589-8527 al 32. Correo electrónico: emyc@medigraphic.com Este número se terminó de imprimir el 31 de octubre de 2018 con un tiraje de 500 ejemplares. El contenido de los artículos, así como las fotografías son responsabilidad exclusiva de los autores. La reproducción parcial o total sólo podrá hacerse previa autorización del editor de la revista. Toda correspondencia debe ser dirigida al editor responsable al correo electrónico navazava@yahoo.com.mx

EDITORIAL

- La relevancia de la contextualización entre investigación en ciencias básicas
e investigación en ciencias clínicas en la atención de la salud 83
Arnulfo Hernán Nava-Zavala, Juan Carlos Molina-Covarrubias

REVISIÓN - OPINIÓN

- Conectando la enfermedad de Chagas y la diabetes 84
Ignacio Martínez, Bertha Espinoza
Trypanosoma cruzi, el agente causal de la enfermedad de Chagas, tiene la capacidad de infectar múltiples tejidos, incluidos los islotes de Langerhans y el tejido adiposo. En estos sitios, la presencia del parásito puede inducir procesos de autoinmunidad o alteraciones metabólicas que contribuirían al establecimiento del cuadro diabético. Este trabajo presenta una revisión de las evidencias experimentales publicadas hasta el momento
- Discapacidad funcional en pacientes con artritis reumatoide
y su relación con el sistema RANK/RANKL/OPG 93
Karla Lizeth Linares-Arellano, Ana Patricia Hoyos-López,
Arturo Gibran Ramírez-Ramos, Kareem Ana Laura Cortés-Ruiz,
Ricardo Israel Morales-Lira, César Arturo Nava-Valdivia, Ana Miriam Saldaña-Cruz
El sistema RANK/RANKL/OPG participa en el mecanismo fisiopatológico de la pérdida ósea focal y generalizada en la artritis reumatoide, lo que provoca que disminuya la capacidad funcional de los pacientes
- Síndrome antifosfolípidos, nociones generales 98
Sonia Guadalupe Barreno-Rocha, Ana Karen del Ángel-Aranda,
David Eduardo Muñoz-Gaytán, José Pablo Aceves-Sanchezborjas,
Sandra Guzmán-Silahua, Benjamín Rubio-Jurado, Arnulfo Hernán Nava-Zavala
El presente artículo ofrece información general sobre el síndrome antifosfolípidos, lo cual permite adquirir conocimiento sobre una enfermedad que representa un reto en el diagnóstico diferencial.

CASO CLÍNICO

- Megacolon tóxico en una paciente con trombosis venosa cerebral.
Reporte de un caso y revisión de la literatura 104
Germán De la Torre-León, Bernardo Alberto Castro-Hess,
Sergio Abraham Altamirano-Caliano
En el megacolon tóxico son múltiples los procesos inflamatorios del colon que pueden ocasionarlo y su incidencia dependerá de la causa en cuestión. El diagnóstico temprano y tratamiento oportuno son indispensables debido a su elevada morbilidad y mortalidad. Caso clínico: Femenino de 38 años de edad con diagnóstico de trombosis venosa cerebral y probable neuroinfección a su ingreso.

La relevancia de la contextualización entre investigación en ciencias básicas e investigación en ciencias clínicas en la atención de la salud

Arnulfo Hernán Nava-Zavala,* Juan Carlos Molina-Covarrubias**

En los procesos de atención a la salud participan múltiples actores. Todos ellos deberán tener competencias demostrables de acuerdo con el papel que desempeñan. Por tal motivo, se requiere que los establecimientos que prestan servicios de salud, al igual que los profesionales de la misma, cuenten con la certificación apropiada.

La generación del conocimiento es imprescindible para mantener actualizados estos procesos y de esta manera la investigación se integra hoy en día como participante fundamental.

Del mismo modo, la contextualización de los conocimientos procedentes de las ciencias básicas es indispensable para lograr la interacción esencial con los de las ciencias clínicas,¹ lo que

conduce a la obtención de resultados traslacionales en beneficio de los pacientes.

En este número de la revista *El Residente* podremos leer cuatro artículos que involucran la investigación, cuyo contenido representa un amplio espectro entre las ciencias básicas y las ciencias clínicas con interesantes resultados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ginzburg SB, Brenner J, Cassara M, Kwiatkowski T, Willey JM. Contextualizing the relevance of basic sciences: small-group simulation with debrief for first- and second-year medical students in an integrated curriculum. *Adv Med Educ Pract*. 2017; 8: 79-84. doi: 10.2147/AMEP.S124851. eCollection 2017.

* Editor en jefe de la revista *El Residente*.

** Director editorial del Instituto Científico Pfizer.

Correspondencia:

Dr. Arnulfo Hernán Nava-Zavala

E-mail: navazava@yahoo.com.mx

Conflicto de intereses:

Todos los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses con respecto a la publicación de este artículo.

Recibido: 3 de septiembre de 2018. Aceptado con modificaciones: 8 de octubre de 2018.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: www.medigraphic.com/elresidente

Conectando la enfermedad de Chagas y la diabetes

Ignacio Martínez,* Bertha Espinoza*

RESUMEN. La diabetes es un padecimiento crónico caracterizado por la incapacidad del organismo para producir insulina (diabetes tipo 1, DMT1) o para utilizarla eficientemente (diabetes tipo 2, DMT2). En ambos casos se observan elevadas concentraciones de glucosa en sangre, con el consecuente daño a diversos tejidos. Se ha propuesto que la etiología de la DMT1 está relacionada con fenómenos de autoinmunidad, mientras que la DMT2 tiene su origen en desórdenes metabólicos de los tejidos que responden a la insulina. *Trypanosoma cruzi*, el agente causal de la enfermedad de Chagas, tiene la capacidad de infectar múltiples tejidos, incluidos los islotes de Langerhans y el tejido adiposo. En estos sitios, la presencia del parásito puede inducir procesos de autoinmunidad o alteraciones metabólicas que contribuirían al establecimiento del cuadro diabético. Este trabajo presenta una revisión de las evidencias experimentales publicadas hasta el momento.

Palabras clave: Diabetes, *Trypanosoma cruzi*, autoinmunidad, tejido adiposo.

ABSTRACT. Diabetes is a chronic condition characterized by the body's inability to produce insulin (type 1 diabetes, DMT1) or use it efficiently (type 2 diabetes, DMT2). In both cases, high concentrations of blood glucose are observed, with consequent damage to several tissues. It has been proposed that the etiology of DMT1 is related to autoimmune phenomena, whereas DMT2 has its origin in metabolic disorders of tissues that respond to insulin. *Trypanosoma cruzi*, the causative agent of Chagas disease, has the ability to infect several tissues, including the islets of Langerhans and adipose tissue. In these sites, the presence of the parasite may induce autoimmune processes or metabolic alterations that would contribute to the establishment of diabetic disease. The present paper presents a review of the experimental evidence published so far.

Key words: Diabetes, *Trypanosoma cruzi*, autoimmunity, adipose tissue.

INTRODUCCIÓN

Desde hace tiempo, las migraciones humanas se han convertido en un factor que modifica el panorama epidemiológico de diversos padecimientos.

Las enfermedades de origen infeccioso son buenos ejemplos de esta situación. La enfermedad de Chagas, zoonosis causada por el protozooario *Trypanosoma cruzi* y cuyas características serán descritas más adelante, fue considerada durante

* Departamento de Inmunología, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM.

Correspondencia:

Ignacio Martínez

Circuito Campos Deportivos s/n, Ciudad Universitaria, Del. Coyoacán, CP. 04510, Ciudad de México. Teléfono y Fax: 56-22-89-44.

E-mail: imm@biomedicas.unam.mx

Conflicto de intereses:

Todos los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses con respecto a la publicación de este artículo.

Recibido: 8 de agosto de 2018. Aceptado con modificaciones: 9 de septiembre de 2018.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: www.medigraphic.com/elresidente

muchas décadas como un padecimiento predominantemente de áreas rurales de América Latina. Cuando las personas comenzaron a migrar del campo a la ciudad en busca de mejores condiciones socioeconómicas, se observó la presencia de sujetos infectados en centros urbanos que hasta entonces se consideraban libres de la infección. En los últimos 20 años se ha documentado de forma amplia que ahora los casos seropositivos a Chagas han traspasado las fronteras y llegado hasta Europa y Asia.¹ En este contexto, algunos autores han planteado que las poblaciones urbanas ahora se enfrentan al mismo tiempo al impacto de padecimientos infecciosos (tal vez contraídos desde la infancia, como la enfermedad de Chagas) y a factores de riesgo cardiovascular característicos de la vida en las ciudades, como la obesidad y la diabetes.^{2,3}

Por ello es importante revisar la información actual disponible sobre la relación de estos dos padecimientos (Chagas-diabetes), pues ambos tienen un fuerte impacto en la salud de la población latinoamericana.

METABOLISMO DE LA GLUCOSA Y DIABETES

La primera fuente de energía para las células es la glucosa. Los niveles de esta molécula en la sangre deben mantenerse entre 65 y 110 mg/mL para que pueda ser aprovechada. Cuando su concentración en sangre es alta —por ejemplo, después de alimentarnos—, el páncreas libera insulina (producida por las células beta), la cual permite que las células del organismo tomen la glucosa de la sangre. El exceso de esta molécula que no es utilizado por las células es almacenado en el hígado y el tejido adiposo en forma de glucógeno y ácidos grasos, respectivamente. Cualquier alteración en la producción de insulina o el daño a los tejidos hepático y adiposo dará como resultado la acumulación de glucosa en la sangre (hiperglucemia). Cuando esta situación se presenta de forma reiterada y por largos periodos, con una concentración en sangre mayor o igual a 126 mg/dL, se puede presentar un cuadro diabético.⁴

La diabetes es un padecimiento crónico degenerativo que de acuerdo con las estimacio-

nes realizadas en 2017 afecta a 451 millones de personas en el mundo; de ellas, casi la mitad permanecen sin ser diagnosticadas.⁵ Existen dos tipos de diabetes: la diabetes mellitus tipo 1 (DMT1), que se caracteriza por la destrucción de las células beta pancreáticas productoras de insulina, y la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), o insulino-resistente, que es el resultado de la incapacidad de las células del organismo para responder a la insulina.⁴ Ambos casos representan un riesgo de daños a la microvasculatura que pueden llevar a condiciones más severas como enfermedad cardíaca isquémica o enfermedad vascular periférica.⁶ Estimaciones recientes indican que para el año 2045 podría haber hasta 693 millones de personas con este padecimiento, por lo que se ha convertido en un problema con especial atención.⁵ En México, los datos de la Encuesta Nacional de Salud 2016 señalan una prevalencia de 9.4% a nivel nacional (sin discriminar entre DMT1 y DMT2), la cual es más alta en las comunidades urbanas que en las rurales.⁷

Se sabe que la DMT1 puede tener un origen genético.⁸ Sin embargo, actualmente se considera que puede tener también un origen autoinmune, pues los islotes de Langerhans pueden ser infiltrados por linfocitos T autorreactivos capaces de destruir las células productoras de insulina.^{9,10} Por otra parte, si bien a la DMT2 también se le ha atribuido un origen genético, se ha propuesto que en la mayoría de los casos tiene un origen multifactorial, relacionado con el metabolismo de la glucosa, los hábitos alimenticios y el sedentarismo.¹¹ Se ha postulado que el adipocito es la primera célula que se vuelve resistente a la insulina y, en consecuencia, es incapaz de almacenar ácidos grasos. Estos últimos deben entonces dirigirse al hígado, donde la actividad enzimática favorece la formación de lipoproteínas de baja densidad, las cuales pueden ser el origen de la resistencia a la insulina en otras células como los hepatocitos o las células musculares.¹² Además de estos factores, en la última década se ha evaluado el papel de los agentes infecciosos en la aparición y evolución de la diabetes, puesto que muchos

de ellos pueden ejercer un efecto directo sobre las células productoras de insulina o sobre los mecanismos de autoinmunidad. Se sabe que la infección con algunos virus (*Coxsackie* virus, citomegalovirus) y bacterias (*Helicobacter pylori*) puede favorecer la aparición de la DMT1.^{13,14} El papel de otros patógenos como helmintos y protozoarios ha sido menos estudiado.

ENFERMEDAD DE CHAGAS

La enfermedad de Chagas o tripanosomiasis americana es un padecimiento causado por el protozoario *Trypanosoma cruzi*. Es un problema de salud pública que afecta a entre seis y siete millones de personas en el mundo, la mayoría de ellas en América Latina.¹⁵ En México, de acuerdo con la Secretaría de Salud, durante 2017 se presentaron 733 casos de enfermedad de Chagas a nivel nacional, número mayor al reportado para dengue grave, paludismo y enfermedad por virus del Chikungunya.¹⁶ Este parásito es transmitido al hombre por diferentes vectores del género triatoma, que al alimentarse defecan y depositan al parásito sobre la piel. Este ingresa al humano y puede ocasionar trastornos cardiacos y digestivos en la etapa crónica de la infección (*Figura 1*). Cabe señalar que en México se ha reportado la presencia de una amplia variedad de vectores transmisores en prácticamente todo el territorio nacional, a excepción de la Ciudad de México.

