

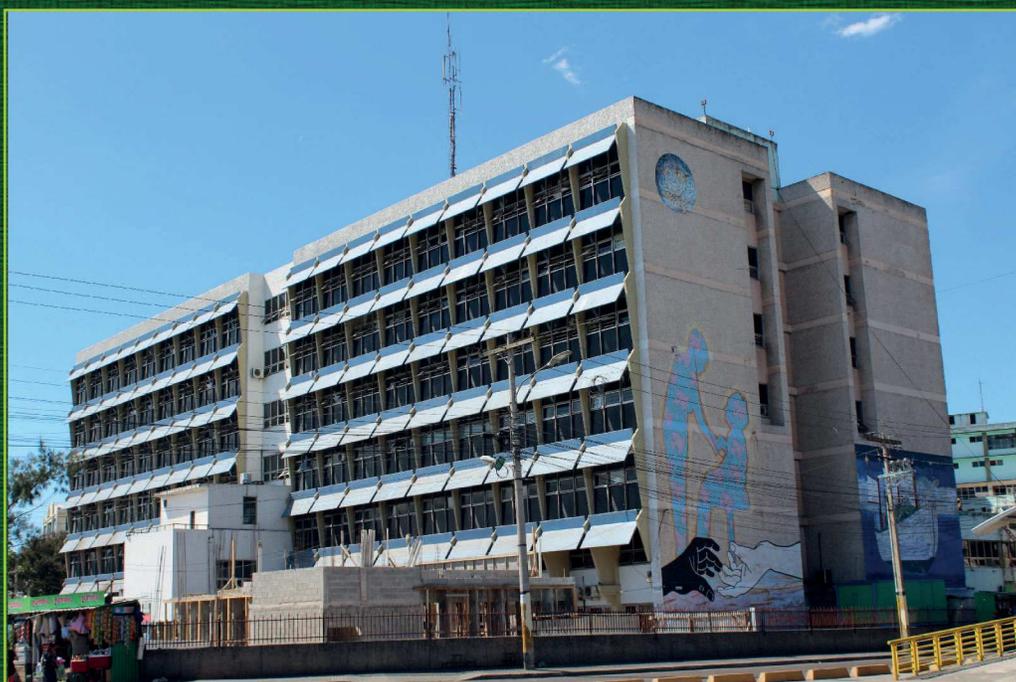


Órgano oficial de difusión
y comunicación científica
del Colegio Médico de Honduras

Revista MEDICA Hondureña

ISSN 0375-1112
ISSN 1995-7068

Vol. 86 - No. 1-2, pp. 1-90
Enero - Junio 2018



VIGILANCIA DE LA SALUD

PIOMIOSITIS TROPICAL POR ESCHERICHIA COLI

LARVA DE *Aedes Aegypti*

FACTORES ASOCIADOS CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL

ADHERENCIA AL TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO

SISTEMA DE SALUD DE HONDURAS REVISIÓN ESPECIAL

PRIAPISMO NEONATAL

SÍNDROME MÜLLERIANO

MICROLITIASIS ALVEOLAR PULMONAR

METÁSTASIS VERTEBRAL

SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRE

SÍNDROME DE DRESS

EMBOLISMO SÉPTICO

XERODERMIA PIGMENTOSA

MIOMA UTERINO PROLAPSADO

INSUFICIENCIA CARDÍACA

PAROTIDITIS REEMERGENTE

LA ÉTICA EN LOS COMITÉS DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

COMITÉS DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

ADN, DISCO DURO DE LA VIDA

INSTRUCCIONES PARA AUTORES

Versiones electrónicas en: <http://www.colegiomedico.hn/RMH/html/revista.html> y <http://www.bvs.hn>
Indizada en: LILACS-BIREME, LATINDEX, Biological Abstracts, SciMed, Index Medicus Latinoamericano

**Fotografía en portada: Oficinas Colegio Médico de Honduras
Tegucigalpa, M.D.C.**

Autor: Dr. Heriberto Rodríguez

Correo electrónico: mmfhr@gmail.com



Revista **MEDICA** Hondureña

ISSN 0375-1112 / ISSN 1995-7068

**Órgano oficial de difusión y comunicación científica del Colegio Médico de Honduras
Fundada en 1930**

**Vol. 86, No. 1-2, pp. 1-90
Enero - Junio 2018**

Colegio Médico de Honduras
Boulevard Fuerzas Armadas frente a Mall Las Cascadas, Tegucigalpa MDC, Honduras
Teléfono. (504) 2269-1834 al 39
www.colegiomedico.hn
revmh@colegiomedico.hn

La Revista Médica Hondureña es el órgano oficial de difusión y comunicación científica del Colegio Médico de Honduras. Fomenta y apoya la investigación científica y la educación médica continua, especialmente del gremio médico nacional. Su publicación es trimestral, se apega a los requisitos mínimos internacionales de publicaciones científicas biomédicas y se somete al arbitraje por pares. La Revista está indizada en LILACS-BIREME, LATINDEX, Biological Abstracts, Index Medicus Latinoamericano y otras bases de datos bibliográficas biomédicas, con el título en español abreviado Rev Med Hondur. Está disponible en versión electrónica en la página del Colegio Médico de Honduras (www.colegiomedico.hn) y en la Biblioteca Virtual en Salud (www.bvs.hn), cuyo acceso es gratuito y se puede consultar todo el contenido en texto completo desde el año 1930. Los manuscritos aceptados para publicación no deberán haber sido publicados previamente, parcial o totalmente, y para su reproducción es necesario contar con la autorización del Consejo Editorial.

CONSEJO EDITORIAL 2016-2018

CUERPO EDITORIAL

DIRECTOR

Heriberto Rodríguez Gudiel

EDITOR ADMINISTRATIVO

Fanny Jamileth Navas

SECRETARIA

Maura Carolina Bustillo

COMITÉ EDITORIAL

Ana Ligia Chinchilla
Rosa María Duarte
Xenia J. Velásquez
Jackeline Alger

EDITORES ASOCIADOS

Martha Cecilia García
José R. Lizardo
Edna Maradiaga
Nicolás Sabillón
Iván Espinoza Salvado

COMITÉ ASESOR INTERNACIONAL

Hebert Stegemann
Hospital Vargas de Caracas, Venezuela

Revista Médica Hondureña (ISSN 0375-1112 versión impresa) (ISSN 1995-7068 versión electrónica) es una publicación trimestral. Impresión por Litografía López S. de R.L., Tegucigalpa MDC, Honduras.

© 2009. Todos los derechos reservados. A excepción de propósitos de investigación o estudio privado, crítica o revisión, los contenidos no pueden ser reproducidos por ningún medio impreso ni electrónico sin permiso de la Revista Médica Hondureña.

La Dirección de la Revista Médica Hondureña hace los máximos esfuerzos para garantizar la seriedad científica del contenido, la Revista, el Colegio Médico de Honduras y la Casa Editorial no se responsabilizan por errores o consecuencias relacionadas con el uso de la información contenida en esta revista. Las opiniones expresadas en los artículos publicados son responsabilidad de los autores y no necesariamente reflejan los criterios de la Revista o del Colegio Médico de Honduras. Ninguna publicidad comercial publicada conlleva una recomendación o aprobación por parte de la Revista o del Colegio Médico de Honduras.

CONTENIDO DEL VOLUMEN 86, NÚMERO 1 Y 2 DE LA REVISTA MÉDICA HONDUREÑA

EDITORIAL

VIGILANCIA DE LA SALUD: COOPERACIÓN INTERINSTITUCIONAL.....	5
<i>Health surveillance: Interinstitutional cooperation</i>	
Maura Carolina Bustillo Urbina.	

ARTÍCULOS ORIGINALES

SUSCEPTIBILIDAD DE LA LARVA DE <i>Aedes aegypti</i> A <i>Bacillus thuringiensis</i> VAR <i>israelensis</i> EN TEGUCIGALPA, HONDURAS.....	7
<i>Susceptibility of the larva of Aedes aegypti to bacillus thuringiensis var israelensis in Tegucigalpa, Honduras</i>	
Jovita Francia Ponce Guevara, Brian M. Erazo, Néstor J. Yanes, Allison. Y Maradiaga, Ammi Bustillo Ponce, Ana Cruz, Diego Varela, Dyan C. Durón, Kary Antúnez Williams, Pedro Maradiaga, Silvia Matute, Stephany Sandoval	

FACTORES ASOCIADOS CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL NO CONTROLADA EN PACIENTES TRATADOS EN EL HOSPITAL ESCUELA UNIVERSITARIO (HEU).....	11
<i>Factors associated with uncontrolled high blood pressure in patients treated at HEU</i>	
Alicia Castro Valderramos Manuel Sierra, José Casco	

ADHERENCIA AL PLAN INTEGRAL DE TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO EN PACIENTES DE OJOJONA, FRANCISCO MORAZÁN	18
<i>Adherence to comprehensive hypertension treatment plan in patients from Ojojona, Francisco Morazán</i>	
José Alejandro Martínez, Cindy Alejandra Cáliz, Hugo Ramírez, Eduardo Padgett, Luis Carlo Martínez, Milicent Valladares, Gabriel Atuán, Lety Angélica Espinoza, Rubén Bustillo, Sandy Alvarado, María Eugenia Sáenz, Edna Maradiaga, María Isabel Benítez	

CARACTERIZACIÓN DEL SISTEMA DE SALUD DE HONDURAS.....	22
<i>Characterization of the Health System of Honduras</i>	
Lorenzo Pavón Rodríguez.	

CASOS CLÍNICOS

PRIAPISMO NEONATAL. REPORTE DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA.....	27
<i>Neonatal priapism. Case report and literature review.</i>	
Edwin Edgardo Rodríguez, Belkis Lizzet López, Fernando Ayala Morales, Heriberto Rodríguez Gudiel.	

SÍNDROME DE PERSISTENCIA DE LOS CONDUCTOS MÜLLERIANOS: UNA RARA ENTIDAD QUE DEBE SER CONOCIDA.....	30
<i>Persistent Mullerian duct Syndrome: A rare anomaly that must be known.</i>	
José Edmundo Lizardo Wildt, Iliana Durón Tábora, Lesby Espinoza, José Ranulfo Lizardo Barahona.	

MICROLITIASIS ALVEOLAR PULMONAR, REPORTE CASO	34
<i>Pulmonary Alveolar microlithiasis, Case Report.</i>	
Suyapa Sosa, Gerardo Mejía, Luisa Rodríguez, Javier Sánchez, Harold Arguello, Beatriz Rivas.	

PARAPARESIA SECUNDARIA A METÁSTASIS VERTEBRAL COMO MANIFESTACIÓN INICIAL DE UN CARCINOMA DE PULMÓN: REPORTE DE CASO Y REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	37
<i>Secondary Paraparesia to Vertebral Metastasis as an Initial Manifestation of a Lung Carcinoma: Case Report and Bibliographical Review.</i>	
Mónica M. Macías, Andrea M. Agurcia, Jovanna R. Andrade-Romero.	

SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRE. REPORTE DE UN CASO.....	40
<i>Guillain Barre Syndrome. Case Report</i>	
Claudia Elizabeth Mendoza, Gerardo Paz Paredes	

PIOMIOSITIS TROPICAL POR <i>ESCHERICHIA COLI</i> EN PACIENTE CON DIABETES MELLITUS: CASO ATÍPICO, ASPECTOS CLÍNICOS Y RADIOLÓGICOS.	44
<i>Tropical piomiositis by escherichia coli in patient with diabetes mellitus: atipic case, clinical and radiological aspects.</i> Erick Rodolfo Martínez Zepeda, Ilse Raquel Raudales Díaz, Didier Robles López, Hugo A. Rodríguez, Jorge Almendarez.	
SÍNDROME DE DRESS ASOCIADO A FENOBARBITAL EN PACIENTE PEDIÁTRICO. REPORTE DE CASO.....	49
<i>Dress Syndrome in a pediatric patient associated to Phenobarbital. Case Report.</i> Ian Guillen Álvarez, Dinora Alemán Portillo.	
EMBOLISMO SÉPTICO: PRESENTACIÓN DE DOS CASOS	52
<i>Septic embolism: presentation of two cases</i> Suyapa Sosa Ferrari, Javier Sánchez, Gerardo Mejía, Luisa Rodríguez	
IMAGEN EN LA PRÁCTICA CLÍNICA	
XERODERMIA PIGMENTOSA.....	55
<i>Xeroderma pigmentosum</i> Dr. Cándido Ulises Mejía. Juan Fernando Paz	
MIOMA UTERINO PROLAPSADO.....	56
<i>Prolapsed uterine myoma</i> Heriberto Rodríguez Gudiel. Rigoberto José de Jesús Morales Vásquez, Vitto Paolo Fanconi Castro.	
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	
ACTUALIZACIÓN EN INSUFICIENCIA CARDÍACA: NUEVAS GUÍAS TERAPÉUTICAS	58
<i>Update in Hearth Failure: New Treatment Guidelines</i> Sandra Marcela Silva Andino, Nery Erasmo Linarez Ochoa	
PAROTIDITIS REEMERGENTE: UN NUEVO BROTE EPIDÉMICO	64
<i>Reemergent parotitis: A new epidemic outbreak</i> Allan Iván Izaguirre González, Joseth Zerón Moreno	
ARTÍCULO DE ÉTICA	
LA ÉTICA EN LOS COMITÉS DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN: CONFLICTO DE INTERESES	71
<i>Ethics in the ethics committees in research: conflict of interest</i> Astarté Alegría.	
COMITÉS DE ETICA EN INVESTIGACIÓN: ANOTACIONES SOBRE SU COMPETENCIA E INDEPENDENCIA .	73
<i>Ethics committees in research: annotations on their competence and independence</i> Jackeline Alger	
ARTÍCULO ESPECIAL	
ADN, DISCO DURO DE LA VIDA	75
<i>DNA, life's hard drive</i> Edwin Francisco Herrera Paz	
ANUNCIOS	
INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES ACTUALIZADAS, 2018	86

VIGILANCIA DE LA SALUD: COOPERACIÓN INTERINSTITUCIONAL

Health surveillance: Interinstitutional cooperation

Maura Carolina Bustillo Urbina¹

¹Ginecóloga Obstetra, Jefe del Departamento de Ginecología y Obstetricia,
Hospital Escuela Universitario. Tegucigalpa, Honduras.

En una era de riesgos sanitarios de enfermedades transmisibles emergentes y reemergentes, no debe subestimarse la importancia de la prevención de infecciones ni de las medidas de control en entornos sanitarios. La transmisión de enfermedad transmisible/patógeno es un tema en constante evolución. En los últimos años se está observando una reemergencia de enfermedades como es el caso de la tosferina aun en países con amplias coberturas vacunales, el brote de parotiditis observado es otro ejemplo y estos cambios epidemiológicos justifican la adopción de nuevas estrategias vacunales para reducir la incidencia de enfermedad en toda la población.¹

Existe una relación indisoluble entre la investigación epidemiológica y la práctica de programas de vigilancia y control de enfermedades, entendiéndose esta última como una serie de esfuerzos e intervenciones dirigidas a la población o a subgrupos de alto riesgo dentro de esta, encaminados a prevenir, diagnosticar tempranamente o tratar un problema, así como limitar los daños generados.²

La vigilancia implica notificación obligatoria de algunas enfermedades transmisibles prioritarias, ayuda a identificar problemas en su dimensión individual (detección precoz, gestión del caso) y la colectiva (diagnóstico de salud y detección de nuevos riesgos), planificar la acción preventiva estableciendo prioridades y acciones a realizar.³

Un capítulo importante es el relacionado a la emergencia de resistencia a antimicrobianos lo cual constituye un problema real en la atención de salud; por esta razón, la organización mundial de la salud (OMS) ha enfatizado la necesidad de implementar entre otros; programas de intervención y vigilancia que puedan traducirse en la reducción de la mortalidad asociada a infecciones, la morbilidad y el costo socioeconómico que implica esta problemática.⁴

Dado la importancia que representan los problemas médicos antes mencionados, la vigilancia de salud puede desestimar en muchas ocasiones la entrega de información esencial para la toma de decisiones en otros problemas prevalentes como el caso de las enfermedades crónicas no transmisibles (ENT) en la mayoría de los países, la principal preocupación ha sido reducir las tasas de fecundidad y de mortalidad infantil y crear oportu-

tidades de educación y empleo para una cantidad creciente de jóvenes. Sin embargo, como consecuencia del éxito logrado en estos campos, la Región se enfrenta ahora con nuevos desafíos derivados de los rápidos cambios en la estructura de la población según la edad.

En casi todos los países de América Latina y el Caribe, las transformaciones sociales, económicas, demográficas y epidemiológicas de las últimas décadas han contribuido a la aparición de nuevas prioridades de salud. Entre estas últimas destacan, por su importante aumento, las ENT, que incluyen problemas cardiovasculares, cánceres, diabetes y padecimientos renales relacionados con la hipertensión, entre otros.

Ha surgido el concepto de la génesis multifactorial de las enfermedades. En el momento actual se considera seguro que, aunque existen lagunas para apoyar esta tesis, en la red de causas de las enfermedades crónicas no transmisibles junto a los factores genéticos y ambientales, desempeñan también un papel importante las condiciones psicológicas y sociales

Se ha precisado la necesidad de lograr los cambios de actitudes de los individuos, familias y la comunidad en la modificación de factores de riesgo, con prioridad en grupos más vulnerables, por lo que se debe aprovechar mejor los espacios de concertación existentes, con énfasis a nivel local, en los que nuestras instituciones de salud deben fortalecer su liderazgo aportando las evidencias científicas conocidas y haciendo reconocer a otros sectores; como sus políticas y su gestión inciden favorablemente o no en la salud de la población, logrando su compromiso y su aporte en este sentido. Aunque ha habido una mejoría en el proceso de la calidad de la atención médica, este debe concretarse en cada institución de acuerdo con sus particularidades, para obtener los resultados deseados.⁵

Se trata de una materia de interés en salud pública, donde son determinantes: tanto la prevención como la instauración de estrategias efectivas para el control y reducción de probables riesgos a la salud general. Sin embargo, cada institución y servidor en el sector salud, debe desde su propia trinchera realizar gestión efectiva y acciones necesarias para crear conciencia en toda la población en el hecho que el cuidado de salud es asunto de todos.

Dirección para correspondencia: Maura Carolina Bustillo Urbina
Correo electrónico: mcbu1502@yahoo.com

REFERENCIAS

1. Magda Campins, David Moreno Pérez, Ángel Gil de Miguel, Fernando Gonzales Romo, Fernando A. Moraga Llops, Javier Aristegui Fernández et al. *Tosferina en España, situación epidemiológica y estrategias de prevención y control. Enfermedades infecciosas y microbiología clínica. Vol 31 issue 4, Abril 2013. 240-253.*
2. Daniel López Acuña, Arturo Romero. *Perspectivas de la investigación epidemiológica. Salud pública de México. Vol 26 No 3 Mayo-Junio 1984.*
3. Carmen García Pérez, Pedro Alfonso Aguilar. *Vigilancia epidemiológica en salud. Revista archivo médico de Camaguey vol 17 No 6 nov-dic 2013.*
4. Francisco Silva O, Marcela Cifuentes D, M Eugenia Pinto C. *Resultados de vigilancia de susceptibilidad antimicrobiana en Chile. Rev Chil infect 2011;28(1):19-27.*
5. Orlando Landrove Rodríguez, Ana Ibis Gámez Bernal. *Transición epidemiológica y las enfermedades crónicas no transmisibles en las Américas y Cuba. Reporte técnico de vigilancia ISSN 1028-4338 vol 10 No 6 Nov-Dic 2005.*

SUSCEPTIBILIDAD DE LA LARVA DE *Aedes aegypti* A *Bacillus thuringiensis* var *israelensis* EN TEGUCIGALPA, HONDURAS

Susceptibility of the larva of Aedes aegypti to bacillus thuringiensis var israelensis in Tegucigalpa, Honduras

Jovita Francia Ponce Guevara¹, Brian M. Erazo², Néstor J. Yanes³, Allison Y. Maradiaga³, Ammi Bustillo Ponce³, Ana Cruz³, Diego Varela³, Dyan C. Durón³, Kary Antúnez Williams³, Pedro Maradiaga³, Silvia Matute³, Stephany Sandoval³

¹MD, MSc, Departamento de Salud Pública, Facultad de Ciencias Médicas, UNAH.

²Estudiante de séptimo año de la carrera de medicina UNAH.

³Médico en Servicio Social UNAH

RESUMEN. Introducción: El dengue es la enfermedad viral transmitida por mosquitos con la propagación más rápida en el mundo. En Honduras constituye un importante problema de salud pública debido a su alta incidencia. *Bacillus thuringiensis* var *israelensis* (Bti) es un agente de control biológico aplicado en el control de vectores, se ha utilizado recientemente como parte de la estrategia contra el *Aedes aegypti* en Honduras. El presente estudio tiene como objetivo evaluar la susceptibilidad de la larva de *Ae. aegypti* a Bti en Tegucigalpa, Honduras para el año 2014. **Métodos:** Una muestra de 960 larvas de *Ae. aegypti* se recogieron de recipientes de almacenamiento en viviendas de las colonias La Cañada y Nueva Suyapa, ubicados en Tegucigalpa, Honduras. Los bioensayos se realizaron de acuerdo con las directrices emitidas por la Organización Mundial de la Salud y la Red Latinoamericana de Control de Vectores. Se llevaron a cabo 12 bioensayos por cada concentración estudiada. Se utilizaron cuatro concentraciones de Bti: 0,5 mg/L, 1 mg/L, 2,5 mg/L y 5 mg/L. La mortalidad se registró a las 24 h. **Resultados:** Se encontraron valores de mortalidad larvaria de 98.734 % para la dosis de 0.5 mg/L; 99.375 % para 1 mg/L; 100 % para 2,5 mg/L y 100 % para 5 mg/l. **Conclusiones:** Bti ha probado ser efectivo contra las larvas de *Ae. aegypti*, se recomienda su evaluación sistemática y de manera periódica para mejorar su aplicación y posible desarrollo de resistencia.

Palabras claves: *Bacillus thuringiensis*, *Aedes*, Dengue, Control de Vectores.

INTRODUCCIÓN

El mosquito *Aedes aegypti* es el principal vector responsable de la transmisión del dengue y la fiebre chikungunya, enfermedades virales que se extienden a gran velocidad.^{1,2} La alta eficacia de *Aedes aegypti* como vector es atribuible en gran medida a sus marcados hábitos por las zonas urbanas y la gran abundancia de sitios de cría artificiales que ofrecen los ambientes humanos a estos mosquitos.^{3,4} Acompañando a estas variables, el clima tropical y las características socioeconómicas precarias de Honduras crean un ambiente propicio para la reproducción de este vector.^{5,6} Desde la entrada del virus del dengue al país hace más de 35 años, este mantiene un patrón epidemiológico de una circulación endémica combinada con brotes epidémicos que han ido en ascenso durante los últimos 15 años.⁷ Aunado a este patrón de incidencia del dengue en constante aumento, se confirmó la entrada a Honduras del vi-

rus chikungunya en la segunda mitad del año 2014 y del virus zika en el año 2015, ambos patógenos son transmitidos por el mismo vector. Esto plantea nuevos desafíos para el sistema de salud según se invaden más zonas e infectan poblaciones nuevas para estas enfermedades, lo cual tiene como consecuencia grandes brotes.⁸ Para el 2015, la Secretaría de Salud de Honduras reportó más de 43 mil casos de dengue y más de 80 mil de chikungunya.

El control de *Ae. aegypti* continúa siendo la única medida disponible hasta el momento para poder disminuir la transmisión de estas enfermedades.⁹ La reducción de los criaderos y los programas de saneamiento ambiental son importantes componentes dentro de las estrategias trazadas, sin embargo, no han sido suficientes para el control de las poblaciones de este vector; por tal motivo durante los últimos 40 años, el control de los mosquitos se ha logrado acompañando estos esfuerzos con métodos químicos y más recientemente biológicos.^{10,11} Dentro de los métodos se destaca el larvicida *Bacillus thuringiensis* var *israelensis* (Bti), una bacteria de ocurrencia natural formadora de esporas, que es el agente de control biológico más universalmente aplicado para el control de mosquitos.¹² El biolarvicida VectoBac WG® es un gránulo dispersable en agua sobre la base esporas de esta bacteria (Cepa AM65-52), que ha mostra-

Recibido 10/2017; Aceptado para publicación 11/2017.

Dirección para correspondencia: Correspondencia al: Dr. Brian Erazo Muñoz
Correo electrónico: brianerazo7@gmail.com; brian.erazo@unah.hn

Conflictos de interés. Los autores declaramos no poseer conflictos de interés en relación a este artículo.

do alta eficacia contra *Ae. aegypti*.¹³ El Bti fue introducido para su uso en Honduras desde el año 2012, a causa de los hallazgos divulgados por la Unidad de Entomología del Ministerio de Salud de alta resistencia al larvicida organofosforado temephos por parte de *Ae. aegypti* colectados en las regiones metropolitanas, fenómeno que ha sido observado a nivel de toda la región, causado por las constantes presiones a las cuales han sido sometidas las cepas de los mosquitos.¹⁴

Debido a esto, es necesario evaluar los productos químicos o biológicos a emplear de manera periódica y sistematizada para mejorar la toma de decisiones y los resultados de las estrategias para el control vectorial.¹⁵ Para poder contribuir a esta estrategia, el presente estudio tiene como objetivo determinar la susceptibilidad de la larva de *Ae. Aegypti* al Bti en Tegucigalpa, Honduras para abril del año 2014.

MATERIALES Y MÉTODOS

Área de estudio: La cepa de *Ae. aegypti* fue obtenida en las colonias Nueva Suyapa y La Cañada del Municipio del Distrito Central, departamento de Francisco Morazán, Honduras durante el mes de abril del 2014. Dichos sitios fueron seleccionados debido a los altos índices de infestación larvaria y de incidencia por dengue que han sido reportados históricamente según los datos recabados por la unidad epidemiológica de la región metropolitana.

Recolección: Las muestras de las larvas fueron obtenidas de recipientes de almacenamiento (pilas, baldes, barriles y tanques) con aguas tranquilas, ubicados bajo sombra y sin presencia de larvicidas en las viviendas de los barrios mencionados. Estas fueron transferidas a contenedores de 2 litros utilizando agua del mismo criadero para su transporte.

Bioensayos: Los bioensayos fueron llevados a cabo en el Laboratorio de Bioquímica de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional Autónoma de Honduras (UNAH) siguiendo los protocolos descritos por la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹⁶ y la Red Latinoamericana de Control de Vectores.¹⁷ Se preseleccionaron larvas de *Ae. aegypti* de tercer y cuarto estadio, estas fueron transferidas a contenedores de polipropileno de 25 x 25 cm x 7 cm de hondo. Se utilizó agua comercial purificada libre de cloro en estos recipientes. Se mantuvieron las larvas durante dos horas de esta manera para su climatización antes del tratamiento. Luego de la etapa de climatización se establecieron grupos de 20 larvas de estadios III y IV en vasos pequeños (3 oz) que contenían 25 ml de agua. No se ofreció alimentación adicional a las larvas durante este periodo.

Los bioensayos fueron realizados utilizando *Bacillus thuringiensis var israelensis* (Bti) – cepa AM 65-52, gránulos de dispersión en agua (VectoBac WG®) de 3.000 ITU/mg, utilizando cuatro concentraciones: [0.0005 g/L], [0.001 g/L], [0.0025 g/L] y [0.005 g/L]. Estas fueron seleccionadas por ser el rango de dosificación indicado por la OMS¹⁸ y utilizado por el personal técnico de la Secretaría de Salud de Honduras. Todos los biolarvicidas fueron proporcionados por el Programa de Control del Dengue de la Secretaría de Salud y estaban dentro de su periodo de validez.

Se prepararon las concentraciones pipeteando 1 ml de solución estándar de Bti, justo sobre la superficie del agua en vasos descartables de 12 onzas preparados previamente con 224 ml de agua de clorada, esta se agitó vigorosamente por 30 segundos con una varilla de vidrio. Los controles fueron preparados por la adición de 1 ml de agua de clorada a cada vaso. Luego de 30 minutos de haber preparado la concentración, se añadieron las larvas de mosquitos contenidas en los vasos pequeños (3 oz). Se monitoreó periódicamente la temperatura y el pH en cada uno de los recipientes y bioensayos mediante un termómetro de inmersión (-10 a 100 C°) y tiras de pH. Se realizaron 8 réplicas y 4 controles por cada una de las 4 concentraciones estudiadas (48 bioensayos en total). Las larvas fueron manipuladas con pipetas descartables.

Las distintas concentraciones de Bti (0,5mg/L, 1 mg/L, 2.5mg/L y 5 mg/L) fueron pesadas en una balanza analítica con una especificidad de 0,00001 g, en el laboratorio de pesaje de la Facultad de Química y Farmacia de la UNAH. Las concentraciones fueron debidamente adaptadas a una concentración de 50 ml de solución acuosa.

Las lecturas de mortalidad se realizaron a las 24 horas. La recolección de datos en cada bioensayo fue realizada a ciegas. Las larvas se consideraron muertas cuando no reaccionaron al momento de ser tocadas con un puntero romo en la región cervical. Durante la realización del bioensayo se hizo el registro del número de larvas que empuparon.

Análisis Estadístico: Para el almacenamiento y análisis de los datos se utilizó el programa Microsoft Excel © 2013. Durante el bioensayo en el cual ninguna larva empupó se usó la ecuación de cálculo de porcentaje de mortalidad larvaria, calculando el número de larvas muertas sobre el número de larvas expuestas, durante los bioensayos en los cuales las larvas empuparon, se calculó la mortalidad en los bioensayos mediante una ecuación de mortalidad corregida. Para la corrección del porcentaje de mortalidad debido a muerte en los controles se utilizó la fórmula Abbott.¹⁹

Consideraciones Éticas: Se brindó toda la información necesaria a la población sobre el estudio, educación acerca del vector y se autorizó mediante un consentimiento informado en cada una de las propiedades donde se realizó colecta de larvas. Así también se eliminó todo el material biológico larvario de manera que no resultara un riesgo para el ecosistema.

RESULTADOS

Las condiciones ambientales fueron adecuadas para el desarrollo del estudio, la temperatura ambiente se situó entre 24-28 C° con un promedio de 25.9 C°, SD ± 1.4. Para los bioensayos la temperatura del agua registrada fue entre 26-27 C° y de 26.1 C° promedio. El registro de pH fue de 7 en todos los recipientes y bioensayos. La mortalidad en los controles fue nula (n=0/320), por lo que no se utilizó la fórmula Abbott para ajustar la mortalidad. No se descartó ningún bioensayo por registro de número elevado de pupas (>10%) y/o contaminación.

Se encontró susceptibilidad de la larva de *Ae. Aegypti* en todas las concentraciones utilizadas de *Bti*. Con un porcentaje

de mortalidad de 98.734 % (n=156/158) para la concentración de 0.5 mg/L; 99.375 % (n=159/160) de mortalidad para la concentración de 1 mg/L; 100 % (n=158/158) de mortalidad para la concentración de 2.5 mg/L y 100 % (n=159/159) de mortalidad para la concentración 5 mg/L.

DISCUSIÓN

Según la interpretación de los parámetros de susceptibilidad indicados por la OMS¹⁶ que dictan que el diagnóstico positivo de susceptibilidad se confirma al tener un porcentaje de mortalidad larvaria entre 98 a 100%, se encontró susceptibilidad a todas las concentraciones (0.5 – 5 mg/L) de *Bacillus thuringiensis var israelensis* VectoBac WG® contra las larvas de *Ae. aegypti* de estadio III y IV en Tegucigalpa, Honduras para Abril del año 2014. Esto coincide con la historia de uso de dicho larvicida en nuestro medio, las larvas han sido expuestas a la presión de este producto de manera reciente, por lo que aún no hay indicios de desarrollo de resistencia.²⁰ Por otro lado, para la concentración de 0.5 mg/L el valor de mortalidad producido fue de un patrón acorde con los resultados actuales de la OMS que manifiesta que la CL90 se da a una concentración de 0.49 mg/dl.²¹

No hay investigaciones anteriores publicadas sobre la susceptibilidad o resistencia de la presentación de *Bacillus thuringiensis var israelensis* utilizada en este estudio en Honduras. En La Habana, Cuba se han obtenido resultados de alta susceptibilidad de *Ae. Aegypti* a Bti aún luego de 5 años después de su aplicación intensiva.^{15,22} Resultados similares se han obtenido en Brasil, donde poblaciones expuestas a este agente por más de 10 años aún muestran susceptibilidad.²⁴ En otras especies de vectores como *Aedes albopictus* también se ha evidenciado alta susceptibilidad a Bti.²⁵ Aunque se han reportado altos niveles de resistencia a Bti para otras especies de culicidos como *Culex*.²⁶

Bti se presenta como una alternativa atractiva para el control de *Ae. aegypti* por sus claras ventajas sobre insecticidas químicos, a saber: alta especificidad, inocuidad sobre el medio ambiente y lento desarrollo de resistencia.²⁷

Los resultados presentados sugieren que la aplicación de *Bti* constituye una alternativa para como parte del control de *Ae. Aegypti* en Tegucigalpa. Recomendamos realizar estudios periódicos sobre la susceptibilidad de la larva de *Ae. aegypti* a *Bti* para verificar su efectividad a través del tiempo y poder detectar de manera temprana cualquier tipo de disminución en su efecto y con esto poder realizar ajustes y tomar mejores decisiones en la estrategia de control del vector. Así mismo limitar el uso del control químico con temephos que ha demostrado tener desventajas por la resistencia que desarrollan las especies larvarias de *Aedes* a este producto.²⁸ Por último, recomendamos que los insecticidas no tienen que ser la pieza fundamental en la estrategia de prevención primaria de las enfermedades vectoriales, sino parte de una estrategia integral que incluye la educación de la población, la limpieza del ambiente comunitario, una normativa, políticas públicas claras y el mejoramiento de los determinantes sociales de la salud principalmente el acceso al agua.

Agradecimientos. A la Unidad de Entomología de la Secretaría de Salud por su asesoría en aspectos técnicos, a los técnicos de la Región Metropolitana de la Secretaría de Salud por su apoyo durante el proceso de recolección y ejecución del diseño del estudio. A la Facultad de Química y Farmacia de la UNAH por el préstamo de insumos y al Departamento de Ciencias Fisiológicas de la Facultad de Ciencias Médicas de la UNAH por facilitar las instalaciones de sus laboratorios.

Conflictos de Interés. Los autores de este trabajo declaramos que no tenemos ningún conflicto de interés en relación a este trabajo de investigación. Declaramos que hemos tenido pleno acceso a todos los datos en este estudio y asumimos toda la responsabilidad por la integridad de los datos y la exactitud de los análisis de los mismos.

REFERENCIAS

- Kraemer MU, Sinka ME, Duda KA, Mylne A, Shearer FM, Brady OJ, et al. The global compendium of *Aedes aegypti* and *Ae. albopictus* occurrence. *Sci Data*. 2015;2:150035.
- Vega-Rua A, Zouache K, Girod R, Failloux AB, Lourenco-de-Oliveira R. High level of vector competence of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* from ten American countries as a crucial factor in the spread of Chikungunya virus. *J Virol*. 2014 Jun; 88(11): 6294-6306
- Day JF, Edman JD, Scott TW. Reproductive fitness and survivorship of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) maintained on blood, with field observations from Thailand. *J Med Entomol*. 1994 Jul; 31(4):611-7
- Gubler DJ. Dengue, urbanization and globalization: the unholy trinity of the 21(st) century. *Trop Med Health*. 2011;39(4 Suppl):3-11.
- Fuentes-Vallejo M, Higuera-Mendieta DR, García-Betancourt T, Alcalá-Espinosa LA, García-Sánchez D, Munévar-Cagigas DA, et al. Territorial analysis of *Aedes aegypti* distribution in two Colombian cities: a choromatic and ecosystem approach. *Cad Saúde Pública*. 2015; 31(3): 517-530.
- Chang AY, Fuller DO, Carrasquillo O, Beier JC. Social Justice, Climate Change, and Dengue. *Health and Human Rights Journal* 2014;16(1):93-104.
- Avila Montes GA, Araujo R, Orellana Herrera G. Situación Epidemiológica del Dengue en Honduras Período 1991-2010. *Rev Méd Hondur*. 2010;78(3):156-162.
- Staples JE, Fischer M. Chikungunya virus in the Americas--what a vector-borne pathogen can do. *N Engl J Med*. 2014 Sep; 371(10):887-9
- Rodríguez MM, Bisset JA., Pérez Omayda, Montada D, Moya M, Yanelys R, et al. Estado de la resistencia a insecticidas y sus mecanismos en *Aedes aegypti* en el municipio Boyeros. *Rev Cubana Med Trop* 2009 ; 61(2).
- Montada-Dorta D, Castex-Rodríguez M, Suárez-Delgado Silvia, Figueredo Sánchez D, Leyva Silva M. Estado de la resistencia a insecticidas en adultos del mosquito *Aedes aegypti* del municipio Playa, Ciudad de La Habana, Cuba. *Rev Cubana Med Trop*. 2005; 57(2):125-132.
- World Health Organization. Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee: Dengue Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control: New Edition 2009. Geneva: WHO; 2009.
- Becker N. Microbial control of mosquitoes vectors. 1st Asian Congress of Parasitology and Tropical Medicine & 40 th Annual Scientific Seminar of MSPM. Symposium 10: Bti/Bsp, March 2004; p. 80.
- Corbillón CO, González A, Menéndez Z, Companioni A, Bruzón RY, Díaz M, et al. Influencia de factores bióticos sobre la eficacia de *Bacillus thuringiensis var. israelensis* contra *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). *Rev Cubana Med Trop*. 2012; 64(): 235-243.
- Rodríguez MM, Bisset JA, Fernandez D. Levels of insecticide resistance

- and resistance mechanisms in *Aedes aegypti* from some Latin American countries. *J Am Mosq Control Assoc.* 2007;23(4):420-9.
15. Menéndez Z, Rodríguez J, Gato R, Companioni A, Díaz M, Bruzón RY. Susceptibilidad de cepas de *Aedes aegypti* a *Bacillus thuringiensis* var. israelensis en La Habana. *Rev Cubana Med Trop.* 2012; 64(3): 324-329
 16. World Health Organization. Instructions for determining the susceptibility or resistance of mosquito larvae to insecticides. WHO/VBC 1981:806-7. Ginebra: WHO; 1981.
 17. Bisset J, Blanco S, Braga I, Coto H, Masuh H, Moncayo A, et al. Protocolo para determinar la susceptibilidad o resistencia a insecticidas de mosquitos de la especie *Aedes aegypti*. Documento propuesto por la Red Latinoamericana de Control de Vectores. Iguazú: Fundación Mundo Sano; 2005.
 18. World Health Organization. WHOPES-recommended compounds and formulations for control of mosquito larvae. Report of the Whopes Working Group Meeting September 2012. Geneva: WHO; 2012.
 19. Abbott WS. A method of computing the effectiveness of an insecticide. *J Econ Entomol.* 1925;18(1):265-266.
 20. Ferré J, Van Rie J. Biochemistry and genetics of insect resistance to *Bacillus thuringiensis*. *Ann Rev Entomol.* 2002;47:501-33.
 21. World Health Organization. Report Of The Seventh Whopes Working Group Meeting Who/Hq, Review of: Vectobac Wg Permanet Gokilaht-S 5ec World Health Organization Communicable Disease Control, Prevention and Eradication Who Pesticide Evaluation Scheme (Whopes). Geneva: WHO; 2003.
 22. Gato R, Díaz M, Bruzón R, González A, Hernández Y, García I. Estudio de resistencia de *Aedes aegypti* a *Bacillus thuringiensis* var. israelensis. *Rev Cubana Med Trop.* 2008;60(1):74-7.
 23. Araújo AP, Araujo DF, Helvecio E, Arruda de Barros R, Fontes de Oliveira C, Junqueira Ayres C, et al. The susceptibility of *Aedes aegypti* populations displaying temephos resistance to *Bacillus thuringiensis* israelensis: a basis for management. *Parasites and Vectors.* 2013; 6:297.
 24. Ahmad M, Asmalia ML, Wan FZ. Susceptibility of *Aedes albopictus* from dengue outbreak areas to temephos and *Bacillus thuringiensis* subsp. israelensis. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine* 2016; 6(4):295-300.
 25. Paul A, Harrington LC, Zhang L, Scott JG. Insecticides resistance in *Culex pipiens* from New York. *J Am Mosq Control Assoc.* 2005;21(3):305-9.
 26. Ochoa G, Arrivillaga J. *Bacillus thuringiensis*: Avances y perspectivas en el control biológico de *Aedes aegypti*. *Bol Mal Salud Amb.* 2009;49(2):181-191.
 27. Diniz MMCSL, Henriques ADS, Leandro RS, Aguiar DL, Beserra EB. Resistance of *Aedes aegypti* to temephos and adaptive disadvantages. *Rev Saude Publica.* 2014; 48(5): 775-782.

SUMMARY. Introduction: Dengue is the viral disease transmitted by mosquitoes with the fastest spread in the world. In Honduras currently constitutes a major public health problem due to its high incidence. *Bacillus thuringiensis* var *israelensis* (Bti) is a biocontrol agent applied in vector control, it has been recently used as one of the strategies against *Aedes aegypti* in Honduras. The purpose of this study was to determine the susceptibility of *Ae. Aegypti* to *Bti* in Tegucigalpa, Honduras during 2014. **Methods:** A sample of 960 larvae of *Ae. aegypti* collected from containers in houses of La Cañada and Nueva Suyapa neighborhoods, located in Tegucigalpa, Honduras, were used. Bioassays were conducted according to the guidelines issued by the World Health Organization and the Latinoamerican Network for Vector Control. Twelve bioassays were carried out for each concentration used. **Results:** Four concentrations of Bti were analyzed: 0.5 mg/L, 1 mg/L, 2.5 mg/L and 5 mg/L. Larval mortality was recorded at 24 h. Larval mortality was estimated, 98.734 % for the dose of 0.5mg/L; 99.375 % for 1 mg/L; 100 % for 2.5 mg/L and 100 % for 5 mg/l. **Conclusions:** Bti has been proven to be effective against *Ae. aegypti* larvae, evaluation of this product have to be carried out systematically and periodically to ensure better results and prevent resistance development.

Keywords: Dengue, *Bacillus thuringiensis*, *Aedes*, Vector Control.

FACTORES ASOCIADOS CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL NO CONTROLADA EN PACIENTES TRATADOS EN EL HOSPITAL ESCUELA UNIVERSITARIO (HEU)

Factors associated with uncontrolled high blood pressure in patients treated at HEU

Alicia Castro Valderramos,¹ Manuel Sierra,^{2,3} José Casco⁴

¹Médico Especialista en Medicina Interna, Universidad Nacional Autónoma de Honduras.

²Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Tecnológica Centroamericana, UNITEC, Honduras.

³Unidad de Investigación Científica, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional Autónoma de Honduras.

⁴Cardiología clínica e intervencionista, Instituto Nacional Cardiopulmonar.

RESUMEN. Introducción. La hipertensión arterial es la patología más vista en atención primaria, se ha descrito que la presión arterial no está controlada en el 40% de aquellos que reciben tratamiento. **Objetivo.** Determinar las características clínico-epidemiológicas de pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial. **Métodos.** Estudio descriptivo; El criterio para la clasificación de la HTA fue la Guía de la Sociedad Europea de Cardiología 2013. **Resultados.** Se incluyeron 4634 individuos (63% mujeres y 37% hombres) con promedio de 7.5 años de tener diagnóstico. La media de edad fue 56 años. Un 51% y 55% no tenían la presión arterial sistólica y diastólica controlada respectivamente, a pesar de que 73% afirmaron tomar regularmente sus antihipertensivos. Los hombres tuvieron un porcentaje mayor de presión arterial no controlada. La PA no controlada (diastólica o sistólica) aumentó desde valores de 0.4% - 2.7% en el grupo de menor edad hasta cifras de 63.2% - 67.8% en el grupo ≥ 50 años. El análisis multivariado se realizó en dos grupos de participantes: los que no se tomaban los medicamentos antihipertensivos al momento del estudio (1258) y los que afirmaron estar tomando sus medicamentos (3376). El sobrepeso y la obesidad fueron factores contribuyentes de forma significativa a la PA no controlada y fueron comunes en ambos grupos. **Conclusión.** Los niveles de control de la hipertensión son insatisfactorios. La presencia de múltiples factores de riesgo modificables requiere de un abordaje interdisciplinario de este problema prioritario de la salud pública. **Palabras clave:** Hipertensión, presión arterial, presión sanguínea, antihipertensivos.

INTRODUCCIÓN

En el mundo las enfermedades cardiovasculares son responsables de aproximadamente 17 millones de muertes por año; la prevalencia de la HTA se sitúa alrededor del 30-45%,^{1,2} y es uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de enfermedad cardiovascular.^{3,4} La HTA es la condición más común que se observa en la atención primaria, representando la causa de por lo menos el 45% de las muertes por cardiopatías y el 51% de las muertes por evento cerebrovascular (ECV).^{2,5} Las complicaciones de la HTA causan anualmente 9,4 millones de muertes.²

El control de la PA es fundamental para mejorar el pronóstico cardiovascular, pequeños descensos en las cifras de PA se traducen en un menor número de episodios cardiovasculares, hay una relación directa entre las cifras de presión arterial (PA) sistólica y diastólica y el desarrollo tanto de cardiopatía isquémica como de ECV⁴ relación que se hace más intensa conforme aumenta la edad de los sujetos,¹ elevándose hasta el 68% en aquellos con más de 60 años.⁴

Son pocos los estudios realizados en nuestro medio, sobre todo siendo un tema de gran impacto y repercusión en la población, por lo que se deberá generalizar las guías de manejo ya existente y aplicarlas a todos los equipos de salud, así como también modificar estilos de vida. En este estudio nos enfocamos en determinar las características clínico epidemiológicas de nuestros pacientes hipertensos haciendo énfasis en la población hipertensa no controlada y los factores que influyen.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo transversal en el primer semestre del 2015 en el HEU, en el área de emergencia y consulta externa de Medicina Interna (MI). El criterio de inclusión fue paciente de 18 años o más, con diagnóstico de HTA que previamente se ha diagnosticado como se ha establecido en las guías internacionales manejado en el servicio de consulta externa de MI, y que aceptara participar en el estudio.

Una vez obtenido el consentimiento informado, a cada paciente se le aplicó un cuestionario estructurado orientado a identificar factores de riesgo cardiovasculares, se le tomaron medidas antropométricas y la presión arterial.

La presión arterial se clasificó usando como referencia los valores establecidos en la guía de práctica clínica de la ESH/ESC 2013 (Sociedad Europea de Cardiología y Sociedad Euro-

Recibido para publicación 06/2017, aceptado 07/2017

Dirección para correspondencia: Dra. Alicia Castro Valderramos

Correo electrónico: aliciacastrovalderramos@yahoo.es

Conflicto de interés. Los autores declaramos no tener conflictos de interés en relación a este artículo.

pea de Hipertensión)¹ para el manejo de HTA (Cuadro 1).

* La categoría se define por el valor más alto de presión arterial, ya sea sistólica o diastólica. Para el análisis multivariado se clasificaron los valores de PA en: Controlada (PAS < 140 mm Hg y PAD < 90 mm Hg) y PA No Controlada (PAS ≥ 140 mm Hg y PAD ≥ 90 mm Hg). Para el cálculo de índice de masa corporal (IMC) se usó la razón del peso corporal (kg) sobre la talla al cuadrado (T²), y se aplicaron las guías de manejo de sobrepeso y obesidad en adultos 2013 de la Sociedad Americana de Cardiología y del Colegio Americano de Cardiología (AHA/ACC/TOS, Cuadro 2).⁶

Para la recolección de datos se usó una encuesta estructurada orientada a identificar factores de riesgo cardiovascular. La presión arterial se midió con esfigmomanómetro anerode por método auscultatorio, aparatos calibrados, todos de la misma marca (welch allyn) y mismo modelo. Para la presión sistólica se utilizó la aparición del primer sonido (Korotkoff) y para la diastólica la desaparición de los sonidos (Korotkoff). Para la toma de peso se usó una báscula portátil marca Taylor calibrada (Sin zapatos) y para la toma de altura se usó un tallímetro de pared en cms. Los datos recolectados se ingresaron en una base de datos usando el paquete estadístico EPIINFO Versión 7.1.5.2 (CDC, Atlanta EUA). Para el análisis se usaron técnicas univariadas, se construyeron tablas de 2x2 y razones de prevalencia, con intervalos de confianza del 95%. Para el análisis multivariado se usó IBM SPSS Statistics versión 24.0, y se desarrollaron modelos con regresión logística para investigar factores asociados con HTA no controlada.

Cuadro 1. Definiciones y clasificación de las cifras de presión arterial en consulta (mm Hg) *

Categoría	Sistólica		Diastólica
Optima	< 120	y	< 80
Normal	120 – 129	y/o	80 – 84
Normal alta	130 – 139	y/o	85 – 89
HTA de grado 1	140 – 159	y/o	90 – 99
HTA de grado 2	160 – 179	y/o	100 – 109
HTA de grado 3	≥ 180	y/o	≥ 110
HTA sistólica aislada	≤ 140	y	< 90

HTA: hipertensión arterial.

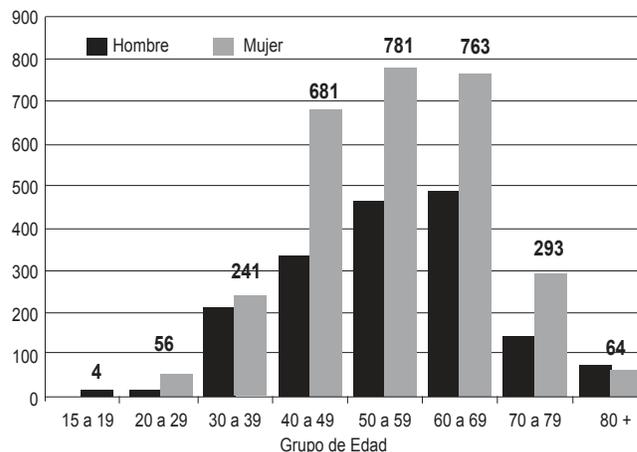
Cuadro 2. Clasificación de sobrepeso y obesidad en adultos (Sociedad Americana de Cardiología y del Colegio Americano de Cardiología, 2013).

Categoría	IMC (kg/m ²)
Bajo peso	<18.5
normal	18.5-24.9
sobrepeso	25.0-29.9
Obesidad grado I	30.0-34.9
Obesidad grado II	35.0-40.0
Obesidad grado III	>40.0

RESULTADOS

El estudio incluyó 4,634 individuos hipertensos: 1,594 (34 %) de emergencia y 3,040 (66%) de consulta externa (Cuadro 1). La mayoría de los participantes fueron mujeres (63%, Gráfico 1) y procedían de la zona urbana (60%). La media de edad fue 56.0 años (rango 18-94 años), con un mayor porcentaje en el rango 40-69 años, que corresponde a 2,268 (49%). No hubo diferencias en edad entre hombres y mujeres (Figura 1).

Figura 1. Distribución de los participantes en el estudio por grupo de edad y por sexo.



Un total de 333 hombres (19%) y de 364 mujeres (13%) eran analfabetas. Al indagar sobre la auto-identificación étnica, la raza predominante fue mestiza, con 4,562 (99%) y el resto correspondió a raza negra 52 (1%). La mayoría de los participantes tenían pareja al momento del estudio (casado/unión libre), con 1,373 (79%) para hombres y 1,925 (66%) para mujeres. Los pacientes tenían en promedio 7.5 años desde su diagnóstico, y no hubo diferencias por sexo en relación al tiempo transcurrido desde el diagnóstico de HTA (Cuadro 3).

Factores de riesgo

Encontramos múltiples factores de riesgo en los participantes, siendo el sobrepeso y la obesidad los de mayor frecuencia (Cuadro 3). Un total de 3,236 (70%, 95% IC: 69%-71%) tenían sobrepeso/obesidad. Los hombres presentaron mayor problema de sobrepeso/obesidad en comparación con las mujeres (p = 0.03), al igual que un mayor consumo de alcohol, tabaquismo y de sal (p < 0.001 para los tres factores de riesgo, Cuadro 4). En contraste, las mujeres fueron más sedentarias que los hombres y reportaron un mayor porcentaje de antecedentes de Diabetes Mellitus (p < 0.001 para ambos factores).

Un total de 2087 (45%, 95% IC: 44%-47%) reportaron tener otra patología adicional a la HTA. La comorbilidad reportada con mayor frecuencia fue la Diabetes Mellitus con 1476 casos (32%, 95% IC: 31%-33%), siendo más común en las mujeres (35%, p < 0.001). Un total de 2268 personas (49%, 95% IC: 48%-50%) tenían la PAS controlada y 2435 (53%, 95% IC: 51%-54%) te-

Cuadro 3. Características sócio-demográficas, estratificadas por sexo de los pacientes participantes en el estudio.

Parámetros	Hombre	Mujer
Participantes	1731 (37.4%)	2903 (62.6%) *
• Total	4634	
Edad (años)		
• Promedio	56.0	55.4
• Mediana	56.0	56.0
• Moda	39.0	49.0
Lugar captación		
• Emergencia	791 (45.7%) *	803 (27.7%)
• Consulta Externa	940 (54.3%)	2100 (72.3%) *
Procedencia		
• Urbana	1076 (62.2%)	1736 (59.8%)
• Rural	655 (37.8%)	1167 (40.2%)
Escolaridad		
• Analfabeta	333 (19.2%) *	364 (12.6%)
• Primaria incompleta / completa	729 (42.1%)	1785 (61.9%) *
• Secundaria incompleta / completa	567 (32.7%) *	623 (21.6%)
• Universidad incompleta / completa	102 (5.9%)	111 (3.9%)
Estado civil		
• Casado / Unión libre	1373 (79.3%) *	1925 (66.3%)
• Soltero / Divorciado / Viudo	317 (18.3%)	978 (33.6%) *

* p < 0.05

nían la PAD controlada (Cuadro 5). Los hombres tuvieron un porcentaje mayor de PA no controlada (PAS p =0.01 y PAD p < 0.001). Hubo un incremento estadísticamente significativo con la edad en la proporción de personas sin control tanto en la PAS como en la PAD, desde menos de un 3% en el grupo de menor edad hasta cerca de un 70% en el grupo \geq 50 años (Figura 2, p < 0.001).

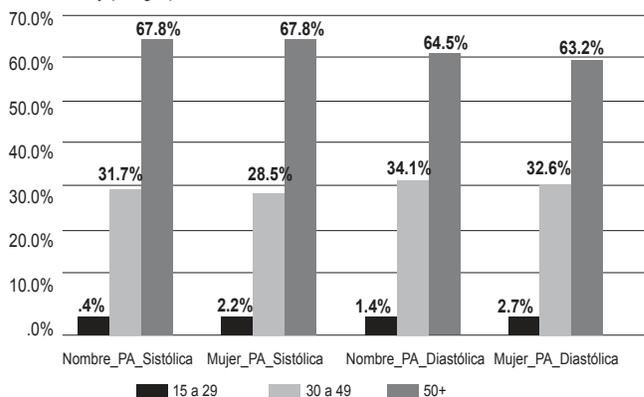
Un total de 3376 (73%, 95% IC: 72%-74%) refirieron tomar constantemente sus antihipertensivos y 1258 (27%, 95% IC: 25%-28%) no los tomaban al momento del estudio; a 4223 (91%) se les había explicado cómo tomar sus antihipertensivos. Con respecto al número de antihipertensivos tomados encontramos que 2218 (48%) usaban monoterapia y 1829 (40%) usaban politerapia (\geq 2). Los medicamentos más usados para el control de la HTA fueron inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) 2253 (49%) y diuréticos 2076 (45%). La combinación de antihipertensivos más usada fue diuréticos más antagonistas del receptor de angiotensina II (ARAI) en 1121 (24%) (Cuadro 5).

Entre las causas principales para no tomar antihipertensivos se mencionaron la carencia en HEU 578 (52%), olvido de tomarlo 334 (30%), falta de acceso al HEU 99 (9%) y poca tolerancia a medicamentos 82 (7%). Las recomendaciones que le fueron brindadas a los pacientes como parte del manejo de la HTA fueron cambios en el estilo de vida: control de dieta (3469, 75%), disminuir consumo de sal (2619, 57%), dieta baja

Cuadro 4. Factores de riesgo presentes en los participantes, estratificado por sexo.

Parámetros	Hombre N (%)	Mujer N (%)	Total N (%)
IMC			
• Bajo peso	24 (1.4%)	72 (2.4%)	116 (2.5%)
• Normal	465 (26.8%)	817 (28.1%)	1282 (27.6%)
• Sobrepeso	856 (49.4%)	1486 (51.1%)	2342 (50.5%)
• Obesidad	386 (22.2%)	508 (17.4%) *	894 (19.2%)
Sedentarismo			
• Si	408 (23.6%)	906 (31.2%) *	1314 (28.4%)
• No	1323 (76.4)	1997 (68.7%)	3320 (71.6%)
Alcoholismo			
• Si	921 (53.2%) *	256 (8.8%)	1177 (25.4%)
• No	810 (46.8%)	2647 (91.2%)	3457 (74.6%)
Tabaquismo			
• Si	884 (51.1%) *	343 (11.8%)	1227 (26.5%)
• No	847 (48.9%)	2560 (88.2)	3407 (73.5%)
Consumo de sal			
• Si	721 (41.7%) *	1087 (37.4%)	1808 (39.0%)
• No	1010 (58.3%)	1816 (62.6%)	2826 (61.0%)
Antecedentes estrés			
• Si	208 (12.0%)	451 (15.5%) *	659 (14.2%)
• No	1523 (88.0%)	2452 (84.5%)	3975 (85.8%)
Antecedentes HTA (1er Grado)			
• Si	1344 (77.6%)	2299 (79.2%)	3643 (78.6%)
• No	387 (22.4%)	604 (20.8%)	991 (21.4%)
Antecedentes Diabetes M. (1er Grado)			
• Si	405 (23.4%)	1024 (35.3%) *	1429 (30.8%)
• No	1326 (76.6%)	1879 (64.7%)	3205 (69.2%)
Tiempo de padecer HTA (años)			
Promedio	7.5	7.5	7.5
Desviación Standard	6.5	6.2	6.3

* p < 0.05

Figura 2. Porcentaje de personas sin control en la PA, estratificado por sexo, PAS, PAD y por grupo de edad.

Cuadro 5. Valores de presión arterial y uso de medicamentos antihipertensivos, estratificado por sexo

Parámetros	Hombre		Mujer		Total	
	N	%	N	%	N	%
PAS						
• Controlada	805	46.5	1463	50.4	2268	48.9
• HTA grado 1	586	33.9	897	30.9	1483	32.0
• HTA grado 2	228	13.2	353	12.2	581	12.5
• HTA grado 3	112	6.5	190	6.5	302	6.5
PAD						
• Controlada	849	49.0	1586	54.6	2435	52.5
• HTA grado 1	334	19.3	599	20.6	933	20.1
• HTA grado 2	497	28.7	585	20.2	1082	23.3
• HTA grado 3	51	2.9	133	4.6	184	4.0
Toma antihipertensivos a diario según indicación médica						
• Si	1175	67.9%	2201	75.8%	3376	72.9%
• No	556	32.1	702	24.2%	1258	27.1%
Se le ha explicado claramente cómo usar sus antihipertensivos						
• Si	1487	85.9%	2736	94.2%	4223	91.1%
• No	244	14.1%	167	5.8%	411	8.9%
Cuántos antihipertensivos usa						
• 0	84	4.9%	64	2.2%	148	3.2%
• 1	870	50.3%	1348	46.4%	2218	47.9%
• 2	649	37.5%	1180	40.6%	1829	39.5%
• 3	100	5.8%	275	9.5%	375	8.1%
• 4	28	1.6%	36	1.2%	64	1.4%
Cuáles antihipertensivos usa						
• IECA	838	48.4%	1415	48.7%	2253	48.6%
• ARA II	546	31.5%	1052	36.2%	1598	34.5%
• Antagonistas Calcio	213	12.3%	402	13.8%	615	13.3%
• β-bloqueador	255	14.7%	399	13.7%	654	14.1%
• Fármacos de acción central	0	0.0%	61	2.1%	61	1.3%
• Diuréticos	728	42.1%	1348	46.4%	2076	44.8%
Combinaciones de antihipertensivos usados						
• Diurético + ARA II	445	25.7%	676	23.3%	1121	24.2%
• Diurético + IECA	259	15.0%	515	17.7%	774	16.7%
• IECA + ARA II	92	5.3%	304	10.5%	396	8.5%

* p < 0.05

en grasa (1710, 37%), disminuir consumo de bebidas gaseosas (1112, 24%), disminuir consumo de carbohidratos (1056, 22%), consumir más frutas y verduras (502, 11%), y tomar más agua y la disminución en el consumo de tabaco y alcohol (145, 3%).

Entre las personas que si se tomaban sus medicamentos antihipertensivos, un 38% y un 41% tenían la PAS y la PAD no controlada respectivamente en contraste con los que no se tomaban sus medicamentos antihipertensivos al momento del estudio, un 78% y un 73% tenían la PAS y la PAD no controlada respectivamente lo que significa que un 22% tenían PAS y 27% PAD controlada sin tomar sus medicamentos. El análisis multi-

variado se realizó en dos grupos de participantes: los que no se tomaban los medicamentos antihipertensivos al momento del estudio (1258) y los que afirmaron estar tomando sus medicamentos (3376, Cuadros 6a y 6b).

El sobrepeso y la obesidad son factores contribuyentes de forma significativa y que son comunes en ambos grupos, encontrando mayor en el grupo que no se tomaban los medicamentos antihipertensivos al momento del estudio (Cuadros 6a y 6b). En este mismo grupo, los antecedentes familiares de primer grado de HTA son un factor significativo.

Cuadro 6a. Modelo de regresión logarítmica con variables explicativas para tener HTA (sistólica o diastólica) no controlada en los participantes que no tomaban sus medicamentos antihipertensivos (N = 1258)

Variables predictivas	HTA Sistólica no Controlada				Variables Predictivas	HTA Diastólica no Controlada			
	95% IC EXP(B)					95% IC EXP(B)			
	Exp(B)	LI	LS	p		Exp(B)	LI	LS	P
Obesidad	11.964	7.380	19.394	< 0.01	Obesidad	8.717	5.819	13.057	< 0.01
Sobrepeso	7.927	5.137	12.231	< 0.01	Antecedentes familiares (Primer Grado)	5.844	4.143	8.243	< 0.01
Tabaquismo	7.133	4.531	11.231	< 0.01	Sobrepeso	3.850	2.753	5.384	< 0.01
Consumo de sal	5.106	3.286	7.932	< 0.01	Analfabeta	2.048	1.379	3.041	< 0.01
Ser mujer	3.839	2.600	5.669	< 0.01	Ser mujer	1.448	1.068	1.963	0.017
Analfabeta	3.270	1.971	5.425	< 0.01					
Antecedentes familiares (Primer Grado)	2.511	1.616	3.901	< 0.01					
Tiempo tener HTA	1.085	1.048	1.123	< 0.01					

Cuadro 6b. Modelo de regresión logarítmica con variables explicativas para tener HTA (sistólica o diastólica) no controlada en los participantes que si tomaban sus medicamentos antihipertensivos (N = 3376)

Variables predictivas	HTA Sistólica no Controlada				Variables Predictivas	HTA Diastólica no Controlada			
	95% IC EXP(B)					95% IC EXP(B)			
	Exp(B)	LI	LS	p		Exp(B)	LI	LS	p
Consumo de sal	3.36	2.88	3.91	< 0.01	Obesidad	3.15	2.48	4.00	< 0.01
Obesidad	2.32	1.82	2.96	< 0.01	Consumo de sal	2.74	2.36	3.19	< 0.01
Consumo de alcohol	2.09	1.70	2.55	< 0.01	Consumo de alcohol	1.46	1.23	1.72	< 0.01
Procedencia rural	1.57	1.34	1.84	< 0.01	Sobrepeso	1.44	1.22	1.70	< 0.01
Sobrepeso	1.53	1.30	1.81	< 0.01					
Ser mujer	1.34	1.11	1.62	0.002					
Tener ≥ 50 años	1.27	1.09	1.49	0.003					

DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

La hipertensión es un factor de riesgo para desarrollar enfermedad cardiovascular, accidente cerebrovascular y enfermedad renal. América Latina vive una transición epidemiológica, con coexistencia de enfermedades infecciosas agudas y enfermedades cardiovasculares crónicas.⁷ En Honduras un estudio realizado en 2005 demuestra una alta prevalencia de hipertensión encontrándose en el 45% de la población,⁸ otro estudio en el 2009 reporta prevalencia de 32%.⁹

En este estudio incluimos población con diagnóstico y tratamiento de HTA, reportando 51% de no control para PAS y 47% para PAD, cifras similares a las reportadas en otros países de América Latina como Argentina, donde su prevalencia es 28% con un control de la HTA del 18%.¹⁰ Las estadísticas mexicanas sobre HTA se encuentran entre las más altas a nivel mundial, con una prevalencia de 32% en adultos, controlando la HTA en un 51%.¹¹ Se encontró que la población mayormente afectada

se encontraba entre 40 y 69 años, representando el 48%, cifras similares a las reportadas en otros países.^{1,11} Encontramos HTA en 63% de mujeres y 37% en hombres, similar a otro estudio nacional que reportó 69% en mujeres,⁹ pero difiere de otro estudio nacional en el que 28% fueron mujeres.⁸ La prevalencia creciente de HTA se atribuye al envejecimiento y a factores de riesgo relacionados con el comportamiento, como la dieta no saludable, el uso nocivo de alcohol, sedentarismo, sobrepeso y exposición prolongada al estrés.^{4,12,13} Nuestro estudio encontró un 70% de la población estudiada con sobrepeso/obesidad (95% IC: 69%-71%). Esta cifra es mayor a la reportada recientemente en México, que fue de 64%,¹⁴ a la de los americanos que reportan un 33% de sobrepeso/obesidad,¹⁵ y a la de España que reporta 46%.¹⁶ Se debe de resaltar que adicionalmente, un 28% de la población estudiada era sedentaria y solamente un 8% asistían al gimnasio al menos 2 veces por semana. El tabaquismo es un factor de riesgo importante para ECV, IAM y enfermedad vascular periférica.^{1,3,4} Un 27% de nuestros pacientes

estudiados fumaba, cifras similares a un estudio europeo que reportó un 21% de tabaquismo.⁴ El consumo excesivo de alcohol se asocia tanto con HTA como con ECV.^{2,17,18} Identificamos que un 28% consumían alcohol, cifra mayor que otro estudio nacional que reportó 12% de consumo de alcohol, al menos 2 veces por semana.⁸ La coexistencia de diabetes e insuficiencia renal incrementa el riesgo cardiovascular en HTA.^{1,3,4,19} Encontramos una prevalencia de 31% de Diabetes Mellitus en nuestra población, superando a un estudio nacional del 2005⁸ no así a otro estudio mexicano que reportó una prevalencia de 65%.¹¹ Tener historia familiar positiva para HTA es frecuente en pacientes hipertensos, encontrando 79% en nuestro estudio, cifras mayores que las estadísticas europeas que reportan de 35 a 50%.¹

La prevención y manejo de la HTA son desafíos importantes para los sistemas de salud. Conseguir una disminución en el IMC, disminuir consumo de sodio, promover actividad física, estimular el consumo de frutas y verduras, y disminuir el consumo de alcohol²⁰⁻²² deben ser puntos claves en las estrategias de prevención.^{11,20-22} Para ello se deberán implementar estrategias de salud pública como educación poblacional a través de medios de comunicación (periódicos, televisión, radiofonía) y las escuelas, sobre los beneficios de una vida sana. El control estricto de los factores de riesgo incluyendo la enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus, hiperlipidemia y tabaquismo en pacientes con HTA puede reducir eficazmente la mortalidad cardiovascular entre los pacientes.²⁰⁻²²

Estudios recientes sugieren que cambios en hábitos alimentarios saludables como los Enfoques Alimenticios para Detener la Hipertensión, la dieta nórdica y dieta mediterránea reducen significativamente la presión arterial sistólica y diastólica en 4.3 mm Hg y 2.4 mm Hg, respectivamente. Estas dietas son ricas en frutas, verduras, cereales integrales, legumbres, semillas, frutas secas, pescado y productos lácteos y baja en carnes, dulces y alcohol. Cambios en estilos de vida, como el ejercicio y pérdida de peso en combinación con cambios en la dieta también pueden reducir la PA. Otros investigadores han documentado el valor de la monitorización hemodinámica no invasiva como una guía para la selección de un fármaco antihipertensivo inicial. El monitoreo de la presión arterial ambulatoria (MAPA) es un componente importante de la auto-manejo de la hipertensión.²³

La HTA no es un trastorno homogéneo, y las estrategias para mejorar el control de la misma pueden involucrar el uso

de terapias específicas para cada paciente. Adicionalmente, los mecanismos fisiopatológicos relacionados con la HTA difieren entre los subgrupos de pacientes, y las respuestas de la presión arterial a diferentes clases de agentes antihipertensivos varían entre los pacientes individuales. Por lo tanto, el manejo de la HTA y el control de los múltiples factores asociados exigen un cambio en el enfoque y en los protocolos de manejo de dicha patología en el Departamento de Medicina Interna del Hospital Escuela Universitario. El servicio de consulta externa donde se maneja la HTA carece de un equipo interdisciplinario de consejeros, nutricionistas, cardiólogos, psicólogos y farmacólogos clínicos que apoyen el abordaje integral de la HTA desarrollando una estrategia de prevención primaria y secundaria de un problema de salud tan importante en Honduras. El HEU tampoco dispone del equipo necesario para monitorear HTA en casos refractarios.

Honduras experimenta una transición epidemiológica tardía, un alto porcentaje de obesidad, síndrome metabólico, diabetes, tabaquismo, sedentarismo y hábitos alimentarios no saludables. El país necesita promover e implementar, de forma urgente y prioritaria, una política nacional para la creación de una escuela de salud pública que permita formar una masa crítica de talento humano interdisciplinario que contribuya al abordaje de problemas prioritarios de salud desde un enfoque de atención primaria de la salud.

CONCLUSIÓN

Los niveles de control de la hipertensión en el estudio son insatisfactorios, aún en pacientes que toman sus medicamentos. Se encontraron diversos factores modificables lo que requiere un abordaje multidisciplinario; para las mujeres el principal factor fue el sedentarismo, mientras que para los hombres fueron el sobrepeso/obesidad, consumo de alcohol tabaquismo y consumo de sal.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de intereses

CONTRIBUCION DE LOS AUTORES: Todos los autores contribuyeron en igual medida en la presente investigación, y en el proceso de elaboración de la publicación

REFERENCIAS

1. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. Guía de práctica clínica de la ESH/ESC 2013 para el manejo de la hipertensión arterial. *Rev Esp Cardiol*. 2013; 66(11):880.e1-e64.
2. Organización Mundial de la Salud. Información general sobre la Hipertensión en el mundo. Día mundial de la Salud. Ginebra: OMS; 2013.
3. James P. A, Oparil S, Carter L P, et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults: Report from the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014; 311(5):507-520.
4. Bonow O, Mann DL, Zipes DP, Libby P, Braunwald E. *Braunwald tratado de cardiología*. 9a ed. Barcelona: Elsevier; 2013.
5. Rondanelli R. Hipertensión arterial secundaria en el adulto: Evaluación diagnóstica y manejo. *Rev Med Clin*. Condes 2015; 26(2):164-74.
6. Jensen M, Ryan D. Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Obesity Society. In *Journal of the American College of Cardiology and Obesity*. 2013.
7. Zanchetti A. Consenso Latinoamericano sobre Hipertensión Arterial. *J Hypertens* 2001; 6(2): 1-28.
8. Martínez JH, Reyes JH, Thiebaud MA, Gómez O. Prevalencia de hipertensión arterial en adultos de El Progreso. *Rev Med Hondur*. 2005; 73:60-64.
9. Cerrato Hernández K, Zambrano KI. Prevalencia de Hipertensión Arterial en una comunidad urbana de Honduras. *Rev. Fac Cienc Méd*. 2009;6(2):34-39.
10. Sánchez RA, Ayala M, Baglivo H, Velázquez C, Burlando G. Guías Latinoamericanas de Hipertensión Arterial. *Rev Chil Cardiol*2010; 29:117-44.
11. Campos Nonato I, Hernández Barrera L, Rojas Martínez R, Pedroza A, Medina-García C, Barquera Cervera S. Hipertensión arterial: prevalencia, diagnóstico oportuno, control y tendencias en adultos mexicanos. *Salud pública Méx*. 2013; 55(Supl 2): 144-150.
12. Chmiel C, Wang M, Senn O, Del P, Zoller M, Rosemann T et al. Uncontrolled arterial hypertension in primary care – patient characteristics and associated factors. *Swiss Med Wkly*. 2012;(142):1-9.
13. Yano Y, Stamler J, Garside D, Davíglus M, Franklin S, Carnethon M et al. Isolated Systolic Hypertension in Young and Middle-Aged Adults and 31-Year Risk for Cardiovascular Mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65(4):327-335.
14. Fanghanel Salmón G, Gutiérrez Salmeán G, Samaniego V, Meaney A, Sánchez-Reyes L, Navarrete U et al. Obesity phenotypes in urban middle-class cohorts; the prit-Lindavista merging evidence in Mexico: the opus prime study. *Nutr Hosp*. 2015; 32(1):182-188.
15. Wenzel U, Benndorf R, Lange S. Treatment of Arterial Hypertension in Obese Patients. *Semin Nephrol*. 2013; 33(1):66-74.
16. Rodríguez Rodríguez E, López Plaza B, López Sobaler M, Ortega RM. Prevalencia de sobrepeso y obesidad en adultos españoles. 2011; *Nutr Hosp*. 26(2):365-363.
17. Turi B, Codogno J, Fernandes R, Monteiro H. Physical activity, adiposity and hypertension among patients of public healthcare system. *Rev bras epidemiol*. 2014; 17(4):925-937.
18. Joffres M, Falaschetti E, Gillespie C, Robitaille C, Loustalot F, Poulter N, et al. Hypertension prevalence, awareness, treatment and control in national surveys from England, the USA and Canada, and correlation with stroke and ischemic heart disease mortality: a cross-sectional study. *BMJ Open* 2013; 3(003423).
19. Arguedas JA, Leiva Wright JM. Blood pressure targets for hypertension in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 10. Art. No.: CD008277. DOI: 10.1002/14651858.CD008277 pag 1-45.
20. He F, Li J, MacGregor G. Effect of longer term modest salt reduction on blood pressure: Cochrane systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2013; 346: 1-15
21. MI Noh, H. Park S.Y, Lee H. S, et al. Association between High Blood Pressure and Intakes of Sodium and Potassium among Korean Adults: Korean National Health and Nutrition Examination Survey, 2007-2012. *Nutrition and Dietetics* 2015:2212-67218.
22. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital signs: prevalence, treatment, and control of hypertension--United States, 1999-2002 and 2005-2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011; 60(4):103-108.
23. Daskalopoulou SS, Khan NA, Quinn RR, Ruzicka M, McKay DW, Hackam DG, et al. The 2012 Canadian hypertension education program recommendations for the management of hypertension: blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, and therapy. *Can J Cardiol*. 2012; 28(3):270-287.

SUMMARY. Introduction. High blood pressure is the most seen pathology in primary care, it has been described that blood pressure is not controlled in 40% of those receiving treatment. Objective. To determine the clinical-epidemiological characteristics of patients diagnosed with hypertension. **Methods.** Descriptive study; The criteria for the classification of hypertension was the Guide of the European Society of Cardiology 2013. **Results.** A total of 4634 individuals (63% female and 37% male) with an average of 7.5 years of diagnosis were included. The mean age was 56 years. 51% and 55% did not have systolic and diastolic blood pressure respectively, 73% reported regularly taking their antihypertensive. Men had a higher percentage of uncontrolled blood pressure. BP did not increase from 0.4% - 2.7% in the younger age group to 63.2% - 67.8% in the ≥ 50 years group. The multivariate analysis was performed in two groups of participants: those who did not take antihypertensive drugs at the time of the study (1258) and those who claimed to be taking their medications (3376). Overweight and obesity were significantly contributing factors in uncontrolled BP and were common in both groups. **Conclusion.** Levels of control of hypertension are unsatisfactory. The presence of multiple modifiable risk factors requires an interdisciplinary approach to this priority problem of public health.

Keywords: Hypertension, blood pressure, blood pressure, antihypertensive.

ADHERENCIA AL PLAN INTEGRAL DE TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO EN PACIENTES DE OJOJONA, FRANCISCO MORAZÁN

Adherence to comprehensive hypertension treatment plan in patients from Ojojona, Francisco Morazán

Maria Isabel Benítez¹, José Alejandro Martínez², Cindy Alejandra Cálix², Hugo Ramírez², Eduardo Padgett², Luis Carlo Martínez², Milicent Valladares², Gabriel Atuán², Lety Angélica Espinoza², Rubén Bustillo², Sandy Alvarado², María Eugenia Sáenz², Edna Maradiaga³

¹Docente de la Cátedra Estilos de Vida, Salud y Ambiente, UNITEC.

²Estudiantes de tercer año de medicina UNITEC

³Investigadora, labora en la UIC, de la UNAH y es catedrática de investigación científica en la UNITEC

RESUMEN. Antecedentes: La hipertensión arterial es una enfermedad crónica no transmisible altamente prevalente en Honduras. Es un factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares y renales. La mortalidad por enfermedades cardiovasculares es del 27% en el país, según la Organización Mundial de la Salud. **Objetivo:** Determinar el nivel de adherencia al tratamiento farmacológico y no farmacológico, en los pacientes hipertensos que acudieron al centro de salud San Juan de Ojojona, en el primer trimestre del año 2017. **Pacientes y métodos:** Se utilizó el cuestionario Martin-Bayarre-Grau para estudio del nivel de adherencia al tratamiento antihipertensivo, aplicado mediante entrevistas personales a 66 pacientes seleccionados por muestreo aleatorio simple. **Resultados:** La mayoría de las personas estudiadas (60%) estaban parcialmente adheridas al tratamiento, el 36.4% totalmente adherido y 3% tenía adherencia nula al tratamiento. **Conclusión:** La escasa actividad física y no seguir las indicaciones dietéticas influyen grandemente en la adherencia parcial que tiene la mayoría de la población estudiada. **Palabras clave:** adherencia, tratamiento, hipertensión arterial.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) es una de las epidemias del siglo XXI, el 30% de la población mundial la padece, aproximadamente un billón de personas.^{1,2} La HTA aflige a 50 millones de habitantes en los Estados Unidos. Afecta a más de 1 de cada 3 adultos mayores de 25 años. Similar prevalencia se ha reportado en Honduras (33.7%).^{3,4} Una preocupación es que al aumentar la edad poblacional, la prevalencia de HTA se incrementará, a menos que se implementen medidas preventivas eficaces.