La enfermedad de Chagas tiene dos fases características: la aguda y la crónica. La primera dura de uno a tres meses, casi siempre es asintomática y se caracteriza por la presencia de abundantes parásitos en la circulación (parasitemia). Registra una mortalidad baja (menor al 10%) y se observa sobre todo en niños. La disminución de la parasitemia se da al final de esta etapa hasta niveles no detectables, gracias a una importante respuesta inmune mediada por células y anticuerpos anti-*T. cruzi*. Estos últimos pueden ser detectados desde la segunda o tercera semana de infección.¹⁷

La fase crónica de la infección puede ser asintomática (durando hasta 10-20 años), pero

con serología positiva, y puede volverse sintomática en el 30% de los sujetos infectados.¹⁵ Las manifestaciones clínicas características son trastornos cardiacos y gastrointestinales tales como miocarditis, con anomalías en el electrocardiograma (sobre todo, bloqueo de la rama derecha), insuficiencia cardiaca progresiva y la formación de megaórganos (megacardio, megaesófago y/o megacolon). La mortalidad es variable, de acuerdo con la gravedad de la patología presentada. En México se ha reportado básicamente la misma sintomatología, con anomalías de la conducción. La patogénesis de la enfermedad no está del todo clara, pero se piensa que la presencia prolongada del parásito

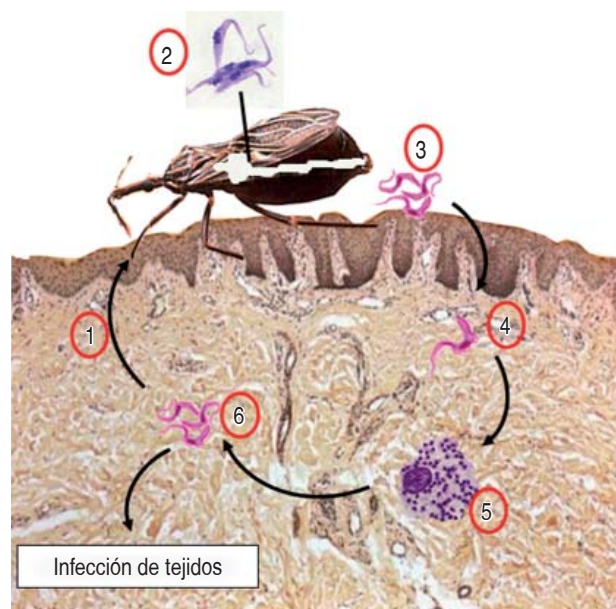


Figura 1. Ciclo de vida de *Trypanosoma cruzi*. Cuando el triatoma se alimenta de sangre infectada (1) ingiere los tripomastigotes de *T. cruzi*. Éstos se diferencian a epimastigotes (forma replicativa) en el intestino anterior del vector y se multiplican en él (2). En la parte posterior del intestino, se diferencian a tripomastigotes metacíclicos (forma infectiva), los cuales son depositados sobre la piel con las heces del vector (3). Éstos penetran por heridas preexistentes o por la picadura del insecto (4) para infectar diversos tipos celulares y multiplicarse dentro de ellos (5). Los parásitos rompen las células infectadas y se liberan como tripomastigotes (6) al torrente sanguíneo, donde pueden ser tomados nuevamente por el vector para cerrar el ciclo, o bien, dispersarse a los diferentes tejidos del organismo para infectarlos.

es importante, por lo que los fenómenos de autoinmunidad se han mencionado como posibles causas de la patología.¹⁸

Si bien los daños al tejido cardíaco son los más evidentes en la fase crónica de la infección, otros tejidos podrían comprometer su funcionamiento, pues se ha demostrado experimentalmente, en modelos animales, que *T. cruzi* tiene la capacidad de infectar un amplio rango de tipos celulares, lo cual le permite establecerse en múltiples tejidos del organismo, incluyendo músculo esquelético y cardíaco, piel, bazo, riñón, hígado, tejido pulmonar, glándulas adrenales, ovarios, testículos, timo, sistema digestivo, páncreas y tejido adiposo.¹⁹⁻²⁵

La información relacionada con la infección humana con *T. cruzi* y el daño a los tejidos involucrados en el metabolismo de la glucosa es escasa, debido principalmente a que para obtener los datos correspondientes se deberían utilizar métodos invasivos que no siempre son congruentes con la ética médica. Por ello se han establecido modelos animales que han permitido empezar a entender el efecto que tiene *T. cruzi* sobre los tejidos pancreático, adiposo y hepático.

EFFECTO DE LA INFECCIÓN CON *T. CRUZI* SOBRE EL TEJIDO PANCREÁTICO

Los datos disponibles señalan que *T. cruzi* puede infectar células pancreáticas y establecerse en los islotes de Langerhans, en los cuales se han detectado nidos de amastigotes (Figura 2).^{23,26-28} La infección de este órgano por el parásito también puede inducir una reducción de las células alfa y alteraciones en las funciones de las células beta, que eventualmente pueden conducir a una disminución en los niveles de insulina.²⁹ Se ha propuesto que la infección de las células pancreáticas podría inducir desarreglos en el citoesqueleto de las mismas, conduciendo a la disfunción celular.^{5,27}

Por otra parte, dado que la infección del tejido por *T. cruzi* es un proceso crónico, se ha planteado que la presencia del parásito en el hospedero durante largos periodos puede indu-

cir un fenómeno de inflamación crónica y derivar en pancreatitis, caracterizada por abundante infiltrado de células mononucleares, fibrosis y necrosis del tejido.³⁰ También se ha observado que, en modelos animales, la presencia de *T. cruzi* genera autoanticuerpos contra diversos tejidos y moléculas, incluida la calreticulina, molécula involucrada en la movilización de calcio en la célula, presente en todos los tejidos, incluido el páncreas, lo cual podría contribuir al desarrollo de DMT1.^{31,32}

Otro factor importante que podría estar implicado en la necrosis del tejido pancreático son las especies reactivas de oxígeno (ERO), pues se ha documentado que *T. cruzi* induce su producción en los tejidos que infecta, y en el páncreas, estas moléculas pueden producir disfunción de las células.^{33,34}

EFFECTO DE LA INFECCIÓN CON *T. CRUZI* SOBRE EL TEJIDO ADIPOSITO

En estrecha relación funcional con el páncreas, se encuentra el tejido adiposo, formado por adipocitos, fibroblastos, endotelio, músculo liso, macrófagos y linfocitos. Si bien su principal función

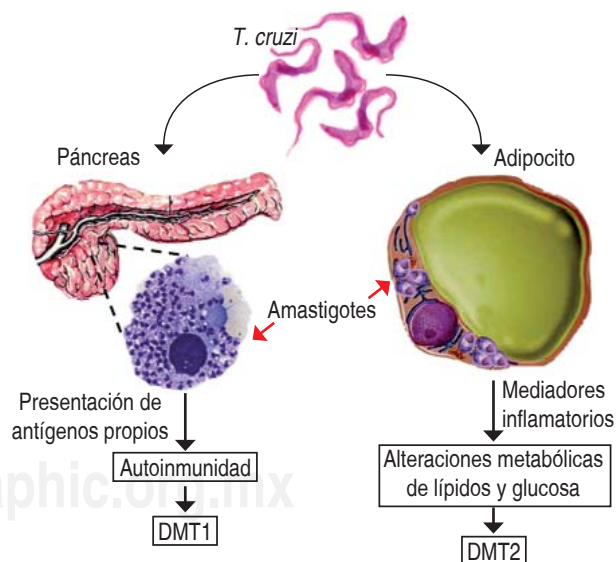


Figura 2. Papel del *Trypanosoma cruzi* en el desarrollo de la diabetes. *T. cruzi* tiene la capacidad de infectar tanto el tejido pancreático como el tejido adiposo; en ellos, mediante diferentes mecanismos, puede inducir alteraciones inmunológicas y metabólicas involucradas en el padecimiento diabético.

es almacenar lípidos en forma de triglicéridos, también se ha reconocido su papel como productor de factores hormonales, mediadores inflamatorios y componentes de la matriz extracelular.³⁵

Se ha documentado que los adipocitos son susceptibles de ser infectados por *T. cruzi*, lo que da como resultado algunas alteraciones en su fisiología, entre las que se incluyen reducción en la acumulación de lípidos, en las enzimas que participan en su metabolismo y cambios en el tamaño de los adipocitos.^{36,37} De forma adicional, se ha observado que la infección de estas células por el parásito induce un ambiente oxidante, evidenciado por el aumento en la cantidad de proteínas carboniladas y lípidos peroxidados.³⁸ En estas condiciones, se incrementa la expresión de mediadores inflamatorios como citocinas (TNF- α , IL-1 β , IFN γ e IL-10) y quimiocinas (CCL2, CCL3, CCL5 y CXCL10).³⁹ Otros resultados demuestran que diversas moléculas de *T. cruzi*, como la cruzipaina o la transialidasa, tienen la capacidad de interactuar con diversos lípidos presentes en el tejido adiposo, lo cual favorece la infección del mismo.^{40,41} En estos modelos, la presencia del parásito induce un infiltrado inflamatorio principalmente por linfocitos y macrófagos, los cuales liberan endotelina-1, cuyos receptores se encuentran en los adipocitos y cuya unión da como resultado una reducción en la expresión de adiponectina, molécula involucrada en el metabolismo de la glucosa, lo cual podría favorecer la resistencia a la insulina y desencadenar la DMT2.^{42,43}

La infección de este tejido por *T. cruzi* ha comenzado a ser evaluada para determinar su impacto en el ciclo de vida del parásito, pues se ha propuesto que en la fase aguda de la infección hay más parásitos en el tejido adiposo que en el músculo cardíaco, y que el parásito puede permanecer en él hasta la etapa crónica de la infección en ratones, razón por la cual se ha planteado como un tejido reservorio para *T. cruzi*.^{42,44,45}

EFFECTO DE LA INFECCIÓN CON *T. CRUZI* SOBRE EL TEJIDO HEPÁTICO

El hígado también es un órgano blanco de la infección con *T. cruzi*.⁴⁶ Dicha infección puede in-

ducir la apoptosis de las células hepáticas por incremento del factor de necrosis tumoral alfa y liberación de citocromo c.⁴⁷ El daño a los hepatocitos también puede originarse por el proceso inflamatorio que el parásito induce en el tejido, en el cual están involucradas moléculas como IL-6, IL-12, IL-1 β y TLR9, y que favorece una mayor mortalidad en ratones.⁴⁸⁻⁵⁰ Se ha observado que el daño causado al hígado por la infección libera al torrente sanguíneo la enzima lactato deshidrogenasa hepática, lo que ha sido aprovechado para proponerla como un indicador de daño a este tejido en la enfermedad de Chagas.⁵¹

RELACIÓN ENFERMEDAD DE CHAGAS-DIABETES EN MODELOS ANIMALES

Hay datos contradictorios sobre la relación obesidad-infección con *T. cruzi* en modelos murinos. Por una parte, algunos trabajos señalan que ratones alimentados con una dieta rica en grasa, colesterol y azúcar presentan una mayor parasitemia e infiltrado inflamatorio en el tejido cardíaco, así como la aparición temprana de aterosclerosis, padecimiento estrechamente relacionado con el síndrome metabólico y la DMT2.⁵² Otras investigaciones realizadas con ratones obesos han demostrado que cuando estos animales son infectados con *T. cruzi* desarrollan mayor resistencia a la insulina, hiperglucemia, hipoinsulinemia, daños a tejido cardíaco y disminución en la síntesis de adiponectina que los animales obesos no infectados. El fenotipo completo apunta a un cuadro diabético relacionado con la infección. También se ha establecido que la infección cursa con mayor parasitemia y mortalidad en los ratones obesos que en los animales sanos.⁵³ Estos resultados indican que podría haber un efecto sumatorio entre la diabetes y la enfermedad de Chagas, en el cual una favorece a la otra. Asimismo, se ha observado que los ratones hiperglucémicos son más susceptibles a desarrollar altas parasitemias y tienen mayores índices de mortalidad que aquellos sanos.⁵⁴

Sin embargo, otros trabajos han propuesto que una dieta alta en grasa puede favorecer

una menor mortalidad, menor parasitemia y mínima presencia de parásitos en el tejido cardíaco, pero incrementa la carga parasitaria en el tejido adiposo.⁵⁵ La presencia previa de obesidad y síndrome metabólico en el modelo murino puede ser un factor protector contra la mortalidad inducida por algunas cepas del parásito, aunque hasta el momento esto no puede extrapolarse a todas las cepas de *T. cruzi*.⁵⁶

EVIDENCIA CLÍNICA EN PACIENTES

Como ya se ha comentado, los hallazgos clínicos de la relación enfermedad de Chagas-diabetes aún son escasos, y actualmente sólo se cuenta con algunos detalles de análisis retrospectivos. Sin embargo, cada vez más personal de la salud está abordando esta temática.

Se ha observado cierta asociación entre la enfermedad de Chagas y padecimientos como dislipidemias, obesidad y diabetes. Se ha encontrado que hasta un 67% de los sujetos seropositivos a *T. cruzi*, pueden tener sobrepeso.² En estos pacientes puede presentarse hiperglucemia en proporciones de 12 a 48%; en la etapa crónica de la infección dichos porcentajes son más altos. En individuos seropositivos a *T. cruzi* se han determinado elevados niveles de triglicéridos y hasta un 22% ha mostrado altos niveles de colesterol en la sangre.⁵⁷⁻⁵⁹

En un estudio de 61 pacientes con cardiopatía chagásica crónica, 1.6% padecían DMT2 y 6.5% tenían dislipidemia como factor de riesgo agravante.⁶⁰ También se ha visto que los pacientes con enfermedad de Chagas cardíaca tienden

a acumular más tejido adiposo que aquéllos que tienen la forma digestiva de la enfermedad.⁶¹ Asimismo, se ha demostrado la pérdida de células nerviosas en el tejido pancreático cercano a las células alfa y beta de pacientes chagásicos crónicos, lo cual puede contribuir a la reducción en la secreción de insulina en ellos.^{62,63} Esto explicaría la hiperglucemia y los cambios morfo-métricos en el páncreas (incremento en el tamaño de los islotes pancreáticos) observados en sujetos con enfermedad de Chagas crónica que cursan con la forma digestiva de la infección.⁶⁴

CONCLUSIÓN

En años recientes se ha notado que hay una asociación entre la infección con *T. cruzi*, obesidad y diabetes. Sin embargo, a pesar de que las evidencias experimentales demuestran que *T. cruzi* puede dañar a los tejidos que participan en el metabolismo de la glucosa, los modelos experimentales no han establecido con certeza el papel de este parásito como generador o acelerador del cuadro diabético. Probablemente, el efecto registrado en los modelos animales evaluados hasta ahora esté relacionado con la cepa de parásito empleada, ya que se ha probado que diferentes cepas de *T. cruzi* tienen distintas características genéticas y biológicas. Por ello será importante que, en el futuro cercano, se realicen más estudios sobre estas asociaciones, para entender mejor el impacto que un padecimiento tiene sobre el otro, sobre todo en los países como México, donde la enfermedad de Chagas y la diabetes comparten una alta incidencia.

REFERENCIAS

1. Traina M, Meymandi S, Bradfield JS. Heart failure secondary to Chagas disease: an emerging problem in non-endemic areas. *Curr Heart Fail Rep*. 2016; 13 (6): 295-301.
2. Hidron AI, Gilman RH, Justiniano J, Blackstock AJ, Lafuente C, Selum W et al. Chagas cardiomyopathy in the context of the chronic disease transition. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010; 4 (5): e688.
3. Chen LH, Leder K, Barbre KA, Schlagenhauf P, Libman M, Keystone J et al. Business travel-associated illness: a GeoSentinel analysis. *J Travel Med*. 2018; 25 (1). doi: 10.1093/jtm/tax097.
4. WHO. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia, report of a WHO/IDF Consultation. Geneva, Switzerland: World Health Organization Press/International Diabetes Federation; 2006.
5. Dufurrena Q, Amjad FM, Scherer PE, Weiss LM, Nagajyothi J, Roth J et al. Alterations in pancreatic β cell function and *Trypanosoma cruzi* infection: evidence from human and animal studies. *Parasitol Res*. 2017; 116 (3): 827-838.
6. Peiró C, Romacho T, Azcutia V, Villalobos L, Fernández E, Bolaños JP et al. Inflammation, glucose, and vascular

- cell damage: the role of the pentose phosphate pathway. *Cardiovasc Diabetol*. 2016; 15: 82.
7. INSP. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016. México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2017. p. 151.
8. Liu HW, Xu RY, Sun RP, Wang Q, Liu JL, Ge W et al. Association of PTPN22 gene polymorphism with type 1 diabetes mellitus in Chinese children and adolescents. *Genet Mol Res*. 2015; 14 (1): 63-68.
9. Graham KL, Krishnamurthy B, Fynch S, Ayala-Pérez R, Slattery RM, Santamaria P et al. Intra-islet proliferation of cytotoxic T lymphocytes contributes to insulinitis progression. *Eur J Immunol*. 2012; 42 (7): 1717-1722.
10. Winkler C, Raab J, Grallert H, Ziegler AG. Lack of association of type 2 diabetes susceptibility genotypes and body weight on the development of islet autoimmunity and type 1 diabetes. *PLoS One*. 2012; 7 (4): e35410.
11. Reeds J, Mansuri S, Mamakesick M, Harris SB, Zinman B, Gittelsohn J et al. Dietary patterns and type 2 diabetes mellitus in a first nations community. *Can J Diabetes*. 2016; 40 (4): 304-310.
12. Bikman BT, Guan Y, Shui G, Siddique MM, Holland WL, Kim JY et al. Fenretinide prevents lipid-induced insulin resistance by blocking ceramide biosynthesis. *J Biol Chem*. 2012; 287 (21): 17426-17437.
13. Jeon CY, Haan MN, Cheng C, Clayton ER, Mayeda ER, Miller JW et al. *Helicobacter pylori* infection is associated with an increased rate of diabetes. *Diabetes Care*. 2012; 35 (3): 520-525.
14. Smelt MJ, Faas MM, de Haan BJ, Draijer C, Hugenholtz GC, de Haan A et al. Susceptibility of human pancreatic β cells for cytomegalovirus infection and the effects on cellular immunogenicity. *Pancreas*. 2012; 41 (1): 39-49.
15. OMS. La enfermedad de Chagas (tripanosomiasis americana): Nota descriptiva. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs340/es/>. [Consultado 18 de Marzo de 2017]. Organización Mundial de la Salud; 2017.
16. Epidemiología: Boletín Epidemiológico, Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. México: Secretaría de Salud; 2017.
17. WHO. First WHO report on neglected tropical diseases 2010: working to overcome the global impact of neglected tropical diseases. Crompton DWT. WHO Press; 2010.
18. Marin-Neto JA, Rassi A Jr. Update on Chagas heart disease on the first centenary of its discovery. *Rev Esp Cardiol*. 2009; 62 (11): 1211-1216.
19. Espinoza B, Rico T, Sosa S, Oaxaca E, Vizcaino-Castillo A, Caballero ML et al. Mexican *Trypanosoma cruzi* T. cruzi I strains with different degrees of virulence induce diverse humoral and cellular immune responses in a murine experimental infection model. *J Biomed Biotechnol*. 2010; 2010: 890672.
20. Espinoza B, Solórzano-Domínguez N, Vizcaino-Castillo A, Martínez I, Elías-López AL, Rodríguez-Martínez JA. Gastrointestinal infection with Mexican TcI *Trypanosoma cruzi* strains: different degrees of colonization and diverse immune responses. *Int J Biol Sci*. 2011; 7 (9): 1357-1370.
21. Guarner J, Bartlett J, Zaki SR, Colley DG, Grijalva MJ, Powell MR. Mouse model for Chagas disease: immunohistochemical distribution of different stages of *Trypanosoma cruzi* in tissues throughout infection. *Am J Trop Med Hyg*. 2001; 65 (2): 152-158.
22. Melnikov VG, Velasco FF, Espinoza-Gómez F, Rodríguez FG, Dobrovinskaya OR. Pathologic changes in lungs caused by Mexican isolates of *Trypanosoma cruzi* in the acute phase of infection in mice. *Am J Trop Med Hyg*. 2005; 73 (2): 301-306.
23. Calabrese KS, Lagrange PH, da Costa SC. *Trypanosoma cruzi*: histopathology of endocrine system in immunocompromised mice. *Int J Exp Pathol*. 1994; 75 (6): 453-462.
24. Savino W. The thymic microenvironment in infectious diseases. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1990; 85 (3): 255-260.
25. Ferreira AV, Segatto M, Menezes Z, Macedo AM, Gelape C, de Oliveira-Andrade L et al. Evidence for *Trypanosoma cruzi* in adipose tissue in human chronic Chagas disease. *Microbes Infect*. 2011; 13 (12-13): 1002-1005.
26. dos Santos VM, de Lima MA, Cabrine-Santos M, Márquez D de S, Reis Md, Pereira Gde A et al. Pancreatic hepatocytes in hamsters (*Mesocricetus auratus*) infected with *Trypanosoma cruzi*. *Exp Parasitol*. 2002; 100 (2): 103-111.
27. Corbett CE, Scremin LH, Lombardi RA, Gama-Rodrigues JJ, Okumura M. Pancreatic lesions in acute experimental Chagas' disease. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*. 2002; 57 (2): 63-66.
28. Martello LA, Wadgaonkar R, Gupta R, Machado FS, Walsh MG, Mascareno E et al. Characterization of *Trypanosoma cruzi* infectivity, proliferation, and cytokine patterns in gut and pancreatic epithelial cells maintained *in vitro*. *Parasitol Res*. 2013; 112 (12): 4177-4183.
29. Nagajyothi F, Kuliawat R, Kusminski CM, Machado FS, Desruisseaux MS, Zhao D et al. Alterations in glucose homeostasis in a murine model of Chagas disease. *Am J Pathol*. 2013; 182 (3): 886-894.
30. Ramírez LE, Lages-Silva E, Soares-Júnior JM, Chapadeiro E. The hamster (*Mesocricetus auratus*) as experimental model in Chagas' disease: parasitological and histopathological studies in acute and chronic phases of *Trypanosoma cruzi* infection. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1994; 27 (3): 163-169.
31. Zhang W, Zhao Y, Zeng Y, Yu X, Yao J, Zhao S et al. Hyperlipidemic versus normal-lipid acute necrotic pancreatitis: proteomic analysis using an animal model. *Pancreas*. 2012; 41 (2): 317-322.
32. Cunha-Neto E, Teixeira PC, Nogueira LG, Kalil J. Autoimmunity. *Adv Parasitol*. 2011; 76: 129-152.
33. Garg N, Popov VL, Papaconstantinou J. Profiling gene transcription reveals a deficiency of mitochondrial oxidative phosphorylation in *Trypanosoma cruzi*-infected murine hearts: implications in chagasic myocarditis development. *Biochim Biophys Acta*. 2003; 1638 (2): 106-120.
34. Tang C, Koulajian K, Schuiki I, Zhang L, Desai T, Ivovic A et al. Glucose-induced beta cell dysfunction

- in vivo* in rats: link between oxidative stress and endoplasmic reticulum stress. *Diabetologia*. 2012; 55 (5): 1366-1379.
35. Attie AD, Scherer PE. Adipocyte metabolism and obesity. *J Lipid Res*. 2009; 50 Suppl: S395-S399.
 36. Combs TP, Nagajyothi, Mukherjee S, de Almeida CJ, Jelicks LA, Schubert W et al. The adipocyte as an important target cell for *Trypanosoma cruzi* infection. 2005; 280 (25): 24085-24094.
 37. Nagajyothi F, Desruisseaux MS, Machado FS, Upadhya R, Zhao D, Schwartz GJ et al. Response of adipose tissue to early infection with *Trypanosoma cruzi* (Brazil strain). *J Infect Dis*. 2012; 205 (5): 830-840.
 38. Wen JJ, Nagajyothi F, Machado FS, Weiss LM, Scherer PE, Tanowitz HB et al. Markers of oxidative stress in adipose tissue during *Trypanosoma cruzi* infection. *Parasitol Res*. 2014; 113 (9): 3159-3165.
 39. Nagajyothi F, Desruisseaux MS, Thiruvur N, Weiss LM, Braunstein VL, Albanese C et al. *Trypanosoma cruzi* infection of cultured adipocytes results in an inflammatory phenotype. *Obesity (Silver Spring)*. 2008; 16 (9): 1992-1997.
 40. Miao Q, Ndao M. *Trypanosoma cruzi* infection and host lipid metabolism. *Mediators Inflamm*. 2014; 2014: 902038.
 41. Nagajyothi F, Weiss LM, Silver DL, Desruisseaux MS, Scherer PE, Herz J et al. *Trypanosoma cruzi* utilizes the host low density lipoprotein receptor in invasion. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011; 5 (2): e953.
 42. Nagajyothi F, Desruisseaux MS, Weiss LM, Chua S, Albanese C, Machado FS et al. Chagas disease, adipose tissue and the metabolic syndrome. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009; 104 Suppl 1: 219-225.
 43. Juan CC, Chuang TY, Chang CL, Huang SW, Ho LT. Endothelin-1 regulates adiponectin gene expression and secretion in 3T3-L1 adipocytes via distinct signaling pathways. *Endocrinology*. 2007; 148 (4): 1835-1842.
 44. Nagajyothi F, Machado FS, Burleigh BA, Jelicks LA, Scherer PE, Mukherjee S et al. Mechanisms of *Trypanosoma cruzi* persistence in Chagas disease. *Cell Microbiol*. 2012; 14 (5): 634-643.
 45. Tanowitz HB, Scherer PE, Mota MM, Figueiredo LM. Adipose tissue: a safe haven for parasites? *Trends Parasitol*. 2017; 33 (4): 276-284.
 46. Cencig S, Coltel N, Truyens C, Carlier Y. Parasitic loads in tissues of mice infected with *Trypanosoma cruzi* and treated with AmBisome. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011; 5 (6): e1216.
 47. Ronco MT, Francés DE, Ingaramo PI, Quiroga AD, Álvarez ML, Pisani GB et al. Tumor necrosis factor alpha induced by *Trypanosoma cruzi* infection mediates inflammation and cell death in the liver of infected mice. *Cytokine*. 2010; 49 (1): 64-72.
 48. Carrera-Silva EA, Cano RC, Guiñazú N, Aoki MP, Pellegrini A, Gea S. TLR2, TLR4 and TLR9 are differentially modulated in liver lethally injured from BALB/c and C57BL/6 mice during *Trypanosoma cruzi* acute infection. *Mol Immunol*. 2008; 45 (13): 3580-3588.
 49. Carrera-Silva EA, Guiñazu N, Pellegrini A, Cano RC, Arocena A, Aoki MP et al. Importance of TLR2 on hepatic immune and non-immune cells to attenuate the strong inflammatory liver response during *Trypanosoma cruzi* acute infection. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010; 4 (11): e863.
 50. Penas FN, Cevey AC, Siffo S, Mirkin GA, Goren NB. Hepatic injury associated with *Trypanosoma cruzi* infection is attenuated by treatment with 15-deoxy- $\Delta^{12,14}$ prostaglandin J_2 . *Exp Parasitol*. 2016; 170: 100-108.
 51. Palhares PE, Fontana Júnior P, Schaffer GM, Marcondes NS, Vergara M. Tissue damage markers in experimental Chagas' disease. *Braz J Med Biol Res*. 1988; 21 (5): 957-959.
 52. Sunnemark D, Harris RA, Frostegård J, Orn A. Induction of early atherosclerosis in CBA/J mice by combination of *Trypanosoma cruzi* infection and a high cholesterol diet. *Atherosclerosis*. 2000; 153 (2): 273-282.
 53. Cabalén ME, Cabral MF, Sanmarco LM, Andrada MC, Onofrio LI, Ponce NE et al. Chronic *Trypanosoma cruzi* infection potentiates adipose tissue macrophage polarization toward an anti-inflammatory M2 phenotype and contributes to diabetes progression in a diet-induced obesity model. *Oncotarget*. 2016; 7 (12): 13400-13415.
 54. Tanowitz HB, Amole B, Hewlett D, Wittner M. *Trypanosoma cruzi* infection in diabetic mice. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1988; 82 (1): 90-93.
 55. Nagajyothi F, Weiss LM, Zhao D, Koba W, Jelicks LA, Cui MH et al. High fat diet modulates *Trypanosoma cruzi* infection associated myocarditis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014; 8 (10): e3118.
 56. Brima W, Eden DJ, Mehdi SF, Bravo M, Wiese MM, Stein J et al. The brighter (and evolutionarily older) face of the metabolic syndrome: evidence from *Trypanosoma cruzi* infection in CD-1 mice. *Diabetes Metab Res Rev*. 2015; 31 (4): 346-359.
 57. Freitas HF, Barbosa EA, Rosa FH, Lima AC, Mansur AJ. Association of HDL cholesterol and triglycerides with mortality in patients with heart failure. *Braz J Med Biol Res*. 2009; 42 (5): 420-425.
 58. Geraix J, Ardisson LP, Marcondes-Machado J, Pereira PC. Clinical and nutritional profile of individuals with Chagas disease. *Braz J Infect Dis*. 2007; 11 (4): 411-414.
 59. dos Santos VM, da Cunha SF, Teixeira V de P, Monteiro JP, dos Santos JA, dos Santos TA et al. Frequency of diabetes mellitus and hyperglycemia in chagasic and non-chagasic women. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1999; 32 (5): 489-496.
 60. Carvalho G, Rassi S, Bastos JM, Câmara SS. Asymptomatic coronary artery disease in chagasic patients with heart failure: prevalence and risk factors. *Arq Bras Cardiol*. 2011; 97 (5): 408-412.