Entre los principales factores de riesgo cardiovascular se ha encontrado que un índice de masa corporal elevada, el hábito de consumir tabaco o alcohol, las dislipidemias y la diabetes mellitus, así como la edad y el sexo de los pacientes son factores de mucha importancia en el desarrollo de la HTA.^{5,6} El porcentaje de pacientes no diagnosticados es alto.⁷ Por ello la educación, la dieta y el ejercicio son importantes para la prevención de la obesidad, tabaquismo, alcoholismo y mala alimentación o incluso para mantener estable a la persona hipertensa, por la misma razón se debe fomentar el cambio del estilo de vida.⁸⁻¹⁵

“La adherencia se define como el grado al cual los pacientes siguen las instrucciones que se les da para realizar un tratamiento, ya sea tomar un medicamento, seguir una dieta, hacer

cambios en su estilo de vida o seguir recomendaciones.”¹⁶ En estudios realizados en diferentes países se ha demostrado una baja adherencia al tratamiento, en China 43%, Gambia 27%, Islas Seychelles 26%, Estados Unidos 51%, en Argentina entre 4 y 23%.¹⁷

Según la OMS los países en vías de desarrollo son los que más afectados se ven en el manejo de enfermedades crónicas. En los países desarrollados, la adherencia a los tratamientos a largo plazo en la población general es de alrededor de 50%, siendo menor en los países en desarrollo, debido a la escasez de recursos e inequidad en salud.¹⁸ En la población urbana de México su prevalencia se estima en 25% y en la población rural varía de 13% al 21%.

El presente estudio evalúa el nivel de adherencia al tratamiento farmacológico y no farmacológico, utilizando el cuestionario Martin-Bayarre-Grau (MBG),¹⁹ en los pacientes hipertensos que acudieron al Centro de Salud San Juan de Ojojona, en el primer trimestre del año 2017, lo cual permitirá establecer mejores intervenciones para beneficio de estos pacientes.

METODOLOGÍA

Se seleccionó la comunidad de Ojojona por ser una comunidad visitada por los autores como parte de la rotación de la Cátedra de Estilos de Vida, Salud y Ambiente. Se realizó un estudio descriptivo de tipo transversal, con un universo estimado según los registros del centro de salud de la comunidad de 120 pacientes hipertensos. La muestra de estudio fueron 66

Recibido 10/2017; Aceptado para publicación 11/2017.

Dirección para correspondencia: Dra. María Isabel Benítez,
Correo electrónico: mibpatino@yahoo.com

Conflicto de interés. Los autores declaramos no poseer conflictos de interés en relación a este artículo.

pacientes, escogidos mediante un muestreo por conveniencia, aleatorio simple. Las variables del estudio fueron: edad, sexo, escolaridad, ocupación, años de diagnóstico de la enfermedad, tratamiento farmacológico, dieta baja en sal, dieta baja en grasas animales y ejercicio físico.²⁰

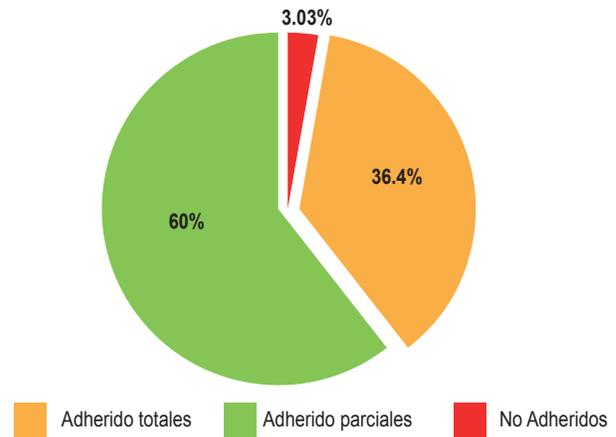
Se seleccionó el test MBG para este estudio, pues analiza en conjunto las indicaciones médicas en relación a terapéutica medicamentosa, la dieta y la actividad física de los pacientes como indicadores del nivel de adherencia de los mismos.¹⁹ El cuestionario fue originalmente desarrollado y validado por médicos cubanos en el año 2008 que se divide en datos demográficos, una interrogante sobre las indicaciones médicas dietéticas y sobre actividad física respectivamente y un conjunto de 12 preguntas sobre el tratamiento farmacológico. Cada una de las 12 interrogantes farmacológicas consta de un valor numérico, de 1 a 4 puntos, dependiendo de la respuesta del encuestado a la misma. Al final el puntaje obtenido en cada pregunta se suma (la escala va de 0 a 48 puntos) y el resultado final indica el nivel de adherencia al tratamiento del paciente. En base a esta métrica, se consideran como adheridos totales a los que obtienen de 38 a 48 puntos, adheridos parciales de 18 a 37 puntos y no adheridos a los que obtienen entre 0 y 17.

Se colectó datos mediante entrevista domiciliaria levantada por estudiantes del 3er año de la carrera de Medicina de la UNITEC, debidamente capacitados, visitaron casa a casa y metodología cara a cara, en el casco urbano y, en el Centro de Salud a todos los pacientes de las Aldeas que acuden citados para el Club del Hipertenso y para este fin. La aprobación ética del estudio fue dada por las autoridades de la Facultad de Ciencias de la Salud de UNITEC.

RESULTADOS

De los individuos estudiados se aprecia el predominio del sexo femenino de 79%, generalmente conformado por amas de casa, y una edad mayor de 50 años en el 89.3%. La Figura 1 muestra que la mayoría de entrevistados mantiene una adherencia parcial al tratamiento, correspondiendo a un 60 % de los evaluados. En relación al porcentaje de apego según el pilar terapéutico estudiado por el test MGB, la mayoría refiere que sí está haciendo acciones preventivas. En promedio, el 86% de los pacientes afirmaron ser adecuadamente educados sobre algunas medidas de prevención de la hipertensión arterial como ser una dieta baja en sal, no consumir grasa animal y realizar ejercicio físico. El 86.4% de los pacientes estudiados siguen adecuadamente la terapia farmacológica asignada. Sin embargo, el 57.6% de los encuestados afirmó poner en práctica las recomendaciones dietéticas, mientras que solo el 59% afirmó cumplir las recomendaciones relacionadas con la actividad física. El 77% de los pacientes hipertensos estudiados afirman sentirse lo suficientemente conformes con el tratamiento médico asignado.

Figura 1. Clasificación del tipo de adherencia al tratamiento.



DISCUSIÓN

La adherencia al plan integral de tratamiento antihipertensivo por los pacientes en Ojojona, Francisco Morazán es baja. Esto coincide con estudios internacionales existentes y en comunidades rurales con características similares a la población que estudiamos, el porcentaje de adherencia, es aún menor.^{1,2}

El hecho de ser mayor de 55 años, es un factor de riesgo independiente para presentar HTA, y este riesgo es de 90% según el más reciente Framingham Heart Study.²¹ De la misma forma independiente de otros factores de riesgo la hipertensión arterial está directamente relacionada a evento cerebrovascular (ECV).²² El riesgo de complicaciones como el infarto de miocardio (IAM), insuficiencia cardíaca, ictus y enfermedad renal se incrementa en proporción al aumento de las cifras de presión arterial. Se ha observado que un aumento de 20mmHg en PAS o 10mmHg en PAD duplica el riesgo de ECV en personas de entre 40 y 70 años.²³

Factores de riesgo relacionados a la HTA son: la dieta alta en sodio y grasas, diabetes, problemas renales, hormonales, antecedentes familiares, sedentarismo, sobrepeso, obesidad, vejez (a mayor edad, mayor probabilidad de padecerla), raza (personas de raza negra, no latinas padecen más la enfermedad en relación a otras razas, medicamentos como anticonceptivos están relacionados, el estrés y el consumo de tabaco y alcohol.²⁴

Los riesgos de padecer hipertensión arterial incrementan con la edad, personas entre 40 y 70 años, son altamente susceptibles a las complicaciones de la misma. La mayoría de la población hipertensa de Ojojona es mayor de 50 años, por lo tanto hay mayor riesgo de presentar complicaciones como ECV, infarto agudo de miocardio (IAM) y enfermedad renal crónica.²⁵ además, la hipertensión arterial es un factor de riesgo independiente para diabetes, proteinuria y dislipidemia.²⁶

Las investigaciones de Licon R y Aguilera S, y la de Isaula y col en Honduras, ambas demostraron que la HTA era el factor de riesgo asociado con mayor frecuencia a ECV^{27,28} y se estima que el 1% de los pacientes desarrollará una crisis hipertensiva, según M. Marini.²⁹ El 27% del total de muertes en Honduras se debe a complicaciones cardiovasculares y 67% se debe a las enfermedades crónicas no transmisibles.³⁰ El control de la presión arterial reduce en un 10% la mortalidad por ictus.²⁷

La mayoría de los pacientes en Ojojona, presenta adherencia parcial, pues la mitad de ellos sigue las recomendaciones dietéticas. En un mínimo porcentaje la adherencia es nula. Sin embargo, dos tercios de ellos están conforme con el tratamiento asignado.

Una intervención que sería útil en esta comunidad, es fomentar la práctica adecuada de ejercicios de moderada intensidad (caminatas, ejercicios aeróbicos, prácticas agrícolas ligeras) o de alta intensidad (trabajo arduo, trote o bicicleta intensos), reduciría sus niveles de presión arterial,¹⁵ es decir, ejercicios rutinarios, al menos 30 minutos diarios o 150 minutos semanales.

Actualmente se sabe que la correcta adherencia al tratamiento se basa en cumplir con las indicaciones médicas de manera estricta. Se ha postulado que un fuerte apego al tratamiento tiene un gran impacto en el proceso de la enfermedad que sufren los pacientes, esto ayuda a mejorar la calidad de vida del paciente y previene futuras complicaciones. Se puede considerar al déficit de apego a las recomendaciones dietéticas y al sedentarismo de los pacientes como una debilidad en la comunidad hipertensa de Ojojona. Es necesario reforzar la educación dietética ya que este es un componente esencial en el

manejo de la hipertensión. Con respecto a la actividad física, al tener casi exclusivamente pacientes mayores de 50 años como población hipertensa, se dificulta la práctica de actividad física suficiente para complementar el tratamiento, por lo que se debe buscar iniciativas diferentes para que los pacientes sean menos sedentarios. Los riesgos de complicaciones se incrementan en la mayoría de los estudiados, porque además de estar parcialmente adheridos al tratamiento antihipertensivo, pertenecen al grupo etario de mayores complicaciones.

Se puede concluir que la adherencia al tratamiento antihipertensivo en la población de Ojojona necesita mejorarse urgentemente. Los resultados indican que las estrategias empleadas por el personal de salud de la comunidad, necesitan ser reevaluadas para lograr un nivel adecuado de adherencia al tratamiento. Existe un margen de mejora que debe ser considerado con inmediatez para incrementar el número de pacientes totalmente adheridos al tratamiento y así reducir el riesgo de mortalidad de los mismos.

Sería importante promover campañas educativas sobre la importancia de mantenerse adherido al tratamiento, en especial para ese pequeño porcentaje de personas que tienen una adherencia nula. Sería ideal la creación de espacios comunitarios que faciliten el ejercicio de los pobladores de Ojojona. El Club de Hipertensos podría hacer alianzas estratégicas e integrar apoyo de otras organizaciones de la comunidad afines a la educación sobre estilos de vida saludable.

Agradecimientos:

A los pacientes participantes, al personal de salud de Ojojona por su colaboración y a la Dra. Reyna M. Durón por su asistencia en la preparación de este manuscrito.

REFERENCIAS

- Organización Mundial de la Salud. Preguntas y respuestas sobre la hipertensión. [Internet]. Ginebra: OMS; 2015. [Consultado 1 febrero 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/features/qa/82/es/>
- Organización Mundial de la Salud. Día mundial de la salud 2013: mida su tensión arterial, reduzca su riesgo. [Internet]. Ginebra: OMS; 2013. [Consultado el 3 abril 2017]. Disponible en: http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2013/world_health_day_20130403/es/
- Cerrato Hernández KP, Zambrano LI. Prevalencia de hipertensión arterial en una comunidad urbana de Honduras. *Rev Fac Cienc Méd.* 2009;6(2):34-9.
- Hall Martínez J, Hall Reyes J, Alvarenga Thiebaud M, Gómez O. Prevalencia de hipertensión arterial en adultos de El Progreso. *Rev Med Hondur.* 2005;73(2):60-4.
- Argente HA, Álvarez ME. *Semiología Médica*. 2ª ed. México: Editorial Médica Panamericana; 2013.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins J. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet.* 2002;360(9349):1903-13.
- Rivera MF. Tabaco y pobreza: un estudio epidemiológico en población urbana. Tegucigalpa, Honduras. 2009. *Rev Med Hondur.* 2011;79(4):183-86.
- Nigro D, Vergottini JC, Kuschner E, Bendersky M, Campo I, De Roiter HG, et al. Epidemiología de la hipertensión arterial en la Ciudad de Córdoba, Argentina. *Rev Fed Arg Cardiol.* 1999;28:69-75.
- Organización de las Naciones Unidas para la alimentación. La importancia de la educación nutricional. [Internet]. Roma: FAO; 2011 [Consultado el 22 de mayo de 2017]. Disponible en: <http://www.fao.org/ag/humannutrition/31779-02a54ce633a9507824a8e1165d4ae1d92.pdf>
- Chávez González E, González Rodríguez E, Castro Hevia J, Llanes Camacho MC, García Nobrega Y, Carmona Puerta R, et al. El electrocardiograma del paciente hipertenso. Dispersión de la onda P: nueva medida a tener en cuenta. *Medisur.* 2010;8(5):71-5.
- Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium collaborative research group. *N Engl J Med.* 2001;344(1):3-10.
- Vollmer WM, Sacks FM, Ard J, Appel LJ, Bray GA, Simons-Morton DG, et al. Effects of diet and sodium intake on blood pressure: subgroup analysis of the DASH-sodium trial. *Ann Intern Med.* 2001;135(12):1019-28.
- Chobanian AV, Hill M. National heart, lung, and Blood Institute Workshop on sodium and blood pressure: a critical review of current scientific evidence. *Hypertension.* 2000;35(4):858-63.
- Kelley GA, Kelley KS. Progressive resistance exercise and resting blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension.* 2000;35(3):838-43.
- Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med.* 2002;136(7):493-503.
- Herrera Guerra E. Adherencia al tratamiento en personas con hipertensión arterial. *Av Enferm.* 2012;30(2):67-75.
- Di Caro VG. Adherencia a las medidas de prevención y tratamiento de la hipertensión arterial en mayores de 65 años. [Internet]. Argentina: Universidad Abierta Interamericana, 2012. [Consultado el 14 de mayo de 2017]. Disponible en: <http://imgbiblio.vaneduc.edu.ar/fulltext/files/TC111904.pdf>
- Terán C. Adherencia al tratamiento en enfermedades crónicas [Internet]. Washington: OPS; 2016. [Consultado 30 de marzo del 2017]. Disponible en http://www.paho.org/ict4health/index.php?option=com_kunena&func=view&catid=21&id=290&Itemid=276&lang=es

19. Martín Alfonso L, Bayarre Veja HD, Grau Ábalo JA. Validación del cuestionario MBG (Martín-Bayarre-Grau) para evaluar la adherencia terapéutica en hipertensión arterial. *Rev Cub Salud Pública* [Internet]. 2008 [Consultado el 3 de abril de 2017];34(1). Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=21420865012>
20. Organización Mundial de la Salud. Adherencia a los tratamientos a largo plazo: pruebas para la acción [Internet]. Ginebra: OMS; 2004. [Consultado el 18 de marzo del 2017]. Disponible en: https://cursos.campusvirtualesp.org/pluginfile.php/77887/mod_resource/content/2/adherencia.pdf
21. Fisher N, Williams G. Vasculopatía Hipertensiva. En: Kasper D, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J. Harrison: principios de medicina interna. Vol 1. 16a ed. México: McGraw Hill; 2006. p.1617-1637.
22. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *JAMA* 2003;289(19): 2560-72.
23. Effects of weight loss and sodium reduction intervention on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with high-normal blood pressure. The Trials of Hypertension Prevention, phase II. The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. *Arch Intern Med*. 1997;157(6):657-67.
24. He J, Whelton PK, Appel LJ, Charleston J, Klag MJ. Long-term effects of weight loss and dietary sodium reduction on incidence of hypertension. *Hypertension*. 2000;35(2):544-9.
25. Salvador González B, Rodríguez Pascual M, Ruipérez Guijarro L, Ferré González A, Cunillera Puertolas O, Rodríguez Latre LM. Enfermedad renal crónica en Atención Primaria: prevalencia y factores de riesgo asociados. *Aten Primaria* 2015;47(4): 236-45.
26. Rosas Peralta M, Lara Esqueda A, Pastelín Hernández G, Velázquez Monroy O, Martínez Reding J, Méndez Ortiz A, et al. Re-encuesta Nacional de Hipertensión Arterial (RENAHTA): consolidación mexicana de los factores de riesgo cardiovascular. Cohorte nacional de Seguimiento. *Arch Cardiol Méx*. 2005;75(1):96-111.
27. Licona Rivera TS, Aguilera Sandoval MI. Perfil clínico epidemiológico de pacientes con accidente cerebrovascular en el Instituto Hondureño de Seguridad Social. *Rev Med Hondur*. 2009;77(3):99-152.
28. Isaula OF, Paguada Canales E, Sierra M, Medina MT, Sirias Baca AV. Enfermedad cerebro vascular y factores asociados en la población de Villanueva, Cortés, enero 2006 – diciembre 2010. *Rev Fac Cienc Méd*. 2011;8(2):45-51.
29. Ramos Marini MR. Crisis hipertensiva: parte II. *Rev Med Hondur*. 2012;80(4):171-8.
30. Organización Mundial de la Salud. Honduras: riesgo de mortalidad prematura debido a ENT (%). Ginebra: OMS; 2018. [Consultado el 29 de mayo de 2017]. Disponible en: http://www.who.int/nmh/countries/hnd_es.pdf

ABSTRACT. Background: Arterial hypertension is a highly prevalent non-transmissible chronic disease in Honduras, and it is a risk factor for cardiovascular, cerebrovascular and renal disorders. Cardiovascular disease mortality is 27% in the country, according to the World Health Organization. **Objective:** To determine the level of adherence to pharmacological and non-pharmacological treatment in hypertense patients who attended the San Juan de Ojojona Health Center in the first quarter of the year 2017. **Patients and methods:** We used the Martin-Bayarre-Grau questionnaire to study the level of adherence to hypertensive treatment, which was applied through personal interviews to 66 patients selected by simple randomized sample. **Results:** Most of the people studied (60%) are partially adhered to treatment, 36.4% are fully adherent and 3% have no adherence to treatment. **Conclusion:** Results showed that low physical activity and not following dietary indications, influence greatly the level of partial adherence that most of the population studied. **Keywords:** Adherence, treatment, hypertension.

CARACTERIZACIÓN DEL SISTEMA DE SALUD DE HONDURAS

Characterization of the Health System of Honduras.

Lorenzo Ubaldo Pavón Rodríguez¹, Ángel René Estrada Arévalo²

¹Médico General, Máster en Administración de la salud, Máster en Salud Pública.
Doctorando en Ciencias de la Salud. Tegucigalpa, Honduras.

²Docente investigador - Universidad Nacional de Chiapas UNCH- México.
Doctor en Gobierno y Administración Pública. Maestro en Epidemiología

RESUMEN. Este artículo describe el actual Sistema de Salud de Honduras, en los primeros párrafos trata sobre la demografía de la población del país, y se mencionan algunos indicadores básicos de salud, en la segunda parte se describe la estructura del sistema como es la conformación de las instituciones que la integran, la cobertura, sus recursos y el financiamiento y por último se presentan las conclusiones de algunos retos que enfrenta el Sistema de Salud hondureño. **Objetivo:** caracterizar el sistema de salud de Honduras. **Metodología:** descriptivo retrospectivo y cualitativo, técnica: revisión documental. Este trabajo se realizó en la ciudad de Tegucigalpa, M.D.C., desde el mes de abril del 2016 a marzo del 2017, se hizo una búsqueda de la información actualizada en los portales de cada institución, como en algunas revistas médicas relacionadas al tema.

Palabras clave: Sistema de salud, Honduras.

INTRODUCCIÓN

Los Sistemas de Salud en América latina sentaron sus bases basados en copias o extensiones de otros modelos y no bajo plataformas epidemiológicas de cada país. En Honduras en 1882 en la ciudad de Tegucigalpa se creó el Hospital General, para una población de 370,289 habitantes¹, con una estimación de 100 camas, alrededor del año 1933 en la costa norte del país, las compañías bananeras ya habían iniciado los hospitales para sus trabajadores y familiares. El Gobierno del Dr. Ramón Villeda Morales gesta las primeras políticas públicas sanitarias al crear el Hospital Materno Infantil en 1954, para una población de 2, 282,764 habitantes¹, y en 1955 se crea la actual Secretaría de Salud (SESAL) bajo la denominación Bienestar Social.

Dos años más tarde se crea otra política pública sanitaria, el Plan Nacional de Salud. En 1961 empieza a operar el Instituto Hondureño de Seguridad Social (IHSS) para una población de 2,069,085 habitantes¹. 7 años más tarde se crea otra política sanitaria, el Código de Salud. En 1989 se crea el Hospital Militar, y el mayor desarrollo del sistema privado se inicia en la década de los 90's.

METODOLOGÍA

Tipo de estudio: Este es un estudio no experimental tipo descriptivo, retrospectivo, transversal, con enfoque cuantitativo,

Recibido para publicación 03/2017, aceptado 05/2017

Dirección para correspondencia: Dr. Lorenzo Ubaldo Pavón Rodríguez
Tegucigalpa, Residencial Ciudad Jardín B4C2, contiguo a Universidad Tecnológica de Honduras-UTH.

Correo electrónico: msc.saludpavon@gmail.com
Dr. Lorenzo Ubaldo Pavón Rodríguez dr.aarea@gmail.com

Conflicto de interés. Los autores declaramos no tener conflictos de interés en relación a este artículo.

se utilizó la técnica de revisión documental y fue realizado en la ciudad de Tegucigalpa, Honduras durante el periodo de abril 2016 a marzo 2017. Se realizó una búsqueda de la información actualizada en los portales de cada institución, como en algunas revistas médicas relacionadas al tema.

Consideraciones éticas: Por el tipo de estudio no se realizó ningún tipo de intervención a los humanos, la información resultante es de utilidad académica como también proporciona un aporte a la ciencias administrativas de la salud para la toma de decisiones.

Limitaciones del estudio: El estudio se limitó a caracterizar el sistema de salud de Honduras, especialmente comprender el subsistema de la Secretaría de Salud y el Instituto Hondureño de Seguridad Social, este estudio no representó otras dimensiones por la falta de información actualizada disponible.

Oportunidades de mejora: En un futuro se podrían utilizar los datos lo que representaría una ventana abierta a otros estudios con el mismo enfoque.

Desarrollo Demografía.

Honduras se ubica en el istmo centroamericano comparte un sistema trifujo con Guatemala, El Salvador, y Nicaragua, el país está dividido política, administrativa y territorialmente en 18 departamentos y 298 municipios dentro de 112,492 kilómetros cuadrados. Según datos de ENDESA² (2014), el país cuenta con una población de: 8, 725,111 habitantes (4, 428,459 mujeres y 4, 296,652 hombres), la base de la pirámide población la conforman los jóvenes.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS)³ en el 2015, el gasto total en salud en Honduras por habitante fue de 400 dólares (2014) y el gasto en salud como porcentaje PIB fue de 8.7

(2014). Según cifras del Banco Mundial⁴, el índice de pobreza en el 2015 -16 llega a un 63 %, la población rural vive con menos de 2.50 de Dólar al día (6 /10 hogares), con una tasa de migración neta 2014, de -1.18 % según cifras de indix mundi⁵.

Salud.

El país se caracteriza por tener, alta incidencia y prevalencia de enfermedades tropicales especialmente: Dengue, Zika (27,869-casos)⁶, Chikungunya, Diarreas. Tuberculosis, Malaria, Leishmaniasis, cardiopulmonares, Cáncer, VIH-SIDA, como también enfermedades no transmisibles, accidentes de tránsito, violencia intrafamiliar, violencia y muertes violentas en los estadios de futbol, altos índices de violencia social, muertes violentas, inseguridad en general, delitos sexuales, muertes infantiles y maternas entre otros. Para el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF)⁷ Honduras se encuentra dentro de los cuatro países con alta tasa de mortalidad materna. La mortalidad materna por cada 100 mil nacidos vivos esperada para el 2015 según datos de la UNICEF⁷, era de 45, meta 5 de los Objetivos de Desarrollo del Milenio incumplida y poco realista a lograr ya que ésta fue de 120 -2013, la más alta en Centro América.

La primera causa de muerte materna en Honduras según algunos estudios realizados en algunos hospitales, sigue siendo la hemorragia post parto con un gran porcentaje, preclampsia, eclampsia y las infecciones. Otras causas de muerte en el país son por acciones violentas, cáncer, accidentes de tránsito.

Causas de Años de Vida Perdidos.

En Honduras las enfermedades que producen mayor daños a la línea de la vida, se caracterizan por estar englobadas en una serie de enfermedades como: Diabetes Mellitus, las Osteoartritis, el Alcoholismo y la drogadicción, secuelas por Evento Cerebro Vascular, e Hipertensión Arterial, la Violencia en general, los homicidios, los accidentes de tránsito, la obesidad, las enfermedades pulmonares, las muertes maternas, el VIH-SIDA, enfermedades psiquiátricas, Microcefalia entre otras.

Causa de muerte en hospitales

Las relacionadas con el embarazo y período perinatal, las malformaciones

Figura 1. Fragmentación y segmentación del Sistema de salud de Honduras 2017.

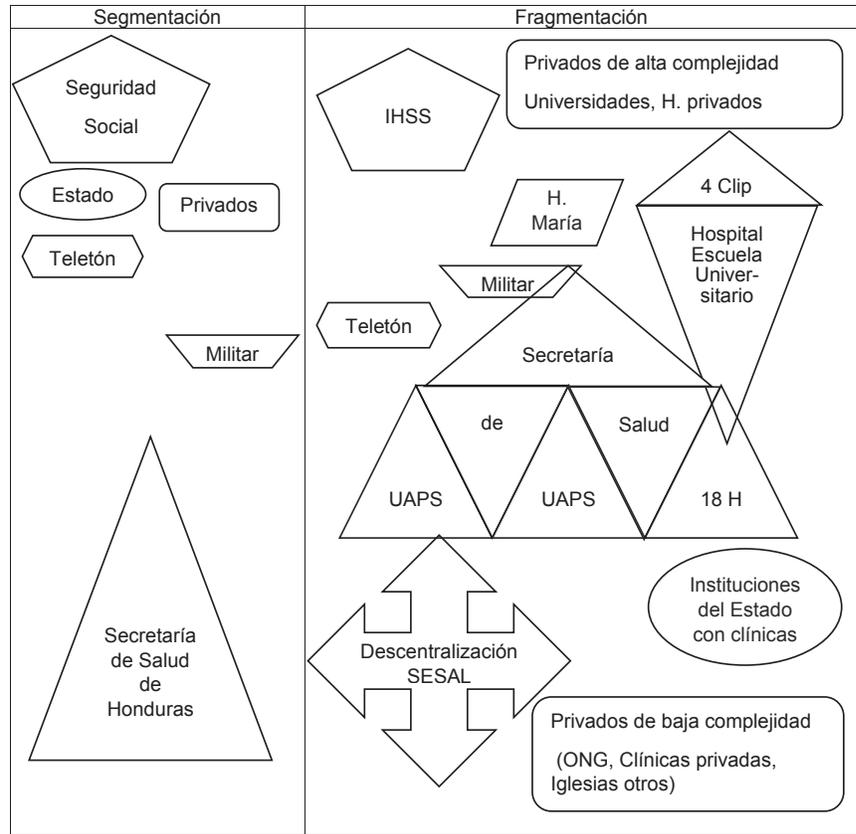


Figura 2. Caracterización de la fragmentación y segmentación del mapa del Sistema de Salud de Honduras 2017.

Sub sistema	SESAL	IHSS	Militar	Privados/ONG/Tele tón/ Iglesias otros.
Fuente	Impuestos del Estado, cuota recuperada, donaciones Gasto de bolsillo (compra d	Contribución del trabajador, Estado y empleador (Gasto de bolsillo al comprar	Públicos impuesto s/ cuotas	Gasto de bolsillo de hogares/cuotas (seguros privados)
Proveedores	Red pública de servicios	Clínicas propias hospitalares	Hospital militar	Prestador de servicios y seguros
Beneficiarios/ usuarios	Personas sin cobertura de protección social	Personas con cobertura de protección	Personas con ingresos medios y altos con capacidad de pago	Personas con ingresos medios y altos con capacidad de pago
Afiliación	No aplica	Si aplica	Si aplica	Si / no aplica
Cobertura	60%	20%	estima < 0.01%	5%

congénitas, Cardiopulmonares, Diabetes mellitus, las de Evento Cerebro Vasculares, Sepsis, Enfermedades por VIH, Influenza, neumonía, Enfermedades crónicas de vías respiratorias, enfermedades isquémicas del corazón, muertes por violencia social, violencia intrafamiliar, accidentes de tránsito.

Estructura y recursos (fragmentación y segmentación del sistema).

El Sistema de Salud de Honduras sostiene como plataforma con varios sub sistemas dentro de los cuales estan: el sistema privado, el Militar, y el sector público, la Seguridad Social (ver figura 1 y figura 2), según el Código de Salud (artículo 5)⁸ el sistema lo integran las siguientes instituciones: la Secretaría de Salud (SESAL), Secretaría de Gobernación Justicia y Descentralización, la Secretaría de Trabajo, Secretaría de Educación Pública, Secretaría de Recursos Naturales, Planificación, Coordinación y Presupuesto, Servicio Autónomo Nacional de Acueductos y Alcantarillados, las Alcaldías Municipales y el Instituto Hondureño de Seguridad Social (IHSS), el subsistema de la Protección Social se caracteriza por tener un componente tripartito compuesto específicamente por aportaciones del Estado, aportaciones de la empresa privada, y por último las aportaciones de los empleados públicos.

Según el plan nacional de Salud 2014 – 2018 gran parte de los recursos del Sistema de Salud de Honduras se encuentran en una etapa de Descentralización especialmente los hospitales, se han descentralizados 10 de un total de 28 hospitales, y un Instituto Nacional Cardiopulmonar. En Tegucigalpa existen 4 clínicas llamadas periféricas (CLIPER), las cuales ofrecen servicios de atención las 24 horas a la población dependientes del Hospital Escuela Universitario (HEU) son administradas por una Junta Directiva de la Universidad Nacional Autónoma de Honduras (UNAH) desde el año 2012.

Según Sánchez⁹ 934 médicos laboran en el IHSS, mientras que para la Asociación para una Sociedad más Justa¹⁰ 3,035 para la SESAL, y más de 7,000 mil médicos estan desempleados o no trabajan en ninguna de las dos instituciones. Para los otros subsistemas no se encontró datos disponibles en relación al personal médico que labora en dichos sectores.

Por otra parte y según cifras de los indicadores globales sanitarios – Honduras (2014)¹¹ el número de hospitales por cien mil habitantes fue de 0.4 para el 2013, 7 camas por 10 mil habitantes (2012), Reyes y colaboradores (2014)¹² afirman que el Hospital Escuela Universitario tiene 1003 camas, el Hospital Mario Catarino Rivas de San Pedro Sula 770 camas, 300 médicos y 48 residentes.

En resumen la SESAL cuenta con 28 hospitales (algunos descentralizados) más un Instituto Cardiopulmonar, 62 clínicas maternas, la Universidad Nacional Autónoma con 1 hospital (descentralizado), 4 CLIPER, una clínica médica, una facultad de Odontología en la cual imparten servicio de Odontología y un centro de estudio biomédicos en la ciudad universitaria sede Tegucigalpa, 384 Unidades de Atención Primaria en Salud, y el IHSS cuenta con dos hospitales y clínicas periféricas y 20 servicios sub rogados. (Ver Cuadro No.1)

Cuadro 1. Evolución de los centros asistenciales a nivel nacional en el sistema de salud de Honduras 2017

SESAL	Hospitales	Clínica materno	CLIPER	UAPS	CIS
2008	28	58	4 (24hs)	380	1029
2010	28	58	4(24hs)	381	1027
2011	28	61	4(24hs)	394	1048
2017	28	62	4(24hs)	384	1048
IHSS	2	0	13	0	0

SESAL: Secretaría de Salud

IHSS: Instituto Hondureño de Seguridad Social

CLIPER: Clínica periférica

UAPS: Unidades de Atención Primaria en Salud (antes CESAMO)

CIS: Centro Integrado de salud (antes centros rural)

Cobertura.

Actualmente el mapa de cobertura teórica de la SESAL es del 60% según documento Salud de las Américas.¹³ La SESAL se caracteriza por tener varios horarios de atención, la consulta externa de los hospitales atiende a la población en la jornada matutina (7:00 am -1:00 pm), la emergencia y salas las 24 hs. siendo cubiertas estas últimas por servicios de turno de enfermería y médicos en residencia y estudiantes en internado rotatorio y médicos especialistas, en las unidades de salud de zonas urbanas y rurales la atención es de 7:00 am – 1:00 pm, y las 4 CLIPER funcionan las 24 hs. (ver cuadro 1). La SESAL crea a partir del 2016 las políticas de la descentralización de los servicios de salud de manera paulatina. (Ver Cuadro 2).

Para el Instituto Hondureño de Seguridad Social (IHSS) la cobertura es del 20% según informe junta interventora de dicha institución¹⁴. Según cifras del IHSS 2015¹⁵ la población cotizante para ese año fue de 700,356 para una población total beneficiada de 1,019,018 y una total asegurada de 1,719,374. La Protección social se encuentra posicionada en 20 municipios de 298; (Distrito central, Comayagua, Siguatepeque, Juticalpa, Catacamas, San Pedro Sula, Villa Nueva, Choloma, Puerto Cortes, La Ceiba, Roatán, Tela, Choluteca, San Lorenzo, Santa Rosa de Copan, Danlí, El paraíso, Santa Bárbara, y Tocoa)¹⁶, lo que representa un déficit de 278 Municipios.

En cuanto a los horarios de atención del IHSS las clínicas periféricas dan asistencia en un 50% del día (7:00am- 7:00pm), mientras las salas y las diferentes emergencia quedan ofreciendo sus servicios las 24 hs., las consultas externas ofrecen su atención de 7:00 - 1:00 pm y de 1:00 pm- 7:00 pm, siendo la jornada matutina en la que mayor servicios ofrece en comparación con la de la tarde.

Financiamiento.

Los servicios que ofrece la SESAL por medio de sus dos líneas híbridas de hospitales se caracteriza por aportaciones que el Gobierno proporciona por medio de la recaudación de los impuestos que pagan los ciudadanos del país, Los recursos financieros son administrados por la Secretaría de Finanzas, la recaudación de impuestos es destinada al servicio médico de

Cuadro 2. Hospitales centralizados y descentralizados en Honduras año 2017

Centralizados	Descentralizados
1. San Felipe	María de especialidades pediátricas
2. Tela integrado	Santa Bárbara
3. Gabriela Alvarado	Escuela Universitario incluye Materno Infantil y 4 clínicas periféricas
4. Puerto Cortés	San Lorenzo
5. Aníbal Escobar	Juan Manuel Gálvez
6. Atlántida	Leonardo Martínez
7. Vicente D' Antoni	Santo Hermano Pedro Betancourt
8. Salvador Paredes	Puerto Lempira
9. Roatán	Hermano Pedro
10. Occidente	Psiquiátrico San Juan de Dios
11. San Marcos	Enrique Aguilar Cerrato
12. Mario Mendoza	
13. Santa Rosita	
14. Roberto Suazo Córdova	
15. Santa Teresa	
16. El Progreso	
17. Instituto Nacional del Tórax	
Hospitales especializados	3 (materno infantil, pediátrico, Tórax)

los militares y al sector salud, éste último traspasa los fondos a los organismos no gubernamentales (Fundaciones u ONGS, Iglesias, entre otros) de los hospitales descentralizados y maneja los fondos de los que aún están centralizados.

Por otra parte el IHSS recauda sus recursos de manera tripartita; el empleado, la empresa privada y aportes del Gobierno que realiza las deducciones salariales a los empleados de las diferentes instituciones del país.

Rectoría.

El Gobierno por medio de la SESAL tiene la función de rectorar el sistema de salud, pero el IHSS por medio de su planeación define y coordina internamente las actividades, sus regulaciones y sus políticas de gestión. La regulación de las diferentes academias de salud en relación a la acreditación de facultades (escuelas) de medicina, titulación de médicos y enfermeras, como la convalidación de maestrías y doctorados en salud es rectada por la Universidad Nacional Autónoma de Honduras. Pero la acreditación de los programas de auxiliares en enfermería es por parte de la SESAL y la secretaría de Educación. La certificación para ejercer la profesión del recurso humano es proporcionada por el Colegio Médico y el de enfermería.

Algunos Indicadores de importancia:

Umbral de médicos total del país¹⁷: Umbral de médicos a nivel nacional es de 3 población estimada¹⁸: 8,894974(2014),

Índice de Gini: 53.7 (2016)¹, Índice de desarrollo humano 0.617 ONU(2013)¹⁹, esperanza de vida al nacer es de 73.1(años), esperanza de vida al nacer en mujeres 75.7, la esperanza de vida al nacer en hombres 70.7 (2014)²⁰, tasa de mortalidad materna 120 (2014), tasa de mortalidad infantil 22 (2014),²⁰ Prevalencia de VIH en adultos (entre 15-49 años) 0.5 (2014),²⁰ Índice de desarrollo humano PNUD: 0.60 (2014)²⁰ PIB: 20,152 millones de dólares, Gasto en salud – PIB 8.7 (2014),²¹ Gasto directo de hogares como gasto en salud Indicadores globales en salud: 92 (2011)

DISCUSIONES Y CONCLUSIONES

Una de las características más relevantes del Sistema de Salud de Honduras es que el actual sistema es altamente segmentado y fragmentado, lo que permite la diversidad de los subsistemas de salud y de los servicios que se ofrecen a la población en general, ésto parece tener efectos negativos en los indicadores de la salud, traducidos estos efectos en muertes maternas, muertes infantiles, aumento de las inequidades y desigualdades en salud y en la cobertura.

A pesar de las estrategias y políticas gestadas desde la SESAL en mejorar la oferta de los servicios (descentralización, gestión etc.) ante estos esfuerzos siguen persistiendo la inequidades y desigualdades en salud, pues 5,235,066 habitantes están sin seguridad social y otro gran número de población se encuentra excluida.

Respecto a la relación de los hospitales y camas es muy inferior a lo que recomienda la OMS, la razón es de 0.7 camas disponibles para 1 mil habitantes, esto genera una situación de precariedad, fomenta la inequidad en salud, mayor pobreza y menor distribución de la justicia social, y mayor vulnerabilidad a la población más desprotegida de Honduras.