61. Soares FA, Silveira TC. Accumulation of brown adipose tissue in patients with Chagas heart disease. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1991; 85 (5): 605-607.
62. Long RG, Albuquerque RH, Prata A, Barnes AJ, Adrian TE, Christofides ND et al. Response of plasma pancreatic and gastrointestinal hormones and growth hormone to oral and intravenous glucose and insulin hypoglycaemia in Chagas disease. *Gut.* 1980; 21 (9): 772-777.
63. Rocha A, de Oliveira LC, Alves RS, Lopes ER. Pancreatic neuronal loss in chronic Chagas' disease patients. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1998; 31 (1): 43-49.
64. Saldanha JC, dos Santos VM, dos Reis MA, da Cunha DF, Antunes-Teixeira VP. Morphologic and morphometric evaluation of pancreatic islets in chronic Chagas' disease. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo.* 2001; 56 (5): 131-138.

Discapacidad funcional en pacientes con artritis reumatoide y su relación con el sistema RANK/RANKL/OPG

Karla Lizeth Linares-Arellano,^{*} Ana Patricia Hoyos-López,^{**}
Arturo Gibran Ramírez-Ramos,^{***} Karem Ana Laura Cortés-Ruiz,⁺
Ricardo Israel Morales-Lira,⁺⁺ César Arturo Nava-Valdivia,⁺⁺⁺ Ana Miriam Saldaña-Cruz[§]

RESUMEN. La artritis reumatoide es una enfermedad autoinmune, crónica y multisistémica, caracterizada por una presentación habitual diartrodial simétrica de dolor, inflamación, rigidez y aumento de volumen que afecta la membrana sinovial. Actualmente el *Health Assessment Questionnaire Disability Index* (HAQ-DI) es el índice de elección que más se utiliza para determinar la capacidad funcional de los pacientes con artritis reumatoide y su relación con su estilo de vida, vivienda, empleo y situación económica. Se ha demostrado que el sistema RANK/RANKL/OPG participa en el mecanismo fisiopatológico de la pérdida ósea focal y generalizada en la artritis reumatoide, lo que provoca que disminuya la capacidad funcional de los pacientes.

Palabras clave: Artritis reumatoide, sistema RANK/RANKL/OPG, capacidad funcional.

ABSTRACT. *Rheumatoid arthritis is a chronic, multisystemic, autoimmune disease characterised by a common symmetrical diarthrodial presentation of pain, inflammation, stiffness and increased volume, affecting the synovial membrane. Currently the Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) is the most widely used index of choice for determining the functional capacity of patients with rheumatoid arthritis and its relationship to their lifestyle, housing, employment and economic status. The RANK/RANKL/OPG system has been shown to participate in the pathophysiological mechanism of focal and generalized bone loss in rheumatoid arthritis, which triggers a decrease in the functional capacity of patients.*

Key words: *Rheumatoid arthritis, RANK/RANKL/OPG system, functional capacity.*

* Centro Universitario de Tonalá, Universidad de Guadalajara, Tonalá, Jalisco, México.

** Departamento de Ciencias Químicas y Biológicas, Universidad de Sonora, Hermosillo, Sonora, México.

*** Centro Universitario de la Costa, Universidad de Guadalajara, Puerto Vallarta, Jalisco, México.

+ Centro Universitario de Ciencias Exactas e Ingeniería, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México.

++ Médico pasante de Servicio Social en Investigación (Programa Nacional de Servicio Social en Investigación en Salud, Secretaría de Salud), Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México.

+++ Departamento de Microbiología y Patología, Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México.

§ Departamento de Fisiología, Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Guadalajara, Jalisco, México.

Correspondencia:

Ana Miriam Saldaña-Cruz

E-mail: sunday_mzt@hotmail.com

Conflicto de intereses:

Todos los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses con respecto a la publicación de este artículo.

Recibido: 3 de septiembre de 2018. Aceptado con modificaciones: 8 de octubre de 2018.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: www.medigraphic.com/elresidente

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune, crónica y multisistémica, definida clásicamente como una poliartritis simétrica deformante. Se caracteriza por una presentación habitual diartrodial simétrica de dolor, inflamación, rigidez y aumento de volumen que afecta la membrana sinovial, primordialmente de articulaciones pequeñas de las extremidades y en algunas ocasiones puede acompañarse de manifestaciones extraarticulares como nódulos reumatoides, compresión de nervios, anemia, osteoporosis, entre otras.^{18,17}

La prevalencia en México de AR se estima en 1.6%.²⁶ Puede manifestarse en cualquier edad; sin embargo, tiene un pico de incidencia entre la cuarta y quinta década de la vida, es más frecuente en el sexo femenino, teniendo una relación femenino-masculino de 3:1.²¹

MODIFICACIÓN DEL TEJIDO ÓSEO EN ENFERMEDADES REUMÁTICAS

Uno de los tejidos subyacentes que se ve afectado por la artritis reumatoide es el hueso, que típicamente está compuesto por tejido óseo y otros tejidos conjuntivos, incluidos el tejido hematopoyético y el tejido adiposo, junto con vasos sanguíneos y nervios. Si el hueso forma parte de una articulación móvil (sinovial), entonces hay cartílago hialino. La capacidad del hueso para desempeñar su función esquelética se debe al tejido óseo y cuando está presente, al cartílago hialino o articular.⁶

El hueso es un tejido dinámico que se remodela continuamente en mecanismos intrínsecos que integran estímulos químicos, hormonales y biomecánicos.¹ El tejido óseo depende de tres tipos celulares:

- **Osteoblastos:** se derivan de las células madre mesenquimales. Requieren la expresión de genes específicos y la síntesis de proteínas.
- **Osteoclastos:** son células multinucleadas diferenciadas terminalmente que se originan a partir de células mononucleares del

linaje de células madre hematopoyéticas bajo la influencia del factor estimulador de colonias de macrófagos (M-CSF), secretado por las células mesenquimáticas osteoprogenitoras y los osteoblastos.

- **Osteocitos:** los osteocitos se derivan del linaje de las células mesenquimales a través de la diferenciación y maduración de los osteoblastos.⁶

La muerte de los osteocitos por múltiples factores trae como consecuencia la resorción de la matriz ósea por la actividad de los osteoclastos, seguida de la reparación o remodelado del tejido óseo por la actividad de los osteoblastos, mediados por citoquinas que regulan la resorción ósea a través de un efecto directo en los osteoclastos y sus precursores.⁵

Recientemente se ha demostrado que el sistema RANK/RANKL/OPG participa en el mecanismo fisiopatológico de la pérdida ósea focal y generalizada en la AR. Las células osteoblásticas-estromales, los fibroblastos sinoviales y las células T activadas son inductores importantes de la expresión de RANKL que conduce a la pérdida del equilibrio RANKL/OPG, lo que da como resultado el producto osteoclastogénico en la artritis erosiva.¹⁰

SISTEMA RANK/RANKL/OPG

Para el proceso de formación ósea son necesarias las señales que van a determinar la diferenciación, replicación y supervivencia de las células. Para que se lleve a cabo este mecanismo es determinante la participación de las proteínas que forman parte del sistema RANK/RANKL/OPG, el cual desempeña un papel importante en la intercomunicación entre células de estirpe osteoclástica y osteoblástica y a través del cual actúan gran parte de las citoquinas y factores de crecimiento que influyen en el remodelado óseo.⁷

El desarrollo del osteoclasto requiere la expresión de la molécula receptora activadora del factor nuclear κ B (RANK) en la superficie de las células precursoras de osteoclastos y la interacción con su

molécula ligando (RANKL) producida por las células del estroma y expresada en la superficie de ellas, dando como resultado la diferenciación de los preosteoclastos en osteoclastos maduros.⁷

Por otra parte, los osteoblastos secretan un factor inhibidor de la osteoclastogénesis llamada osteoprotegerina (OPG) que inhibe específicamente la interacción RANK/RANKL, interrumpiendo el sistema en el que se reducen la actividad osteoclástica y la resorción del hueso.⁴

La respuesta celular de RANKL depende de la presencia del receptor inhibitorio OPG, así como del nivel de expresión de su receptor RANK, que se expresa principalmente en la línea celular de macrófagos/monocitos, incluidos precursores de osteoclastos, células T y B, células dendríticas y fibroblastos.¹ Durante la inflamación los linfocitos T producen moléculas RANKL aumentando la resorción ósea.⁶

Las alteraciones en la expresión del sistema RANK/RANKL/OPG podrían ocasionar un desequilibrio entre formación y resorción.⁸ El daño estructural articular y la osteoporosis generalizada están relacionados con un desacoplamiento del remodelado óseo, con aumento de la actividad osteoclástica y disminución de la formación ósea.^{3,9} La relación RANKL/OPG puede utilizarse como marcador biológico de pronóstico en lesiones óseas e inflamatorias en la artritis reumatoide cuyo índice RANKL/OPG bajo se ha asociado a una futura progresión de daño radiográfico.^{2,10,11}

El sistema RANK/RANKL/OPG es el mayor conductor de la destrucción del hueso en la artritis inflamatoria. Por lo tanto, las citocinas desempeñan un papel central en la inflamación sinovial de la que son indirectamente responsables por inducir la pérdida ósea por la diferenciación osteoclástica.¹¹

El tratamiento ineficaz de la AR puede ocasionar erosiones en la arquitectura ósea, deformidad y pérdida de la capacidad funcional del paciente.^{14,15} Deben utilizarse medidas que ayuden a identificar la calidad de vida, definida como el grado de satisfacción del individuo respecto a su bienestar físico, emocional y social así como a la capacidad funcional, entendiéndose

se como la facultad de una persona para realizar las actividades de la vida diaria sin necesidad de supervisión.¹⁹

DISCAPACIDAD FUNCIONAL E ÍNDICES CLÍNICOS DE EVALUACIÓN

El manejo de enfermedades reumatológicas debe incluir una correcta valoración clínica, análisis de laboratorio, diagnóstico radiológico, evaluación de la capacidad funcional, de calidad de vida e impacto económico. Por tal motivo se han desarrollado cuestionarios autoaplicables a diferentes enfermedades reumatológicas, entre ellas artritis reumatoide.^{12,16}

Actualmente, el *Health Assessment Questionnaire Disability Index* (HAQ-DI) es el índice de elección que más se utiliza en México para determinar la capacidad funcional de los pacientes con AR y su relación con estilo de vida, vivienda, empleo y situación económica. En su versión original consta de cinco dimensiones que evalúan discapacidad, dolor, eventos adversos, costos y mortalidad, constituyendo uno de los cuestionarios más extensos y difíciles de calcular que se ha utilizado sólo en la investigación clínica.^{2,13}

En su traducción al español se conforma de 20 preguntas sobre las actividades de la vida diaria que evalúan movimientos finos de miembros superiores e inferiores, divididos en nueve categorías que incluyen vestimenta, alimentación, levantarse, caminar, higiene, alcanzar, agarrar objetos, arreglarse, entre otras actividades de la vida diaria. Éstas son evaluadas con cuatro opciones de respuesta que van desde «sin dificultad» hasta «imposibilidad o incapacidad para realizarlo», obteniendo un valor cuantificado de 0 a 3. Para el cálculo del puntaje global del cuestionario se toma el puntaje mayor como representativo de cada uno de los nueve subgrupos, se suman todos los parciales y se dividen entre nueve para al final obtener estratos o grados de discapacidad funcional como leve (0.1-1.0), moderado (1.1-2.0), severo (> 2.1) o sin discapacidad.¹⁹

Debido a que la calidad de vida se basa en mediciones con carga variable de subjetividad

se requieren métodos de evaluación válidos, reproducibles y confiables. Algunas de las ventajas que presenta el HAQ-DI son su utilidad clínica, su practicidad para aplicarlo, el tiempo de evaluación es menor de 10 minutos, puede evaluar la eficacia de los tratamientos farmacológicos en enfermedades reumatológicas, es de bajo costo y presenta un alto impacto en el ámbito laboral. Sin embargo, entre sus limitaciones destaca que no se correlaciona con los cambios clínicos y puede incluir actividades que el paciente no realiza, lo cual le genera dificultad para contestar.^{12,13}

El impacto que genera la discapacidad funcional en el ámbito laboral es alto, ya que puede disminuir la capacidad de realizar las actividades laborales diarias, días perdidos por incapacidad o discapacidad permanente, dependiendo de la severidad, lo que desencadena un problema socioeconómico y emocional importante para los pacientes.^{14,19}

CONCLUSIONES

El conocimiento del mecanismo fisiopatológico de la enfermedad y el desarrollo de nuevas te-

rapias farmacológicas para normalizar el sistema RANK/RANKL/OPG nos darán la posibilidad de modificar la progresión de daño en la enfermedad.

El cuestionario HAQ-DI es un instrumento útil, sencillo y de alta sensibilidad que nos permite documentar el estado de salud, la evolución de la enfermedad, el pronóstico de la funcionalidad, evaluar la respuesta al tratamiento farmacológico y predecir la discapacidad laboral. Además de medir las manifestaciones físicas de discapacidad de factores confluentes como pueden ser los elementos del sistema RANK/RANKL/OPG en destrucción ósea y en consecuencia, la pérdida progresiva de la capacidad de realizar actividades cotidianas en pacientes con artritis reumatoide.

Se requieren estudios correlacionales específicos entre el sistema RANK/RANKL/OPG y el índice de capacidad funcional HAQ-DI para establecer de manera objetiva la implicación de sistemas celulares desequilibrados en la pérdida de funcionalidad en pacientes con enfermedades reumáticas como la artritis reumatoide.