Existe una injusta combinación de fragmentación y segmentación con diferentes perfiles, aptitudes y competencia médica laboral por parte de los subsistemas de salud descritos ante la demanda de médicos capacitados desempleados. Los indicadores médicos señalan que, según cifras de Colegio médico de Honduras existen 11,657 médicos a nivel nacional (10 marzo 2017), de los cuales 924 laboran en el IHSS, y 3035 en la SESAL (510 por contrato), el resto está excluido de ambos subsistemas de salud.

Ante este siglo XXI es fundamental la incorporación de los mejores perfiles y competencias del personal médico para tener una mejor rectoría y sub rectoría institucionalizada y una equilibrada gobernanza y la intersectorialidad en salud para la mejor toma de decisiones y el alcance de los objetivos y de la misión y visión del sistema de salud del país, con ello se disminuiría la politización de la salud.

Así mismo el rol de la nueva salud pública es gestar políticas sanitarias saludables para disminuir la inequidades, las desigualdades en salud y eso sólo se logrará con otros actores visionarios con prospectivas futuras y con cambios al tipo de sistemas y modelos de salud, uno centrado en la humanización de la salud, la justicia social que combata y reduzca las desigualdades e inequidades en salud y que garantice un nivel

máximo de salud para todos sin distinción de estratos sociales, raza, credo político y religioso, solidario y enfocado en los Determinantes Sociales y Ambientales de la Salud, y las Funciones Esenciales de la Salud Pública y con miras a la consecución de los Objetivos de Desarrollo Sostenible, debiendo quedar fortalecidas las rectorías y sub rectorías del sistema de salud.

Para finalizar, es necesario realizar más estudios sobre la estructura y funcionamiento del sistema de salud de Honduras

como de sus niveles o grado de segmentación del sistema, la débil rectoría y de los perfiles gerenciales de la salud, para que Honduras cumpla con los convenios, y estándares internacionales, mejore los niveles de cobertura y sus indicadores de salud.

Declaración de conflicto de intereses: El autor declara no tener conflicto de intereses.

Fuentes de financiamiento: autofinanciado.

REFERENCIAS

1. Banco Mundial. Índice de Gini | Data [Internet]. Datos.bancomundial.org. 2016 [cited 22 April 2016]. Available from: <http://datos.bancomundial.org/indicador/SI.POV.GINI>.
2. Honduras, Francisco Morazán. Encuesta nacional de salud de Honduras ENDESA Tegucigalpa 2014. [citado el 23 de abril del 2016]; disponible en: www.observatoriodescentralizacion.org/download/información_general/_Honduras%20ENDESA%20DHS%202012%20%2006-19-2013.pdf.
3. Organización Mundial de la Salud. Honduras cifras [Internet]. Organización mundial de la salud. 2016 [cited 28 July 2016]. Available from: [web: http://www.who.int/countries/hnd/es](http://www.who.int/countries/hnd/es).
4. Banco Mundial. Honduras [Internet]. Bancomundial.org. 2016 [cited 18 July 2016]. Available from: <http://www.bancomundial.org/es/country/honduras>
5. Índex Mundi. Honduras - Tasa de migración neta - Cuadros de Datos Históricos Anuales [Internet]. Indexmundi.com. 2016 [cited 18 July 2016]. Available from: <http://www.indexmundi.com/g/g.aspx?c=ho&v=27&l=es>.
6. Sánchez R. Honduras, el más afectado por Zika en cae. Zika causará más estragos en honduras. El Heraldo. 2016; pp1-3.
7. UNICEF. ODM 5 Mejora de la salud materna honduras [Internet]. 3er informe de país. Tegucigalpa: Pdf; 2016 [cited 18 July 2016]. Available from: <http://www.unicef.org/honduras/ODM5.pdf>
8. República de Honduras. Código de Salud [Internet]. 1st ed. Tegucigalpa: secretaria de salud; 1996 [cited 3 August 2016]. Available from: <http://www.salud.gob.hn/transparencia/leyes.html>
9. Sánchez R. Hasta 3,000 pacientes para un solo especialista colapsan al IHSS. El Heraldo, Honduras; 2017, Febrero 6 País p12
10. Asociación para una Sociedad más Justa Honduras. Informe de línea base de la secretaría de salud 2016 [Internet]. 1st ed. Tegucigalpa; 2016 [cited 18 Enero 2017]. Available from: <http://asjhonduras.com/ti-asj/resultados-secretaria-de-salud/secretaria-de-salud-informe-linea-de-base/>
11. Organización Mundial de la Salud. Estadísticas sanitarias mundiales 2014 [Internet]. Organización mundial de la salud. 2016 [cited 23 abril 2016]. Available from: http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2014/fr/
12. Reyes S, Zambrano L, Sierra M. Caracterización clínica y hematológica de pacientes pediátricos con dengue en honduras. [Internet]. 2016 [cited 3 August 2016]; Available from: http://www.sci.unal.edu.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0122-06672014000200005&lng=es&nrm=is.
13. Organización Panamericana de la Salud: Situación de las Américas 2007. [Internet]. [citado en mayo 20 del 2016]; disponible en www.bvs.hn/php/level.php?lang=es&component=39&item=3
14. Instituto Hondureño de Seguridad Social: Primer informe de la comisión interventora del seguro social. Instituto hondureño de seguridad social, Gobierno de Honduras (Internet). Tegucigalpa, Honduras [cited el 23 de abril del 2016]; Disponible en: [http://www.ihss.hn/CIHSS/informesciihss/Documents/PRIMER%20INFORME%20IHSS%20\(28-02-14\).pdf](http://www.ihss.hn/CIHSS/informesciihss/Documents/PRIMER%20INFORME%20IHSS%20(28-02-14).pdf)
15. Instituto Hondureño de Seguridad Social. Páginas – Estadísticas IHSS en cifras [Internet]. Ihss.hn. 2016 [cited 3 August 2016]. Available from: <http://www.ihss.hn/estadisticas/Paginas/EstadisticasIHSS.aspx>.
16. Instituto Hondureño de Seguridad Social. Estadísticas IHSS [Internet]. Ihss.hn. 2016 [cited 3 August 2016]. Available from: <http://www.ihss.hn/estadisticas/Paginas/default.aspx>.
17. Organización Mundial de la Salud. El umbral de médicos, enfermeras y parteras por 10 000 habitantes [Internet]. Who.int. 2010 [cited 3 August 2016]. Available from: http://www.who.int/hrh/workforce1_es.pdf?ua=1
18. Secretaría Salud. MEMORIA ANUAL 2014 [Internet]. 1st ed. Tegucigalpa: Secretaría de salud de Honduras; 2017 [cited 15 March 2017]. Available from: <http://www.salud.gob.hn/doc/upeg/memoriaanual2014.pdf>
19. Organización de Naciones Unidas. Índice de desarrollo humano Honduras [Internet]. El PNUD en Honduras. 2014 [cited 23 April 2016]. Available from: <http://www.hn.undp.org/content/honduras/es/home/search.html?q=idice+de+desarrollo+humano+de+honduras>.
20. PNUD. Panorama general informe sobre desarrollo humano 2015. [Internet]. 1st ed. Washington DC, EE.UU.: PBM Graphics; 2016 [cited 3 June 2016]. Available from: http://hdr.undp.org/sites/default/files/2015_human_development_report_overview_-_es.pdf.
21. Organización Mundial de la Salud Organización Panamericana de la Salud. Situación de salud en las Américas. Indicadores Básicos 20 años 2014 [Internet]. 1st ed. Washington DC, EE.UU. Pdf; 2015 [cited 20 July 2016]. Available from: http://www.paho.org/uru/index.php?option=com_content&view=article&id=756:situacion-salud-americas-indicadores-basicos&Itemid=260

ABSTRACT. This article describes the current health system and Honduras, in the first paragraph deals with the demographics of the population, and some basic health indicators mentioned in the second part of the structure of the system is described as being the creation of institutions of coverage, coverage, resources and financing and recent some conclusions challenges facing the Honduran health system is presented. Objective: characterize the health system of Honduras. Methodology: retrospective descriptive, and qualitative technique: documentary review. This work was done in the city of Tegucigalpa, M.D.C., from April 2016 to Mar 2017, a search for the Updated portals of each institution, as in some medical journals related to the topic information was made.

Keywords: Health system, Honduras.

PRIAPISMO NEONATAL. REPORTE DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

Neonatal priapism. Case report and literature review.

Edwin Edgardo Rodríguez¹, Belkis Lizzet Lopez², Fernando Ayala Morales³,
Heriberto Rodríguez Gudiel⁴

¹Médico General

²Médico Especialista en Pediatría

³Médico Especialista en Ginecología y Obstetricia.

⁴Médico Especialista en Ginecología y Obstetricia, Subespecialista Medicina Materno Fetal.

RESUMEN. Introducción: El priapismo se puede describir como una erección peniana prolongada y persistente con duración de más de 4 horas y no asociada con el interés sexual o la estimulación. El priapismo neonatal es una rara entidad con pocos casos reportados hasta la fecha (19 casos hasta el 2017 incluyendo el presente). La experiencia actual en priapismo neonatal se basa principalmente en informes de casos individuales similares. Por lo tanto, la evaluación, el tratamiento y el seguimiento son desafiantes en la práctica de urología pediátrica. **Caso clínico:** se presenta paciente masculino, recién nacido de 20 días de vida por cuadro de dermatitis del pañal coinfectada, se ingresa y se brinda manejo, al segundo día de su hospitalización presenta priapismo que resuelve 5 días después. **Discusión:** El priapismo neonatal de alto flujo es el más común en esta etapa. El conocimiento del cuadro de priapismo permite realizar un enfoque adecuado, aplicar de forma sistemática las exploraciones y establecer un diagnóstico y tratamiento para prevenir sus complicaciones. **Conclusión:** No se conoce una causa exacta de esta patología, por lo que el manejo será en la mayoría de los casos conservador.

Palabras clave: Priapismo, erección, neonatal.

INTRODUCCIÓN

El priapismo se puede describir como una erección peniana prolongada y persistente con duración de más de 4 horas y no asociada con el interés sexual o la estimulación.¹⁻⁶ El término priapismo se deriva de la mitología griega y proviene directamente del dios griego Príapo, conocido como el hijo de Afrodita, la diosa griega del amor sexual, la belleza y la fertilidad femenina.^{2, 3}

El priapismo es raro en niños, especialmente en recién nacidos con solo 17 casos reportados en la literatura desde 1876 hasta el 2017.^{5,6} La incidencia estimada de priapismo neonatal idiopático es de 15 por 100.000 nacidos vivos según un estudio de vigilancia realizado entre 1974 y 1988.^{5,6} El primer caso de priapismo en un recién nacido fue descrito por Nuckols en 1876. Se pensó que la causa era la sífilis congénita; el tratamiento, la duración del priapismo y el seguimiento no fueron establecidos.⁷

Las causas de priapismo puede ser primarias, secundarias o idiopáticas. El priapismo con etiología primaria no está acompañado por un desorden orgánico que sea responsable de la erección prolongada, en esta primera se señalan causas físicas y psicológicas. El secundario es inducido por factores que direc-

ta o indirectamente afectan la erección peniana, por ejemplo: anemia drepanocítica, leucemia, coagulopatías, trombosis de cuerpos cavernosos entre otras. Por último el de causa idiopática como su nombre lo dice, no presenta una causa aparente o mecanismo fisiopatológico que lo explique. Desde un punto de vista fisiopatológico se describen dos tipos de priapismo, el de alto flujo o no isquémico y el de bajo flujo o isquémico. El priapismo de alto flujo se define por un aumento del flujo sanguíneo arterial en los cuerpos cavernosos del pene, que da lugar a una erección mantenida con buena oxigenación tisular. Este aumento de flujo resulta usualmente secundario a la laceración de la arteria cavernosa por trauma contuso o penetrante que crea una comunicación anómala entre la arteria lesionada y el cuerpo cavernoso. Este hiperflujo sanguíneo lleva una presión parcial de O₂ mayor que estimula la producción de óxido nítrico que relaja el músculo liso de arteriolas, las dilata y se llenan los espacios sinusoidales. Por su parte el priapismo de bajo flujo se asocia con un descenso severo en el drenaje venoso de los cuerpos cavernosos. Se debe usualmente a una obstrucción parcial o completa en el drenaje que impide la entrada de sangre arterial y genera acidosis e isquemia. Es la forma más común de presentación y se comporta como un síndrome compartimental con aumento excesivo de la presión en los cuerpos cavernosos.^{1,3,4} La etiología del priapismo varía significativamente entre las poblaciones de pacientes, pero las causas comunes identificables incluyen discrasias sanguíneas, farmacoterapia, afecciones neurológicas, malignidad y trauma. La drepanocitosis representa casi el 70% del priapismo pediátrico, pero no se presenta en el período del recién nacido debido al predominio

Recibido 10/2017; Aceptado para publicación 11/2017.

Dirección para correspondencia: Dr. Edwin Edgardo Rodríguez

Correo electrónico: nozn_777@hotmail.com

Conflicto de interés. Los autores declaramos no poseer conflictos de interés en relación a este artículo.

de la hemoglobina fetal. De los 17 casos de priapismo neonatal informados hasta ahora, cuatro se atribuyeron a policitemia, y uno se cree que está relacionado con transfusiones de sangre repetidas e hipoxia.¹ El priapismo isquémico y no isquémico se puede diferenciar mediante hallazgos típicos del examen físico, ecografía Doppler y análisis de sangre en sangre cavernosa.¹ Basados en la hipótesis de Meijer y Bakker (2,003) de que el priapismo neonatal debería ser la forma de priapismo no isquémico porque esta forma se presenta con una erección indolora y es posible un manejo conservador. Por lo tanto, la ecografía Doppler y el análisis de sangre en sangre cavernosa se pueden reservar para casos sospechosos de priapismo isquémico.⁵ El manejo de esta rara condición no está bien estandarizado. La mayoría de los casos informados se manejaron de forma conservadora y se logró una resolución espontánea en un período de aproximadamente 5 días sin secuelas posteriores.⁸⁻¹⁰ Otras opciones de manejo sugeridas incluyen observación, admisión intravenosa de clorhidrato de ketamina, flebotomía y exanguinotransfusión.^{5,10} A diferencia de los adultos, las células musculares lisas cavernosas no se activan en recién nacidos en entornos hipóxicos de bajo flujo para convertirse en células fibroblásticas más resistentes, que son capaces de síntesis de fibras elásticas y colágeno, causando fibrosis del tejido eréctil posprápico e impotencia posterior, gracias a esto algunos autores establecen prudente el manejo conservador y optar a la cirugía solo en casos netamente necesarios.⁹ Aunque en pediatría, el priapismo es una entidad poco frecuente, pero importa su conocimiento pues su presencia puede trasuntar enfermedades graves, como la leucemia, o enfermedades hematológicas, como la anemia de células falciformes. Sus consecuencias psicosociales pueden ser devastadoras; entre ellas, se puede incluir la disfunción eréctil irreversible, si no se realiza un tratamiento oportuno.¹¹

CASO CLÍNICO

Recién nacido hijo de madre de 18 años de edad, primípara, sin antecedentes personales patológicos ni gestacionales, embarazo a término, madre refiere controles prenatales pero desconoce número, parto atendido por partera, con llanto vigoroso al momento del nacimiento, medidas antropométricas desconocidas al nacer, ingresa a los 20 días de vida por cuadro de dermatitis del pañal coinfectada (figura 1), se ingresa con manejo de acuerdo al diagnóstico; con exámenes de laboratorio: Proteína C Reactiva: negativo, Hemograma: Glóbulos Blancos: $8,500 \times 10^9 / L$, Linfocitos: $3,900 \times 10^9 / L$, Neutrófilos: $3,800 \times 10^9 / L$ Hematocrito: 46.8%, Hemoglobina: 17.5 g/dl, plaquetas: $358,000 \times 10^9 / L$. A sus 22 días de vida, mientras se realiza examen físico se observa pene en erección, no doloroso, sin cambios inflamatorios, ni cianosis (figura 2), micción no alterada. Luce activo, reactivo, rosado, sin dificultad respiratoria, buena succión y tolerando alimentación enteral, examen neurológico normal, se reinterroga a madre quien niega uso de medicamentos, traumatismos y antecedentes familiares de drepanocitosis. Se solicita USG Doppler el cual no se realiza por no contar con el equipo necesario, ni recursos económicos por parte de fami-



Figura 1: Dermatitis del pañal y pene en erección.



Figura 2: Pene en erección, sin cambios inflamatorios.

liares. Se brindó manejo conservador; cuadro resuelve a los 5 días de haberse instaurado.

DISCUSIÓN

El priapismo neonatal es una patología rara, presente en menos del 1% de los nacidos vivos.¹ Hasta este momento en Honduras no encontramos registros de casos similares a este. Existen 3 etiologías descritas por la literatura internacional: primarias, secundarias e idiopáticas.²⁻⁵ siendo esta última la causa de nuestro caso. El primer caso de priapismo neonatal fue descrito por primera vez por Nuckols en 1,876.⁷ Desde un punto de vista fisiopatológico se describen dos tipos de priapismo, el de bajo flujo o isquémico y el de alto flujo o no isquémico.¹⁻³ Siendo este último el más frecuente y el que encontramos en nuestro caso. La ausencia de dolor y signos de isquemia son característicos del priapismo de alto flujo o no isquémico. Los exámenes de los cuales podemos valernos para descartar o comprobar la presencia de isquemia son el ultrasonido Doppler y el análisis de sangre procedente de los cuerpos cavernosos⁵, en nuestro caso no se realizaron ya que se sospechaba de priapismo de

alto flujo no isquémico, y la madre del paciente no contaba con los recursos. A diferencia de los adultos, las células musculares lisas cavernosas no se activan en recién nacidos en entornos hipóxicos de bajo flujo para convertirse en células fibroblásticas más resistentes, que son capaces de síntesis de fibras elásticas y colágeno, causando fibrosis del tejido eréctil posprípico e impotencia posterior.¹⁰ La recuperación del paciente dependerá de la etiología del priapismo, siendo la forma más benigna el priapismo de alto flujo con recuperación espontánea en aproximadamente 5 días.^{9,10} Ante el diagnóstico de priapismo se deben descartar la coexistencia de ciertas patologías, tales como: Esferocitosis hereditaria, leucemia, coagulopatías, trombosis de cuerpos cavernosos entre otras.¹¹ El paciente que presentamos

fue sometido a manejo conservador, no se le realizaron exámenes diagnósticos y resolvió de forma espontánea a los 5 días, se brindó alta médica con buen pronóstico a largo plazo.

CONCLUSIÓN

Aunque el priapismo neonatal es una patología rara, es necesario su pronto diagnóstico y manejo, ya que esto cambia el pronóstico y tratamiento del paciente.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES: Todos los autores contribuyeron en igual medida en el estudio del caso, así como en la recolección de la información relacionada con la publicación.

REFERENCIAS

1. Dust N, Daboval T, Guerra L. Evaluation and management of priapism in a newborn: A case report and review of the literature. *Pediatric Child Health*. 2011; 16(1): e6-e8.
2. Gómez Pérez L, Becerra Pérez A, Fernández Vega RM. Priapismo en el niño. Presentación de 1 caso: *Rev Cubana Pediatr*. 2001; 73(3):194-6.
3. Agüero Hernández J. Priapismo. *Rev Méd Costa Rica Centroamérica*. 2013;70 (607):491 - 494.
4. Molina Escudero R, Hernández Atanceb J, Ballesteros García M, Páez Borda A. Priapismo de alto flujo postraumático en paciente pediátrico tratado con embolización arterial selectiva: *Arch Argent Pediatr*. 2015; 113(4): e199-e202 / e199.
5. Talibzade F, Akbal C, Şekerci CA, Özgür MO, Çam HK, Şimşek F. Management of Neonatal Priapism: Report of Two Cases and Review of the Literature. *J Urol Surg*. 2016; 1: 22-24.
6. Kuwano A, Cavalcante A, Costa-Matos A, Spanholi E, Mascarenhas de Souza F. Management in neonatal priapism: Case and Review. *Urology Case Reports*. 2017;14:48-49.
7. Meijer B, Bakker HH. Management of priapism in the newborn. *Urology*. 2003; 61(1): 224xvi-224xviii
8. Alsina Casanova M, Martín-Ancel A. Policitemia en el recién nacido. *An Pediatr Contin*. 2012; 10(3):135-41.
9. Sood R, Wadhwa S, Jain V. Neonatal Priapism Associated With Spontaneous Bilateral Pyocavernositis: *Ann Acad Med Singapore*. 2006; 35(6):425-7.
10. Burgu B, Talas H, Erdeve O, Karagol BS, Fitoz S, Soygur TY. Approach to newborn priapism: a rare entity. *J Pediatr Urol*. 2007; 3(6):509-511.
11. Paladino N, Roldán D, Carama M.S. Priapismo en pediatría: presentación inicial de una leucemia mieloide crónica. *Arch Argent Pediatr*. 2011; 109(5):e104-e108.

ABSTRACT. Introduction: Priapism can be described as a prolonged and persistent penile erection lasting more than 4 hours and not associated with sexual interest or stimulation. Neonatal priapism is a rare entity with few cases reported to date (19 cases up to 2,018 including the present). Current experience in neonatal priapism is mainly based on reports of similar individual cases. Therefore, evaluation, treatment and follow-up are challenging in the practice of pediatric urology. **Clinical case:** a male patient, a 20-day-old newborn due to coinfecting diaper dermatitis, is admitted and given management. On the second day of his hospitalization, he presents priapism that he resolves 5 days later. **Discussion:** High flow neonatal priapism is the most common at this stage. The knowledge of the priapism chart allows us to carry out an appropriate approach, systematically apply the examinations and establish a diagnosis and treatment to prevent its complications. **Conclusion:** An exact cause of this pathology is not known, so the management will be in most cases conservative. **Keywords:** Priapism, erection, neonatal.

SÍNDROME DE PERSISTENCIA DE LOS CONDUCTOS MÜLLERIANOS: UNA RARA ENTIDAD QUE DEBE SER CONOCIDA

Persistent Müllerian Duct Syndrome: a rare anomaly that must be known

José Edmundo Lizardo Wildt,¹ Iliana Durón Tábora,² Lesby Espinoza,³
José Ranulfo Lizardo Barahona.⁴

¹Universidad Católica Nuestra Señora de La Paz 6to. Año de Medicina.

²Médico General.

³Endocrinóloga Pediatra del Instituto Hondureño de Seguridad Social.

⁴Cirujano Pediatra del Instituto Hondureño de Seguridad Social.

RESUMEN. Introducción: El síndrome de persistencia de los conductos müllerianos es un raro trastorno de la diferenciación sexual con menos de 300 casos publicados, que se caracteriza por la presencia en la persona afectada de ambos sistemas reproductores masculino y femenino. Un varón con cariotipo XY fenotípicamente masculino en quien el conducto de Müller (útero, trompas, 2/3 superior de la vagina) no sufrió regresión. **Caso clínico:** Masculino de 14 meses de edad ingresado en el Hospital de Especialidades del Seguro Social para laparoscopia diagnóstica por criptorquidia bilateral con testículos no palpables y pene normal. En la laparoscopia se identificó trompas, útero y 2/3 superior de la vagina. Además, se tomó biopsia de ambas gónadas que confirmó presencia de tejido testicular normal para la edad. Con estos datos se programa para orquidopexia bilateral más histerectomía, colpectomía y salpingectomía bilateral. Es controlado en consulta externa de endocrinología y cirugía con evolución normal. **Conclusiones:** El síndrome de persistencia de los conductos müllerianos es muy raro debe sospecharse en masculinos con criptorquidia bilateral con testículos no palpables y pene normal. El abordaje inicial debe ser laparoscopia diagnóstica con toma de biopsia de ambas gónadas y luego en la segunda intervención ya con el reporte de patología proceder a la orquidopexia bilateral más la remoción de los elementos del conducto de Müller.

Palabras clave: Síndrome de persistencia de los conductos müllerianos, desordenes del desarrollo sexual, criptorquidia, laparoscopia.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de persistencia de los conductos müllerianos es un raro desorden del desarrollo sexual con menos de 300 casos publicados en la literatura mundial.

Esta rara entidad se caracteriza por presentarse en varones fenotípicamente normales con cariotipo 46 Xy que conservan los derivados de los conductos Mülllerianos.¹⁻⁵ Durante las primeras ocho semanas de gestación, ambos conductos müllerianos y de Wolf están presentes, la diferenciación sexual en varones es mediada por 2 hormonas producidas por el testículo fetal, las células de Leydig produce testosterona, la cual asegura la estabilización de los conductos de Wolf y virilización de los genitales externos. La hormona anti mülleriana (AMH) también conocida como factor inhibidor mülleriano (MIF) o también sustancia inhibidora mülleriana (MIS) es una glicoproteína secretada por las células de Sertoli que causa regresión de los conductos müllerianos principalmente trompas de Falopio, útero y dos tercios superiores de vagina.^{1,2,6-8}

En los humanos el gen para la hormona anti mülleriana se encuentra en el cromosoma 19 p13.3 y el gen que codifica su

receptor en el cromosoma 12q 13.13. Es bien conocido que esta hormona es secretada en cantidades efectivas entre los días 56-62 después de la fertilización y el proceso de regresión de los conductos müllerianos es normalmente completado para el día 77 después de lo cual el tejido mülleriano no es sensitivo de la hormona. De tal manera que la persistencia de los conductos müllerianos puede ser causado por deficiencia en la síntesis de la hormona anti mülleriana, anomalías en el receptor de la hormona o defecto en el tiempo de la liberación de la hormona.^{1,4,5,7}

En este artículo presentamos el primer caso de síndrome de persistencia de los conductos müllerianos reportado en Honduras y se revisa la literatura médica más reciente.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se informa el caso de un paciente masculino de 14 meses de edad con No. de afiliación 0801-2013-1043 ingresado en el Hospital de Especialidades del Instituto Hondureño del Seguro Social el 22 de julio de 2014 para laparoscopia diagnóstica por criptorquidia bilateral con testículos no palpables y pene normal con 6cm de longitud, 4cm de grosor y con meato en posición normal (ver figura 1).

En la laparoscopia se identifican gónadas intrabdominales, útero, 2/3 superiores de vagina y trompas de Falopio por lo que se realiza biopsia de ambas gónadas.

El día 23 de julio de 2014 la patología reporta tejido testicular morfológicamente de acuerdo con la edad del paciente.

Recibido 11/2017 Aceptado para publicación 12/2017,

Dirección para correspondencia: Dr. José Ranulfo Lizardo Barahona, Dirección: Honduras Medical Center.

Correo electrónico: jlizardob@hotmail.com

Conflicto de interés. Los autores declaramos no tener conflictos de interés en relación a este artículo.



Figura 1. Imagen preoperatoria, pene normal con criptorquidea bilateral.



Figura 2. Laparotomía con hallazgos de testículos intrabdominales y las estructuras müllerianas.



Figura 3. Pinzas de disección identificando ambos testículos y abajo trompas de Falopio.

Con estos datos endocrinología pediátrica indica: cariotipo 46 Xy, LH 0.94 ml u/mL FSH 1.29 mlu/mL estradiol 6 pg/mL testosterona 0.00 ng/ml cortisol 5.93 ug/ml TSH 4.54 ulv/mL T4 total 9.21 ug/dl y test de respuesta al estímulo con testosterona positivo. Aun cuando en nuestro país no se cuenta con reactivo para medir niveles de la hormona anti mülleriana endocrinología pediátrica concluyó se trata de un síndrome de persistencia de los conductos müllerianos lo cual se confirmó con los hallazgos de anatomía patológica de su segunda intervención quirúrgica.



Figura 4. Pinzas de disección tomando ambas trompas de Falopio que se continúan con el útero más porción proximal de vagina y ambos testículos intrabdominales abajo.



Figura 5. Se muestra trompa de Falopio, útero y vagina proximal ya resecadas.

Cuando el 28 de octubre de 2014 cuando se realizó una laparotomía verificando los hallazgos de testículos, trompas, útero y 2/3 superiores de vagina (ver figuras 2, 3 y 4). En esta cirugía se realizó orquidopexia bilateral más histerectomía, colectomía y salpingectomía bilateral (ver figura 5). El informe de patología confirmó que las estructuras resecadas eran trompas de Falopio, útero y 2/3 superior de vagina.

En un reinterrogatorio dirigido a los padres nos confiaron que si existía consanguinidad entre ellos y conocían de un caso similar en la familia.

Se ha controlado en consulta externa de endocrinología y cirugía pediátrica por un año con última cita el 2 de octubre de 2017 y su evolución es excelente con ambos testículos en la bolsa escrotal.

DISCUSIÓN

Johannes Peter Müller fisiólogo y anatomista alemán, descubrió por primera vez en 1830 los conductos para mesonéfricos que en las mujeres se desarrollan para formar las trompas de Falopio, útero y los 2/3 superiores de la vagina. En el hombre estos

conductos involucionan excepto (< 1 caso por cada 200,000 nacimientos) en la rara condición que persistan lo cual fue descrito por primera vez por O. Nilson 1939 en la Revista Acta Chirurgica Scandinavica con el título "Hernia Uteri Inguinalis".^{1,3,4,6,7}

El síndrome de persistencia de los conductos müllerianos es un trastorno del desarrollo sexual que se caracteriza por la falta de regresión del útero, las trompas de Falopio y los 2/3 superiores de la vagina en un individuo genéticamente 46 Xy y con fenotipo masculino por el desarrollo normal del tubérculo genital.

Este síndrome ha sido clasificado en tres formas de presentación basado en la localización de los testículos y las estructuras de Müller. La llamada forma masculina que ocurre en el 80% de los casos donde por lo menos un testículo está presente en el saco herniario junto con el útero y la trompa ipsilateral o si no lo están pueden ser traccionados gentilmente trayendo consigo el testículo contralateral.^{1,3,4,7,9}

La segunda es la forma femenina que ocurren en el 20% de los casos, caracterizada por la presencia del testículo en la posición ovárica adherido a las fimbrias con el útero y las trompas en posición normal femenina con criptorquidia bilateral, con testículos no palpables, sin hernia como nuestro caso.

El tercer tipo, ambos testículos están presentes del mismo lado ya sea en el canal inguinal o en el escroto junto con las trompas de Falopio y útero, llamada ectopia testicular transversa de la cual no hay más de 60 casos reportados.^{1,3,4,7,9,10}

En vista que el tipo masculino es la forma más frecuente de presentación los más común es encontrar un varón con genitales externos pene y escroto bien desarrollados con por lo menos un testículo presente en el saco herniario, de tal manera que la mayoría de las veces el diagnóstico es incidental en sala de operaciones donde el cirujano pediatra tiene planeada una hermioplastía o una orquidopexia sin sospecha de un desorden del desarrollo sexual.^{2,4,8,10}

Lo típico es que el cirujano además de identificar el testículo encuentra en el canal inguinal trompas de Falopio, útero y 2/3 superiores de la vagina.

En este momento el manejo inmediato debe ser documentar la anatomía con fotografías y tomar biopsia de ambas gónadas, pero nunca realizar escisión de ninguna de las estructuras hasta no completar un amplio estudio de los desórdenes del desarrollo sexual.^{2,4,9}

La forma femenina se presenta con pene y escroto bien desarrollados, pero hay criptorquidia bilateral con testículos no palpables ni en el canal inguinal.

Con esta presentación fenotípica que es similar a la de nuestro caso índice el cirujano pediatra debe plantear a la familia la necesidad de descartar un trastorno del desarrollo sexual indicándole ya sea laparoscopia, ultrasonido o resonancia magnética.

Nosotros optamos por la laparoscopia ya que todas las publicaciones lo consideran el método de elección por su especificidad de 97% y que además de identificar las estructuras permite biopsiarlas.^{4,7,9-11}

La medición de las hormonas antimüllerianas es particularmente útil en este tipo de presentación femenina con criptor-

quidia bilateral y gónadas no palpables en los cuales niveles positivos obligaran a la exploración quirúrgica. Y por el contrario niveles indetectables hacen innecesaria la exploración. La hormona antimülleriana (HAM) es un indicador muy sensible y específico de la ausencia de testículo, el valor predictivo de una baja concentración de la HAM en ausencia de testículos es de 89% y cuando se encuentran valores normales, el valor predictivo de presencia de testículos es de 98%.

En conclusión niveles positivos de HAM nos indican que los testículos están presentes aunque no se palpen.¹²

Lamentablemente esta medición no fue posible por no contar con el reactivo en nuestro país, procediéndose a la laparoscopia diagnóstica previa autorización de los padres con los hallazgos ya descritos de todas las estructuras de müeller y gónadas que fueron biopsiadas reportándose ambas como tejido testicular morfológicamente de acuerdo a la edad del paciente.

Con estos datos más el cariotipo 46 Xy el test de respuesta al estímulo de la testosterona positivo se procedió a una segunda intervención para la resección de las estructuras de Müller que la patología confirmó como útero, trompas de Falopio y vagina.

Todos los autores están de acuerdo que la asignación de sexo debe ser masculina por lo tanto la orquidopexia debe realizarse al año de edad en un tiempo como lo realizamos nosotros o dos tiempos con la técnica de Stephens-Fowler.^{2,3,5,7,8,10}

Anteriormente hubo algunas controversias sobre el manejo de estos pacientes principalmente por su bajo potencial de fertilidad y el riesgo de malignidad, sin embargo se ha documentado casos de paternidad, por lo que la orquidopexia debe realizarse con sumo cuidado para evitar lesiones del deferente sobre todo durante la resección de los conductos de Müller.

En relación con la malignidad sabemos que aun cuando estas gónadas histológicamente son normales en edades tempranas con el tiempo pueden volverse displásicas y el riesgo de malignidad es de 15-18% similar a los testículos intrabdominal de otras criptorquidias sin relación con desórdenes del desarrollo sexual, por lo que debe vigilarse clínicamente y ultrasonográficamente toda la vida sobre todo durante la tercera década por que se han descrito seminomas, tumor de senos endodérmicos, coriocarcinomas, teratomas y carcinoma embrionario.^{1,3-5,7}

El desarrollo de malignidad, también ha sido descrito en los conductos müllerianos no resecados especialmente adenocarcinoma en la región endocervical y adenocarcinoma uterino por esta razón tal como se realizó en el presente caso durante la orquidopexia se debe hacer la resección completa de las estructuras müllerianas.^{3,7,8,13}

La persistencia de los conductos müllerianos puede ocurrir esporádicamente o en forma heredada, el mecanismo de transmisión es probable que sea multifactorial, aun cuando se han reportado presencia de consanguinidad como el presente caso, una herencia autosómica recesiva afecta al 85% de los pacientes y en el 15% restante la causa es desconocida.^{5,13,14}

La importancia del presente reporte es transmitir la información sobre este raro tipo de desorden del desarrollo sexual para evitar asignación de sexo errónea y mutilaciones innecesarias.

REFERENCIAS

- 1.- Nalbantuglu O, Demir K, Korkmaz H, Bü Yü Kina M, Yıldız M, Tunc S and Ozkan B. A Novel mutation of AMH in three siblings with persistent Müllerian duct syndrome J. *Pediatr Endocrinol metab* 2015; 28:1379-1382.
- 2.- Kearsley I and Hutson JM. Disorders of sex development (DSD): Not only babies with ambiguous genitalia. A practical guide for surgeons. *Pediatr surg Inst* 2017; 33:355-361.
- 3.- Saleem M, Ather U, Mirza B., Iqbal S. Persistent Müllerian duct syndrome. A 24-year experience *J Pediatr Surg* 2016; 51:1721-1724.
- 4.- Nayak VJ, Kamah AS, Krishappa MH, Bylapp SK Persistent Müllerian duct syndrome: A case report and review of the literature. *Int J App Basic Med Res* 2014; 4:125-127.
- 5.- Da AW L, Zain MM, Esteves SC, Humaidan P. Persistent Müllerian duct syndrome: a rare entity with a rare presentation in need of multidisciplinary management. *Int Braz J Urol (Revista en int Net)* 2016 (Consultado 27 sept 2017); 42:1237-1243 Disponible en <https://www.nlm.nih.gov/redmed27532119>
- 6.- Meir DB and Hufson JM the Anatomy of the caudal VAS deferens in patients with agenital anomaly. *Journal of Pediatric Urology* 2005; 1:349-354.
- 7.- Shala by MM Shalaby et al. the management of the Persistent Müllerian duct syndrome *Arab J Urol (Revista en internet)* 2014 (Consultado 28 sept 2017); 12:239-244 Disponible en <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2090598X14000308>
- 8.- Morinquant P, Brindusa-Gorduzza D., Gay CL, Meyer-Bahlburg H, J Baker L, Baskiv LS et al. Surgery in disorders of sex development (DSD) with a gender issue: If (why), when, and how? *Journal of Pediatric Urology*. 2016; 12:139-149.
- 9.- Malone PS, Hall-Craggs MA, Mouriguand PD., Caldamone AA. The anatomical assessment of disorders of sex development (DSD) *Journal of Pediatric Urology*. 2012; 8:585-591.
- 10.- Kamble RS, Gupta RK and Kesan KK. Laparoscopic management of transverse testicular ectropia with persistente Müllerian Syndrome. *Jminim Access Surg*. 2015; 11:213-215.
- 11.- Chowdhury TK, Kabir M, Chowdhury Hutson J and Banu T the challenges in diagnosis and gender assignment in disorders of sex development presenting to pediatric surgical unit in a developing country: the role of laparoscopy and simple test for Gender Identity *Journal of Pediatric Urology* 2014;10:1255-1260.
- 12.- Madhusmita M., MacLaughlin, Donahoe P. and Lee M. Measurement of Müllerian inhibiting substance facilitates management of Boys with microphealus and cryptorchidism *J clin endocrinol metab*. 2002;87:(8)3598-3602.
- 13.- Agrawal AS, Kataria R, persistent Müllerian Duct Syndrome (PMDS): a rare anomaly the general surgeon must know about. *The Indian Journal of Surgery*. 2015;77(3)217-221 doi 10. 1007/s 12262-013-1029-7 (consultado 28 nov 2017); disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc452226>.
- 14.- Del Castillo V, Uranga R, y Zafra G *Genética Clínica*. México DF, El Manual Moderno; 2012:281-291.

ABSTRACT. Introduction: Müllerian duct persistence syndrome is a rare disorder of sexual differentiation with less than 300 published cases, which is characterized by the presence in the affected person of both male and female reproductive systems. Is a male with a phenotypically male XY karyotype in whom Müller's duct (uterus, tubes, upper 2/3 of the vagina) did not regress. **Clinical case:** A 14-month-old male patient admitted to the Hospital of Specialties of Social Security for a diagnostic laparoscopy because of a bilateral cryptorchidism with non-palpable testicles and normal penis. In the laparoscopy, tubal, uterus and upper 2/3 of the vagina were identified. In addition, a biopsy of both gonads was taken, confirming the presence of normal testicular tissue for age. With these data, he was scheduled for bilateral orchidopexy with hysterectomy, colpectomy, and bilateral salpingectomy. He is controlled in the outpatient clinics of endocrinology and surgery with normal evolution. **Conclusions:** The syndrome of persistence of Müllerian ducts is very rare, it should be suspected in men with bilateral cryptorchidism with non-palpable testicles and normal penis. The initial approach should be diagnostic laparoscopy with biopsy of both gonads and then in the second intervention and with the pathology report, proceed to bilateral orchidopexy plus the removal of the Müller duct elements.