BIBLIOGRAFÍA

- Cardiel MH, Díaz-Borjón A, Vázquez del Mercado Espinosa M, Gámez-Nava JI, Barile Fabris LA, Pacheco-Tena C et al. Actualización de la Guía Mexicana para el Tratamiento Farmacológico de la Artritis Reumatoide del Colegio Mexicano de Reumatología. *Reumatol Clin*. 2014; 10 (4): 227-240.
- Mota LM, Cruz BA, Brenola CV, Pereira IA, Rezende-Fronza LS, Bertolo MB et al. Guidelines for the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol*. 2013; 53 (2): 141-157.
- Cuevas-Orta E, Pedro-Martínez AJ, Ramírez-Rodríguez C, Abud-Mendoza C. Análisis de homologías y heterogeneidad entre congresos de Reumatología: mexicanos, ACR y EULAR. *Reumatología Clínica*. 2018.
- Salazar-Mejía CE, Galarza-Delgado DÁ, Colunga-Pedraza IJ, Azpiri-López JR, Wah-Suárez M, Wimer-Castillo BO et al. Relationship between work productivity and clinical characteristics in rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin*. 2018. pii: S1699-258X(17)30311-X.
- Florencio-Silva R, Sasso GR, Sasso-Cerri E, Simões MJ, Cerri PS. Biology of bone tissue: structure, function, and factors that influence bone cells. *Biomed Res Int*. 2015; 2015: 421746.
- de Moraes M, Rodrigues de Matos F, Lopes-Costa AL. Osteoclastogenesis regulatory factors (RANK, RANKL and OPG) in osteolytic jaw lesions. *Rev Odonto Cienc*. 2013; 28 (2):53-57.
- American Society for Bone and Mineral Research President's Committee on Nomenclature. Proposed standard nomenclature for new tumor necrosis factor family members involved in the regulation of bone resorption. The American Society for Bone and Mineral Research President's Committee on Nomenclature. *J Bone Miner Res*. 2000; 15 (12): 2293-2296.
- Fili S, Karalaki M, Schaller B. Therapeutic implications of osteoprotegerin. *Cancer Cell Int*. 2009; 9: 26.
- Miranda-Díaz C, Giner-García M, Montoya-García MJ, Vázquez-Gámez MA, Moruno R, Miranda-García MJ et al. Estudio génico (OPG, RANKL, Runx2 y receptores AGE) en cultivos de osteoblastos humanos de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y fractura de cadera. Influencia de los niveles de glucosa y AGEs. *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral*. 2012; 4 (1): 7-14.

10. Doustimotlagh AH, Dehpour AR, Etemad-Moghadam S, Alaeddini M, Ostadhadi S, Golestani A. A study on OPG/RANK/RANKL axis in osteoporotic bile duct-ligated rats and the involvement of nitrenergic and opioidergic systems. *Res Pharm Sci.* 2018; 13 (3): 239-249.
11. Neyro-Bilbao JL, Cano-Sánchez A, Palacios Gil-Antuñano S. Regulación del metabolismo óseo a través del sistema RANK- RANKL- OPG. *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral.* 2011; 3(2): 105-112.
12. Zhang PE, Pan L, Luo ZY, Zhao HJ, Cai SX. Interrelationship of circulating matrix metalloproteinase-9, TNF- α , and OPG/RANK/RANKL systems in COPD patients with osteoporosis. *COPD.* 2013;10 (6): 650-656.
13. Pérez-Edo L. La inhibición del RANKL en el tratamiento de la osteoporosis: denosumab. La inhibición del RANKL en el tratamiento de la osteoporosis: denosumab. *Semin Fund Esp Reumatol.* 2011; 12 (1): 27-30.
14. Styrkarsdottir U, Halldorsson BV, Gretarsdottir S, Gudbjartsson DF, Walters GB, Ingvarsson T et al. Multiple genetic loci for bone mineral density and fractures. *N Engl J Med.* 2008;358(22):2355-2365.
15. Szentpétery Á, Horváth Á, Gulyás K, Pethő Z, Bhattoa HP, Szántó S et al. Effects of targeted therapies on the bone in arthritides. *Autoimmun Rev.* 2017; 16 (3): 313-320.
16. Hofman J. Clinimetría y la actividad médica. *Revista Argentina de Reumatología.* 2007; 19 (2): 7.
17. Joaquim AF, Appenzeller S. Cervical spine involvement in rheumatoid arthritis--a systematic review. *Autoimmun Rev.* 2014; 13 (12): 1195-1202.
18. Espinosa-Balderas D, Hernández-Sosa MC, Cerdán-Galán M. Calidad de vida y capacidad funcional en pacientes con artritis reumatoide. *Aten Fam.* 2017; 24 (2): 67-71.
19. Pincus T, Sokka T. Complexities in the quantitative assessment of patients with rheumatic diseases in clinical trials and clinical care. *Clin Exp Rheumatol.* 2005; 23 (5 Suppl 39): S1-S9.
20. Gulati M, Farah Z, Mouyis M. Clinical features of rheumatoid arthritis. *Medicine.* 2018; 46 (4): 211-215.
21. Cardiel MH, Abello-Banfi M, Ruiz-Mercado R, Alarcon-Segovia D. How to measure health status in rheumatoid arthritis in non-English speaking patients: validation of a Spanish version of the Health Assessment Questionnaire Disability Index (Spanish HAQ-DI). *Clin Exp Rheumatol.* 1993; 11 (2): 117-121.

Síndrome antifosfolípidos, nociones generales

Sonia Guadalupe Barreno-Rocha,* Ana Karen del Ángel-Aranda,**
David Eduardo Muñoz-Gaytán,* José Pablo Aceves-Sanchezborjas,**
Sandra Guzmán-Silahua,* Benjamín Rubio-Jurado,***,+,++
Arnulfo Hernán Nava-Zavala^{+++,\$}

RESUMEN.

El síndrome antifosfolípidos presenta un problema de salud pública ya que su prevalencia es del 1-5% de la población general. Esta situación en combinación con el limitado conocimiento que se tiene de la enfermedad la coloca en un sitio de interés para el sector salud. Las manifestaciones clínicas de esta patología pueden manifestarse en una amplia gama de signos y síntomas siendo los característicos la trombosis arterial y venosa con más frecuencia en extremidades así como la pérdida fetal antes de la semana 10 de gestación. Para el diagnóstico de dicha enfermedad es necesario demostrar la presencia de trombosis o pérdida fetal aunado a la elevación de biomarcadores de coagulación llamados anticuerpos antifosfolípidos. En el tratamiento para pacientes que presentan esta patología ha significado un reto encontrar el equilibrio entre presentar hemorragias o desarrollar enfermedad trombótica.

Palabras clave: Síndrome antifosfolípidos, trombosis, anticuerpos, tratamiento, fisiopatología.

ABSTRACT.

The antiphospholipid syndrome is a current issue on public health since its prevalence around 1-5% in the general population. This situation combined with the limited knowledge that we have about this disease places it's placed in a matter of interest for the health sector. The clinic manifestations of this pathology could manifest

* Unidad de Investigación Biomédica 02, UMAE, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Guadalajara, Jalisco, México.

** Programa Interinstitucional para el Fortalecimiento de la Investigación y el Posgrado del Pacífico.

*** Departamento clínico de hematología, UMAE, HE, Centro Médico Nacional de Occidente CMNO IMSS.

+ Programa de especialización en Hematología ,CUCS; Universidad de Guadalajara. Programa nacional de posgrados de calidad CONACYD.

++ Consulting and Research Division, Universidad de Monterrey.

+++ Departamento de Inmunología y Reumatología del Hospital General de Occidente (HGO), Secretaría de Salud. Zapopan, Jalisco, México.

\$ Programa Internacional Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Guadalajara (UAG). Zapopan, Jalisco, México.

Correspondencia:

Arnulfo Hernán Nava-Zavala

E-mail: navazava@yahoo.com.mx

Conflicto de intereses:

Todos los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses con respecto a la publicación de este artículo.

Recibido: 3 de septiembre de 2018. Aceptado con modificaciones: 8 de octubre de 2018.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: www.medigraphic.com/elresidente

in a wide range of symptoms and signs being the most representatives such as the arterial and venous thrombosis with more frequency in the limbs and also fetal loss before the 10th week of pregnancy. For the diagnosis of this disease is necessary to prove the presence of thrombosis or fetal loss within the elevation of biomarkers of coagulation called antiphospholipids antibodies. The treatment for patients that present this pathology has been a challenge to found the balance between the hemorrhages or the development of the thrombotic disease.

Key words: Antiphospholipids syndrome, thrombosis, antibodies, treatment, physiopathology.

INTRODUCCIÓN

El síndrome antifosfolípidos es una entidad que se caracteriza por el desarrollo de eventos trombóticos así como comorbilidades materno-fetales con la presencia de anticuerpos antifosfolípidos positivos. Si bien es conocida la contribución en el aumento de la probabilidad de desarrollar eventos trombóticos al contar con anticuerpos antifosfolípidos elevados, el factor desencadenante de la activación de dichos anticuerpos se conoce en mediana forma.¹

El panorama clínico del síndrome antifosfolípidos es amplio, siendo los signos y síntomas más frecuentes la trombosis, livedo reticularis, falla valvular cardíaca, trombosis o embolia pulmonar, nefropatía, hipertensión, trombocitopenia, entre otros.¹

HISTORIA

Durante los años 90 comenzó a relacionarse la presencia de trombosis, trombocitopenia y pérdidas fetales como un posible síndrome, pero no fue hasta 30 años después cuando Graham R.V. Hughes relacionó una enfermedad cerebral importante con abortos y presencia de anticoagulante lúpico y publicó sus hallazgos en el *British Medical Journal*.²

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de anticuerpos antifosfolípidos (aFL) en la población general es de 1 a 5%. Aunque sólo una minoría de estas personas desarrollan síndrome antifosfolípidos (SAF), la estimación epidemiológica indica que la incidencia es de alrededor de cinco ca-

sos nuevos por cada 100,000 personas al año y la prevalencia es de 40-50 casos por cada 100,000 habitantes.²

Los aFL son positivos en aproximadamente 13% de los pacientes con accidente cerebrovascular, 11% con infarto agudo de miocardio (IAM), 9.5% de los pacientes con trombosis venosa profunda y 6% de los pacientes con morbilidad del embarazo.^{2,3} El riesgo de desarrollar trombosis en individuos sanos que descubren que tienen aFL es bajo < 1%.⁴

Cabe mencionar que 40-50% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) también tienen SAF.² La prevalencia de aFL en pacientes con LES varía de 15-34% para el anticoagulante lúpico, de 12-44% para anticardiolipina y de 10-19% para anticuerpos anti-β2-glicoproteína. De los pacientes con LES que son positivos para aFL, de 20-50% desarrollarán trombosis.³

Existe una modalidad de este padecimiento que se conoce como SAF catastrófica, la cual es muy escasa y representa menos de 1% de todos los casos de SAF.⁵ Tiene un resultado potencial letal, en la medicina clínica actual se le da mucha importancia.⁵

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DE LABORATORIO

Como se ha mencionado, la característica predominante de esta entidad deriva en la formación de trombos, ya sea en lechos capilares venosos o arteriales, los miembros superiores o inferiores pueden verse afectados con mayor frecuencia, pero cuando se sospecha de la presencia de trombosis sin inflamación del vaso sanguíneo, es necesario realizar un estudio histológico con la probabilidad de encontrar trombosis en

cualquier órgano de la anatomía. Además de la trombosis también es común la pérdida fetal antes de la décima semana de gestación o el parto prematuro de menos de 34 semanas de gestación sin motivo aparente.^{6,7}

Debemos considerar los factores de riesgo asociados a un evento secundario (infecciones, estado inflamatorio o reposo prolongado), ya que esto puede ser suficiente para desencadenar la progresión del síndrome. Para hacer el diagnóstico también es necesario contar con los criterios de laboratorio en conjunto con los criterios clínicos descritos previamente.^{6,7}

La importancia en el laboratorio ante esta patología consiste en corroborar los datos clínicos con presencia de anticuerpos antifosfolípidos, anticuerpos anticardiolipina positivos, anticuerpos anti-beta 2-glicoproteína y anticoagulante lúpico.⁸

Con base en los hallazgos de laboratorio, es un hecho que la presencia de anticuerpos antifosfolípidos aumenta la probabilidad de desarrollar eventos trombóticos. El anticuerpo que ha demostrado tener una mayor fuerza predictiva para el desarrollo de eventos trombóticos y morbilidad gestacional es el anticoagulante lúpico, ya que la anticardiolipina necesita estar en concentraciones muy elevadas (arriba del percentil 99) y no mostró una relación tan fuerte como el anticoagulante lúpico. También los pacientes que presentan una positividad para los tres anticuerpos tendrán mayor probabilidad de trombosis.⁹

FISIOPATOLOGÍA

Los pacientes con fiebre reumática mostraron una relación cruzada con formación de anticuerpos anti-M y anticuerpos antifosfolípidos, siendo los anticuerpos anticardiolipina los que con más frecuencia se elevaron en estos pacientes. Los signos y síntomas que más a menudo se observaron fueron carditis, afectación cardíaca valvular y trombosis arterial profunda.¹

El mecanismo mediante el cual la presencia de anticuerpos antifosfolípidos ocasiona la pér-

dida fetal ha sido bien estudiado en principio. La presencia de éstos provoca una reacción inflamatoria con subsecuente activación del complemento, además de inhibición en la migración y función de las células trofoblásticas antes de la formación y crecimiento de las arterias espirales dentro de la decidua. Asimismo, existe inhibición de las células gigantes multinucleadas necesarias para la adecuada acción de la placenta.¹

Se ha observado como epítotope central para la unión de anticuerpos antifosfolípidos la célula B, que se encuentra en el dominio 1 de la molécula beta-2-glicoproteína condicionando esta acción a una prolongación del tiempo de la acción fibrinolítica, favoreciendo así la formación de trombos.⁶

Se han propuesto otros mecanismos en los cuales los aFL afectan la hipercoagulabilidad, entre éstos se incluyen la inhibición de la actividad anticoagulante de la proteína C y S, la disrupción del blindaje de la anexina A5 en las células de la superficie, inhibición de β 2-GPI para impedir que neutralice al factor de Von Willebrand (VWF) y la activación del complemento. Aún no se ha definido si los otros anticuerpos o aFL son los responsables del rápido aclaramiento plaquetario por el sistema retículo-endotelial. Al unirse los anticuerpos anti- β 2-GPI a los trofoblastos placentarios se detiene el crecimiento y la diferenciación que en modelos animales ha resultado en activación de neutrófilos mediados por el complemento y el factor tisular, lesión del trofoblasto, trombosis vascular en arterias y venas y subsecuente pérdida fetal o complicaciones relacionadas con el embarazo como aborto, parto pretérmino o preeclampsia.¹⁰⁻¹²