Keywords: Persistence of Müllerian ducts syndrome. Disorder of sexual development. Criptorchidia. Laparoscopy.

MICROLITIASIS ALVEOLAR PULMONAR. REPORTE DE CASO

Pulmonary Alveolar microlithiasis, Case Report.

Suyapa Sosa¹, Gerardo Mejía², Luisa Rodríguez²,
Javier Sánchez², Harold Arguello², Beatriz Rivas³.

¹Neumólogo, Jefe del Servicio de Neumología y Jefe del Departamento Docencia del Instituto Nacional Cardiopulmonar de Tegucigalpa, Honduras.

²Médicos Generales en capacitación de Neumología.

³Residente de Patología.

RESUMEN: Antecedentes: La microlitiasis es una afección pulmonar poco frecuente, caracterizada por acumulo de fosfatos de calcio en el interior de los alveolos pulmonares, originando cuerpos nodulares conocidos como microlitos, siendo esta su principal característica. Destacando la poca relación Clínico Radiológica, dada su escasa documentación y relativamente poco estudio, es difícil su diagnóstico y frecuentemente es confundida con otras entidades patológicas. **Caso Clínico:** Femenina de 38 años, hipertensa controlada con atenolol 100 mg vía oral día, exposición al humo de leña, con 6 meses de tos intermitente, seca, disnea y sibilancias nocturnas, se le practicó una tomografía que en la ventana mediastinal se aprecia corazón de tamaño normal con algunas adenomegalias de pocos milímetros para órticos y peri traqueales no sospechosos y en la ventana pulmonar hay llenado alveolar homogéneo difuso bilateral, con engrosamiento nodular centro lobular y septal con calcificaciones finas de la pleura. La biopsia trasbronquial reporta espacios alveolares con presencia de concentraciones laminares en piel de cebolla basófilos intra alveolares compatible con microlitiasis alveolar.

Discusión: Identificar estas particularidades nos permitiría realizar un abordaje temprano para evitar complicaciones iniciales de esta enfermedad, aunque no se conoce un tratamiento curativo.

Palabras clave: Microlitiasis, Pulmonar, Pulmón.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades intersticiales pulmonares por mucho son un desafío para los clínicos, tanto en su estudio como para clasificarlas. La microlitiasis alveolar pulmonar (MAP) es una enfermedad poco frecuente, de causa no determinada; que se caracteriza por la acumulación de cuerpos nodulares calcificados microscópicos difusos, compuestos de fosfato de calcio, conocidos como calcosferitas; mientras que las paredes de los mismos se hallan normales, progresando a fibrosis intersticial en las etapas avanzadas de la enfermedad, esta entidad pulmonar se presenta a cualquier edad, pero la mayoría de los pacientes se encuentran en la tercera y quinta década de la vida al momento que se realiza el diagnóstico, la prevalencia varía de país en país, en nuestro Honduras se cuenta con escasa información sobre este tema.

CASO CLÍNICO

Femenina de 38 años, hipertensa controlada con atenolol 100 mg vía oral día, exposición al humo de leña, con 6 meses de tos intermitente, seca, disnea y sibilancias nocturnas, por los hallazgos radiológicos se decide ingreso. Al examen físico buen estado general siendo el único hallazgo contribuyente a la

auscultación pulmonar con estertores en velcro con leve acropaquia en miembros superiores. Durante su evaluación intrahospitalaria se le practicó una tomografía que en la ventana mediastinal se aprecia corazón de tamaño normal con algunas adenomegalias de pocos milímetros paraórticos y peritraqueales no sospechosos y en la ventana pulmonar hay llenado alveolar homogéneo difuso bilateral, con engrosamiento nodular centro lobular y septal con calcificaciones finas de la pleura además se le realizó una fibrobroncoscopia en la cual se observó discreta hiperemia y edema difuso de la mucosa traqueo bronquial. La biopsia trasbronquial reporta espacios alveolares con presencia de concentraciones laminares en piel de cebolla basófilos intra alveolares compatible con microlitiasis alveolar. Las pruebas de



Figura 1. Rayos X de tórax con patrón de Tormenta de Arena (sandstorm) o «tormenta de nieve» (snowstorm) en ambos campos pulmonares.

Recibido para publicación el 08/2017, aceptado el 10/2017

Dirección para correspondencia: Dra. Suyapa Sosa
Correo Electrónico: sosaferrari@gmail.com

Conflicto de interés. Los autores declaramos no tener conflictos de interés en relación a este artículo.

función pulmonar revelan un patrón restrictivo moderado y su caminata de seis minutos reporta una distancia recorrida de 360 metros con desaturación hasta 90 %. Se inicia tratamiento con alendronatos. La paciente es seguida por la Consulta Externa.

DISCUSIÓN

La microlitiasis alveolar es una patología con baja incidencia mundial, catalogada como rara entre las enfermedades pulmonares intersticiales difusas, con origen desconocido que se caracteriza por depósitos intra alveolares de compuestos de calcio y sales de fosfato llamados calcosferitas o microlitos dentro de los espacios alveolares mientras que las paredes de los mismos se encuentran normales además se pueden acompañar de otras calcificaciones extra pulmonares como por ejemplo en las gónadas, pericardio y riñones.^{1,3} El número de casos descritos en el mundo varía de acuerdo con las referencias bibliográficas, con una incidencia de acuerdo al género variable, se reporta de 2:1, mujeres a hombres.⁴ Esta no tiene preponderancia por edad, ni raza pero la mayoría de los pacientes se encuentran entre la tercera y quinta década de la vida al momento que se realiza el diagnóstico.^{1,2}

Se han descrito dos orígenes uno esporádico y otros casos presentan una forma familiar al heredar. En el 2007 se identificó la mutación homocigota de manera autosómica recesiva la mutación del gen SLC34A2 en el brazo corto del cromosoma 15 (4p15) que codifica un co transportador NaPi-II (estabiliza los fosfatos)^{1,2} que es una proteína de membrana que se expresa predominantemente en los pulmones y glándulas mamarias de los mamíferos, menos reconocida en el intestino, riñón y próstata, siendo el único transportador de fosfato, expresado en los neumocitos tipo II. Cuando el surfactante pulmonar es degradado o reciclado, quedan en el espacio alveolar fosfatos, producto del metabolismo de los fosfolípidos y al estar presente la mutación sobre la proteína transportadora, se puede encontrar reducida la eliminación de estos fosfatos, con la consecuente formación de microlitos.^{4,7}

Los pacientes que padecen de esta entidad, permanecen asintomáticos, aflorando con disnea y tos seca, hemoptisis, sibilancias auscultando crepitaciones en bases pulmonares, a medida que avanza la enfermedad, pero también se puede encontrar datos de hipoxemia crónica y cianosis central y periférica, se ha observado que no existe una correlación en la clínica con los hallazgos radiológico con frecuencia se descubre en forma incidental.^{1,8} Además, se describen astenia, dolor torácico, palpitations y pérdida de peso.⁴ Con el avance de la enfermedad se desarrolla de fibrosis pulmonar, insuficiencia respiratoria, cor pulmonale y posteriormente la muerte. Regu-

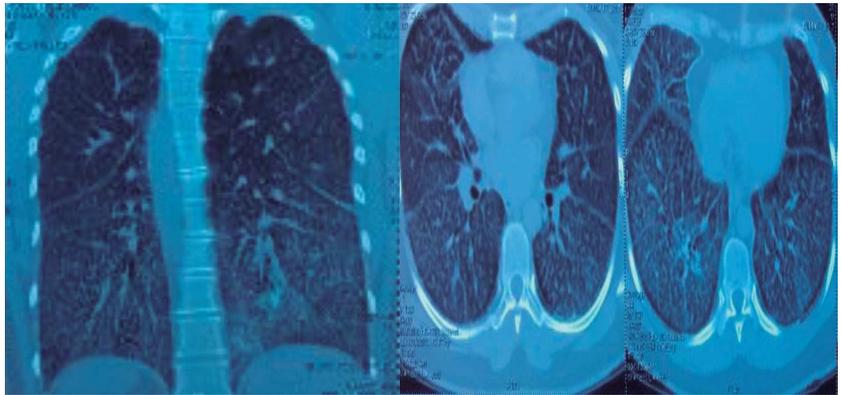


Figura 2. Ventana pulmonar hay llenado alveolar homogéneo difuso bilateral, con engrosamiento nodular centro lobular y septal con calcificaciones finas de la pleura.

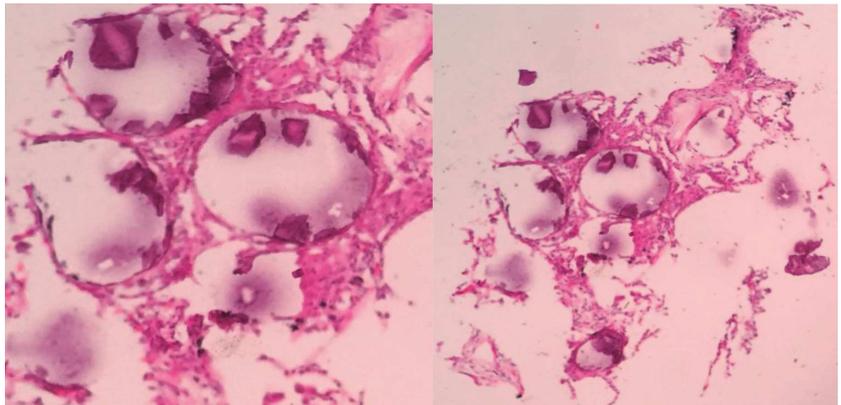


Figura 3. Cortes histológicos de la biopsia tras bronquial donde se observan los Calcosferitos en los sacos alveolares.

larmente se confunde con la tuberculosis miliar, observando en las radiografías de tórax calcificaciones micro nodulares con el patrón denominado Tormenta de Arena (sandstorm) o «tormenta de nieve» (snow storm)⁴ en las bases pulmonares, se puede observar ocupación de los bordes cardíacos y diafragmáticos con aumento de la luminiscencia de entre el parénquima y las costillas, llamando a este signo como Pleura Negra (del inglés black pleural line).^{1,4,7,9} En la tomografía se revela opacidades en Vidrio Despulido, densa calcificación pulmonar adyacente, quistes subpleurales y grasa extrapleurales; las cisuras pueden aparecer densas, engrosadas y nodulares; así mismo las líneas septales en ocasiones se pueden observar; la presencia de bulas se desarrolla en las etapas avanzadas de la fibrosis.^{1,2} se asocian con engrosamiento de los septos se conocen como patrón de «crazy-paving» o «patrón en empedrado», presentación poco frecuente. Otros hallazgos observados en estadios avanzados de la enfermedad son la presencia de neumotórax espontáneo, menos frecuente nódulos calcificados, quistes de aire subcondral.⁴

Se han descrito múltiples métodos diagnósticos, pero la biopsia, transbronquial o a cielo abierto, es el que define la presencia o no de esta entidad¹ al momento del diagnóstico el 60 al 80 % son asintomáticos^{2,6,7,8}. Otro estudio más directo es el estudio directo de esputo en busca específica de microlitos^{4, 10,11}

En estos pacientes se encuentran niveles de creatinina, nitrógeno ureico, glucemia, uroanálisis generalmente son normales, ocasionalmente en el hemograma se encuentra poliglobulia. Los niveles séricos de calcio, el magnesio están también dentro de los parámetros de normalidad, Recientemente se reportan elevaciones de los niveles séricos de las proteínas A y D del surfactante pulmonar, considerándose que podría llegar a ser una herramienta para el seguimiento de los pacientes. Cuando se cuenta con tejido pulmonar para la evaluación histopatológica encontramos las lesiones características de MAP que consisten en depósitos de calcificaciones esféricas (calcosferitas) en los espacios alveolares cuales representan concentraciones laminares de fosfato de calcio que dan una imagen de aros de cebolla, también conocidas como microlitos, tienen un diámetro variable entre 1 a 3 mm, acompañada de fibrosis intersticial áreas de osificación, mínima reacción inflamatoria el análisis químico de las calcosferitas demuestra que esta constituidas por calcio y fosforo. La inflamación intersticial y la presencia de fibrosis darán como consecuencia una disminución progresiva significativa de los volúmenes pulmonares. Los hallazgos histopatológicos en el presente caso coincidieron con todos los criterios descritos en la literatura.¹²

En algunos estudios se respalda en lavado bronquial, medida que no reportó mejorías clínicas ni beneficios importantes para el paciente, a pesar que se observara que el líquido extraí-

do fuese de aspecto arenoso⁴, Se ha planteado los trasplantes pulmonares como alternativa en casos avanzados y tratamiento con di fosfatos (etidranato), cortico esteroides, quelantes de calcio.^{7,8} Con dudoso éxito^{1,2,4,8,12,13} Se ha utilizado etidronato sódico, compuesto conocido por inhibir la formación de hidroxapatita, que se ha repostado mejoría de los infiltrados pulmonares⁴ Muchos pacientes requieren uso de O₂ domiciliario a medida que la enfermedad progresa.^{5,10} La enfermedad prosigue o evoluciona en forma variable, pero llegando a desarrollar cor pulmonar, fallo ventricular derecho y respiratorio o a la fibrosis pulmonar.^{1,13}

CONCLUSIONES

La microlitiasis alveolar pulmonar es una infrecuente patología de las vías respiratorias bajas, caracterizado por la presencia depósitos de calcio dentro de los alveolos, generando un patrón radiológico de tormenta de arena, poca sintomatología respiratoria y una progresión a fibrosis pulmonar. Su diagnóstico se efectúa con la determinación de los calcosferitas en la biopsia trasbronquial, no existe un tratamiento que revierta estas alteraciones, pero se ha observado relativa mejoría con el uso de alendronatos.

Contribución de los autores: Los autores contribuyeron en igual medida en el manejo del caso así como en la recolección y análisis de la información para el presente artículo.

REFERENCIAS

1. José Gregorio Soto Campos. (2016). Manual de diagnóstico y terapéutica en neumología. Sevilla España: ERGON.
2. Mayra Mejía, Delfino Alonso, Teresa Suárez, Andrea Estrada, Mónica Velázquez, Miguel Gaxiola, Fortunato Juárez, Francisco Rivera, Guillermo Carrillo. (2007). Microlitiasis alveolar pulmonar, una entidad poco frecuente. *Neumología y Cirugía de Tórax*;66:81-87.
3. Antoni Xaubet, Julio Ancochea, Elena Bollo, Estrella Fernández-Fabrellas, Tomás Franquet, María Molina-Molina, María Angeles Montero y Anna Serrano-Mollar. (2013). Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática. *Archivos de Bronconumología*;48:343-353.
4. Jesús Giovanni Ballesteros Muñoz, Jorge Enrique Medina Rosas, Juan Manuel Bello Gualtero, John Darío Londonno Patiño, Claudia Marsella Guzmán Vergara, César Augusto Gutiérrez, José Ignacio Angarita Céspedes y Rafael Valle-Oñate. (2016). Microlitiasis alveolar pulmonar. *Rev. Colomb.Reumatol*;23:115-120
5. Cristina Fernández F, Mauricio Salinas F, José Andrés de Grazia K, Juan Carlos Díaz P. (2014). Microlitiasis alveolar pulmonar: caso clínico. *Revista médica de Chile*;142:0034-9887.
6. Deutsch Ilse, Pinchak Rosales, María Catalina. (2012). Microlitiasis alveolar pulmonar. A propósito de un caso. *Archivo pediatría Uruguay*;83:256-261.
7. Torres Esteche Verónica, Alietti Claudia, Meerovich Alvarez, Ethel. (2005). Microlitiasis alveolar cálcica. *Archivo de medicina interna de Montevideo*; 27:37-40.
8. Argüelles M Miguel, Quiñónez María G, Cícero S. Raúl, Giacinti V Pedro. (1993). Microlitiasis alveolar pulmonar en dos hermanos. *Revista investigación Clínica*; 45: 593-6.
9. Zetina López, Alfonso; Rivas Bobadilla, Eddy; Cabrera Juárez, Héctor; Bran, José Luis. (1997). Microlitiasis alveolar pulmonar: imágenes de un caso interesante y revisión de literatura. *Revista medicina interna*; 8: 22-30.
10. Comolli, Rolando R; Comolli, Renzo; García Velloso, Miguel A; Paladino, Jorge A; Pellegrini, Horacio M. (1989). Microlitiasis alveolar pulmonar: contribución con nuevos métodos histopatológicos. *Revista argentina de Tórax*; 50: 165-74.
11. V. Plaza, A. Xaubet, C. Agustí, C. Picado, J. Ramírez* y A. Agustí-Vidal. (1988). Diagnóstico de la microlitiasis alveolar mediante biopsia pulmonar transbronquial. *Arch Bronconeumol*; 24: 180-181.
12. Suster. morgan 2013. Diagnostico de patologia toracica: Mexico DF. editorial Marbanl(4):80-83.
13. Franco Javier Vallejo García (1) Alejandro Vallejo García (2); Maximiliano Parra (3). (2007). Microlitiasis alveolar pulmonar. *Acta Medica Colombiana*; 32: 110-130.

ABSTRACT: Background: Microlithiasis is a rare pulmonary disease, characterized by accumulation of calcium phosphates inside the pulmonary alveoli, originating nodular bodies known as microliths, this being its main characteristic. Highlighting the scarce Clinical Radiological relationship, given its poor documentation and relatively little study, it is difficult to diagnose and is often confused with other pathological entities. **Clinical case:** Female aged 38, controlled hypertension with atenolol 100 mg orally day, exposure to wood smoke, with 6 months of intermittent cough, dryness, dyspnea and nocturnal wheezing, a tomography was performed in the mediastial window is appreciated normal-sized heart with some adenocarcinomas of a few millimeters for non-suspect orthysts and peri-trachea, and in the pulmonary window there is bilateral diffuse homogenous alveolar filling, with nodular thickening of the lobular and septal centers with fine calcifications of the pleura. The transbronchial biopsy reports alveolar spaces with presence of lamellar concentrations in intra-alveolar basophilic onion skin compatible with alveolar microlithiasis. **Discussion:** Identifying these particularities would allow us to perform an early approach to avoid initial complications of this disease, although there is no known curative treatment.

Keywords: Microlithiasis, Pulmonary, Lung.

PARAPARESIA SECUNDARIA A METÁSTASIS VERTEBRAL COMO MANIFESTACIÓN INICIAL DE UN CARCINOMA DE PULMÓN: REPORTE DE CASO Y REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

*Secondary paraparesia to vertebral metastasis as an initial manifestation
of a lung carcinoma: case report and bibliographical review*

Mónica M. Macías¹, Andrea M. Agurcia^{2,3}, Jovanna R. Andrade-Romero^{2,3}

¹Médico residente, 2^{do} año, posgrado de Medicina Interna. Universidad Nacional Autónoma de Honduras.

²Estudiante de 6^{to} año, carrera de Medicina y Cirugía, Universidad Nacional Autónoma de Honduras.

³Asociación Científica de Estudiantes de Medicina de la Facultad de Ciencias Médicas.
Universidad Nacional Autónoma de Honduras. Tegucigalpa, Honduras.

RESUMEN. Introducción: Las metástasis de la columna vertebral son la manifestación de una neoplasia sistémica. Se evidencia que la prevalencia de los tumores metastásicos de la columna es alta, siendo estos 40 veces más frecuentes que todos los tumores primarios óseos combinados. La historia natural de la columna vertebral metastásica es la compresión parcial o total de la médula espinal o de las raíces nerviosas conociéndose esto como síndrome de compresión medular. Un tercio de los casos que presentan este síndrome son la primera manifestación del tumor, especialmente en el cáncer de pulmón, con tendencia a metastatizar en un 13%. **Caso Clínico:** Se presenta el caso de un paciente masculino de 40 años de edad, sin antecedentes de interés, quien es ingresado por paraparesia asociada a incontinencia urinaria y fecal; dos días después del ingreso se le realizó una resonancia magnética con gadolinio la cual reportó lesión a nivel de T3 que comprimía y ensanchaba la vértebra por lo que se le diagnosticó síndrome de compresión medular. Se le realizó una laminectomía descompresiva y biopsia dando ésta el diagnóstico de carcinoma metastásico en columna vertebral, de probable origen pulmonar según estudio inmunohistoquímico. **Conclusiones:** El diagnóstico y tratamiento oportuno es fundamental para revertir la evolución natural de esta enfermedad, instaurándose el tratamiento dentro de las primeras 12 a 24 h evitando así una discapacidad neurológica significativa.

Palabras claves: Compresión de la médula espinal, neoplasias pulmonares, paraparesia.

INTRODUCCIÓN

Las metástasis de la columna vertebral son la manifestación de una neoplasia sistémica¹. Se evidencia que la prevalencia de los tumores metastásicos de la columna es alta, siendo estos 40 veces más frecuentes que todos los tumores primarios óseos combinados². La principal vía de diseminación de las metástasis de la columna vertebral es la hematogena que puede ser por tres mecanismos: a través de embolia arterial en el hueso, por el espacio intradural posterior a través de los canales venosos sin válvula del plexo de Batson y por invasión directa¹. La historia natural de la columna vertebral metastásica es la compresión parcial o total de la médula espinal o de las raíces nerviosas conociéndose esto como síndrome de compresión medular^{1,3}. Un tercio de los casos que presentan este síndrome son la primera manifestación del tumor, especialmente en el cáncer de pulmón, con tendencia a

metastatizar en un 13%^{4,2}. El síndrome de compresión medular se considera una urgencia oncológica y neurológica de mal pronóstico^{3,4} producida con mayor frecuencia por una neoplasia de pulmón en un 12-32%, por neoplasia de próstata en un 4-28%, y por cáncer de mama en la mujer en un 12-36%. Entre los mecanismos propuestos para el desarrollo de éste síndrome encontramos el crecimiento constante y expansión de la metástasis ósea vertebral hacia adentro del espacio epidural, la extensión del foramen neural por una masa paraespinal y la destrucción de la cortical del hueso con el consecuente colapso del cuerpo vertebral y desplazamiento de fragmentos óseos hacia el espacio epidural³.

De acuerdo a la localización de la metástasis en la columna vertebral —que puede ser en el espacio intramedular, intradural extramedular o extradural— dependerán los signos y síntomas, entre ellos el dolor axial y radicular, la debilidad de las extremidades inferiores, la pérdida de sensibilidad y la disfunción esfinteriana, siendo estos los síntomas más importantes². En el mundo, el cáncer más frecuente en ambos sexos es el cáncer de pulmón, el cual en etapas tempranas el 80% de los pacientes presenta síntomas inespecíficos como astenia, hiporexia y pérdida de peso. Para cuando el paciente acude a consulta se encuentra en estadios avanzados⁵. Se presenta el

Recibido para publicación el 05/2017, aceptado el 06/2017

Dirección para correspondencia: Dra. Mónica M. Macías
Correo electrónico: ortega.3mmm@gmail.com

CONFLICTOS DE INTERÉS. Los autores declaran no tener conflictos de interés en esta investigación.

caso de un paciente con cuadro de paraparesia secundaria a metástasis vertebral.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 40 años de edad, ingeniero químico sin antecedentes de interés —salvo dorsalgia de 4 meses de evolución manejada como contractura muscular— fue ingresado al Instituto Hondureño de Seguridad Social al iniciar con cuadro de paraparesia progresiva de 2 días de evolución, asociada a incontinencia urinaria y fecal. Al examen físico presentó presión arterial de 132/90 mmHg y frecuencia cardíaca de 100 latidos por minuto, a la evaluación neurológica presentó debilidad en miembros superiores; en miembros inferiores, mantuvo el movimiento voluntario contra la gravedad. Se documentó hiperreflexia en miembros inferiores y nivel sensitivo horizontal T7 para todas las modalidades sensitivas. Fue diagnosticado con mielitis transversa aguda, afectación parcial medular, nivel T7; se le inició tratamiento con metilprednisolona 1 gramo intravenoso al día por 5 días, ranitidina 50 miligramos (mg) intravenoso cada 12 horas y tramadol 50 mg cada 8 horas, presentó mejoría al tratamiento. Dos días después del ingreso se le realizó una resonancia magnética con gadolinio de columna dorsal foco T7 la cual reportó lesión a nivel de T3 que comprimía y ensanchaba la vértebra por lo que se cambió el diagnóstico a síndrome medular; se realizó interconsulta con neurocirugía y con hematología dando como primera posibilidad diagnóstica mieloma múltiple y luego linfoma poco probable metastásico.

El paciente fue evaluado por neurocirugía —4 días después de la realización de la resonancia— quienes establecieron que el paciente debía ser operado de emergencia por compresión medular para evitar que la paresia progresara a una hemiplejía de miembros inferiores; se le realizó una laminectomía y una biopsia del tejido perineural de T3 y T2 y de la lesión destructiva a nivel de la vértebra T3 y T2 donde los cortes de ambas muestras revelaron espículas ósea necróticas, médula ósea, tejido adiposo y fibroconectivo infiltrado por células neoplásicas malignas de aspecto epitelial, con pleomorfismo nuclear y celular, algunas alargadas, fusiformes y otras redondeadas con tendencia a la formación de microacinos, vasos sanguíneos de aspecto telangectásico. Los hallazgos inclinaron a favor de un carcinoma metastásico, se complementó con estudios con marcadores de inmunohistoquímica: Citokeratina 20: negativo y Napsin A: positivo. Este tipo de patrón inmunohistoquímico inclina en favor de un carcinoma metastásico de probable origen pulmonar.

Se realizó interconsulta con oncología quienes dieron como diagnóstico final carcinoma de pulmón derecho en etapa IV, metástasis vertebral que producía síndrome de compresión medular. De acuerdo con tomografía computarizada de cráneo contrastada el paciente requirió de quimioterapia con intención paliativa. El estado general del paciente se deterioró y finalmente falleció dos meses después del diagnóstico definitivo.

DISCUSIÓN

En las metástasis vertebrales la dorsalgia inicialmente es de carácter insidioso, que no cede con reposo, empeora con movimientos, se agrava por la noche, llegando a ser intensa y debilitante², se presenta en el arco posterior de la vértebra involucrada en el 90 a 95% de los pacientes¹. La media de tiempo de aparición entre el dolor inicial y diagnóstico de la metástasis es de 4 meses², tal como en este caso en el que la dorsalgia de 4 meses de evolución fue manejada como contractura muscular. El 10-50% de los pacientes con cáncer tienen alguna manifestación neurológica como consecuencia directa o indirecta de la neoplasia.⁵ En la columna vertebral metastásica el compromiso neurológico en forma de debilidad y las alteraciones de los esfínteres se ve generalmente después del dolor^{1,2}, este paciente presentó dorsalgia seguida de paraparesia asociada con alteración de los esfínteres, coincidiendo con los descritos como los principales síntomas diagnósticos de metástasis vertebral. Durante la exploración clínica deben buscarse signos piramidales: hiperreflexia, el signo de Hoffman, el de Babinski².

El diagnóstico de síndrome de compresión medular secundario a metástasis vertebral se basa en el diagnóstico clínico, exploración física y la posterior confirmación por pruebas de imagen⁴. A este paciente se le realizó la evaluación neurológica donde presentó debilidad en miembros superiores; en miembros inferiores, mantuvo el movimiento voluntario contra la gravedad y se documentó hiperreflexia en miembros inferiores y nivel sensitivo horizontal T7, evaluando de esta forma la función motora y sensitiva para intentar localizar el nivel de la lesión. La evaluación se inicia con un estudio radiológico estándar a nivel del foco vertebral que produce la sintomatología y una radiografía posteroanterior y posterior de tórax⁶. Luego se realiza el estudio de la posible extensión visceral de la enfermedad, en este caso, afectación pulmonar, como diagnóstico final: carcinoma de pulmón derecho en etapa IV —cuando los pacientes acuden a la consulta generalmente el cáncer de pulmón se encuentra en estadio IV⁷. — mediante una TC tóraco-abdomino-pélvica. Paralelamente, se realiza la búsqueda de metástasis óseas, mediante una resonancia magnética (RM) de columna vertebral completa, con administración de gadolinio, para poder detectar y evaluar las lesiones metastásicas de columna². Tal procedimiento se siguió con este paciente, la RM reportó lesión a nivel de T3 que comprimía y ensanchaba la vértebra, permitiendo esta dar con el diagnóstico de síndrome de compresión medular. La RM es la técnica estándar al evaluar síndrome de compresión medular porque es una técnica no invasiva que proporciona la mayor sensibilidad (98,5%) y especificidad (98,9%)⁶. En aquellos pacientes sin antecedentes oncológicos se debe realizar confirmación histológica por medios invasivos⁴. Al paciente de este caso, sin presentar antecedentes de importancia, se le indicó la realización de una biopsia del tejido perineural de T3 y T2, y de la lesión destructiva a nivel de la vértebra T3 y T2. Los hallazgos inclinaron a favor de un carcinoma metastásico por lo que se complementó con estu-

dios de inmunohistoquímica tales como el Napsin A, cuya reactividad citoplasmática apoya el origen pulmonar, resultando positivo. El tratamiento debe instaurarse dentro de las primeras 12 a 24 h⁴ ya que si el tratamiento es efectuado antes del desarrollo de una discapacidad neurológica significativa puede producir estabilización, mejoría de los déficits neurológicos y disminución de la morbilidad¹. Las opciones disponibles son cuatro: corticoterapia, radioterapia, quimioterapia y descompresión quirúrgica^{4,8}.

Corticosteroides, como dexametasona —droga de elección— o metilprednisolona son la primera medida terapéutica por su acción oncolítica, antiedematosa y antiinflamatoria, estos deben iniciarse cuanto antes. En este caso al paciente se le inició tratamiento con metilprednisolona 1 gramo intravenoso al día por 5 días, presentando mejoría al tratamiento. Cirugía: el objetivo es mejorar o evitar la pérdida de función². Una de las indicaciones de cirugía en el tratamiento de las metástasis vertebrales es la compresión medular en un paciente sin historia previa de cáncer o con episodio muy lejano que precise diagnóstico histológico⁴. En este paciente la cirugía además de precisar el diagnóstico a través de la biopsia, también logró des-

comprimir la medula evitando que el daño neurológico avanzara a hemiplejía de miembros inferiores.

El pronóstico de los pacientes con metástasis vertebrales es ominoso, ya que más del 80% mueren a los 3 meses del diagnóstico⁹. El estado general del paciente presentado se deterioró y falleció dos meses después del diagnóstico definitivo. Con la instauración de un tratamiento paliativo en este paciente, se concluye que el pronóstico del carcinoma pulmonar no es prometedor, en el cual la probabilidad de que un paciente viva a los 3 y medio años con esta neoplasia, independientemente del tipo histológico y el estadio clínico, es de 7.47%. La dificultad para diagnosticar un carcinoma pulmonar radica en que los síntomas suelen ser tardíos y por ello hasta 80% de los pacientes se presentan estadios no resecables¹⁰. Las principales limitaciones de este caso son que el paciente falleció poco tiempo después del diagnóstico final por lo cual no logramos realizar un seguimiento de la evolución del mismo, ni especificar qué tipo de cáncer pulmonar padeció, no se pudieron obtener imágenes laboratoriales para los diagnósticos definitivos, ni imágenes del estudio histopatológico que definió el diagnóstico, con lo cual podríamos completar de manera adecuada el caso.

REFERENCIAS

1. De la Torre-González D, Aguilar-Aralza M, Ávila-Fuentes D, Robles-Pérez E, Ramos-Cano V, De la Torre-Rosas R. Tumores metastásicos a la columna vertebral. *Rev Hosp Jua Mex* [Internet]. 2013[consultado el 07 de enero de 2017]; 80(3): 168-172. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/juarez/ju-2013/ju133d.pdf>
2. Benlloch A, Morales A, Bolos L, Muñoz S, Valverde D, Aguirre R, et al. Revista Española de Cirugía Osteoarticular. [Internet]. 2014[consultado el 07 de enero de 2017]; 49(257): 17-26. Disponible en: http://www.cirugia-ostearticular.org/adaptingsystem/intercambio/revistas/articulos/2343_Art17.pdf
3. López Nuche M, Rodríguez Weber F L. Urgencias oncológicas. *Acta Med* [Internet]. 2008 [No hay fecha de cita]; 6 (4): 166-173. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/actmed/am-2008/am084d.pdf>
4. Hernández Ochoa J, Fuentes Vega Z. Síndrome de compresión Medular en el paciente con patologías oncológicas. *CCM* [Internet]. 2015[consultado el 07 de enero de 2017]; 19(1): 85-97. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ccm/v19n1/ccm09115.pdf>
5. Díaz Cacho B, Reyes Soto G, Monroy Sosa A, Mendoza N A, Olvera Manzanilla E, Rodríguez Orozco J et al. Manifestaciones neurológicas en pacientes con cáncer [Internet]. 2016 [consultado el 23 de mayo de 2017]; 62: 449-454. Disponible en: <http://revmexneuroci.com/wp-content/uploads/2016/06/RevMexNeuroci-No-2-Mar-Abr-2016-13-20-CO.pdf>
6. Esteban Zuberó E, Aranguren García F, Gayán Ordás J, Ruiz Ruiz F. Diagnóstico diferencial de la dorsalgia crónica. *Semergen* [Internet]. 2016[consultado el 12 de abril de 2017]; 42(6):96-98. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-pdf-S1138359315003007>
7. Amorín Kajatt E. Cáncer de pulmón, una revisión sobre el conocimiento actual, métodos diagnósticos y perspectivas terapéuticas. *Rev Peru Med Exp Salud Pública* [Internet]. 2013 [consultado el 12 de abril de 2017]; 30(1):85-92. Disponible en: <https://www.scielosp.org/pdf/rpmesp/v30n1/a17v30n1.pdf>
8. Del Barrio Díaz-Aldagalan A, Abella Santos L E, Urdiroz Borrás J, Centeno Cortés C. Paraparesia y dolor severo en varón previamente sano. *Med Paliat* [Internet]. 2011 [consultado el 12 de abril de 2017]; 18(4):127-128. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-paliativa-337-articulo-paraparesia-dolor-severo-varon-previamente-S1134248X11000073>
9. Domingo Albín D, Porcel Pérez JM, Salud Salvia A, Begué Gómez R. Paraparesia secundaria a metástasis intramedular como manifestación inicial de un carcinoma microcítico de pulmón. *Rev Oncología* [Internet]. 2001 [consultado el 12 de abril de 2017]; 3(3):161-162. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF02711444>
10. Herrera C, Rodríguez J, Gassiot C, Pino P, Cid A. Influencia de la demora en el diagnóstico y el tratamiento en la supervivencia de pacientes con cáncer pulmonar. *Rev cubana med* [Internet]. 2007 Mar [consultado el 12 de enero de 17]; 46(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232007000100008&lng=es.

ABSTRACT. Introduction: Spinal metastases are the manifestation of a systemic neoplasm. It is evidenced that the prevalence of the metastatic tumors of the spine is high, these being 40 times more frequent than all the combined primary bone tumors. The natural history of the metastatic spine is partial or total compression of the spinal cord or nerve roots known as spinal cord compression syndrome. One third of the cases that present this syndrome are the first manifestation of the tumor, especially in lung cancer, with a tendency to metastasize in 13%. **Clinical Case:** The case of a 40-year-old male patient with no history of interest is presented, who is admitted for paraparesis associated with urinary and fecal incontinence; two days after admission he underwent an MRI with gadolinium, which reported a T3-level lesion that compressed and widened the vertebra, which led to the diagnosis of spinal cord compression syndrome. A decompressive laminectomy and biopsy were performed, giving the diagnosis of metastatic carcinoma in the vertebral column of probable pulmonary origin, according to immunohistochemical study. **Conclusions:** Timely diagnosis and treatment is essential to reverse the natural evolution of this disease, with treatment being instituted within the first 12 to 24 hours, thus avoiding a significant neurological disability.

Keywords: Lung neoplasms, paraparesis, spinal cord compression.

SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRE. REPORTE DE UN CASO

Guillain Barre Syndrome. Case Report

Claudia Elizabeth Mendoza¹, Gerardo Paz Paredes²

¹Médico general, Clínica Privada, San Juan Pueblo, La Música, Atlántida

²Médico Internista, jefe de sala y consulta externa de Medicina Interna, Hospital Escuela Universitario, Tegucigalpa MDC, Honduras

RESUMEN: Antecedentes. El Síndrome de Guillain-Barré (SGB) es una polirradiculopatía aguda, frecuentemente grave, de evolución fulminante sin la asistencia médica oportuna, de origen autoinmunitario. Que es precedida de un antecedente de infección gastrointestinal o respiratoria comúnmente. Se caracteriza por parálisis motora ascendente arreflexica de evolución rápida, con disociación albuminocitológica en líquido cefalorraquídeo. Las principales complicaciones se desarrollan en el 60% de pacientes intubados. **Caso Clínico:** masculino de 42 años de edad con parestesias en miembros inferiores de cuatro días de evolución, posteriormente a parestesias que asciende rápidamente a miembros superiores. Como antecedente enfermedad gastrointestinal aguda hace 4 semanas. A la exploración clínica presentaba tetraparesia, arreflexia, ausencia de reflejo tusígeno, y parálisis bulbar con posterior intubación orotraqueal y apoyo ventilatorio. Se realizó punción lumbar con disociación albuminocitológica. Se dio manejo con inmunoglobulina intravenosa (IgIV) por 5 días, siendo la insuficiencia respiratoria, neumonía nosocomial, sepsis y disautonomías como complicaciones más frecuente. **Conclusión:** el SGB es una entidad de pronóstico grave, que requiere de medidas de soportes esenciales para evitar complicaciones que puedan comprometer la vida del paciente.

Palabras claves: disociación albuminocitológica, complicaciones, inmunoterapia, Síndrome de Guillain-Barré.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Guillain Barre, fue descrito en 1916. Es actualmente la causa más frecuente de parálisis flácida aguda en todo el mundo y constituye una de las emergencias graves en la neurología¹. Una infección respiratoria o digestiva discreta precede a los síndromes neuróticos por una a tres semanas (algunas veces más), debido a la inflamación multifocal de las raíces espinales y nervios periféricos, especialmente sus vainas de mielina^{2,3}. Se presenta con las características tales como debilidad y parálisis ascendente, simétrica, bilateral, progresiva de las extremidades, pérdida de los reflejos tendinosos y desarrollan diplegia facial en cerca de la mitad de los casos, que por lo general llega a su punto más bajo en cuatro semanas desde el inicio de esta, siendo heterogéneo con muchas formas variantes, donde el tipo más común es la polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (PDIA)^{1,2,4}. Los pacientes que sufren SGB pueden frecuentemente desarrollar insuficiencia respiratoria aguda que se complica con infecciones y trastornos electrolíticos que pueden agravar la debilidad muscular respiratoria y conducir a uso prolongado de ventilación mecánica más la incapacidad para mantener permeables de manera efectiva las vías respiratorias traqueobronquiales que son las indicaciones habituales para la traqueostomía^{2,5,6}. Las

disautonomías son comunes y consta con más frecuencia de la taquicardia sinusal, y menos a menudo bradicardia, presión arterial lábil con hiper e hipotensión y arritmias cardíacas, pero rara vez persisten estas anomalías durante más de una semana o dos semanas^{1,2}. La mayor parte de las pruebas disponibles sugiere que las manifestaciones clínicas de este trastorno son resultado de una reacción inmunológica mediada por células dirigidas contra los nervios periféricos. Los auxiliares de laboratorio más importante son los estudios electrodiagnósticos que ayudan a confirmar la presencia, patrón, gravedad de la neuropatía y los exámenes del líquido cefalorraquídeo, revela disociación albuminocitológica en la mayoría de los casos^{1,2,7}. La terapia específica del SGB incluye el intercambio de plasmaferesis (IP) y la IgIV, han buscado acelerar la recuperación, disminuir las complicaciones durante la enfermedad aguda y el déficit neurológico residual a largo plazo^{2,8}.