DIAGNÓSTICO

Para hacer el diagnóstico de síndrome antifosfolípidos se realizaron dos reuniones de expertos, en la primera se establecieron los criterios de Sapporo en 1999 que posteriormente fueron modificados en Sydney, siendo la principal modificación la adición del anticuerpo anti-beta 2-glicoproteína como criterio diagnóstico de la-

laboratorio para esta entidad, estos criterios se muestran en el *cuadro I*.⁵

Para realizar un adecuado diagnóstico de dicha enfermedad es necesaria la confirmación objetiva de una trombosis profunda (arterial o venosa) o comorbilidades materno-fetales como pérdidas fetales tempranas o partos prematuros. En cuanto a los criterios de laboratorio es necesaria la presencia de anticuerpos antifosfolípidos positivos en al menos dos ocasiones con una diferencia de 12 semanas entre ambas tomas, los anticuerpos que se reconocen como parte de los anticuerpos antifosfolípidos son anticoagulante lúpico y anti-beta 2-glicoproteína cuya presencia en sangre se tomará como

positiva para ese anticuerpo y el anticuerpo anticardiolipina, el cual necesita estar en un percentil por encima de 99 para considerarse positivo y diagnóstico.⁵

TRATAMIENTO

El pilar central del tratamiento de un paciente con antifosfolípidos se basa en la anticoagulación; sin embargo, la información que existe con respecto al tiempo o la intensidad de la anticoagulación es controvertida, ya que muchos pacientes con esta patología tienen como comorbilidad la trombopenia, por lo cual su probabilidad de sangrado es elevada.⁵

Estudios en los que se ha buscado una anticoagulación con una meta en INR de 2-3 segundos han revelado que pacientes quienes ya habían sufrido de una trombosis venosa profunda tuvieron una recurrencia en la enfermedad; sin embargo, en los pacientes en quienes la meta fue de 3-4 segundos, la incidencia de sangrados fue mayor. Entre dichas hemorragias también llegaron a ocurrir casos de hemorragia intracraneal.⁵

En cuanto a la aspirina o warfarina no se ha observado diferencia entre el uso de uno u otro fármaco, siendo similares en su eficacia, tampoco hay diferencia en el uso de heparina como terapia inicial, lo que sí ha mostrado mejores resultados es el uso de terapias combinadas con aspirina o warfarina como pilar central, pudiendo adicionar a una de éstas hidroxycloquina, heparina o metilprednisolona.¹³

COMPLICACIONES

Las complicaciones más comunes son pérdida fetal recurrente, insuficiencia placentaria con restricción en el crecimiento fetal, preeclampsia, eclampsia y parto pretérmino. Existen también manifestaciones trombóticas como síndrome de Budd-Chiari, infarto hepático, hiperplasia nodular regenerativa, trombosis del seno sagital, EVC, síndrome de Sneddon, tromboembolismo pulmonar, hipertensión pul-

Cuadro I. Criterios diagnósticos.

Al menos un criterio clínico y uno de laboratorio	
Clínico	• Trombosis vascular; uno o más episodios de trombosis arterial o venosa en cualquier tejido u órganos (sin otra posible causa encontrada) • Elevada morbilidad materna: a) una o más muertes fetales inexplicables sin anomalías anatómicas y después de la décima semana de gestación o b) uno o más partos prematuros con anatomía neonatal normal, después de la semana 34 de gestación, secundario a eclampsia o preeclampsia severa o datos de insuficiencia placentaria o c) tres o más abortos espontáneos antes de la semana 10 de gestación
Laboratorio	• Anticoagulante lúpico en plasma en dos o más ocasiones en al menos 12 semanas de diferencia • Anticuerpo anticardiolipina (IgG y/o IgM) en suero o plasma en dos ocasiones con al menos 12 semanas de diferencia y con medición mediante ELISA • Anticuerpos anti-β-2-glicoproteína con al menos 12 semanas de diferencia y con medición con ELISA

Modificado de: Amengual O, Atsumi T. *Antiphospholipid syndrome, the best prophet of the future*. Mod Rheumatol. 2018; 28 (3): 409-416.

Cuadro II. *Global APS Score (GAPSS)*¹⁴ para evaluar el síndrome antifosfolípidos.

Factor	Valor
Anticardiolipina IgG/IgM	5
Anti-β-2 glicoproteína IgG/IgM	4
Anticoagulante lúpico	4
Anti-protrombina/fosfatidilserina complejo (sPS/PT) IgG/IgM	3
Hiperlipidemia	3
Hipertensión arterial	1

Modificado de: Sciascia S, Bertolaccini ML. *Thrombotic risk assessment in APS: the Global APS Score (GAPSS)*. *Lupus*. 2014; 23 (12): 1286-1287.

monar, trombosis renal, microangiopatía trombótica, úlceras y gangrena en piel y trombosis retiniana.⁷

PREVENCIÓN

En los pacientes que nunca han presentado un evento trombótico no es necesario dar tratamiento; sin embargo, deben evitarse factores de riesgo como sedentarismo, tabaquismo, antihipertensivos, etcétera.²

La clasificación de estos pacientes es primordial, pues nos ayudará a prevenir complicaciones como eventos trombóticos.⁵ Por tal motivo, se han diseñado sistemas de eva-

luación con la intención de contabilizar los factores de riesgo asociados a trombosis enfocándose en el perfil de coagulante lúpico y en ocasiones incorporando los factores de riesgo cardiovascular como hiperlipidemia e hipertensión arterial.⁵

El sistema de evaluación más conocido y aceptado es el *global APS score (GAPSS)* que incluye las seis variables que se muestran en el *cuadro II*. En un estudio piloto se reportó que las puntuaciones altas se relacionaron con mayor sintomatología.¹⁴

CONCLUSIÓN

No existe duda en el efecto protrombótico que sufren los pacientes con síndrome antifosfolípidos; sin embargo, sí es controversial la heterogenicidad de la enfermedad así como el tratamiento que deben recibir estos pacientes, ya que los marcadores biológicos que pueden utilizarse para el diagnóstico pueden mostrar distintas combinaciones de positividad siendo los pacientes que presentan una triple positividad (anticardiolipina, anti-β-2-glicoproteína, anticoagulante lúpico) los que tienen probabilidad más alta de trombosis y reincidencia de la misma y son estos mismos pacientes quienes necesitan mayor intensidad en su tratamiento antitrombótico.¹³

BIBLIOGRAFÍA

- Da Silva F, de Carvalho J. Rheumatic fever associated with antiphospholipid syndrome: systematic review. *J Immunol Res*. 2014; 2014: 614591.
- Gomez-Puerta JA, Cervera R. Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun*. 2014; 48-49: 20-25.
- Schreiber K, Sciascia S, de Groot PG, Devreese K, Jacobsen S, Ruiz-Irastorza G et al. Antiphospholipid syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2018; 4: 17103.
- Amengual O, Atsumi T. Antiphospholipid syndrome, "the best prophet of the future". *Mod Rheumatol*. 2018; 28 (3): 409-416.
- Lim W. Antiphospholipid syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013; 2013: 675-680.
- Giannakopoulos B, Krilis SA. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*. 2013; 368 (11): 1033-1044.
- Lopes MRU, Danowski A, Funke A, Rego J, Levy R, Andrade DCO. Update on antiphospholipid antibody syndrome. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2017; 63 (11): 994-999.
- Kutteh WH. Antiphospholipid antibody syndrome and reproduction. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2014; 26 (4): 260-265.
- Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet*. 2010; 376 (9751): 1498-1509.
- Chaturvedi S, McCrae KR. The antiphospholipid syndrome: still an enigma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015; 2015: 53-60.
- Voigtlaender M, Conradi L, Hinsch A, Langer F. Right atrial thrombosis in antiphospholipid syndrome with secondary immune thrombocytopenia. *Thorac Cardiovasc Surg Rep*. 2015; 4 (1): 40-43.

12. Mikkiliineni VR, Panidapu N, Parasa M, Shaik MS. Anesthetic management in a case of antiphospholipid antibody syndrome. *Anesth Essays Res.* 2015; 9 (3): 411-412.
13. Unlu O, Erkan D, Barbhaiya M, Andrade D, Nascimento I, Rosa R et al. The impact of systemic lupus erythematosus on the clinical phenotype of antiphospholipid antibody positive patients: results from antiphospholipid syndrome alliance for clinical trials and international networking (APS ACTION) clinical database and repository. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018.
14. Sciascia S, Bertolaccini ML. Thrombotic risk assessment in APS: the Global APS Score (GAPSS). *Lupus.* 2014; 23 (12): 1286-1287.

Megacolon tóxico en una paciente con trombosis venosa cerebral.

Reporte de un caso y revisión de la literatura

Germán De la Torre-León,* Bernardo Alberto Castro-Hess,**
Sergio Abraham Altamirano-Caliano**

RESUMEN. Introducción: El megacolon tóxico se define como una dilatación colónica segmentaria o total mayor a seis centímetros en presencia de colitis aguda y signos de toxicidad sistémica. Son múltiples los procesos inflamatorios del colon que pueden ocasionarlo y su incidencia dependerá de la causa en cuestión. El diagnóstico temprano y tratamiento oportuno son indispensables debido a su elevada morbilidad y mortalidad. **Caso clínico:** Femenino de 38 años de edad con diagnóstico de trombosis venosa cerebral y probable neuroinfección a su ingreso. Fue manejada con antibioticoterapia por 12 días; presentó evacuaciones diarreicas y cuadro febril, con probable diagnóstico de colitis pseudomembranosa. Fue valorada por infectología; se agregó vancomicina. Sin embargo, tuvo una evolución tórpida, con incremento de la cifra leucocitaria, distensión abdominal y ausencia de evacuaciones. Mostró datos tomográficos y clínicos sugestivos de megacolon tóxico; se decidió su intervención quirúrgica, en la que se encontró colon dilatado en toda su extensión hasta de 13 cm a nivel del ciego y colon ascendente, así como necrosis segmentaria del mismo; fue sometida a colectomía subtotal con ileostomía terminal. **Conclusión:** La elevada mortalidad del megacolon tóxico obliga al reconocimiento temprano de signos, síntomas y antecedentes que lleven a su diagnóstico y tratamiento oportunos y la implementación de una conducta quirúrgica agresiva, ya que ésta es clave para la supervivencia.

Palabras clave: Megacolon tóxico, colitis pseudomembranosa, trombosis venosa cerebral, colectomía subtotal.

ABSTRACT. Introduction: Toxic megacolon is described as total or segmentary colonic distension greater than six centimeters in diameter, associated with acute colitis and systemic symptoms. Multiple inflammatory processes of the colon can trigger it, and its incidence depends on the cause. Early diagnosis and timely treatment are essential due to its high morbidity and mortality. **Clinical case:** 38-year-old female with a diagnosis of cerebral venous thrombosis and probable neuroinfection upon admission. She was treated with antibiotics for

* Residente de tercer año.

** Residente de cuarto año.

Cirugía General, Hospital de Especialidades «Dr. Antonio Fraga Mouret», Centro Médico Nacional «La Raza». Instituto Mexicano del Seguro Social.

Correspondencia:

Dr. Germán De la Torre León

Paseo de las Jacarandas S/N, La Raza, CP 02990, Azcapotzalco, Ciudad de México. Teléfono: 01 55 5724 5900.

E-mail: drgerman91@gmail.com

Conflicto de intereses:

Todos los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses con respecto a la publicación de este artículo.

Recibido: 15 de agosto de 2018. Aceptado con modificaciones: 8 de octubre de 2018.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: www.medigraphic.com/elresidente

12 days, presenting diarrheic evacuations and fever, with a probable diagnosis of pseudomembranous colitis. She was evaluated by infectology, adding vancomycin; however, she had a torpid evolution with an increasing leukocyte count, abdominal distension and absence of evacuations. Tomographic and clinical data suggested toxic megacolon; we decided to perform a surgical intervention, finding dilated colon in all its length up to 13 cm at the level of the cecum and ascending colon, as well as segmental necrosis, for which subtotal colectomy with terminal ileostomy was done. **Conclusion:** The high mortality rate of toxic megacolon requires an early recognition of signs, symptoms and history, that will lead to a timely diagnosis and treatment, implementing an aggressive surgical behavior that plays a key role in survival.

Key words: Toxic megacolon, pseudomembranous colitis, cerebral venous thrombosis, subtotal colectomy.

INTRODUCCIÓN

El megacolon tóxico (MT) es una entidad bien conocida y una complicación potencialmente fatal de la colitis. Fue descrita en 1950 por Marschak y sus colaboradores como una dilatación colónica segmentaria o total mayor a seis centímetros en presencia de colitis aguda y signos de toxicidad sistémica. Son múltiples los procesos inflamatorios del colon que pueden ocasionarlo, siendo más frecuente la colitis ulcerosa. Su incidencia es difícil de determinar de la literatura y depende de la causa del MT en cuestión.^{1,2}

A pesar de su mortalidad elevada, se ha atribuido una reducción de la misma en años recientes al reconocimiento de que un abordaje quirúrgico oportuno es necesario para evitar la perforación colónica, misma que empeora de manera significativa el pronóstico.²

REPORTE DEL CASO

Paciente femenino de 38 años de edad con antecedente de trombocitosis esencial diagnosticada dos años antes. Inició su padecimiento un mes previo a su ingreso a nuestra unidad con cefalea holocraneana de predominio nocturno. Presentó intensificación de la cefalea 10 días antes de su ingreso, agregándose disminución de la agudeza visual y escotomas centrales. Fue enviada a nuestra unidad para ser valorada por el Servicio de Neurología, donde se realizó el diagnóstico de trombosis venosa cerebral del seno sagital y probable neuroinfección.

Durante sus primeros días de estancia intrahospitalaria tuvo deterioro del estado neu-

rológico y convulsiones tónicas generalizadas, motivo por el cual se decidió intubación orotraqueal de manera oportuna. Desde su ingreso, la paciente fue manejada con fluoroquinolona de segunda generación. A los 12 días de estancia presentó evacuaciones diarreicas y picos febriles, con hemocultivos y urocultivo sin desarrollo, sin evidencia de foco pulmonar en la placa de tórax. Los estudios de laboratorio en ese momento fueron los siguientes: glucosa 113 mg/dL, creatinina 1.35 mg/dL, Na 135 mEq/L, K 3.2 mEq/L, Cl 102 mEq/L, hemoglobina 13.9 g/dL, hematocrito 42%, leucocitos $23.7 \times 10^3/\mu\text{L}$, plaquetas $35.4 \times 10^3/\text{mm}^3$, TP 17.4 segundos, INR 1.26, TPT 24.2 segundos. Se solicitó interconsulta al Servicio de Infectología, quienes indicaron esquema de vancomicina por sonda nasogástrica por probable colitis pseudomembranosa. Más tarde, pese a una disminución temporal de la cifra leucocitaria hasta $12.2 \times 10^3/\mu\text{L}$, volvió a registrar incremento de la misma de $17.3 \times 10^3/\mu\text{L}$, agregándose distensión abdominal y ausencia de evacuaciones, por lo que se realizó placa simple de abdomen (**Figura 1**), con dilatación de asas del intestino delgado y dilatación aún más importante del marco cólico. Se decidió complementar con una tomografía abdominal (**Figura 2**), con el siguiente reporte: líquido libre en espacios subfrénicos y corredera parietocólica derecha, así como ciego con distensión máxima de 137 mm, transverso de 50 mm. Se solicitó una interconsulta al Servicio de Cirugía General. Al acudir a valoración encontramos a la paciente con los siguientes signos vitales: presión arterial 110/60 mmHg, frecuencia cardíaca 121 latidos por minuto, frecuencia respiratoria 17

respiraciones por minuto, temperatura 37 °C. A la exploración física observamos paciente estuporosa bajo ventilación mecánica, con campos pulmonares sin estertores ni sibilancias;



Figura 1. Placa simple de abdomen tomada en posición de decúbito supino, con discreta dilatación de las asas del delgado e importante dilatación del marco cólico.

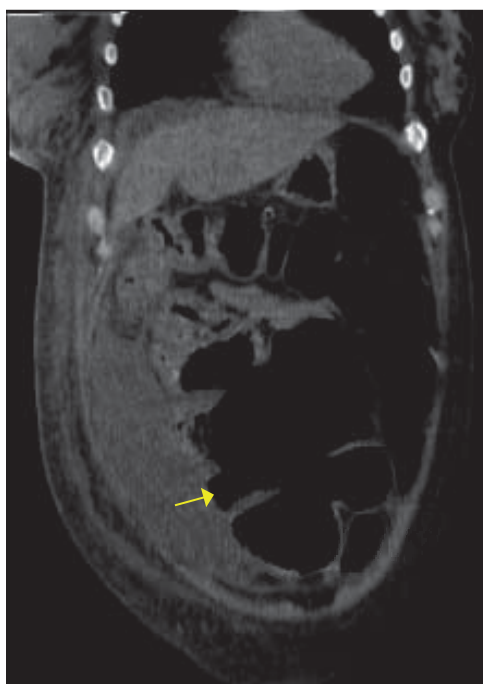


Figura 2. Tomografía axial computarizada abdominal, corte coronal, donde se puede observar una importante dilatación del ciego (flecha).

precordio rítmico, taquicárdico, sin agregados; abdomen con distensión importante, blando, depresible; peristalsis presente disminuida en frecuencia; no se pudieron valorar de manera adecuada el dolor o datos de irritación peritoneal; sin resistencia muscular. Se decidió laparotomía exploradora de urgencia con sospecha de megacolon tóxico, con los siguientes hallazgos durante la intervención: líquido citrino libre en la cavidad de aproximadamente 1,000 cm³, con intestino delgado sin alteraciones; colon dilatado en toda su extensión hasta de 13 cm a nivel del ciego y colon ascendente, con necrosis segmentaria de colon ascendente, cambios isquémicos en la pared anterior del ciego, colon transverso y descendente, con lo que se confirmó el diagnóstico de megacolon tóxico. Se llevó a cabo una colectomía subtotal (**Figura 3**) con ileostomía terminal y cierre distal en bolsa de Hartmann sin complicaciones, con sangrado transquirúrgico de 100 cm³. El resultado del estudio de patología reportó colitis pseudomembranosa.

La paciente presentó una adecuada evolución en cuanto a la patología abdominal, con ileostomía funcional a los tres días de la intervención quirúrgica, sin complicaciones; se resolvió el cuadro de sepsis de origen abdominal.

DISCUSIÓN

El MT es una entidad bien conocida y una complicación potencialmente fatal de la coli-

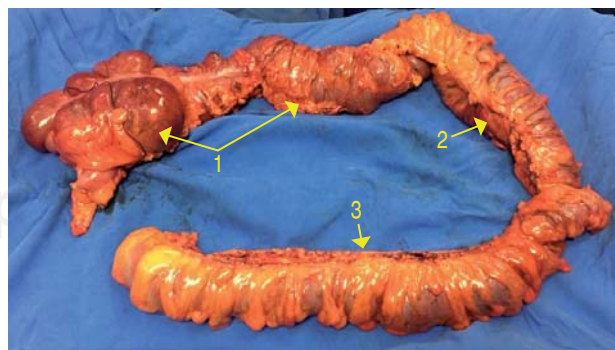


Figura 3. Pieza quirúrgica de colectomía subtotal. Se observan ciego y colon ascendente (flecha 1), colon transverso (flecha 2) y colon descendente (flecha 3).

tis. Fue descrita por primera vez en 1930 como una dilatación colónica asociada a sepsis; sin embargo, fue en 1950 cuando Marschak y sus colaboradores la definieron como una dilatación colónica segmentaria o total mayor de seis centímetros en presencia de colitis aguda y signos de toxicidad sistémica. Estos dos elementos (colitis aguda y toxicidad sistémica o sepsis) deben estar presentes para poder hacer el diagnóstico de MT. La mayoría de los casos de MT ocurren en pacientes con colitis ulcerosa (CU); sin embargo, múltiples procesos inflamatorios del colon pueden desencadenarlo; dentro de ellos destacan la enfermedad inflamatoria intestinal, colitis pseudomembranosa (CP), *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Entamoeba* y colitis isquémica. La enfermedad de Hirschsprung es la causa más común de MT en infantes y niños, siendo raros los casos donde debutan en la edad adulta con MT. En el caso de la colitis pseudomembranosa (CP), ésta es causada por *Clostridium difficile* (*C. difficile*), una bacteria Gram positiva formadora de esporas. No es invasiva, siendo sus toxinas A y B las causantes de enfermedad. El espectro de enfermedad ocasionado por esta bacteria puede variar desde un portador asintomático (de 5 a 15% de los adultos sanos y hasta 57% en residentes de unidades de estancia prolongada), diarrea leve, colitis hasta colitis pseudomembranosa (CP).¹⁻⁴

La incidencia es difícil de determinar, ya que es independiente de la causa. Se estima que la incidencia de por vida de MT en pacientes con CU es de 1-2.5%. Para pacientes con CP, es de 0.4-3%, aunque se ha reportado un incremento reciente en la incidencia por el aumento en el uso de antibióticos de amplio espectro. La mortalidad asociada es elevada, con reportes del 30-80% en pacientes con MT vinculado a CP. En un estudio llevado a cabo por Strauss se reportó una mortalidad general del 19% para el MT, siendo mayor en pacientes tratados con manejo conservador (27%) que en quienes se llevó a cabo cirugía temprana (19.5%). De igual manera, se demostró en dicho estudio una mortalidad significativamente

mayor para pacientes que presentaban perforación (41.5% versus 8.8% sin perforación). En un estudio realizado por Greenstein y su grupo se demostraron diversos factores asociados a una mayor mortalidad, como el sexo femenino y edad > 40 años, ambos como factores independientes asociados a una mayor mortalidad. De igual manera, hipoalbuminemia, CO₂ sérico bajo y nitrógeno ureico sérico (BUN) bajo. Dentro de los factores que no se relacionaron con un incremento en la mortalidad estuvieron la duración de la enfermedad inflamatoria intestinal, diarrea sanguinolenta, fiebre, pérdida de peso y sintomatología abdominal. Se ha probado que la mortalidad es similar en casos de colitis segmentaria y pancolitis.^{1-3,5}

Aunque se desconoce el mecanismo exacto del MT, se han postulado y demostrado diversos mecanismos que predisponen a la dilatación y dismotilidad colónica, como son la contracción inefectiva de la musculatura lisa, presión intraluminal basal baja e inhibición del reflejo gastrocólico. Esto es secundario a una mayor actividad y liberación de hormonas como el polipéptido intestinal vasoactivo, sustancia P, neurotensina, leucotrienos y óxido nítrico. El óxido nítrico liberado por los neutrófilos tiene un efecto miorrelajante sobre la musculatura lisa, y consecuentemente, una alteración en la motilidad, lo que explica la dilatación colónica.^{1,5}

Los síntomas más evidentes son los relacionados con el proceso inflamatorio del colon, como son diarrea (en ocasiones sanguinolenta), escalofríos, dolor abdominal tipo cólico, distensión abdominal y estreñimiento. Los signos más frecuentes son fiebre, ataque al estado general, taquicardia, hipotensión ortostática, peristalsis disminuida, dolor abdominal difuso y, en ocasiones, datos de peritonitis. Hay que tomar en cuenta que los síntomas pueden estar enmascarados por alteraciones del estado neurológico, ingestión de salicilatos o esteroides. En el caso de nuestra paciente, presentó inicialmente evacuaciones diarreicas y luego ausencia de evacuaciones, con fiebre, taquicardia, distensión abdominal

y disminución de la peristalsis; no fue posible valorar de forma adecuada la presencia o características de dolor abdominal por su estado neurológico.^{1,5,6}

Hay que sospechar colitis por *C. difficile* en pacientes con diarrea y dolor o distensión abdominal con historial de administración de antibioticoterapia. Se reportan como factores de riesgo independientes: edad mayor de 65 años, uso de cefalosporinas o de múltiples antibióticos, antibioticoterapia mayor de siete días. Se ha demostrado la superioridad de la proteína C reactiva frente al inmunoensayo enzimático para toxinas A y B, para el diagnóstico de *C. difficile*. Para establecer el diagnóstico de MT en la actualidad, se encuentran los criterios establecidos por Jalan, que incluyen temperatura mayor de 38.6 °C, FC mayor de 120 latidos por minuto, leucocitosis mayor de $10.5 \times 10^3/\mu\text{L}$ y descenso del 60% de la hemoglobina o hematocrito. De estos cuatro criterios deben cumplirse al menos tres, así como evidencia radiológica de dilatación colónica. En nuestra paciente se cumplieron tres de los cuatro criterios (temperatura mayor de 38.6 °C, FC mayor de 120 latidos por minuto y leucocitosis mayor de $10.5 \times 10^3/\mu\text{L}$), junto con la evidencia radiológica de la dilatación colónica (de hasta 13.7 cm en el ciego).

Se recomienda la tomografía como método de imagen en caso de sospecha de enfermedad complicada para determinar la severidad y extensión de la misma, pudiendo detectar engrosamiento de la pared colónica, ascitis, megacolon, íleo o perforación. En nuestro caso, pudo evidenciar la presencia de líquido libre en la cavidad abdominal, así como la dilatación del ciego y colon transverso.^{3,7,8}

La falla del manejo conservador con deterioro y progresión clínica, así como el desarrollo de peritonitis, datos de perforación y sangrado transrectal incontrolable son indicaciones absolutas para el tratamiento quirúrgico. Se han reportado como factores predictores para la necesidad de intervención quirúrgica la necesidad de apoyo vasopresor o intubación. La mortali-

dad del tratamiento quirúrgico es elevada si no se lleva a cabo de forma oportuna, y hay una diferencia significativa entre los pacientes con y sin perforación colónica, como se reporta en un trabajo realizado por Binderow y Wexner, donde la mortalidad de los pacientes sin perforación fue de 8.7% y de 51% en aquéllos con perforación. El tratamiento quirúrgico de elección es la colectomía subtotal, que implica la remoción completa de todo el colon, preservando el recto. No son recomendables intervenciones con resecciones colónicas segmentarias, pues se ha demostrado que conllevan un peor pronóstico. De igual manera, no es aconsejable intentar algún manejo endoscópico por el alto riesgo de perforación. En el caso de nuestra paciente, se decidió realizar colectomía subtotal con ileostomía terminal. Otra alternativa de manejo quirúrgico es la ileostomía en asa con enemas de vancomicina. En un estudio multicéntrico efectuado en 2017 se comparó el tratamiento estándar (colectomía total) contra la ileostomía en asa con enemas de vancomicina en pacientes críticamente enfermos; se encontró una menor mortalidad ajustada en el grupo sometido a ileostomía en asa (17.2% versus 39.7%), sin una diferencia estadística significativa en reintervenciones no planeadas.⁸⁻¹²

CONCLUSIONES

A pesar de la baja incidencia del megacolon tóxico como complicación de procesos inflamatorios del colon, es una entidad con una elevada mortalidad que obliga a la sospecha y detección oportuna e intencionada de la misma, reconociendo los signos, síntomas y antecedentes que lleven a su diagnóstico y tratamiento. Es importante en casos como el de nuestra paciente, donde el estado neurológico pudiera enmascarar parcialmente el cuadro, reconocer de manera temprana los criterios diagnósticos, y cuando sea necesario, implementar una conducta quirúrgica agresiva, ya que ésta es clave para la supervivencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gan SI, Beck PL. A new look at toxic megacolon: an update and review of incidence, etiology, pathogenesis, and management. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98 (11): 2363-2371.
2. Ausch C, Madoff RD, Gnant M, Rosen HR, Garcia-Aguilar J, Hölbling N et al. Aetiology and surgical management of toxic megacolon. *Colorectal Dis*. 2006; 8 (3): 195-201.
3. Carrillo-Esper R, Calderón-Álvarez Tostado JL, Muciño-Bermejo J, Ramírez-Rosillo FJ. Megacolon tóxico. *Med Int Mex*. 2012; 28 (3): 282-287.
4. Soto-Pérez JA, Ledesma-Briseño R, Martínez-Rubio RP, Reynoso-González R, San Román-Sánchez J. Megacolon tóxico secundario a enfermedad de Hirschsprung. Reporte de un caso. *Cir Gen*. 2017; 39 (1): 33-36.
5. Strauss RJ, Flint GW, Platt N, Levin L, Wise L. The surgical management of toxic dilatation of the colon: a report of 28 cases and review of the literature. *Ann Surg*. 1976; 184 (6): 682-688.
6. Woodhouse E. Toxic megacolon: a review for emergency department clinicians. *J Emerg Nurs*. 2016; 42 (6): 481-486.
7. Klipfel AA, Schein M, Fahoum B, Wise L. Acute abdomen and *Clostridium difficile* colitis: still a lethal combination. *Dig Surg*. 2000; 17 (2): 160-163.
8. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. *Am J Gastroenterol*. 2013; 108 (4): 478-498; quiz 499.
9. Hall JF, Berger D. Outcome of colectomy for *Clostridium difficile* colitis: a plea for early surgical management. *Am J Surg*. 2008; 196 (3): 384-388.
10. Levine CD. Toxic megacolon: diagnosis and treatment challenges. *AACN Clin Issues*. 1999; 10 (4): 492-499.
11. Hurley BW, Nguyen CC. The spectrum of pseudomembranous enterocolitis and antibiotic-associated diarrhea. *Arch Intern Med*. 2002; 162 (19): 2177-2184.
12. Ferrada P, Callcut R, Zielinski MD, Bruns B, Yeh DD, Zakrison TL et al. Loop ileostomy versus total colectomy as surgical treatment for *Clostridium difficile*-associated disease: An Eastern Association for the Surgery of Trauma multicenter trial. *J Trauma Acute Care Surg*. 2017; 83 (1): 36-40.