A continuación se presenta un caso clínico de SGB, aunque no es una patología común pero si frecuente de parálisis flácida aguda en la edad adulta es necesario el reconocimiento y manejo oportuno, ya que de esto depende el pronóstico de gravedad de los pacientes.

CASO CLÍNICO

Hombre de 42 años de edad, procedente de Tela Atlántida, a quien hace 8 meses se le diagnosticó e inició tratamiento por hipertensión arterial con Enalapril 20mg diarios. Como antecedente previo presentó cuadro diarreico hace 4 semanas, con 20 evacuaciones diarias, acompañada de un episodio febril. Inició parestesias en miembros inferiores el 5/2/14, siendo

Recibido para publicación el 12/2016, aceptado el 02/2017

Dirección para correspondencia: Dra. Claudia Elizabeth Mendoza Hernández
Dirección: colonia La Joya sector # 1, calle principal frente a Bloque A, casa #24
Correo electrónico: eli_mendoza2006@yahoo.com

CONFLICTOS DE INTERÉS. Los autores declaran no tener conflictos de interés en esta investigación.

bilateral, simétrica. El 8/2/14 progresó a paresias que asciende rápidamente hacia miembros superiores, con incapacidad para la deambulación. Negando fiebre, dolor abdominal, a lo cual asistió a una clínica privada en San Juan Pueblo, Atlántida, recibiendo manejo por un día sin mejoría alguna. El 9/2/14 presentó disfagia al paso de alimentos sólido, con presión arterial de 160/110, hiporreflexia generalizada. Se refirió al Hospital Escuela Universitario de Tegucigalpa con Sospecha de Síndrome de Guillain-Barre. Ingres a dicho hospital donde se le encuentra, orientado en tiempo, espacio y persona, con presión arterial 160/120, frecuencia cardíaca 88 lpm, frecuencia respiratoria 24 rpm y temperatura de 36.5° examen neurológico con Glasgow 10 /10, tetraparesia de inicio distal. La fuerza muscular se calificó con 1/5 para la extremidad superior izquierda y 0/5 para la derecha y 0/5 para las inferiores, arreflexia difusa y sensibilidad cutánea conservada, paresia del onceavo par craneal, ausencia del reflejo tusígeno y parálisis bulbar por lo que se aseguró la vía aérea mediante intubación orotraqueal y recibió asistencia respiratoria a mano ambú. Desarrollo un episodio de disautonomía simpática, con P/A de 190/120 y FC 100 lpm, manejada con morfina, disminuyendo a 170/100 y FC 78 lpm. Por el servicio de neurología se confirmó el diagnóstico síndrome de Guillain-Barre tipo Landry en escala Hughes tipo 5. Como complemento Diagnóstico se realizó Citoquímica de LCR resultando disociación albumino citológica (proteínas 144 mg/dl y células 0/mm³), el hemograma con leucocitosis (leucocitos: 21,000/mm³), perfil bioquímico hiponatremia (131 meq), gases arteriales hipoxemia más alcalosis respiratoria (PO₂: 78mmHg, PCO₂: 14mmHg), ECG, Uroporfirinogeno y radiografía de tórax sin alteración, no se practicó E.M.G ni velocidad de conducción nerviosa. Se inició la administración de IgIV 0.4g/kg cada día por 5 días y doble terapia antihipertensiva con Atenolol y Enalapril.

El 10/2/14 se trasladó a la unidad de cuidados intensivos y conectado a ventilación mecánica, permaneció interno durante 44 días, en las dos primeras semanas se registró presión arterial 180/90 con tendencia a la normalidad, frecuencia cardíaca 90 lpm, el examen físico general destacaba la presencia de roncus e hipoventilación en la base pulmonar derecha y como nuevo síntoma neurológico: paresia del séptimo par craneal por diplejía facial. Presentó nuevamente 3 episodios de disautonomía simpática dadas por hipertensión arterial y taquicardia sostenida manejadas con morfina exitosamente. En el transcurso de la quinta y sexta semana presentó fiebre que mantuvo por 13 días, presentaba secreciones traqueales purulentas y signología bronquial obstructiva. Los cultivos de sangre, orina, secreciones traqueales y punta de sonda Foley los cuales dieron positivo para Acinobacter y enterobacter, Cándida no albicans, Acinetobacter baumannii multiresistente y K. pneumoniae/E. coli respectivamente. El perfil bioquímico con hiponatremia (126meq), gases arteriales presentaba alcalosis respiratoria e hiperoxemia (PCO₂: 18.5mmHg, PO₂: 149.4 mmHg) en la radiografía de tórax se apreciaba un infiltrado y atelectasia basal de predominio derecho para cardíaco. **Figura 1.** La citoquímica de LCR control presentaba disociación albumino citológica (proteínas:

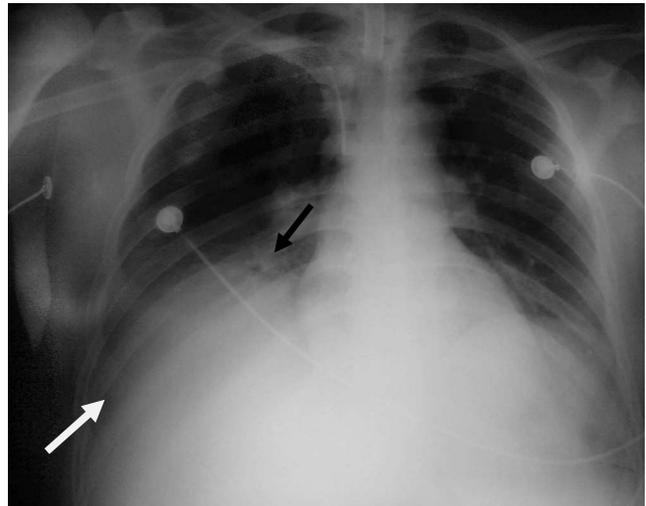


Figura 1. La radiografía PA de tórax, muestra un infiltrado basal derecho (flecha blanca) y atelectasia paracardiaca derecha (flecha negra).

FACTURA:		Edad:	Sexo:
Nombre del Paciente:		Fecha Ingreso: 14/02/2014	Fecha Informe: 14/02/2014
Nombre del Médico:		Hora Ingreso: 14:19	
Origen:			
Pruebas	Resultado	Unidades	Val Referencia
MICROBIOLOGÍA			
MICROBIOLOGÍA			
COLORACION DE GRAM	NO SE OBSERVA BACTERIAS		
CITOQUÍMICA			
LÍQUIDO CEFALORRAQUIIDEO			
COLOR	INCOLORO		
ASPECTO	TRANSPARENTE		
COAGULO	AUSENTE		
CELULAS ROJAS	0-1	IC	
CELULAS BLANCAS	0	mm ³	
GLUCOSA	82	mg/dL	
PROTEINAS	161	mg/dL	

Figura 2. Citoquímica del líquido cefalorraquídeo, muestra la marcada disociación albuminocitológica.

161mg/dl, células blancas: 0/mm³) nuevamente. **Figura 2.** La función renal y hepática sin alteraciones. Como tratamiento antihipertensivos se utilizó triple terapia con Enalapril, Amlodipino e Irbersartan con el objetivo de lograr cifras menores a las anteriores, meta lograda en dos semanas. Se inició tratamiento con antimicrobianos de amplio espectro y un antimicótico, objetivándose una importante mejoría clínica en el proceso infeccioso a largo plazo, asistencia respiratoria invasiva, fisioterapia y nutrición enteral. En vista de la necesidad de asegurar la vía aérea y la asistencia respiratoria prolongada, a los 7 días de su ingreso se practicó traqueotomía percutánea y a los 72 días se le realizó gastrostomía abierta sin complicaciones. Fue retirado de la ventilación mecánica por la notable recuperación de su función respiratoria, posteriormente se trasladó a sala que permaneció 36 días, donde a los 22 días presentó episodio febril y posteriormente aparece reflejo tusígeno más movilización discreta de miembros inferiores y cuello. Se realizó nuevamente cultivos de secreciones traqueales que reportaron K. pneumoniae y S. marcescens sensibles a carbapenems.

Se da el alta del servicio para control en la consulta externa, fisioterapia en casa y en una institución de rehabilitación integral.

DISCUSIÓN

El SGB se presenta todo el año, con una tasa de uno a cuatro casos por cada 100,000 habitantes cada año⁹. Afecta a todas las edades, con mas predominio al sexo masculino, por lo que un estudio realizado por Quintero y col, la edad de los pacientes estuvo en un ámbito de 13 a 82 años; y se encontró con mayor frecuencia en el grupo etario de 30 a 49 años, para una edad promedio de 39.5 años. La distribución por sexo fue del 64% para hombres y 36% para mujeres¹¹. El caso que se presenta es un masculino de 42 años. Entre los factores relacionados esta el antecedente previo de una infección respiratoria o gastrointestinal, vacunación, entre otras¹⁰, por lo que el 70% de los casos se identificó algún tipo de patología previa en las cuatro semanas antes del inicio de los síntomas neurológicos. La infección de las vías respiratorias ocurrió en un 36% y la enfermedad diarreica aguda en 17% y el 14% presentaron otras manifestaciones¹¹, en el paciente reportado ocurrió la infección gastrointestinal previa a las 4 semanas de su sintomatología. El agente infeccioso más frecuentemente identificado asociado con el desarrollo posterior del SGB es el *Campylobacter jejuni* que se asocia con 30% de los casos del SGB¹. No se realizaron cultivos para determinar el germen asociado. La sintomatología son parestesias comúnmente de inicio distal, bilateral y simétrica q asciende rápidamente, sin presencia de fiebre en el momento del hallazgo como se detalla en la literatura, mostrando así que todos los pacientes presentaron manifestaciones clínicas motoras, el 97% presento afección de miembros inferiores, el 81% fue de predominio distal y en el 78% la progresión fue ascendente, siendo el nadir de la debilidad alcanzada dentro de las dos semanas en medio de los casos y el 90% en cuatro semanas, posteriormente estos pacientes presenta compromiso de la musculatura bulbar, perdida del reflejo tusígeno, episodios de disautonomias simpáticas como hipertensión arterial y taquicardia, afectación de nervios craneales y se asocia a hipo/arreflexia, por lo tanto el 31% de los casos se observo disautonomias y 31% afectación de pares craneales, así la debilidad facial ocurre en más del 50% y la disfagia en el 40% de los casos^{7,11}, como ocurrió en el paciente reportado. El diagnostico se basa principalmente en la clínica, pero como complemento se realiza punción lumbar donde se encuentra disociación albumino-citológica, que es una proteína elevada de hasta 1800mg/dl con 10 o menos glóbulos blancos en la mayoría de los casos, está presente en no más de 50% de los pacientes durante la primera semana de la enfermedad, si bien este porcentaje aumenta a 75% en la tercera semana^{1,7}, en el paciente objeto de estudio se realizo dos punciones lumbares, reportadas con disociación albumino citológica, ubicándolo dentro de este porcentaje. Los estudios de conducción nerviosa son indicadores de diagnostico dignos de confianza y oportunos, por lo tanto son importantes para la clasificación exacta del subtipo, sin embargo la sensibilidad de los estudios de conducción nerviosa, basado en criterios observados pueden ser tan bajo como 22% a principios de la PDIA, aumentando a 87% a cinco semanas de la enfermedad^{1,2,7}, en este caso no se realizo por escasos recursos económicos del paciente.

Entre los diferentes métodos de tratamientos que se encuentra son intercambio de plasmaferisis (IP), IgIV, o combinación de ambos, donde la más usada en países en desarrollo es esta ultima por su bajo costo y beneficio, la dosis más utilizada es 0.4g/kg por 5 días, el caso que se reporta utilizo esta dosis al momento de su ingreso, donde no hubo avance neurológico ya que esta detiene el proceso inmunológico y no repara el daño de la desmielinización. Kleyweg 1988 informo una aparentemente respuesta favorable de inmunoglobulina aleatorio que comparo IgIV con IP en el SGB, que informo que la IgIV fue posiblemente superior. Los ensayos posteriores revisados han confirmado que la IgIV e IP tienen una eficacia similar. Sin embargo, la inmunoterapia utilizando IP O IgIV ha cambiado el curso natural de la enfermedad. Se disminuye la duración de la fase de meseta y acelera la recuperación funcional^{3,5}. Alrededor del 30% de estos pacientes, requerirán intubación endotraqueal y ventilación mecánica. Por lo general, la traqueotomía se indica en estos pacientes cuando se espera una larga duración de ventilación mecánica, cuando esta es retardada se ha demostrado que aumenta el riesgo de graves complicaciones infecciosas locales, especialmente asociadas a ventilación como neumonía. En el estudio de Fourrier y col, detalla que el 66% de los pacientes estudiados requirieron VM con una duración media de 24 días. La mediana de retraso entre ingreso en la UCI y la intubación fue de 2 días. El 46% se realizo traqueotomía (mediana de retraso entre intubación traqueal y traqueotomía: 14 días). De acuerdo, a un publicado recientemente da recomendaciones y las opiniones de los expertos consideran que en su mayoría de 10 a 15 días como el retardo optimo para realizar traqueotomía. Por otra parte, la traqueotomía después de 21 días podría ser asociada con una mayor estancia en la UCI y una mayor mortalidad⁶, por lo descrito nuestro caso se aproxima a estos porcentajes ya que a su primer día de ingreso, requirió intubación endotraqueal y VM, y a su segundo día fue trasladado a UCI, donde se mantuvo por 44 días, y a los 7 días de su ingreso se realizo traqueotomía. Por último, estamos de acuerdo en que la infección por completo y trastornos electrolitos deben ser tratados agresivamente⁶. Uribarri y col con respecto a las complicaciones infecciosas el 59% presentaron sepsis, observándose que todos ellos habían tenido alguna complicación respiratoria previa, Las alteraciones hemodinámicas se presentaron en el 65% de los casos¹³. La hipertensión extrema se atiende con medicamentos antihipertensivos de acción corta y titulables. La elección del antihipertensivo es esencial, ya que a estos episodios puede seguirlos con rapidez una caída precipitada de la presión². Es difícil analizar y comparar los resultados clínicos en la rehabilitación del GSB, debido al uso inconsciente de programas y escasas medidas de resultados y variabilidad en los tipos de rehabilitación⁴. En las instituciones hospitalarias de nuestro país, aun existen serias dificultades en cuanto a métodos diagnósticos que nos permitan una mejor categorización de esta patología.

Contribución de los autores: Los autores contribuyeron en igual medida en el manejo del caso así como en la recolección y análisis de la información para el presente artículo.

REFERENCIAS

1. Yuki N., Hartung HP. Guillain-Barre Syndrome. N Engl J Med 2012; 366:2294-2304.
2. Víctor M., Ropper A. Adams y Víctor, Principios de Neurología. 2da edición. México D.F: McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES S.A de C.V., 2004. Pág. 1293-1299
3. Ac R., Swan A., Van P. intravenous immunoglobulin for Guillain-Barre syndrome. Cochrane Database Syst Rev; 8 CD001446, 2012
4. Khan F., Ng L., Amatya B., Brand C., Turner L., Multidisciplinary care for Guillain-Barre syndrome. Cochrane Neuromuscular Disease Group 6 OCT 2010.
5. Fourrier F, Robriquet L., Hurtevent JF., Spagnolo S. A simple functional marker to predict the need for prolonged mechanical ventilation in patients with Guillain-Barre syndrome. Crit care 15(1): R65, 2011.
6. Zhang H., Jin T., Wu J. Functional Markers to Predict the Need for Prolonged Mechanical Ventilation in Patients with Guillain-Barre syndrome. Crit Care. 2011;15(3):426.
7. Dimachkie M., Barohn R. Guillain-Barre Syndrome and Variants. Neurol Clin. May 2013; 31(2): 491-510.
8. Raphael J., Chevret S., Ac R., Annane D. Plasma exchange for Guillain-Barre syndrome. Cochrane Database Syst Rev; 7 CD001798, 2012.
9. Longo D., Kasper D., Jameson J., Fauci A., Hauser S., Loscalzo J. Harrison Principios de Medicina Interna. 18a edición. México D. F: McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES S.A de C.V., 2012. Pag 3473
10. Montes S., Victorero A. Síndrome de Guillain-Barré. Rev Ciencias Médicas vol.18 no.2 Pinar del Rio mar.-abr.2014.
11. Quintero T., Boza R. Síndrome de Guillain-Barré: análisis de 36 pacientes. Rev. Costa rica. Cienc. Med vol.20.3-4 San José Dec.1999.
12. López N., aguiera L. Síndrome de Guillain-Barré (variante Miller-Fisher) en la Unidad de Reanimación. Rev. Esp Anestesiología Reanim. 2012; 59:342-3.
13. Uribarri M., Aguilera L., Miguel C., Yuste S. El Síndrome de Guillain-Barré en la unidad de cuidados críticos en los últimos 10 años. Rev. Esp Anestesiología Reanim. 2013; 60:257-62.

ABSTRACT. Background. Guillain Barre Syndrome high-pitched, polirradiculopathy serious, often sudden evolution of the right without medical attention, origin of autoimmune. It is preceded by history of gastrointestinal or often respiratory infection. Ascending areflexic fast motor evolution is characterized by paralysis, dissociation albuminocytologic cerebrospinal fluid in. The main complications are developed in 60% of the tubed patients. **Clinical Case.** Male of 42 years of age with paresthesias lower limbs in 4 days of evolution, later that pareses to promote in upper limbs. Keen as history for gastrointestinal disease 4 weeks. To the clinic introduced exploring, areflexia, tetraparesis, absence of cough reflexion, to bulbar paralysis with later and intubation orotraqueal ventilatory support. Lumbar puncture with dissociation albuminocytologic happen. Immunoglobulines driving with an intravenous for 5 days, just the respiratory failure, pneumonia, hospital-acquired and disautonomy, sepsis and more frequent complications. **Conclusion.** GBS of an organization that serious forecast calls for you from main course of action is to avoid complications that could compromise the patient's life.

Keywords: albuminocytologic dissociation, complications, immunotherapy, Síndrome de Guillain-Barré.

PIOMIOSITIS TROPICAL POR *ESCHERICHIA COLI* EN PACIENTE CON *DIABETES MELLITUS*: CASO ATÍPICO, ASPECTOS CLÍNICOS Y RADIOLÓGICOS.

*Tropical pyomyositis by escherichia coli in patient with diabetes mellitus:
atipic case, clinical and radiological aspects.*

Erick Rodolfo Martínez Zepeda¹, Ilse Raquel Raudales Díaz²,
Didier Robles Lopez², Hugo A. Rodríguez³, Jorge Almendarez⁴

¹MD, Residente Tercer año en Medicina Interna, Universidad Nacional Autónoma de Honduras.

²MD, Residente Tercer año en Radiología, Universidad Nacional Autónoma de Honduras.

³MD, Especialista en Medicina Interna y Neumología, Jefe Sala de Mujeres, Instituto Hondureño de Seguridad Social.

⁴MD, Especialista en Radiología, Instituto Hondureño de Seguridad Social.

RESUMEN. Antecedentes: Piomiositis es la infección purulenta del músculo esquelético que ocurre por diseminación hematológica, con formación de abscesos, el agente etiológico principal es *E. aureus* (90%) seguido por *Streptococo* beta hemolítico grupo A y bacilos entéricos gram negativos (*E. coli*). Es frecuente en pacientes inmunocomprometidos por malignidades hematológicas, relacionadas o no con quimioterapia previa y SIDA. **Caso clínico:** Masculino de 52 años hospitalizado en el Instituto Hondureño de Seguridad Social, Tegucigalpa, Honduras, síntoma principal dolor opresivo en pelvis de 3 semanas de evolución, con irradiación a cara anterior de muslo derecho, con cambios inflamatorios a este nivel, una semana después dolor y cambios inflamatorios en pierna izquierda. **Discusión:** En comparación con las personas sanas, los pacientes con condiciones médicas subyacentes tienen mayores tasas de infección por bacterias gram negativas, enfermedad multifocal y mayor mortalidad. El estado de inmunosupresión es un factor predisponente importante en la patogénesis

Palabras clave: Piomiositis, piodermia, Absceso, *Escherichia coli*, Diabetes Mellitus, Honduras.

INTRODUCCIÓN

Piomiositis es la infección purulenta del músculo esquelético que ocurre por diseminación hematológica, usualmente con formación de absceso¹. Por su condición geográfica, a menudo es denominada piomiositis tropical, frecuente en pacientes con inmunosupresión y Diabetes Mellitus². Es causado principalmente por *Stafilococo aureus* (90%)^{2,3}. La acumulación de pus es intramuscular inicialmente y no es secundaria a infección de la piel adyacente, tejidos blandos o hueso. Clínicamente caracterizado por fiebre, dolor muscular localizado, rigidez y sensibilidad³.

EPIDEMIOLOGÍA

Clásicamente es una infección de los trópicos, sin embargo, ha sido reconocida en climas templados^{1,3,4}. Representa del 1-4% de causas de hospitalización en los trópicos y ocurre en todas las edades³, típicamente en dos grupos: Niños de 2-5 años (más frecuente en los trópicos)^{1,3} y adultos 20-45 años. Los hombres son los más afectados y la mayoría de los pacientes son sanos, si n comorbilidades. Los pacientes con piomiositis en climas templados generalmente son inmunocomprometidos y/o presentan comorbilidades importantes¹. Piomiositis

tropical tiene una mortalidad global de 5-10%^{1,3}. Un aumento en la incidencia se ha reportado de forma global, sobre todo en las regiones templadas, asociado al incremento en la incidencia de cepas *S. aureus* meticilina-resistente adquirido en la comunidad y a estados de inmunosupresión (VIH, tratamientos citotóxicos), Diabetes Mellitus y leucemias.

PATOGÉNESIS

Piomiositis (absceso muscular primario) es la infección bacteriana del músculo que ocurre en ausencia de sitio predisponente de infección. La presunta patogénesis implica bacteremia previa comúnmente transitoria o asintomática³. La patogénesis exacta aún se desconoce⁴. Los principales factores predisponentes son: inmunodeficiencia, trauma, uso de drogas intravenosas, malnutrición, infecciones concurrentes, diabetes, enfermedades hematológicas (mielodisplasia, anemia drepanocítica) y sus tratamientos citotóxicos, así como enfermedades reumáticas, particularmente artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico^{1,3}.

MICROBIOLOGÍA

Stafilococos aureus es la causa más frecuente, representa el 90% de los casos en trópicos y el 75% en climas templados^{1,3,4}. *Stafilococos Meticilina-Resistente (MRSA)* representa el 25% de los casos¹. Son menos frecuentes el *Streptococo pneumoniae*, bacilos gram negativos y micobacterias (particularmente en pacientes diabéticos)¹. Bacteremia puede estar presente en un 31%⁷.

Recibido para publicación el 10/2017, aceptado el 11/2017

Dirección para correspondencia: Dr. Erick Rodolfo Martínez Zepeda
Correo electrónico: ermz88@gmail.com

Conflicto de interés. Los autores declaramos no tener conflictos de interés en relación a este artículo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La enfermedad ocurre más frecuentemente en las extremidades inferiores (muslos, pantorrilla y glúteos), sin embargo, la infección multifocal puede estar presente hasta el 20% de los casos^{1,6}. Puede existir antecedente de trauma reciente o ejercicio vigoroso previo en el área involucrada del 20-50% de los casos. El **Estadio 1** de la enfermedad se caracteriza por dolor muscular local, edema y fiebre de bajo grado, con ligera induración del músculo afectado. El **Estadio 2**, de 10-21 días después del inicio de los síntomas, existe formación franca de absceso, presentándose más del 90% de los casos en esta etapa. El **Estadio 3**, se caracteriza por la toxicidad sistémica, el musculo afectado es fluctuante, pueden ocurrir complicaciones sistémicas como choque séptico, endocarditis, embolismo séptico, neumonía, pericarditis, artritis séptica, absceso cerebral y lesión renal aguda.^{1,3,6}

DIAGNÓSTICO

Las herramientas para el diagnóstico incluyen manifestaciones clínicas, estudios laboratoriales y de imagen. Antes de disponer de técnicas imagenológicas adecuadas, hasta el 70% de los casos de piomiositis eran diagnosticados por necropsia. Actualmente la eficacia diagnóstica de la ecografía y de la tomografía computarizada alcanza el 57 y 91% respectivamente. La radiografía simple de abdomen muestra como signos indirectos aumento o borramiento de la sombra del psoas, opacidad de la fosa iliaca, así como escoliosis antálgica⁹. La tomografía computada es el estudio de elección y método que confirma el diagnóstico y define la extensión del absceso, de igual forma, permite guiar punciones para realización de drenajes¹⁰, sirve para dar seguimiento al paciente y corroborar la resolución del absceso¹¹. La resonancia magnética es útil cuando existe una infección adyacente a los cuerpos o canales vertebrales¹².

TRATAMIENTO

La duración de la terapia debe adaptarse a la clínica y mejoría radiológica, 3-4 semanas de tratamiento antibiótico generalmente es suficiente sin embargo lesiones extensas, multifocales o pobremente drenadas pueden requerir terapias más prolongadas^{1,3}.

El drenaje percutáneo dirigido por ecografía o TC se convierte en la elección terapéutica de primera línea frente al procedimiento abierto para drenaje de abscesos, facilita asimismo la obtención rápida de muestras para cultivo, presenta una baja morbilidad y asegura la resolución del absceso¹³. En el contexto de infección profunda o compromiso extenso del músculo, intervención quirúrgica puede ser necesaria¹⁴.

CASO CLÍNICO

Masculino de 52 años hospitalizado en el Instituto Hondureño de Seguridad Social, Tegucigalpa, Honduras, síntoma principal dolor opresivo en pelvis de 3 semanas de evolución, con irradiación a cara anterior de muslo derecho, con cambios inflamatorios a este nivel, 1 semana después dolor y cambios

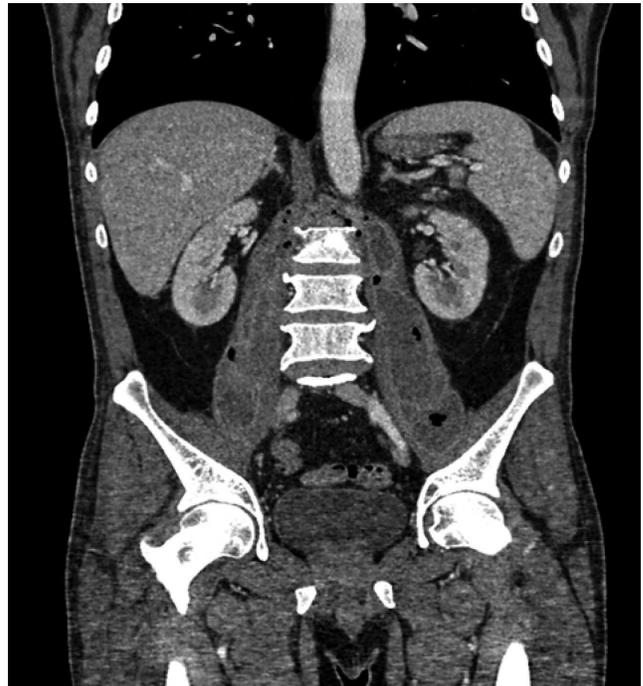


Figura 1. TC abdominal, plano coronal observando ambos músculos psoas heterogéneos desde su origen hasta su inserción, con imágenes de densidad gas-líquido, compatible con abscesos.

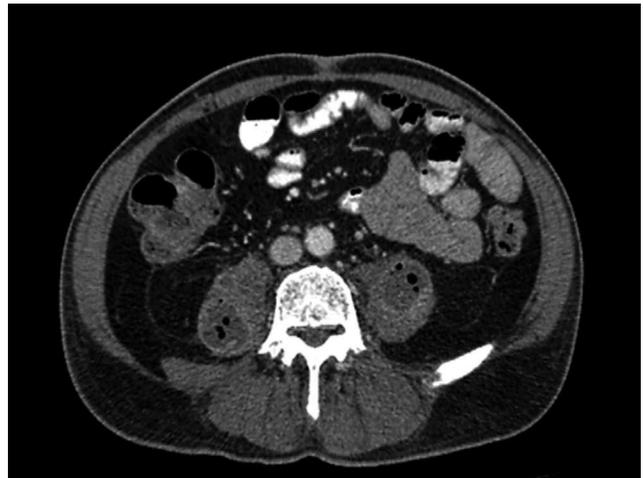


Figura 2. TC abdominal, plano axial observando realce heterogéneo luego de la administración intravenosa del medio de contraste, además finas trabéculas y gas en su interior.

inflamatorios en pierna izquierda, estos síntomas exacerbándose al caminar y atenuándose con analgésicos (AINES). Además fiebre intermitente sin cuantificarse de 2 semanas de evolución, tratada con acetaminofen.

Antecedentes personales patológicos, Diabetes Mellitus tipo 2 con 10 años de diagnóstico, en tratamiento con insulina NPH (20u por la mañana y 10u por la noche) más metformina (850 mg/día), también hipertensión arterial esencial hace 10 años tratada con enalapril (20mg BID). Al examen físico, biotipo asténico, con apariencia de enfermedad crónica, Presión arterial 130/80 mmHg, Frecuencia cardiaca: 89lpm, Pulso: 89 lpm, fre-

cuencia respiratoria: 18/min, temperatura: 37.8 grados centígrados, glucometría al ingreso: No consignada en expediente. Las extremidades inferiores asimétricas con cambios inflamatorios en cara anterior del muslo derecho, dolor a la palpación y aumento de 2cm de diámetro en relación al homólogo. La pierna izquierda tumefacta, dolorosa, con evidente formación de absceso en la cara lateral.

Hemograma con glóbulos blancos 23,000 mm³, Neutrofilos 20,100 mm³, hemoglobina 11.2g/dl, hematocrito 39%, plaquetas, 949,000 mm³, glucosa 96mg/dl, creatinina 1.4mg/dl, BUN 29mg/dl, sodio 135 mmol/L, potasio 4.3 mmol/L, AST:49 U/L, ALT:40 U/L y ECG normal. USG de partes blandas en pierna izquierda y muslo derecho, impresionando abscesos en dichas áreas, se realizó USG abdominal debido al dolor pélvico observando ambos músculos psoas aumentados de tamaño, heterogéneos en toda su extensión, con imágenes hiperecogénicas proyectando artefacto de RingDown sugestivo de gas, volumen aproximado de 40ml en músculo psoas derecho y 70 ml en el izquierdo. Se realizó drenaje de abscesos de miembros inferiores antes descritos, obteniendo 30 ml de material purulento en pierna izquierda y 15 ml en muslo derecho, se envían muestras a cultivo y se indica tomografía abdominal con contraste vía oral e intravenoso.

Los hallazgos tomográficos en fase simple mostraron en ambos músculos psoas, desde su origen hasta su inserción, áreas de hipodensidad con trabeculas gruesas, con la administración de contraste intravenoso, realizaban de forma capsular y heterogéneo en toda su longitud, con densidades que oscilaban entre -500 hasta -950 UH, en relación a gas y material purulento, con volumen aproximado de 205 ml en musculo derecho y 247 en el izquierdo. Además, entre el musculo glúteo mayor y medio derecho, extendiéndose a través de la fascia lata hasta el borde lateral del vasto externo. Se concluye que los hallazgos imagenológicos son compatibles con absceso de ambos músculos psoas asociando absceso desde la región glútea derecha hasta cara lateral de muslo ipsilateral.

Se realizó drenaje percutáneo dirigido por Tomografía Computada por Radiología Intervencionista. Utilizando catéteres percutáneos de nefrostomía pig tail 10F, mediante abordaje lumbar



Figura 3: Drenaje de material.

Cuadro 3. Tratamiento empírico en pacientes inmunocompetentes.

Esquemas para <i>Streptococo beta-hemolitico</i> y <i>Estafilococos</i> (incluyendo MRSA)	
	Terapia preferida
Vancomicina	30mg/Kg intravenoso cada día dividida en 2 dosis No exceder 2g/24 horas a menos concentración en suero sea muy baja.
	Tratamiento alternativo
Daptomicina	4mg/Kg intravenosos cada día
Linezolid	600mg intravenoso cada 12 horas
Ceftarolina	600mg intravenoso cada 12 horas
Tigeciclina	100mg intravenosos dosis carga inicial luego 50mg intravenoso cada 12 horas

MRSA: *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*.

Tomado de: Baddour L, Keerasuntornpong A. *Pyomyositis*. In: UpToDate (Accessed on August 20, 2017).

Cuadro 4. Tratamiento empírico en pacientes inmunocomprometidos.

Vancomicina debe combinarse con uno de los siguientes esquemas empíricos	
<i>Monoterapia con un Beta-lactamico/Inhibidor de beta-lactamasas, uno de sig.</i>	
Ampicilina/Sulbactam	3g cada 6 horas
Piperacilina/Tazobactam	4.5g cada 8 horas
Ticarcilina/Clavulanato	3.1g cada 4 horas
<i>Una Cefalosporina de Tercera generacion como Ceftriaxona (1 g IV cada dia) MAS Metronizadol (500mg intravenoso cada 8 horas).</i>	
Tratamientos empíricos alternativos para Gram negativos y Anaerobios	
Monoterapia con Carbapenemicos, como:	
Imipenem	500mg IV cada 6 horas
Meropenem	1g IV cada 8 horas
Ertapenem	1g IV cada dia
<i>Una Fluroquinolona (Ej. Ciprofloxacino 400Mg 400 mg IV cada 12 horas o Levofloxacino 500mg IV cada dia) MAS Metronidazol (500mg IV cada 8 horas).</i>	

IV: intravenoso

Tomado de: Baddour L, Keerasuntornpong A. *Pyomyositis*. In: UpToDate (Accessed on August 20, 2017).

obteniendo material purulento, fétido y verdoso. Drenaje total de 2000 ml de material purulento de ambos de músculos Psoas. Todos los cultivos de material purulento reportaron *Escherichia coli*. Paciente recibió tratamiento con Oxacilina las primeras 24 horas, posteriormente se amplió cobertura a Ertapenem 1 g in-

travenoso cada día mas Metronidazol 500 mg Intravenoso cada 8 horas por 4 semanas, serología por VIH negativa, paciente tuvo evolución clínica satisfactoria.

DISCUSIÓN

El primer caso de Piomiositis fue documentado por Scriba en Japón en 1885, el primer reporte en Norteamérica apareció hasta 1971 solo 98 casos han sido reportados entre 1972 y 1992¹⁵. Hasta la fecha solo 20 casos de piomiositis por *Escherichia coli* han sido reportados, la mayoría de ellos en personas con diferentes causas de inmunodeficiencias como SIDA, malignidades hematológicas relacionadas o no con quimioterapia previa¹⁶. En casos de pacientes no infectados por VIH, la diabetes es una causa común¹⁷. La piomiositis es una rara manifestación extraintestinal de una infección de tejidos blandos por *Escherichia coli* y la infección extraintestinal por *Escherichia coli* adquirida en la comunidad típicamente está asociado a múltiples factores de virulencia. En el presente caso no se pudo realizar clasificación filogenética y estudios serológicos ya que no estaban disponibles¹⁸. En nuestro caso clínico la diabetes jugo un papel importante como factor de riesgo. Tales como aquellos con diabetes mellitus mal controlada¹⁹. Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 son inmunocomprometidos y tienen un riesgo aumentado de infecciones, principalmente en huesos, piel, así como infecciones respiratorias, entéricas y urinarias. La razón del porque los pacientes diabéticos tienen aumento de susceptibilidad a la infección está lejos de ser entendida.

Varios factores se han sugerido incluyendo, susceptibilidad genética a la infección, pobre suministro de sangre y daño nervioso, defectos en los mecanismos de defensa de la inmunidad innata, disminución de la actividad fagocita periférica de las células mononucleares ha sido implicada²⁰. Revisión de literatura de piomiositis sugiere que la incidencia en Diabetes ha aumen-

tado de 8% en 1971-1991 a 31% en reportes de casos recientes²¹. En el presente caso existió afectación multifocal, usualmente un único grupo muscular es afectado, pero del 12-40% de los casos puede ser múltiples grupos musculares²².

CONCLUSIÓN

La piomiositis tropical es una enfermedad infecciosa supurativa del músculo esquelético, la falta de familiaridad con la enfermedad, la presentación atípica a menudo retrasa el diagnóstico. En comparación con las personas sanas, los pacientes con condiciones médicas subyacentes tienen mayores tasas de infección por bacterias gram negativas, enfermedad multifocal y mayor mortalidad²⁵. El estado de inmunosupresión es un factor predisponente importante en la patogenesis²². En los pacientes con VIH está asociado a estadios avanzados de la enfermedad (Conteo CD4 <50 células/mm³)²⁵. *E. aureus* representa el 90% de los casos¹, la piomiositis por *E. coli* es una condición muy poco frecuente, pocos casos han sido reportados y la mayoría de ellos en pacientes con inmunodeficiencias severas, por lo que considerando la literatura actual nuestro caso clínico representa una condición médica muy poco usual.

El tratamiento antibiótico empírico para piomiositis debe incluir agente de amplio espectro para *S. aureus* (puede ser modificado basado en antibiograma) y cobertura para bacterias gram negativas es aconsejable en pacientes inmunocomprometidos¹⁶. La duración de la terapia antibiótica no ha sido bien establecida, puede durar de 2 a 6 semanas. La resonancia magnética nuclear es el estándar de oro en mostrar el grado de extensión y el sitio de la colección de fluidos¹⁵. Tratamiento agresivo con drenaje abierto o desbridamiento debe llevarse a cabo después de confirmar la presencia de pus mediante ultrasonido o aspiración con aguja por tomografía computada²².