La revista **El Residente** publica artículos originales, casos clínicos, temas de revisión, informe de casos clínicos, notas de historia, editoriales y cartas al editor. Para su aceptación, todos los artículos son analizados inicialmente al menos por dos revisores y finalmente ratificados por el Comité Editorial.

La revista **El Residente** acepta, en términos generales, las indicaciones establecidas por el *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE). La versión actualizada 2016 de las *Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals* se encuentra disponible en www.icmje.org. Una traducción al español de esta versión de los Requisitos de uniformidad para los manuscritos remitidos a las publicaciones biomédicas se encuentra disponible en: **www.medigraphic.com/requisitos**

El envío del manuscrito implica que éste es un trabajo que no ha sido publicado (excepto en forma de resumen) y que no será enviado a ninguna otra revista. Los artículos aceptados serán propiedad de la revista **El Residente** y no podrán ser publicados (ni completos, ni parcialmente) en ninguna otra parte sin consentimiento escrito del editor. El autor principal debe guardar una copia completa del manuscrito original.

Los artículos deberán enviarse al Director Editorial de la revista **El Residente**:

Dr. Juan Carlos Molina Covarrubias
Paseo de los Tamarindos Núm. 40,
Col. Bosques de Las Lomas, 05120
Del. Cuajimalpa, México, D. F.

I. Artículo original: Puede ser investigación básica o clínica y tiene las siguientes características:

- a) **Título:** Representativo de los hallazgos del estudio. Agregar un título corto para las páginas internas. (Es importante identificar si es un estudio aleatorizado o control).
- b) **Resumen estructurado:** Debe incluir introducción, objetivo, material y métodos, resultados y conclusiones. En español y en inglés, con palabras clave y *key words*.
- c) **Introducción:** Describe los estudios que permiten entender el objetivo del estudio, mismo que se menciona al final de la introducción (no se escriben aparte los objetivos, la hipótesis ni los planteamientos).
- d) **Material y métodos:** Parte importante que debe explicar con todo detalle cómo se desarrolló el estudio y en especial que sea reproducible. (Mencionar tipo de estudio, observacional o experimental).
- e) **Resultados:** En esta sección, de acuerdo al diseño del estudio, deben presentarse todos los resultados; no se comentan. Si hay cuadros de resultados o figuras (gráficas o imágenes) deben presentarse aparte, en las últimas páginas, con pie de figura.
- f) **Discusión:** Con base en bibliografía actualizada que apoye los resultados. Las conclusiones se mencionan al final de esta sección.

- g) **Bibliografía:** Deberá seguir las especificaciones descritas más adelante.
- h) **Número de páginas o cuartillas:** Un máximo de 10. Figuras: 5-7 máximo.

II. Artículo de caso clínico (1-2 casos) o serie de casos (más de 3 casos clínicos):

- a) **Título:** Debe especificar si se trata de caso clínico o serie de casos clínicos.
- b) **Resumen:** Con palabras clave y abstract con key words. Debe describir el caso brevemente y la importancia de su publicación.
- c) **Introducción:** Se trata la enfermedad o causa atribuible.
- d) **Presentación del (los) caso(s) clínico(s):** Descripción clínica, laboratorio y otros. Mencionar el tiempo en que se reunieron estos casos. Las figuras o cuadros van en hojas aparte.
- e) **Discusión:** Se comentan las referencias bibliográficas más recientes o necesarias para entender la importancia o relevancia del caso clínico.
- f) **Número de cuartillas:** Máximo 10. Figuras: 5-8.

III. Artículo de revisión:

- a) **Título:** Que especifique claramente el tema a tratar.
- b) **Resumen:** En español y en inglés, con palabras clave y *key words*.
- c) **Introducción y, si se consideran necesarios, subtítulos:** Puede iniciarse con el tema a tratar sin divisiones.
- d) **Bibliografía:** Reciente y necesaria para el texto.
- e) **Número de cuartillas:** 20 máximo. Figuras: 5-8 máximo.

IV. Carta al editor: Esta sección es para documentos de interés social, bioética, normativo, complementario a uno de los artículos de investigación. No tiene un formato en especial.

V. Artículo de historia: Al igual que en carta al editor, el autor tiene la libertad de desarrollar un tema sobre la historia de la medicina. Se aceptan cinco imágenes como máximo.

Los requisitos se muestran a continuación en la lista de verificación. El formato se encuentra disponible en www.medigraphic.com/elresidente/instrucciones (PDF). Los autores deberán descargarla e ir marcando cada apartado una vez que éste haya sido cubierto durante la preparación del material para publicación.

La lista de verificación en formato PDF deberá enviarse junto con el manuscrito; también deberá adjuntar la forma de transferencia de derechos de autor.

Los manuscritos inadecuadamente preparados o que no sean acompañados de la lista de verificación, serán rechazados sin ser sometidos a revisión.

Lista de Verificación

ASPECTOS GENERALES

- ☐ Los artículos deben enviarse en formato electrónico. Los autores deben contar con una copia para su referencia.
- ☐ El manuscrito debe escribirse con tipo arial tamaño 12 puntos, a doble espacio, en formato tamaño carta, con márgenes de 2.5 cm en cada lado. La cuartilla estándar consiste en 30 renglones, de 60 caracteres cada reglón (1,800 caracteres por cuartilla). Las palabras en otro idioma deberán presentarse en letra itálica (cursiva).
- ☐ El texto debe presentarse como sigue: 1) página del título, 2) resumen y palabras clave [en español e inglés], 3) introducción, 4) material y métodos, 5) resultados, 6) discusión, 7) agradecimientos, 8) referencias, 9) apéndices, 10) texto de las tablas y 11) pies de figura. Cada sección se iniciará en hoja diferente. El formato puede ser modificado en artículos de revisión y casos clínicos, si se considera necesario.
- ☐ Numeración consecutiva de cada una de las páginas, comenzar por la página del título.
- ☐ Anote el nombre, dirección y teléfono de tres probables revisores, que no pertenezcan a su grupo de trabajo, a los que se les puede enviar su artículo para ser analizado.

TEXTO

Página de título

- ☐ Incluye:
 - 1) Título en español e inglés, de un máximo de 15 palabras y título corto de no más de 40 caracteres,

- 2) Nombre(s) del autor(es) en el orden en que se publicarán, si se anotan los apellidos paterno y materno [pueden aparecer enlazados con un guión corto],
- 3) Créditos de cada uno de los autores,
- 4) Institución o instituciones donde se realizó el trabajo y
- 5) Dirección para correspondencia: domicilio completo, teléfono, fax y dirección electrónica del autor responsable.

Resumen

- ☐ En español e inglés, con extensión máxima de 200 palabras.
- ☐ Estructurado conforme al orden de información en el texto:
 - 1) Introducción,
 - 2) Objetivos,
 - 3) Material y métodos,
 - 4) Resultados y
 - 5) Conclusiones.

Evite el uso de abreviaturas, pero si fuera indispensable su empleo, deberá especificarse lo que significan la primera vez que se citen. Los símbolos y abreviaturas de unidades de medidas de uso internacional no requieren especificación de su significado.

Palabras clave en español e inglés, sin abreviaturas; mínimo tres y máximo seis.

Texto

- ☐ Manuscrito que no exceda de 10 páginas, dividido en subtítulos que faciliten la lectura.

- ☐ Deben omitirse los nombres, iniciales o números de expedientes de los pacientes estudiados.
- ☐ Se aceptan las abreviaturas, pero deben estar precedidas de lo que significan la primera vez que se citen y las de unidades de medidas de uso internacional a las que está sujeto el gobierno mexicano.
- ☐ Los fármacos, drogas y sustancias químicas deben denominarse por su nombre genérico, la posología y vías de administración se indicarán conforme a la nomenclatura internacional.
- ☐ Al final de la sección de Material y Métodos se deben describir los métodos estadísticos utilizados.

Reconocimientos

- ☐ Los agradecimientos y detalles sobre apoyos, fármaco(s) y equipo(s) proporcionado(s) deben citarse antes de las referencias. Enviar permiso por escrito de las personas que serán citadas por su nombre.

Referencias

- ☐ Se identifican en el texto con números arábigos y en orden progresivo de acuerdo a la secuencia en que aparecen en el texto.
- ☐ Las referencias que se citan solamente en los cuadros o pies de figura deberán ser numeradas de acuerdo con la secuencia en que aparezca, por primera vez, la identificación del cuadro o figura en el texto.
- ☐ Las comunicaciones personales y datos no publicados serán citados sin numerar a pie de página.
- ☐ El título de las revistas periódicas debe ser abreviado de acuerdo al *Catálogo de la National Library of Medicine* (NLM): disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals> (accesado 15/Mar/12). Se debe contar con información completa de cada referencia, que incluye: título del artículo, título de la revis-

ta abreviado, año, volumen y páginas inicial y final. Cuando se trate de más de seis autores, deben enlistarse los seis primeros y agregar la abreviatura *et al.*

Ejemplos, artículo de publicaciones periódicas, hasta con seis autores:

Ohlsson J, Wranne B. Non invasive assessment of valve area in patients with aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 1986;7:501-508.

Siete o más autores:

San-Luis R, Munayer J, Aldana T, Acosta JL, Ramírez H, Campos A et al. Conexión venosa pulmonar anómala total. Cinco años de experiencia. *Rev Mex Cardiol.* 1995; 6: 109-116.

Libros, anotar edición cuando no sea la primera:

Myerowitz PD. Heart transplantation. 2nd ed. New York: Futura Publishing; 1987.

Capítulos de libros:

Hardesty R, Griffith B. Combined heart-lung transplantation. In: Myerowitz PD. Heart transplantation. 2nd ed. New York: Futura Publishing; 1987. p. 125-140.

Para más ejemplos de formatos de las referencias, los autores deben consultar http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

Cuadros

- ☐ No tiene.
- ☐ Sí tiene.
- ☐ Número (con letra): _____
- ☐ La información que contienen no se repite en el texto o en las figuras. Como máximo se

aceptan 50 por ciento más uno del total de hojas del texto.

- ☐ Están encabezados por el título y marcados en forma progresiva con números romanos de acuerdo con su aparición en el texto.
- ☐ El título de cada cuadro por sí solo explica su contenido y permite correlacionarlo con el texto acotado.

Figuras

- ☐ No tiene.
- ☐ Sí tiene.
Número (con letra): _____
- ☐ Se consideran como tales las fotografías, dibujos, gráficas y esquemas. Los dibujos deberán ser diseñados por profesionales. Como máximo se aceptan 50 por ciento más una del total de hojas del texto.
- ☐ La información que contienen no se repite en el texto o en las tablas.
- ☐ Se identifican en forma progresiva con números arábigos de acuerdo con el orden de aparición en el texto, recordar que la numeración progresiva incluye las fotografías, dibujos, gráficas y esquemas. Los títulos y explicaciones se presentan por separado.

Las imágenes salen en blanco y negro en la versión impresa de la revista. Sin embargo, si las imágenes enviadas son en color, aparecerán así (en color) en la versión electrónica de internet. Si el autor desea que también se publiquen en color en la versión impresa, deberá pagar lo correspondiente de acuerdo con la casa editorial.

Fotografías

- ☐ No tiene.
- ☐ Sí tiene.
Número (con letra): _____
en color: _____

- ☐ Serán de excelente calidad, blanco y negro o en color. Las imágenes deberán estar en formato JPG (JPEG), sin compresión y en resolución mayor o igual a 300 ppp. Las dimensiones deben ser al menos las de tamaño postal (12.5 x 8.5 cm), (5.0 x 3.35 pulgadas). Deberán evitarse los contrastes excesivos.
- ☐ Las fotografías en las que aparecen pacientes identificables deberán acompañarse de permiso escrito para publicación otorgado por el paciente. De no ser posible contar con este permiso, una parte del rostro de los pacientes deberá ser tapado sobre la fotografía.
- ☐ Cada una estará numerada de acuerdo con el número que se le asignó en el texto del artículo.

Pies de figura

- ☐ No tiene.
- ☐ Sí tiene.
Número (con letra): _____
- ☐ Están señalados con los números arábigos que, conforme a la secuencia global, les corresponde.

Aspectos éticos

- ☐ Los procedimientos en humanos deben ajustarse a los principios establecidos en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (AMM) y con lo establecido en La ley General de Salud (Título Quinto) de México, así como con las normas del Comité Científico y de Ética de la institución donde se efectuó.
- ☐ Los experimentos en animales se ajustan a las normas del *National Research Council* y a las de la institución donde se realizó.
- ☐ Cualquier otra situación que se considere de interés debe notificarse por escrito a los editores.

Transferencia de Derechos de Autor

Título del artículo:

Autor (es):

Los autores certifican que el artículo arriba mencionado es trabajo original y que no ha sido previamente publicado. También manifiestan que, en caso de ser aceptado para publicación en la Revista **El Residente**, los derechos de autor serán transferidos al **Instituto Científico Pfizer**.

Conflicto de Intereses:

Participación de cada Autor:

Nombre y firma de todos los autores:

Lugar y fecha:

El Residente, Publicación del Instituto Científico Pfizer

Año 13, No. 3, Septiembre-Diciembre 2018.

Se terminó de imprimir el 31 de octubre de 2018
en los talleres de GRAPHIMEDIC, S.A. de C.V.

Tel.: 8589-8527 al 32.

La edición consta de 500 ejemplares.



Trabajando juntos por un mundo más saludable

PP-CME-MEX-0037