REFERENCIAS

- Baddour L, Keerasuntornpong A. Pyomiositis [Internet]. Waltham, MA: UpToDate Inc; 2017. [consultado el 20 de Agosto de 2017]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/pyomyositis>
- Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJ, Gorbach S, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the infectious diseases society of America. Clin Infect Dis. 2014;59(2):e10-52.
- Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone/Elsevier; 2010.
- Chattopadhyay B, Mukhopadhyay M, Chatterjee A, Biswas PK, Chatterjee N, Debnath NB, Tropical Pyomyositis. Am J Med Sci. 2013;5(10):600-3.
- Samarakoon LB. Pyomyositis - a short review. Trop Med Surg. 2016;4(1):205.
- Moralejo-Alonso L, Alonso_Claudio G. Piomiositis. Med Clin (Barc). 2005;125(17):666-70.
- Ruiz ME, Yohannes S, Wladyka CG. Pyomyositis caused by methicillin-resistant staphylococcus aureus. N Engl J Med. 2005;352:1488-9.
- Lores CA, Gerstner J. Absceso piógeno del PSOAS. Descripción de casos registrados en el Hospital Universitario del Valle. Rev Colomb Ortop Traumatol. 2006;20(2):70-80.
- Fernandez-Ruiz M, Estébanez-Muñoz M, López-Medrano F, Aguado JM. Absceso del músculo iliopsoas: tratamiento y evolución en una serie de 35 pacientes. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2012;30(6):307-11.
- Carvajal T, Mayorga IK, Salazar CB. Absceso del músculo psoas. Rev Med Cos Cen. 2010;67(593):295-298.
- Corral M, Hernández M, Godoy N, Staffieri F, Weller C. Absceso del psoas: un desafío para el internista. Rev Méd Rosario. 2010;76(1):29-33.
- Navarro J, Regojo O, Benito A, Hijazo JI, Murillo C, Sanchez JM, et. al. Absceso de psoas: revisión de la bibliografía. Arch. Esp. Urol. 2006;59(1):73-7.
- Vicente-Ruiz M, Cander-arenas M, Ruiz-Marín M, Peña-Ros E, Sánchez-Cifuentes A, Albarracín-Marín-Blazquez A. Absceso de psoas como diagnóstico diferencial en la patología abdominal de Urgencias. Cir Cir. 2014;82(3):268-273.
- Fernando JF, Vivas VH. Absceso del psoas: revisión de la literatura y estado actual. Rev Colomb Cir. 2004;19(3): 181-9.
- Comegna L, Guidone PI, Prezioso G, Franchini S, Petrosino MI, Di Filippo P, et al. Pyomyositis is not only a tropical pathology: a case series. J Med Case Rep. 2016; 10(1):372.
- Masferrer-Pino A, Cavanilles-Walker JM, Olive-Marques A. Pyomyositis of the inner thigh muscles due to *Escherichia coli* in a young patient with severe aplastic anemia. Reumatol Clin. 2014;10(2):122-4.
- Tanabe A, Kaneto H, Kamei S, Hirata Y, Hisano Y, Sanada J, et al. Case of disseminated pyomyositis in poorly controlled type 2 diabetes mellitus with diabetic ketoacidosis. J Diabetes Investig. 2016;7(4):637-40.
- Sharma U, Schwan WR, Agger WA. *Escherichia coli* pyomyositis in an immunocompromised host. WMJ. 2011;110(4):182-4.

19. Marath H, Yates M, Lee Martin. Dhatarita K. Pyomyositis. *J Diabetes Complications*. 2011;25(5) 346–8.
20. Lecube A, Pachón G, Petriz J, Hernández C, Simó R. Phagocytic activity is impaired in type 2 diabetes mellitus and increases after metabolic improvement. *PLoS One*. 2011;6(8):e23366.
21. Seah MY, Anavekar SN, Savige JA, Burrell LM. Diabetic pyomyositis: an uncommon cause of a painful leg. *Diabetes Care*. 2004;27(7):1743-4.
22. Chawla S, Bansal M, Chawla L. Tropical pyomyositis: a report of two cases. *Med J DY Patil Univ*. 2016;9(5):657-60.
23. Agarwal N, Aroor S, Saini P, Gupta A, Kaur N. Pyomyositis: Are We Missing the Diagnosis?. *Surg Infect*. 2016 ;17(5):615-21.
24. Agarwal V, Chauhan S, Gupta RK. Pyomyositis. *Neuroimaging Clin N Am*. 2011;21(4):975-83.
25. Crum NF. Bacterial pyomyositis in the United States. *Am J Med*. 2004;117(6):4208.

ABSTRACT. Background: Pyomyositis is the purulent infection of the skeletal muscle that occurs by hematogenous spread, with formation of abscesses, the main etiological agent is *E. aureus* (90%) followed by beta hemolytic streptococcus group A and gram negative enteric bacilli (*Ex. coli*). It is common in patients immunocompromised by hematological malignancies, related or not with previous chemotherapy and AIDS. **Clinical case:** Male of 52 years hospitalized in the Honduran Institute of Social Security, Tegucigalpa, Honduras, main symptom of oppressive pain in the pelvis of 3 weeks of evolution, with irradiation to the anterior side of the right thigh, with inflammatory changes at this level, a week after pain and inflammatory changes in the left leg. **Discussion:** Compared with healthy people, patients with underlying medical conditions have higher rates of infection by gram-negative bacteria, multifocal disease and higher mortality. The state of immunosuppression is an important predisposing factor in the pathogenesis

Keywords: Pyomyositis, Pyoderma, Abscess, *Escherichia coli*, Diabetes Mellitus, Honduras.

SÍNDROME DE DRESS ASOCIADO A FENOBARBITAL EN PACIENTE PEDIÁTRICO. REPORTE DE CASO

Dress Syndrome in a pediatric patient associated to Phenobarbital. Case Report.

Ian Guillén Álvarez¹, Dinora Alemán Portillo¹

¹Médico General, Hospital Escuela Universitario. Tegucigalpa Honduras

RESUMEN: Introducción: El síndrome de DRESS por sus siglas en inglés (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), representa una enfermedad grave (1) potencialmente letal que incluye reacción cutánea, fiebre, anomalías hematológicas e involucro de diversos órganos. **Caso Clínico:** Masculino de 2 años con antecedente de uso de Fenobarbital, quien ingresó con historia de fiebre, adenopatías y rash cutáneo generalizado. En los exámenes de laboratorio se evidenció leucopenia con eosinofilia con elevación de las enzimas hepáticas; se realizaron pruebas de imagen que reportaron hepatomegalia, y nefromegalia bilateral, mostrando evolución satisfactoria inmediata después del retiro de fenobarbital y una terapia esteroidea sistémica. **Discusión:** Al ser una reacción adversa de baja frecuencia que presenta una mortalidad de hasta un 30% se considera de importancia conocer su comportamiento clínico, así como el diagnóstico y manejo.

Palabras clave: Exantema, Fenobarbital, Eosinofilia, Hepatomegalia, Hipersensibilidad.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de DRESS que en inglés significa Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms, representa una enfermedad grave¹ potencialmente letal que incluye reacción cutánea, fiebre, anomalías hematológicas e involucro de diversos órganos² asociado a uso de anticonvulsivantes, algunos anti-retrovirales, allopurinol³, antifúngicos⁴ y antihipertensivos. Se suelen usar diversos nombres, haciendo referencia a la droga responsable de la toxicodermia, como síndrome de hipersensibilidad por anticonvulsivantes. Este síndrome es asociado a la reactivación de virus como el Herpes (VH-6), citomegalovirus y Epstein Barr.^{5,6} Los signos y síntomas de esta enfermedad suelen aparecer dentro de un periodo entre dos y ocho semanas posteriores al inicio de la terapia del medicamento relacionado² presentando casi el 100% de los pacientes reacciones cutáneas, fiebre y edema peri orbitario, siendo infrecuente la afectación de mucosas. Entre otras manifestaciones esta la afectación orgánica; siendo el hígado el órgano más afectado, seguido de la lesión renal y pulmonar. A la vez se puede observar leucocitosis con atipia linfocitaria en un 30%,⁷ eosinofilia, anemia hemolítica e hiperglobulinemia policlonal^{7,8}.

El síndrome de DRESS es más frecuente en adultos sin embargo los niños tienen un alto riesgo de presentar la enfermedad, esto es debido a la alta incidencia de episodios convul-

sivos en los primeros 10 años de vida. Es importante por esta razón precisar un diagnóstico oportuno, procurando un abordaje interdisciplinario ya que es una enfermedad que puede alcanzar el 40% de mortalidad⁹. Por lo descrito se realiza este artículo con el objetivo de describir el caso de un paciente pediátrico que presentó síndrome de DRESS secundario al uso de anticonvulsivantes, siendo estos medicamentos de uso común en edades pediátricas, se debe tener en cuenta este síndrome que es de baja incidencia aunque con alta tasa de mortalidad.

DESCRIPCIÓN DE CASO

Masculino de dos años, con antecedente de uso de fenobarbital hace dos semanas por síndrome convulsivo febril recidivante. Acude a la emergencia por presentar cuadro de 3 días, caracterizado por fiebre (Temperatura axilar 39°C) Cuadro 1. exantema maculo papular pruriginoso y lesiones aisladas que luego confluyen en tronco, y extremidades. Además presento edema peri orbitario y en cara, acompañado de hiporexia, irritabilidad, rinorrea hialina y tos. Al examen físico se encontró hepatomegalia y adenopatías retroauriculares. Se solicitaron exámenes de laboratorio en los que se encuentra leucopenia con predominio de linfocitos y una discreta eosinofilia (2%). En la química sanguínea elevación de las enzimas hepáticas. El ultrasonido abdominal total reporto hígado y ambos riñones aumentados de tamaño, pero de forma y posición normal. Se realizó interconsulta con el servicio de dermatología, quienes al encontrar eosinofilia, rash maculo papular, adenopatías, hepatomegalia y aumento de las transaminasas hepáticas, descartaron un proceso infeccioso o viral y consideraron como hipótesis diagnóstica una reacción alérgica a los barbitúricos. Se retiró el medicamento mostrando mejoría evidente y se inició

Recibido para publicación el 05/2017, aceptado el 07/2017

Dirección para correspondencia: Dr. Ian Fernando Guillén Álvarez, Tegucigalpa Honduras (504) 95802737.

Correo Electrónico: ianguillen21@gmail.com dinoaleman.p@gmail.com

Conflicto de interés. Los autores declaramos no tener conflictos de interés en relación a este artículo.

Cuadro 1. Criterios Regiscar para definir Sd.DRESS como posible probable y definitivo.

Puntuación	-1	0	1	2
Fiebre $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$	No	Sí		
Linfadenomegalia		No	Sí	
Eosinofilia			$0.7-1.499 \times 10^9$	$\geq 1.5 \times 10^9$
Eosinofilia con leucocitos menores a 4000			10%-19.9%	$\geq 20\%$
Linfocitos atípicos		No	Sí	
%SC rash cutáneo		No	$> 50\%$	
Rash cutáneo sugerente de DRESS	No		Sí	
Biopsia sugerente de DRESS	No	Sí		
Involucro hígado		No	Sí	
Involucro riñón		No	Sí	
Involucro músculo/corazón		No	Sí	
Involucro Páncreas		No	Sí	
Involucro a otros órganos		No	Sí	
Resolución \geq a 15 días	No	Sí		
Evaluación de otras causas potenciales: ANA, hemocultivo, serología para VHA, VHB, VHC, clamidia, micoplasma. Si ninguna positiva y \geq de 3 negativas			Sí	
Puntuación final: menos de 2 negativo; 2-3 posible, 4-5 probable, más de 5 definitivo.				

manejo con prednisolona a dosis de 2mg/kg/día, fexofenadina y acetaminofén. Posteriormente se interconsulta con el servicio de neurología pediátrica quienes inician manejo con lorazepam 0.25mg cada 8 horas durante 48 horas de presentar temperatura mayor o igual a 37.8° . Debido a que el paciente se encontraba afebril, con desaparición progresiva del rash (Figura 1), buena evolución clínica y buena respuesta a la suspensión del barbitúrico se inició una disminución paulatina del esteroide sistémico y se dio alta médica con seguimiento en la consulta externa de dermatología y neurología pediátrica.

DISCUSIÓN

A pesar de ser más común en personas adultas, los pacientes pediátricos tienen riesgo de desarrollar Síndrome de Dress², como observado en el caso reportado, en el cual dos semanas antes de la sintomatología inicio fenobarbital, lo que permitió establecer diagnóstico diferencial con toxicodermias de inicio agudo como Síndrome de Steven Johnson y Necrólisis epidérmica y con las de aparición crónica como la pustulosis exantemática aguda generalizada³. En el caso se describe la fiebre como sintomatología inicial no atribuible a alguna causa evidente (aparato respiratorio ni urinario) que según la literatura está presente en más del 90% de los casos¹⁰, persistiendo días o semanas. Al examen físico se encontró exantema maculo papular mayor del 50% de superficie corporal total, descrita en la bibliografía como erupción morbiliforme que aparece en el 87% de los pacientes¹⁰, y edema periorbitario que según la literatura es un signo clínico importante que hace pensar en el síndrome de DRESS⁹. Es frecuente (más del 70%) la linfadenopatía dolorosa, la cual cede al retirar el fármaco involucrado¹⁰, el pa-

ciente mostró adenopatías retroauriculares levemente dolorosas. Respecto a los hallazgos laboratoriales se puede encontrar eosinofilia (92.1%), linfocitos atípicos (47.1%) y disminución del número de plaquetas (24%)¹⁰, importante destacar en el presente caso debido a que el paciente no mostró más que una ligera eosinofilia del 2%, sin leucocitosis, sin poder determinar hallazgo de linfocitos atípicos ya que no se realizó Frotis de sangre periférica. Sin embargo hay que recalcar que la ausencia de estos datos laboratoriales no excluyen el diagnóstico de Dress según criterios de Regiscar¹⁰ (Figura 1).

Según la bibliografía revisada por lo menos un órgano se encuentra afectado, principalmente el hígado (100%) el cual muestra paciente con hepatomegalia demostrada por Ultrasonido, sin elevación evidente de transaminasas que según Osasuna et al¹⁰ se elevan de 10-20 veces sobre su valor normal. Otras complicaciones incluyen: linfadenopatías (52.6%), renales (15.7%), pulmonares (2.6%) y musculares (2.6%) mostrando el



Figura 1. Rash al momento de diagnóstico y al egreso.

presente caso nefromegalia bilateral por Ultrasonido sin cuantificar daño ya que no se realizaron pruebas de función renal. Respecto al tratamiento, el primer paso es discontinuar el uso del medicamento que se sospecha o confirma la sintomatología, como se hizo con el paciente descrito en el caso, mostrando mejoría evidente al retirar el fenobarbital, se pueden utilizar esteroides sistémicos como dexametasona y metilprednisolona por 8 semanas, retirándolo progresivamente, como se hizo en este caso, manejado con prednisona, no se necesitó manejo con Inmunoglobulina intravenosa. Está completamente contraindicada la exposición nuevamente al medicamento responsable de desarrollar síndrome DRESS ya que aun con dosis mínimas puede desarrollar reacciones de mayor gravedad como NET, Síndrome Steven Johnson o inclusive producir la muerte¹¹.

CONCLUSIONES

El síndrome de Dress es una toxicodermia potencialmente mortal, la cual produce manifestaciones clínicas como fiebre,

rash cutáneo, edema periorbitario y adenopatías asociadas al inicio de un medicamento, especialmente antibiótico y antimicrobiano aunque también asociados a antirretrovirales, e incluso antihipertensivos¹². Produce manifestaciones sistémicas múltiples y alteraciones hematológicas las cuales es importante recalcar que su ausencia no excluye el diagnóstico, el cual se deberá realizar en base a los criterios de Regiscar para definirlo en "negativo", "posible", "probable" y "definitivo". La piedra angular de tratamiento es la retirada del medicamento asociado a la toxicodermia¹³ y de ser necesario, se pueden utilizar en este orden según la evolución, esteroides orales, sistémicos, inmunoglobulinas intravenosas, plasmaféresis o la combinación esteroides sistémicos/inmunoglobulina IV, vigilando cuidadosamente y/o descartando daño orgánico según las pruebas de función hepática, renal, corazón y tiroides.

Contribución de los autores: Los autores contribuyeron en igual medida en el manejo del caso así como en la recolección y análisis de la información para el presente artículo.

REFERENCIAS

1. Andrea Nogales M et al. Síndrome de DRESS. Experiencia en un hospital pediátrico. Arch Argent Dermatol. 2010;60:47-51 [http://www.archivosdermatol.org.ar/Uploads/60;%2047-51;%202010%20\(c\).pdf](http://www.archivosdermatol.org.ar/Uploads/60;%2047-51;%202010%20(c).pdf)
2. Muciño-Bermejo J et al. Síndrome de DRESS. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(3):330-5 <http://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2013/im133r.pdf>
3. Castagnino J, Musella R y Palmero D. Síndrome DRESS inducido por fármacos anti tuberculosis. Rev Am Med Resp. 2011;3:141-146 <http://www.scielo.org.ar/pdf/ramer/v11n3/v11n3a07.pdf>
4. L Ramos. Síndrome Dress. Presentación de un caso y actualización. Rev argent dermatol. 2013;94(3) http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-300X2013000300003
5. L Cuellar et al. Síndrome DRESS desencadenad por psicofármacos. Act Terap Dermatol 2007; 30: 304 http://www.atdermae.com/pdfs/atd_30_5-6_03.pdf
6. Ono Yuko et al. Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome Caused by Carbamazepine Used for the Treatment of Trigeminal Neuralgia. Case Report. Case Reports in Dentistry. 2016; Volume 2016:1-4 <http://dx.doi.org/10.1155/2016/4605231>
7. Cervigón González I et al. Síndrome de DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) por sulfonamidas. Med Cutan Iber Lat Am 2006;34(3):120-126 <http://www.medcutan-ila.org/images%5Cpdf/articulos/2006/3/pdf/04-055.pdf>
8. Saha M, Gorai S, Madhab V. Oxcarbazepine-induced drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome presenting as exfoliative dermatitis. J Pharmacol Pharmacother 2016;7:142-5 <http://www.jpharmacol.com/article.asp?issn=0976-500X;year=2016;volume=7;issue=3;page=142;epage=145;aulast=Saha>
9. Yıldırım Y et al. Cefuroxime Axetil Related DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) Syndrome. Eur J Gen Med 2016;13(2):161-164 <http://ejgm.org/upload/sayi/1027/EJGM-01462.pdf>
10. Osuna J, Toledo Bahena M et al. Reacción por drogas con eosinofilia: Síndrome DRESS, un gran simulador. DermatologíaCMQ. 2013;11(2):142-147 <http://www.medigraphic.com/pdfs/cosmetica/dcm-2013/dcm132m.pdf>
11. Sánchez X, Merlano C Y Cruz C. Síndrome de hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). Rev Asoc Col Dermatol. 2008;16(3):208- 210 https://revistasocolderma.org/sites/default/files/sindrome_de_hipersensibilidad_a_medicamentos.pdf
12. Salas Antonio et al. Síndrome DRESS inducido por fármacos antituberculosos en un paciente con diabetes mellitus tipo 2. An Fac med. 2012;73(2):159-64 <http://www.redalyc.org/html/379/37923188013/>
13. Román Castellini EV, López Torres O, Ponce Rodríguez FM et al. Síndrome DRESS por ingestión de carbamazepina: reporte de un caso pediátrico. Rev Méd Electrón [Internet]. 2011 Nov-Dic [citado: fecha de acceso];33(6) <http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/rt/printer-Friendly/889/html>

ABSTRACT: The DRESS syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) represents a serious and potentially lethal disease that includes skin reaction, fever, hematological anomalies and involvement of various organs. **Clinical case:** A two-year-old male who uses Phenobarbital for complex febrile seizures, with history of fever, adenopathy, and skin eruption. The laboratory results showed eosinophilia and a rise in liver transaminases; imaging test reported hepatomegaly and bilateral nephromegaly. The patient had a successful recovery after retiring phenobarbital and therapy with steroids. **Discussion:** Because of its rare presentation, with a mortality rate up to 30% it is important to know the clinical relevance of this disease and its proper treatment.

Keywords: Exanthema, Phenobarbital, Eosinophilia, Hepatomegaly, drug hypersensitivity.

EMBOLISMO SÉPTICO. PRESENTACIÓN DE DOS CASOS

Septic embolism: presentation of two cases

Suyapa Sosa Ferrari¹, Javier Sánchez², Gerardo Mejía², Luisa Rodríguez²

¹Jefe del Servicio de Neumología. Instituto Nacional Cardiopulmonar

²Médicos en Servicio de Neumología del Instituto Nacional Cardiopulmonar

RESUMEN. Introducción: El embolismo séptico es una enfermedad grave caracterizada por infiltrados pulmonares bilaterales asociados a un foco infeccioso extrapulmonar. Se relaciona con endocarditis derecha, tromboflebitis pelviana, accesos vasculares y a infecciones como osteomielitis, artritis séptica o piomiositis. El *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente adquirido en la comunidad (SAMR-AC) es un patógeno virulento y emergente, que afecta a sujetos sin factores de riesgo conocidos. **Casos clínicos:** Primer caso; Masculino 17 años de edad, sano, antecedente de herida por clavo en pie izquierdo. Inicia 15 días después fiebre, disnea y expectoración hemoptoica. Segundo caso; Masculino de 26 años sano, con antecedente de absceso submandibular el cual fue drenado por el servicio de Otorrinolaringología. Una semana después refiere fiebre, disnea, dolor torácico y expectoración hemoptoica. **Discusión;** El embolismo séptico se produce con la llegada al pulmón de productos infectados, con microorganismos que generalmente son bacterias. En pacientes graves, que requieren tratamiento endovenoso, las drogas de elección son vancomicina, linezolid, tigeciclina o daptomicina.

Palabras clave: Embolismo, embolo, sepsis, infección.

INTRODUCCIÓN

El embolismo pulmonar séptico es un síndrome raro, pero puede ser una presentación clínica frecuente de varias alteraciones, muchas veces mal diagnosticado en la práctica médica. Se describió hace 30 años, casi siempre asociada con el abuso de drogas endovenosas. Reportes recientes indican que la epidemiología de los pacientes con embolismo séptico ha cambiado en los últimos 30 años¹. El embolismo séptico engloba un sinnúmero de presentaciones y de consideraciones clínicas. Puede ser asintomático, un hallazgo casual hasta eventos devastadores cardiovasculares o cerebrales. El embolismo séptico es un reto ya que representa² injurias —la inicial embólica/isquémica por oclusión vascular y la infecciosa debido a un nido infeccioso frecuentemente no susceptible a un tratamiento adecuado².

La embolia pulmonar séptica es una enfermedad grave que habitualmente se presenta con fiebre, síntomas respiratorios e infiltrados pulmonares asociados a un foco infeccioso extra pulmonar. La presentación es poco específica al inicio, lo que demora su diagnóstico definitivo. Esta entidad se asocia principalmente a endocarditis derecha, tromboflebitis pelviana, accesos vasculares y se presenta frecuentemente en pacientes drogadictos endovenosos^{3,4}. Los embolismos sépticos alcanzan el pulmón a partir de varias posibles fuentes incluyendo infección de válvulas cardíacas, tromboflebitis séptica periférica y catéteres venenosos infectados⁴. Otras localizaciones de pro-

cesos infecciosos que pueden ocasionar esta patología con menor frecuencia se extienden a mastoiditis crónica, osteítis y procesos bacterianos orofaríngeos con posterior tromboflebitis de vena yugular interna (síndrome de Lemierre)⁵. En casos en que dicha embolia es causada por *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente adquirido en la comunidad (SAMR-AC) la embolia pulmonar séptica puede provenir de infecciones primarias profundas como osteomielitis, artritis séptica, celulitis y piomiositis³. La embolia séptica se produce por émbolos contaminados con microorganismos que impactan en la vasculatura pulmonar y/o causan abscesos⁴.

Desde 1990 se han descrito en Australia cepas de *Staphylococcus aureus* de la comunidad con resistencia a meticilina (SAMR-AC) y sensible a una amplia gama de antibióticos no betalactámicos. Estas cepas se han extendido a otras regiones, Nueva Zelanda, Estados Unidos y Canadá^{6,7}. Se presenta en comunidades cerradas, deportistas, militares, convictas, con lesiones cutáneas, con tendencia a formar abscesos recidivantes y con evolución fatal por infección grave de partes blandas, neumonía y sepsis^{6,7}. SAMR-AC afecta principalmente piel y partes blandas y es el agente causal más frecuentemente responsable de estas infecciones en EE.UU.

En Latinoamérica ha sido bien descrito en Brasil y Uruguay. En Uruguay se reportó un brote, incluyendo⁷ muertes, que permitió el reconocimiento de un nuevo clon de SAMRAC diferente a las cepas de EE.UU. y Europa⁷⁻⁹. La presentación clínica de la neumonía por *staphylococcus* está cambiando. Jóvenes sanos sin factores de riesgo tradicionales para enfermedad por *Staphylococcus aureus* se están presentando con neumonía necrotizante y con alta mortalidad. Muchas de estas cepas son meticilino-resistente y no se asocian con unidades de salud. La neumonía necrotizante por SAMR-AC tiene una mortalidad su-

Recibido para publicación el 06/2017, aceptado el 08/2017

Dirección para correspondencia: Dra. Suyapa Sosa Ferrari

Correo Electrónico: sosaferrari@gmail.com

Conflicto de interés. Los autores declaramos no tener conflictos de interés en relación a este artículo.

perior al 50%, y en éstos casos la exotoxina PVL se aísla en aproximadamente un 85% de los casos. La virulencia es debida a la presencia de una citotoxina necrotizante, denominada leucocidina de Pantón-Valentina (PVL)⁶. PVL es un miembro de una familia de toxinas sinergohimenotropicas que induce poros en la membrana celular. Las proteínas secretoras S y F trabajan sinérgicamente en las membranas celulares como super antígenos con liberación de interleucina-8 intracelular, leucotrienos, proteasas y metabolitos de oxígeno dando como resultado quimiotaxis, vasodilatación, infiltración y muerte de neutrófilos y necrosis tisular⁷.

PRIMER CASO: Masculino 17 años de edad, sano, antecedente de herida por clavo en pie izquierdo. Inicia 15 días después fiebre, disnea y expectoración hemoptoica. Al examen físico febril, mal estado general, taquicardico y taquipneico, cardiopulmonar sin anormalidades, abdomen se palpa hepatomegalia dolorosa y signos de trombosis venosa profunda izquierda. Se le realiza Dímero D el cual salió elevado y un ultrasonido abdominal que reporta varios abscesos hepáticos y la presencia de un trombo en la vena cava. Ecocardiograma no reporto vegetaciones. Estudios para tuberculosis y Serología para VIH fueron negativos. Se le realizo BAAF de nódulo cavitado izquierdo que reporto *Staphylococcus aureus*. Se manejó con amplia cobertura antibiótica con Vancomicina y Metronidazol. Egresó en excelentes condiciones.

SEGUNDO CASO: Masculino de 26 años sano, con antecedente de absceso submandibular el cual fue drenado por el servicio de Otorrinolaringología. Una semana después refiere fiebre, disnea, dolor torácico y expectoración hemoptoica. Al examen físico se encontró paciente febril, séptico, con disminución de su murmullo vesicular en hemitórax derecho. Se realiza toracentesis con salida de líquido purulento el cual fue negativo para tuberculosis y no hubo crecimiento bacteriano. Ecocardiograma no evidencio vegetaciones. Se colocó sonda endopleural con drenaje de 3200 cc de material purulento. Estudios para tuberculosis y VIH fueron negativos. El cultivo de la secreción del absceso submandibular reporto crecimiento de *Staphylococcus aureus*. Fue manejado con Vancomicina y Clindamicina con excelente respuesta clínica y radiológica.

DISCUSIÓN

El SAMR-AC tiene un perfil genético y fenotípico diferente de las cepas de *S. aureus* aisladas en el hospital; mantiene sensibilidad a otros antibióticos no betalactámicos como clindamicina, trimetoprima-sulfametoxazol, tetraciclina y ciprofloxacina. La resistencia a los betalactámicos está determinada por un gen cromosómico denominado *mec A*, que codifica una penicilina binding protein (PBP) denominada PBP2A, con baja afinidad para esa clase de antibióticos. El gen *mecA* se encuentra en un elemento genético móvil, de pequeño tamaño, llamado SCCmec. Se han descrito cinco tipos de SCCmec; las cepas de SAMR aisladas en el hospital llevan el SCC mec tipo I, II y III

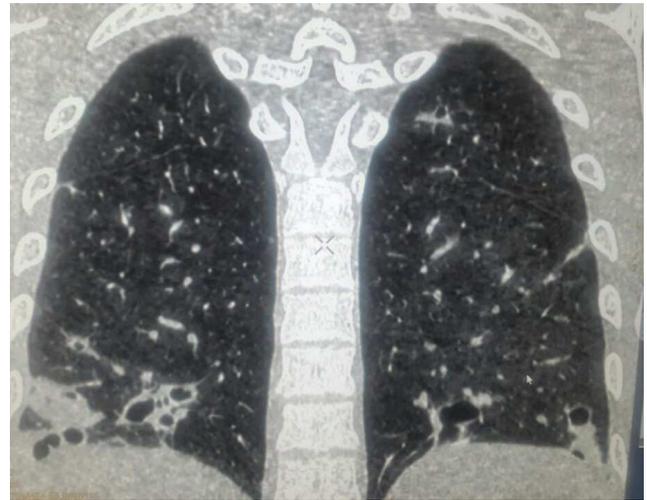


Figura 1. Tomografía de tórax que muestra imágenes cavitadas bilaterales basales.

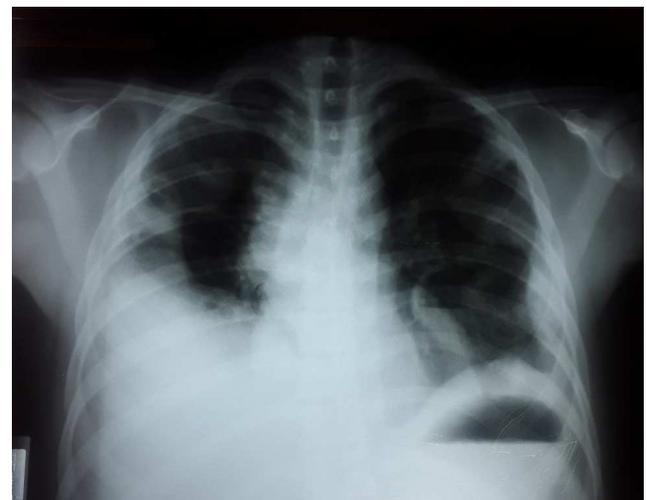


Figura 2. Radiopacidad homogénea base derecha con nódulos cavitados bilaterales que se observan en ambas imágenes y la presencia de derrame pleural bilateral.



y tienden a ser multirresistentes mientras que las SAMR-AC llavan el tipo IV y V. Estas características genéticas determinan su rápida multiplicación y diseminación⁷.

Las cepas son altamente transmisibles, el Dr. Jernigan del Centers for Disease Control and Prevention (CDC), reconoce 5 factores asociados con la presencia de un brote: Hacinamiento, Contacto cutáneo íntimo, Cortes o lesiones en la piel, Contaminación de equipos de afeitado, Contaminación de toallas y mala higiene en general.

En forma característica se presenta en pacientes jóvenes con alguna de las condiciones antes citadas, con infecciones graves de partes blandas, neumonía, tromboembolismo pulmonar séptico, con o sin disfunción orgánica múltiple.

El compromiso pulmonar tiene dos formas de presentación.

1) NEUMONIA COMUNITARIA GRAVE, según los criterios de Ewing y Torres: multilobar, bilateral, con tendencia a la cavitación y al empiema¹⁰.

2) TROMBOEMBOLISMO PULMONAR SÉPTICO: áreas de condensación bilaterales de distribución periférica, con imágenes en cuña y cavitación⁶.

Los mecanismos son por bacteriemia y la presencia de un foco cutáneo puede o no ser evidente en el momento del ingreso. De las infecciones de piel y partes blandas, la forma más común de presentación son los forúnculos; pueden ser únicos o múltiples y se caracterizan por un centro necrótico; pueden progresar a abscesos y a celulitis y/o causar tromboflebitis en venas cercanas, a partir de las que desarrollan bacteriemias con embolias sépticas. Estas tromboflebitis pueden no ser detectadas por métodos de imágenes convencionales. Cuando las lesiones se presentan con centro necrótico pueden confundirse con picaduras de arañas¹¹.

En el embolismo séptico, el coágulo que lleva al infarto en la vasculatura pulmonar contiene además microorganismos que incitan al absceso focal. La radiología del tórax puede revelar nódulos pulmonares periféricos y marginados con tendencia a la cavitación pero son más inespecíficos^{11,12}. Nódulos varían en tamaño desde 1 a 3 cm y pueden aumentar en número o cambiar en apariencia según la cavitación.

La tomografía computarizada es más útil en demostrar las lesiones cavitadas periféricas¹². Algunos autores han descrito un signo radiológico como "vaso nutricional" (un vaso sanguíneo que lleva a una lesión periférica pulmonar) como característico de embolismo séptico. Hallazgos tomográficos incluyen: (a) múltiples nódulos periféricos (83–100%); (b) signo del vaso nutricional (50–71%); (c) lesiones periféricas pleurales (50–90%); (d) cavidades (50–100%); y (e) derrame pleural (39–50%)^{13,14}

En pacientes con embolismo séptico y con sospecha de endocarditis, el ecocardiograma es útil no solo para el diagnóstico de la infección valvular pero también para detectar complicaciones como insuficiencia o dehiscencia valvular, falla cardíaca o abscesos paravalvulares. El abordaje transesofágico da una mejor resolución en comparación al transtorácico y es superior para visualizar vegetaciones muy pequeñas o perforaciones menores de 5 mm¹⁵.

Se sugiere antibiótico oral con trimetoprim-sulfametoxazol, clindamicina, minociclina o doxiciclina a adultos con infecciones leves que presenten lesiones en piel tipo forúnculo, abscesos y celulitis sin compromiso sistémico. En pacientes graves, que requieren tratamiento endovenoso, las drogas de elección son vancomicina, linezolid, tigeciclina o daptomicina¹⁶.

CONCLUSIONES

El embolismo séptico se produce con la llegada al pulmón de productos infectados, con microorganismos que son bacterias generalmente. Los factores predisponentes más frecuentes son endocarditis derecha, tromboflebitis pelviana, accesos vasculares y a infecciones como osteomielitis, artritis séptica o piomiositis. En la radiografía de tórax típicamente aparecen nódulos bilaterales con cavitaciones.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Los autores contribuyeron en igual medida en el manejo de los casos, así como en el proceso de recolección de la información y procesamiento de la información para la presente publicación.

REFERENCIAS

- Coentrao L, Oliveira J. Septic pulmonary embolism - case report. *Rev Port Pneumol*. 2008;14(6):881-5.
- Stawicki SP, Firstenberg MS, Lyaker MR, Russell SB, Evans DC, Bergese SD, et al. Septic embolism in the intensive care unit. *Int J Crit Illn Inj Sci*[Internet]. 2013[consultado el 11 de abril de 2017]; 3(1): 58-63. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/236978942_Septic_embolism_in_the_intensive_care_unit
- Cook RJ, Ashton RW, Aughenbaugh GL, Ryu JH. Septic pulmonary embolism: presenting features and clinical course of 14 patients. *Chest* 2005; 128: 162-6.
- Lin MY, Rezai K, Schwartz DN. Septic pulmonary embolism and bacteriemia associated with deep tissue infections caused by community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 1553-5.
- Celikel TH, Muthuswamy PP. Septic pulmonary emboli secondary to internal jugular vein phlebitis (postanginal sepsis) caused by *Eikenella corrodens*. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130(3): 510-513.
- Limongi G, Soca A, Medina J, Bagnulo H. Infecciones graves por *Staphylococcus aureus* metilicilino resistente de origen comunitario en medicina intensiva. Montevideo, Uruguay:s.f.
- Bradley, Suzanne F. *Staphylococcus Aureus Pneumonia: Emergence of MRSA in the Community* Semin Respir Crit Care Med. 2005; 26 (6):643-649
- Correa H, Morelli R. Infecciones graves de partes blandas. En: *Sepsis. Tratamiento intensivo de las infecciones graves*. Montevideo : Oficina del Libro FEFMUR; 2003.
- Ma XX, Galiana A, Pedreira W, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Uruguay. *Emerg Infect Dis* 2005; 5: 275-86.
- Ewing S, Torres A. Severe community-acquired pneumonia. *Chest* 1999; 20:575-587.
- Bertaux O, Constenla I, Pedreira W, Galiana A, Bagnulo H. *Staph. aureus* resistente a metilicina de la comunidad: causante de sepsis y neumonía necrotizante. En :Congreso Argentina SADI. Mar del Plata, Mayo 2004.
- Huang RM, Naidich DP, Lubat E, Schinella R, Garay SM, McCauley DI. Embolia séptica pulmonar: TC- correlación radiográfica. *AJR Am J Roentgenol*. 1989; 153 (1): 41-45.
- Wong KS, Lin TY, Huang YC, Hsia SH, Yang PH, Chu SM, et al. Clinical and radiographic spectrum of septic pulmonary embolism. *Arch Dis Child*.

- 2002; 87:312–315
14. Dodd JD, Souza CA, Müller NL. High-Resolution MDCT of pulmonary septic embolism: evaluation of the feeding vessel sign. *AJR*[internet]. 2006[consultado el 23 de mayo de 2017];187: 623-629. Disponible en: <https://www.ajronline.org/doi/pdf/10.2214/AJR.05.0681><http://www.ajronline.org/doi/pdf/10.2214/AJR.05.0681>
 15. Sachdev M, Peterson GE, Jollis JG. Imaging techniques for diagnosis of infective endocarditis. *Infect Dis Clin N Am*. 2002; 16:319 –337
 16. López Furst MJ. Staphylococcus aureus resistente a la meticilina en la comunidad: la emergencia de un patógeno. *Medicina (B Aires)* 2011; 71: 585-6. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802011000800019

ABSTRACT. Introduction: Septic embolism is a serious disease characterized by bilateral pulmonary infiltrates associated with an extrapulmonary infectious focus. It is related to right endocarditis, pelvic thrombophlebitis, vascular access and to infections such as osteomyelitis, septic arthritis or pyomyositis. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA-AC) is a virulent and emerging pathogen, affecting subjects without known risk factors. Clinical cases: First case; Male, 17 years old, healthy, history of nail wound on left foot. Starts 15 days later fever, dyspnea and hemoptoic expectoration. Second case; A healthy 26-year-old male with a history of submandibular abscess, which was drained by the Otorhinolaryngology service. One week later, he reported fever, dyspnea, chest pain and hemoptysis sputum. Discussion; Septic embolism occurs with the arrival in the lung of infected products, with microorganisms that are usually bacteria. In severe patients, who require intravenous treatment, the drugs of choice are vancomycin, linezolid, tigecycline or daptomycin.

Keywords: Embolism, embolus, sepsis, infection.

XERODERMIA PIGMENTOSA

Xeroderma pigmentosum

Cándido Ulises Mejía¹, Juan Fernando Paz²

¹Especialista en Dermatología. San Pedro Sula, Honduras.

²Estudiante de sexto año de Medicina UNAH.



Se presenta en la emergencia de pediatría del Hospital Mario Carriño Rivas paciente masculino de 8 años, procedente del municipio de Villanueva, Cortés, con historia de fiebre de dos días de evolución, y un día de diarrea y vómito. Al examen físico resalta múltiples manchas y maculas hiperpigmentadas e hipopigmentadas generalizadas y xerodermia en rostro, cuello, tronco, y extremidades. Madre refiere primera aparición de maculas al tercer día de nacimiento. Diagnósticos: Síndrome Gastroenterico Agudo, Desnutrición grado II, y Xerodermia Pigmentosa. El servicio de Dermatología diagnostica la enfermedad por clínica y pauta tratamiento con protectores solares, uso de vestimenta protectora, sombreros, gorros, guantes, gafas de sol y educación sobre la malignidad de los rayos solares.

La Xerodermia Pigmentosa es una genodermatosis autosómica recesiva que se manifiesta por hipersensibilidad a las radiaciones solares, y afecta principalmente piel, ojos y encéfalo; se caracteriza por pigmentación, neoplasias malignas y en ocasiones afección de otros

órganos, con Incidencia mundial de 4 por 1 000 000 habitantes. El inicio puede ser agudo durante la niñez; 50% de los enfermos mueren antes de los 20 años de edad.¹ El defecto fundamental es la disfunción de la endonucleasa y falla del mecanismo de reparación del DNA afectado por la luz ultravioleta; ello genera hipersensibilidad a la luz y formación de neoplasia. Las primeras manifestaciones aparecen durante los primeros tres años de edad en 75%, y en 25% entre la pubertad y los 20 años, cuando por lo general se agravan. La dermatosis predomina en partes expuestas a la luz solar. Existen tres etapas morfológicas a esta enfermedad: en la primera o eritropigmentaria hay eritema y edema con abundantes manchas lenticulares, en la segunda fase o atrófica se acompañan de adelgazamiento de la nariz, mutilación de pabellón auricular y queratosis actínica. En la tercera etapa o tumoral sobrevienen epitelomas basocelulares o espinocelular, queratoacantomas, sarcomas, melanomas¹.

REFERENCIAS

1. Arenas, R.A. Xerodermia Pigmentosa. In: mcgraw-hill (ed.) Atlas de dermatología. Mexico: INTERAMERICANA DE MEXICO; 2005. p. 301-304.

Recibido para publicación : Recibido 11/2016 aceptado 02/2017

Dirigir correspondencia a: Dr. Cándido Ulises Mejía

Correo electrónico: drcandidomejia@gmail.com

MIOMA UTERINO PROLAPSADO

Prolapsed uterine myoma

**Heriberto Rodríguez Gudiel¹. Rigoberto José de Jesús Morales Vasquez²,
Vitto Paolo Fanconi Castro³**

¹Médico especialista en Ginecología y Obstetricia. Medicina Materno Fetal. Hospital Escuela Universitario. Tegucigalpa, Honduras.

²Médico Residente en Ginecología y Obstetricia. Hospital Escuela Universitario, Tegucigalpa, Honduras.

³Estudiante de VI Año de la carrera de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de Honduras.



Figura 1. Mioma visible a nivel Vulvar.



Figura 2. Mioma extraído por torsión.



Figura 3. Útero de aspecto normal por Ultrasonido.

Paciente de 34 años, gesta 4, partos 4, con historia de sangrado transvaginal de 3 meses de evolución desde su última menstruación, ciclos previos regulares. Diez días de evolución de dolor cólico pélvico que se incrementó hace 6 horas con sangrado persistente y masa a nivel genital sumamente dolorosa que dificulta deambular y sentarse. Niega antecedentes previos de dolor. Citología hace 6 meses negativa por malignidad. No ultrasonidos previos. Al examen físico paciente pálida, pulso de 102 por minuto saturando 97%, presión arterial 90/70 mmHg. Hemoglobina 8.5 g, hematocrito 26.5 %. Se observa masa dura a nivel Vulvar de aproximadamente 6 por 8 cm con pedículo que sale por endocervix (Figura 1), sin sangrado activo. Se retira en sala de operaciones por torsión (Figura 3) y se envía a biopsia que reporta Leiomioma uterino sin datos de malignidad (Figura 3), y ultrasonido pélvico dentro de límites normales previo al alta (Figura 4).

Los miomas o tumores benignos del musculo liso uterino, muy comunes en edad reproductiva, de causa desconocida, se sabe que responden a la influencia hormonal de los estrógenos y la progesterona. Con incidencia de un 20 a 40 % después de los 30 años, usualmente presentan un tamaño menor a 15 cm aunque en casos excepcionales pueden tener un tamaño, mucho mayor¹. Pueden ser únicos o múltiples y de ubicación variable en las diferentes capas del utero; subserosa, intramural o submucosa. La localización de los mismos es importante por su implicación en la fertilidad². Lo miomas subserosos se caracterizan por sangrados importantes asociados o no con los periodos menstruales, dolor pélvico tipo cólico y riesgo de prolapso por cuello uterino. El tratamiento usualmente es quirúrgico por legrado o histeroscopia.

REFERENCIAS

1. Sarduy Nápoles Miguel, Vasallo Prieto Raúl, Collera Simeón, Martínez Chang Ysis M, Correa Padilla Jorge Miguel, Rivero Ojeda Javier, Frigola Cartaya Joel, Sabatier Carlos Alfonso. Miomatosis uterina gigante. Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología. 2009; 35(3):1-10.
2. Hernández-Valencia M, Valerio-Castro E, Tercero-Valdez-Zúñiga CL, BarrónVallejo J, Luna-Rojas RM. Miomatosis uterina: implicaciones en salud reproductiva. Ginecol Obstet Mex. 2017 Sep;85(9):611-633.

Recibido para publicación 11/2017, aceptado 12/2017
Dirección para correspondencia: Dr. Heriberto Rodríguez Gudiel
Correo electrónico: gudielmmf2013@gmail.com

ACTUALIZACIÓN EN INSUFICIENCIA CARDÍACA: NUEVAS GUÍAS TERAPÉUTICAS

Update in Heart Failure: New Treatment Guidelines

Sandra Marcela Silva Andino¹, Nery Erasmo Linarez Ochoa².

¹Especialista en Medicina Interna, Jefa Emergencia Medicina Interna, Hospital del Sur, Cholulteca.

²Especialista en Medicina Interna y Cardiología, Jefe Depto. Medicina Interna, Hospital del Sur, Cholulteca.

RESUMEN. Antecedentes: En los últimos dos años se han publicado recientes Guías europeas y americanas para el diagnóstico y manejo de Insuficiencia cardíaca, destaca la evidencia a favor de marcadores séricos (péptidos natriureticos) y se publica un nuevo fármaco con acción dual en receptores de neprilisina y angiotensina que ha mostrado beneficio en morbilidad y mortalidad. **Fuente:** Se realizó una revisión de las Guías 2016 de la ESC (European Society of Cardiology), las Guías 2017 de la ACC/AHA (American College of Cardiology/American Heart Association) y el Consenso de Centro América y el Caribe (2015) sobre Insuficiencia cardíaca; se complementó información en revisiones sistemáticas, metaanálisis y artículos de revisión en bases de revistas PUBMED, EMBASE e Hinari entre 2001 y 2017. **Desarrollo:** Se presenta al lector una síntesis de la actualidad en cuanto al uso de métodos convencionales y marcadores séricos en el diagnóstico y pronóstico de falla cardíaca; se exponen los fármacos e intervenciones indicados con mayor evidencia para su tratamiento. **Conclusiones:** La medición de Peptido Natriuretico B es útil para establecer el pronóstico y severidad de la IC crónica; se recomienda la inhibición del sistema renina angiotensina aldosterona mediante los IECAs, ARAI, ARNI en conjunto con betabloqueadores y mineralocorticoides en pacientes con IC con FE reducida para reducción de morbilidad y mortalidad. En pacientes con IC crónica clase funcional II o III que toleran los IECA o ARAII se recomienda cambio a ARNI para mayor beneficio. **Palabras clave:** Insuficiencia cardíaca, péptidos natriuréticos, antagonistas de receptores de Neprilisina y angiotensina.

Definición.

Es un síndrome complejo, que resulta de la alteración en la función o en la estructura del llenado ventricular o en la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI). Siendo las manifestaciones cardinales: Disnea, intolerancia al ejercicio, Ingurgitación yugular, edema y fatiga.¹ Previo a la aparición de manifestaciones clínicas se pueden presentar anomalías estructurales o funcionales (disfunción ventricular izquierda sistólica o diastólica) que son precursores de Insuficiencia cardíaca. El reconocimiento de esta fase permite un mejor pronóstico, ya que al iniciar tratamiento se reduce mortalidad en pacientes con disfunción ventricular asintomática.²

Etiología.

Las principales causas de Insuficiencia Cardíaca (IC) que se encuentran demostradas a nivel mundial y principalmente en América Latina, según revisión de Bocchi y col están: Miocardiopatías Dilatadas (Enfermedad de Chagas), Isquémica, Valvulares, Congénitas, Hipertensión Arterial, Miocardiopatía Peripartum, Alcohólica, Miocardiopatía (Hipertrófica, Dilatada, Restrictiva), Fibrosis Endomiocárdica.³ En La población Latina tenemos identificados factores de riesgo, propios de raza como son: Obesidad y sobrepeso, Diabetes, Aterosclerosis, Dislipidemia, Síndrome Metabólico e Hipertensión arterial de difícil manejo.⁴

Epidemiología.

Se ha informado desde el final del último milenio que la IC, es un importante problema de salud pública, con una prevalencia de más de 5,8 millones de pacientes en los Estados Unidos y más de 23 millones en todo el mundo. La IC representa en los países desarrollados el 2% de la población general y en mayores de 65 años se encuentra entre el 6 al 10%, lo que si fuera trasladado a nuestra población en la Región de Centroamérica y El Caribe, significarían cientos de miles de pacientes afectados. 5. IC con FEVI preservada y reducida tiene diferente epidemiología; los pacientes con FEVI preservada son de mayor edad, comúnmente mujeres con historia de Hipertensión Arterial o Fibrilación Auricular.² En un reciente estudio europeo se encontró tasa de hospitalización en 12 meses de 32 a 44%, causas de mortalidad se encontraron muerte súbita y empeoramiento de la falla cardíaca, otros eventos no cardíacos fueron causa de hospitalización en pacientes con FEVI preservada.⁶

Clasificación

Existen cuatro maneras de clasificar la IC: de acuerdo al tiempo de evolución Aguda o Crónica; Clasificación funcional de la NYHA en base a la gravedad de los síntomas y actividad física (I-IV); Clasificación por estadios en base a cambios estructurales y síntomas (A-D) y Clasificación de acuerdo a la FEVI. 5 Se conocen 3 categorías de IC en base a la FEVI. (Cuadro 1).²

Diagnóstico:

Los síntomas y signos (Cuadro 2) son usualmente inespecíficos y pueden deberse a otra causa no cardíaca; los síntomas y signos congestivos pueden responder luego con diuréticos;

Recibido para publicación 02/2018, aceptado 03/2018

Dirección para correspondencia: Dra. Sandra Marcela Silva Andino
Correo electrónico: drasmasilvaa@gmail.com

Conflicto de interés. Los autores declaramos no tener conflictos de interés en relación a este artículo.

Cuadro 1. Clasificación de IC según Fracción de eyección

Tipo de IC	IC-FEr	ICFEm	IC-FEc
CRITERIOS	1 Síntomas + 40% signos*	Síntomas ± signos*	Síntomas ± signos*
	2 FEVI ≤ 40%	FEVI 40-49%	FEVI ≥ 50%
	3 -	- Péptidos natriuréticos elevados* - Al menos un criterio adicional: 1. Enfermedad estructural cardíaca relevante (HVI o DAI) 2. Disfunción diastólica (véase la sección 4.3-2).	- Péptidos natriuréticos elevados* - Al menos un criterio adicional: 1. Enfermedad estructural cardíaca relevante (HVI o DAI) 2. Disfunción diastólica (véase la sección 4.3-2).

BNP: péptido natriurético de tipo B; DAI: dilatación auricular izquierda; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; IC: insuficiencia cardíaca; IC-FEc: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada; ICr-FEr: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; IC-FEm: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección en rango medio; NT-ProBNP; fracción N-terminal del propéptido natriurético cerebral.

1 Los signos pueden no estar presentes en las primeras fases de la IC (especialmente en la IC-FEc) y en pacientes tratados con diuréticos.

2 BNP > 35 pg/ml o NT-proBN ≥ 125 pg/ml.

signos como ingurgitación yugular y desplazamiento del impulso apical, son más específicos pero difíciles de detectar, sobre todo en pacientes obesos, adultos mayores o pacientes con neumopatía crónica. Debido a la falta de especificidad clínica es útil realizar niveles séricos de Péptidos Natriuréticos (PN), como estudio diagnóstico inicial sobre todo cuando un ecocardiograma no está disponible en la emergencia.²

Elevados niveles de PN permiten establecer un esquema diagnóstico, identificando aquellos pacientes que requieren más estudios cardíacos; pacientes con niveles bajos no requieren ecocardiograma. El límite normal alto de B-PN es 35 pg/ml y para N-terminal pro BNP es 125 pg/ml. (Figura 1) Los PN tienen un valor predictivo negativo más alto que su valor predictivo positivo, de manera que son útiles para descartar IC si el valor es bajo pero existen otras causas de elevación de PNs: fibrilación auricular, edad avanzada y falla renal.² En pacientes con disnea, la medición de PN es útil para el diagnóstico o exclusión de Insuficiencia cardíaca. La medición de PNB (péptido natriurético terminal B) es útil para establecer el pronóstico y severidad de la enfermedad en IC crónica y la medición de los niveles basales al ingreso es útil para establecer el pronóstico en IC crónica agudizada. (Rec IA).^{7,17,18}

Un electrocardiograma anormal aumenta la probabilidad de IC pero es inespecífico. Algunos datos del EKG nos dan información sobre la etiología (cardiopatía isquémica) y otros nos permiten tomar decisiones terapéuticas (anticoagulación por Fibrilación Auricular, marcapasos).²

El ecocardiograma es el método diagnóstico de elección para IC. La radiografía de tórax es de uso limitado, sobre todo útil para descartar causas pulmonares de los síntomas (Asma bronquial, EPOC en los que también sería útil una espirometría y TAC de Tórax). La Resonancia Magnética cardíaca se considera el estudio gold standard para medición de volumen, masa y fracción de eyección ventricular; es el estudio de elección para

Cuadro 2. Síntomas y Signos Típicos de IC

SINTOMAS		SIGNOS	
TÍPICOS	MÁS ESPECÍFICOS		
Disnea	Elevación de presión venosa yugular		
Ortopnea	Reflujo hepatoyugular		
Disnea paroxística nocturna	Ritmo de galope		
Reducción de tolerancia al ejercicio	Desplazamiento del impulso apical		
Fatiga, cansancio			
Edema maleolar			
MENOS TÍPICOS	MENOS ESPECÍFICOS		
Tos nocturna	Aumento de peso (>2 kg por semana)		
Sibilancias	Pérdida de peso (en IC avanzada)		
Disminución de apetito	Caquexia	Oliguria	
Confusión	Soplo cardíaco	Taquicardia	
Depresión	Edema periférico	Pulso irregular	
Palpitaciones	Estertores pulmonares	Taquipnea	
	Derrame pleural	Hepatomegalia	

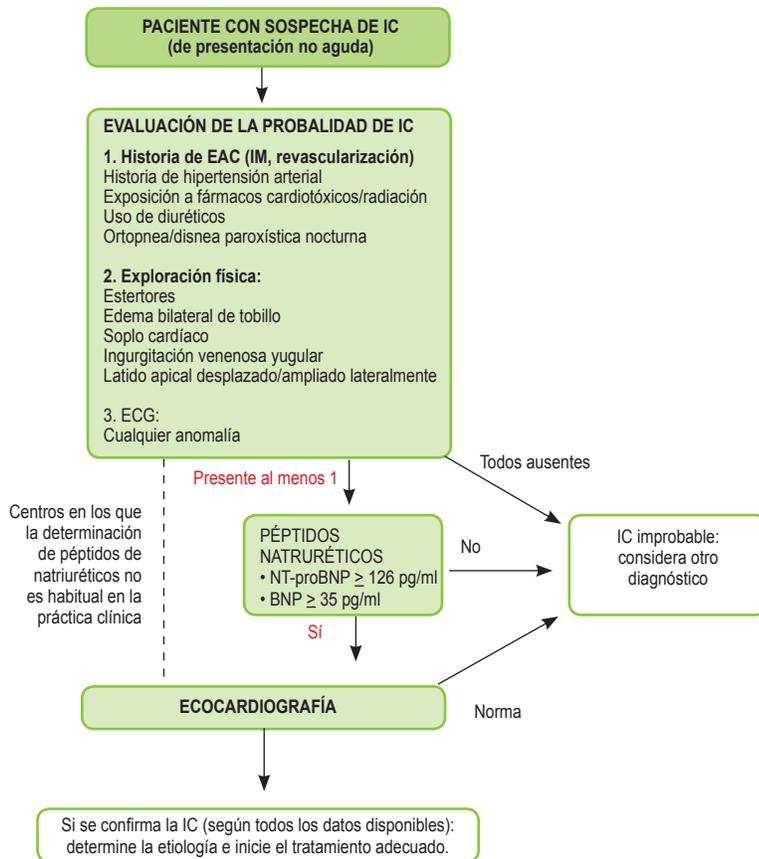
pacientes con ecocardiograma no concluyente y pacientes con cardiopatías de ventrículo derecho o congénitas. La Tomografía por emisión de positrones es útil en casos de isquemia; sus limitaciones son la poca accesibilidad, exposición a radiación y alto costo.²

La angiografía coronaria es recomendada en pacientes con angina refractaria al tratamiento, que pueden ser candidatos a revascularización. Otros estudios diagnósticos se recomiendan en un paciente con IC debutante para determinar comorbilidades asociadas: Glicemia y Hemoglobina glicosilada, electrolitos, perfil lipídico, pruebas hepáticas, hemograma, TSH.²

Manejo.

Los objetivos del tratamiento de IC son: Mejorar el estado clínico, la capacidad funcional y la calidad de vida, prevenir las hospitalizaciones y reducir la mortalidad. Los antagonistas neurohormonales (IECAS, mineralocorticoides, betabloqueadores) han demostrado mejorar supervivencia en pacientes con IC con

Figura 1. Diagnóstico de IC.



FE reducida. Un nuevo componente (LCZ696) que combina moléculas de Valsartan y un inhibidor de Neprilysin (sacubitril) recientemente ha demostrado ser superior a los IECAs en reducción de riesgo de muerte y hospitalización por IC; es recomendable para reemplazar a los IECAs en pacientes ambulatorios con IC que persisten con síntomas a pesar del tratamiento; el uso de los ARA II no es superior a los IECAs y deben utilizarse solo éstos no son tolerados. La ivabradina es útil en casos de frecuencia cardíaca elevada. Los medicamentos antes mencionados deben usarse junto con diuréticos en casos de signos congestivos.^{2,19}

IECAs: Han demostrado reducción de mortalidad y morbilidad en pacientes con IC + FE reducida y están indicados al menos que el paciente no los tolere; se deben titular hasta la máxima dosis tolerada. También están indicados en disfunción sistólica ventricular izquierda para evitar la progresión a IC, hospitalización y muerte.²

BETABLOQUEADORES: Reducen mortalidad y morbilidad en pacientes con IC con FEVI reducida pero no está aprobado su uso en pacientes congestivos, descompensados. Existe consenso de que los IECAs y betabloqueadores, se complementan y pueden iniciarse juntos cuando se establece el diagnóstico de IC. No existe evidencia a favor de usar los betabloqueadores solos sin IECAs. Los betabloqueadores deben iniciarse en pacientes clínicamente estables, a dosis bajas y luego titularse

hasta la máxima dosis tolerada. También están recomendados en pacientes con historia de Infarto de miocardio y disfunción ventricular izquierda para reducir riesgo de muerte.²

MINERALOCORTICOIDES: bloquean los receptores de aldosterona y con diferentes grados de afinidad, otros receptores de hormonas esteroideas. Espironolactona y Eplerenone son recomendados en todos los pacientes sintomáticos (a pesar del tratamiento con IECAs y betabloqueadores) con FEVI reducida menos del 35%, para reducir mortalidad y hospitalizaciones; se debe tener precaución en pacientes con falla renal y niveles de potasio sérico mayor de 5 mEq/L.²

DIURETICOS: se recomiendan para reducir los signos y síntomas congestivos, pero no se ha demostrado que tengan efecto en morbilidad y mortalidad. Los diuréticos de asa producen diuresis más intensa y corta que los tiazídicos, aunque pueden actuar sinérgicamente y combinarse en casos de edema persistente al tratamiento. El objetivo debe ser mantener la euvolemia con la menor dosis posible. En pacientes asintomáticos euvolémicos o hipovolémicos deben descontinuarse los diuréticos.²

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE NEPRILISINA-ANGIOTENSINA: (ARNI) Existe una nueva clase terapéutica de agentes que actúan en el SRAA y el sistema neutral endopeptidasa. El primero en la clase es el LCZ696, una molécula que combina Valsartan y sacubitril;

inhibiendo la Neprilisina, la degradación de péptidos natriuréticos se reduce; los PNs ejercen efectos fisiológicos uniéndose a receptores y aumentando los niveles de GMP cíclico. Los PNs A y B inhiben la secreción de renina y aldosterona. El bloqueo selectivo del receptor AT1 reduce la vasoconstricción, la retención de sodio y agua y la hipertrofia del miocardio.^{2,21} En pacientes con IC crónica clase funcional II o III que toleran los IECAs o ARAII se recomienda cambio a ARNI para mayor reducción de morbilidad y mortalidad.⁸ No deben administrarse concomitantemente con IECAs y deben esperarse 36 horas luego de la última dosis de IECAs para iniciar ARNI y no deben administrarse a pacientes con historia de angioedema.⁷

Las recomendaciones para la inhibición del sistema renina angiotensina aldosterona según las Guías de ACC/AHA 2017 son IECAs, ARAII, ARNI (Rec IA) en conjunto con betabloqueadores y mineralocorticoides en pacientes con IC con FEVI reducida para reducción de morbilidad y mortalidad.^{7,20}

INHIBIDORES DE LOS CANALES If: Ivabradina reduce la frecuencia cardíaca a través de la inhibición de los canales If en el nodo sinusal, por lo que debe ser usado solo en pacientes con ritmo sinusal. Ivabradina ha demostrado reducción de mortalidad y hospitalización por IC en pacientes con FEVI reducida a < 35%, en pacientes con FC > 70 lpm que han sido hospitalizados en los últimos 12 meses y que ya están con terapia con betabloqueadores, IECAs o ARAIIs o mineralocorticoides.²

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA II: son recomendados solo como alternativa en pacientes que no toleran los IECAs. Candesartán ha demostrado reducción de mortalidad cardiovascular.⁹ Valsartán mostró efecto en reducción de hospitalizaciones por falla cardíaca. 10. La combinación con IECAs puede causar efectos secundarios como hiperkalemia.²

HIDRALAZINA Y DINITRATO DE ISOSORBIDE: No existe evidencia clara para usar esta combinación, estaba indicada antes de que se usaran los IECAs y betabloqueadores para falla cardíaca; en pacientes de raza negra esta combinación reduce la mortalidad y hospitalizaciones en pacientes con clase funcional NYHA III y IV.¹¹

DIGOXINA Y OTROS GLUCOSIDOS DIGITALICOS: la Digoxina puede considerarse en pacientes con ritmo sinusal y falla cardíaca, con FEVI reducida para disminuir el riesgo de hospitalizaciones; aunque recientes estudios han sugerido potencial riesgo de eventos (muerte y hospitalizaciones) en pacientes con Fibrilación Auricular (FA) tomando digoxina^{12,22} esto es controversial, un reciente meta análisis no demostró efecto deletéreo, del uso de digoxina en pacientes con FA y falla cardíaca.¹³ Se debe tener precaución en pacientes adultos mayores y con falla renal por el riesgo de intoxicación.^{2,23}

TRATAMIENTOS NO RECOMENDADOS

ESTATINAS: Los inhibidores de hidroximetilglutaril coenzima A reductasa reducen la morbilidad y mortalidad en pacientes con enfermedad aterosclerótica, pero no son efectivas en mejorar el pronóstico en pacientes con falla cardíaca. En pacientes que ya tomaban estatinas por cardiopatía aterosclerótica o dislipidemia puede considerarse su continuación.²

ANTICOAGULANTES ORALES Y TERAPIA ANTIPLAQUETARIA: Solo en pacientes con FA estos fármacos reducen morbilidad y mortalidad; No existe evidencia de su beneficio en pacientes con falla cardíaca sin FA ni cardiopatía aterosclerótica. Existe riesgo de complicaciones hemorrágicas sobre todo en pacientes mayores.²

INHIBIDORES DE RENINA: Aliskiren no demostró beneficio en pacientes hospitalizados por falla cardíaca y no se recomienda como una alternativa ante los IECAs o ARAls.¹⁴

CALCIOANTAGONISTAS: Los bloqueadores de canales de calcio no dihidropiridínicos. Diltiazem y verapamilo han demostrado ser fármacos no seguros en pacientes con falla cardíaca. Existe evidencia de seguridad solo con Amlodipina y Felodipina en pacientes con falla cardíaca con FE reducida.²

DISPOSITIVOS NO QUIRURGICOS

Se recomienda el desfibrilador implantable como prevención secundaria para reducción de muerte súbita y todas las causas de mortalidad en pacientes que han sufrido arritmia ventricular con inestabilidad hemodinámica con pronóstico de vida mayor a 1 año; como prevención primaria en pacientes con falla cardíaca clase funcional II a III NYHA con FEVI <35% y que tengan cardiopatía isquémica o miocardiopatía dilatada.²

La resincronización cardíaca está indicada en pacientes con ritmo sinusal y QRS > 150 ms y BCRIHH, con FEVI < 35%,

para mejorar los síntomas y reducir morbilidad y mortalidad; contraindicado en pacientes con QRS < 130 ms.²

En pacientes con IC con FEVI conservada se recomienda el monitoreo de las comorbilidades, se deben tratar para mejorar los síntomas y el pronóstico; los diuréticos se recomiendan en pacientes congestivos.²

En pacientes con FA concomitante con respuesta ventricular alta, se recomienda cardioversión eléctrica urgente si existe compromiso hemodinámico (Rec IC); en pacientes en clase funcional IV, se recomienda amiodarona o digoxina intravenosa (Rec IIaB); en pacientes en clase funcional I a III NYHA un betabloqueador vía oral se recomienda como primera línea para controlar frecuencia cardíaca, si el paciente esta hemodinámicamente estable (Rec IA) y en estos casos se puede usar digoxina si la IC persiste alta, a pesar del betabloqueador o si este último no es tolerado (Rec IIAB). Un catéter de ablación en el nodo AV puede indicarse en pacientes que no mejoran o no toleran la terapia farmacológica aunque estos pacientes serán dependientes de marcapasos. Los antiarrítmicos clase I no se recomiendan porque aumentan el riesgo de muerte prematura.²

Un anticoagulante oral es recomendado para prevenir tromboembolismo en los pacientes con fibrilación auricular paroxística o permanente/persistente y con score CHADS VASC >2 puntos, sin contraindicaciones e independientemente de la frecuencia cardíaca. (Rec IA)

En pacientes con arritmias ventriculares se recomiendan betabloqueadores, mineralocorticoides y sacubitril-valsartan para reducción de muerte súbita; también se recomienda desfibrilador implantable con resincronizador en pacientes con FE reducida. (Rec IA)

En pacientes con bradiarritmias se recomienda el uso de resincronizador antes que de marcapasos en pacientes con bloqueo AV de alto grado; el retiro del betabloqueador debe realizarse como última instancia.²

Los betabloqueadores son recomendados como tratamiento de primera línea en pacientes con angina por los beneficios demostrados (reducción de hospitalizaciones y muerte súbita) como segunda línea se recomienda la Ivabradina; como tercera línea los nitratos, trimetazidina, amlodipina y ranolazina. La revascularización miocárdica se recomienda cuando los síntomas persisten a pesar de las drogas antianginosas.²

Respecto al tratamiento de Hipertensión arterial en pacientes con clase funcional II a IV se recomiendan los IECA (o ARAlI), los betabloqueadores, mineralocorticoides como terapias de primera, segunda y tercera línea respectivamente, (Rec IA) Luego se puede agregar un diurético tiazídico si la hipertensión persiste (Rec IC) y como ultima opción amlodipina e hidralazina si no se ha controlado la presión. (Rec IA) La meta de presión arterial en estos pacientes debe ser 130/80 mmHg.(Rec IB) 7

Se recomienda administración de Hierro intravenoso en pacientes sintomáticos con IC con FEVI reducida y Anemia ferropénica (niveles reducidos de ferritina y transferrina) para aliviar los síntomas de IC y mejorar la capacidad de ejercicio y calidad de vida. (Rec IIa)^{2,16}

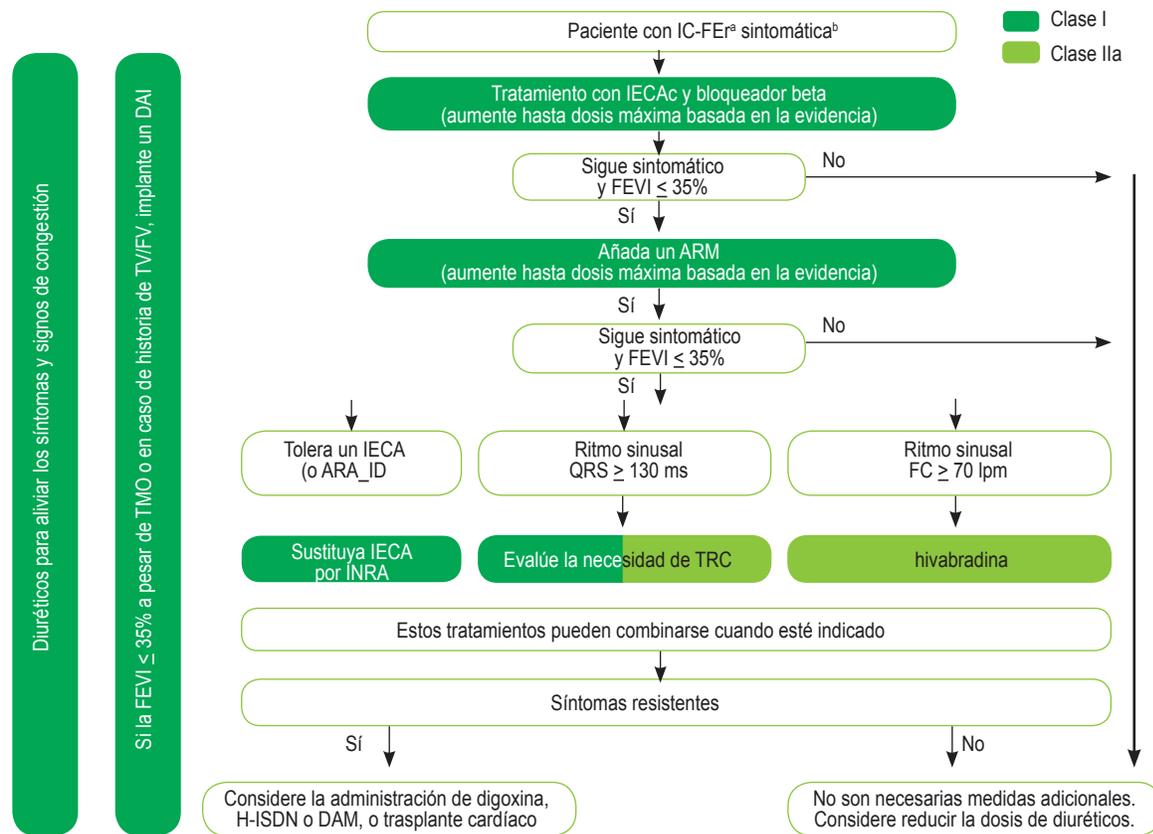
En pacientes con IC Aguda se recomiendan diuréticos de asa intravenosos en pacientes con signos y síntomas de sobrecarga hídrica, se pueden administrar en dosis intermitentes o en infusión (Rec IB); en pacientes con sospecha de choque cardiogénico, se debe realizar electrocardiograma y ecocardiograma de inmediato y manejarse en hospital con unidad de cuidados intensivos y hemodinamia disponible, uso de agentes inotrópicos si es necesario.² Presentamos un algoritmo de tratamiento que resume las recomendaciones de las Guías de ACC/AHA 2017 (Figura 2).

Pronóstico

Numerosos marcadores pronósticos de muerte y hospitalización se han utilizado pero su aplicación es limitada; en recientes

décadas tenemos incluso tablas de riesgo disponibles en aplicaciones electrónicas; muchas variables de riesgo permiten determinar la probabilidad de muerte y hospitalizaciones. Los pacientes con IC se benefician de un seguimiento periódico que permita detectar la evolución de los síntomas, calidad de vida, tolerancia a los fármacos, complicaciones de la progresión de la enfermedad.² Las causas de muerte en pacientes con FEVI reducida son cardiovasculares en el 80% de los casos (choque cardiogénico, muerte súbita asociada a arritmias ventriculares o bradiarritmias) y en pacientes con FEVI preservada se han descrito otras causas predominantes no cardíacas (nefropatías, neumopatías, sepsis, cáncer).¹⁵

Figura 2. Tratamiento de IC.



IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de Angiotensina; FEVI: Fracción de eyección ventricular izquierda; ARM: antagonista de receptores mineralocorticoides; ARAII: antagonistas de receptores de Angiotensina II; INRA: Inhibidores de receptores de Neprilisina-Angiotensina; TRC: Terapia de resincronización cardíaca; H-ISDN: Hidralazina y Dinitrato de isosorbide; DAVI: Dispositivo de asistencia ventricular izquierda; TMO: tratamiento médico óptimo; TV/FV: Taquicardia ventricular, Fibrilación ventricular.

REFERENCIAS

1. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013;128(16):e240-327.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(8):891-975.
3. Bocchi A, Arias A, Verdejo H, Diez M, Gómez E, Castro P, et al. The Reality of Heart Failure in Latin America. *JACC*. 2013; 62(11): 949-958.
4. Vivo RP, Krim SR, Cevic C, Witteles RM. Heart failure in Hispanics. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(14):1167-1175.
5. Speranza Sánchez M, A. Quintero A, Benavides Santos A, Paulino A, González B, Brenes Umaña CD, et al. Primer Consenso Centroamericano y El Caribe de Sociedades de Cardiología para el diagnóstico y manejo de la falla cardíaca clínica de falla Cardíaca y El Registro Centroamericano y del Caribe de Falla Cardíaca. *Rev. costarric. Cardiol*. 2015; 17 (1-2):50-63.
6. Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, Chamberlain AM, Manemann SM, Jiang R, Killian JM, Roger VL. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Intern Med*. 2015;175: 996–1004.
7. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(6):776-803.
8. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J. Med*. 2014; 371:993-1004.
9. Granger CB, McMurray JJV, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Pfeffer MA, Swedberg K. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet*. 2003;362:772–776.
10. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;345:1667–1675.
11. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R Jr, Ferdinand K, Taylor M, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med* 2004;351:2049–2057
12. Ouyang A-J, Lv Y-N, Zhong H-L, Wen J-H, Wei X-H, Peng H-W, Zhou J, Liu L-L. Meta-analysis of digoxin use and risk of mortality in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2015;115:901–906.
13. Ziff OJ, Lane DA, Samra M, Griffith M, Kirchhof P, Lip GY, et al. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ*. 2015;351:h4451.
14. Gheorghade M, Boehm M, Greene SJ, Fonarow GC, Lewis EF, Zannad F, Solomon SD, Baschiera F, Botha J, Hua TA, Gimpelewicz CR, Jaumont X, Lesogor A, Maggioni AP, ASTRONAUT Investigators and Coordinators. Effect of aliskiren on postdischarge mortality and heart failure readmissions among patients hospitalized for heart failure: the ASTRONAUT randomized trial. *JAMA* 2013;309:1125–1135.
15. Vaduganathan M, Patel RB, Michel A, Shah SJ, Senni M, Gheorghade M, et al. Mode of Death in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69(5):556-569.
16. McDonagh T, Macdougall IC. Iron therapy for the treatment of iron deficiency in chronic heart failure: intravenous or oral? *Eur J Heart Fail*. 2015; 17(3):248-262.
17. Troughton R, Michael Felker G, Januzzi JL Jr. Natriuretic peptide-guided heart failure management. *Eur Heart J*. 2014; 35(1):16-24.
18. WRITING COMMITTEE MEMBERS, Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM, Drazner MH, et al. 2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: An Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2016; 134(13):e282-293.
19. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014 Sep 11;371(11):993-1004.
20. Senni M, McMurray JJ, Wachter R, McIntyre HF, Reyes A, Majercak I, et al. Initiating sacubitril/valsartan (LCZ696) in heart failure: results of TITRATION, a double-blind, randomized comparison of two uptitration regimens. *Eur J Heart Fail*. 2016 Sep;18(9):1193-1202.
21. Damman K, Andersen K, Belohlavek J, Lefkowitz MP, Rouleau JL, Solomon SD, et al. BEDSIDE Angiotensin receptor neprilysin inhibition and renal function in heart failure: results from PARADIGM-HF. *Eur Heart J* (2015) 36 (suppl 1): 545-546
22. Lopes RD, Rordorf R, De Ferrari GM, Leonardi S, Thomas L, Wojdyla DM, et al. Digoxin and Mortality in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(10):1063-1074.
23. Linarez Ochoa NE. Cuando sospechar intoxicación digitalica?. A propósito de un caso. *REV MED HONDUR*. 2012; 80(4): 167-170.

SUMMARY. Background: Recent European and American guidelines for the diagnosis and management of heart failure have been published in the last two years, the evidence in favor of serum markers (natriuretic peptides) is highlighted and a new drug with dual action is published in neprilysin receptors and angiotensin that has shown benefit in morbidity and mortality. **Source:** A review of the 2016 Guidelines of the ESC (European Society of Cardiology), the 2017 Guidelines of the ACC / AHA (American College of Cardiology / American Heart Association) and the Consensus of Central America and the Caribbean (2015) was made. on Heart failure; Information was complemented in systematic reviews, meta-analyses and review articles in PUBMED, EMBASE and Hinari journals between 2001 and 2017. **Development:** The reader is presented with a summary of current events regarding the use of conventional methods and serum markers in diagnosis and prognosis of heart failure; the indicated drugs and interventions are exposed with greater evidence for their treatment. **Conclusions:** Measurement of Natriuretic Peptide B is useful to establish the prognosis and severity of chronic HF; inhibition of the renin angiotensin aldosterone system is recommended by ACEIs, ARaII, RNAI in conjunction with beta-blockers and mineralocorticoids in patients with HF with reduced EF for reduction of morbidity and mortality. In patients with chronic HF functional class II or III who tolerate ACE inhibitors or AIIIRA, a change to RNAI is recommended for greater benefit.

Keywords: Heart failure, Natriuretic peptides, Antagonists, Neprilysin and Angiotensin.

PAROTIDITIS REEMERGENTE: UN NUEVO BROTE EPIDÉMICO

Reemergent parotitis: A new epidemic outbreak

Allan Iván Izaguirre González¹, Joseth Zerón Moreno²

¹Doctor en Medicina y Cirugía – UNAH, Asesor del Comité Permanente de Intercambios de Investigación (SCORE) de la Federación Internacional de Asociaciones de Estudiantes de Medicina (IFMSA) – Honduras.

²Estudiante de IV año de Medicina, FCM – UNAH. Miembro de la Sociedad de Liderazgo e Investigación Científica en Salud (SOLICS).

RESUMEN. Antecedentes. La parotiditis epidémica es una infección viral aguda que produce la inflamación de una o más glándulas salivales, fundamentalmente, la parótida. Es considerada una enfermedad altamente infecto-contagiosa, pero que habitualmente es benigna, con brotes epidémicos que ocurren cada 2, 3 a 7 años en poblaciones no vacunadas. En países sin programas nacionales de vacunación, la incidencia general calculada es de 100 a 1,000 casos por cada 100,000 habitantes. **Objetivo.** Realizar una búsqueda exhaustiva mediante una revisión sistemática y actualizada de la Parotiditis, para obtener información reciente y estandarizada en el manejo de casos posibles, sospechosos y confirmados. **Métodos.** Se realizó una búsqueda de artículos originales, revisiones sistemáticas, y artículos de revisión bibliográfica en bases de datos indexadas PUBMED, HINARI, SCOPUS, SCIELO, LILACS desde 2012 a 2018. **Desarrollo y conclusión.** Las parotiditis siguen siendo una enfermedad común en muchas áreas del mundo, su propagación depende de diversos factores asociados, pero controlables. Pese a que existe un programa nacional de inmunizaciones, la vacunación sigue siendo nuestra mejor defensa para la prevención y erradicación de esta patología reemergente. Es importante tener un conocimiento adecuado de esta enfermedad viral, para realizar un abordaje clínico certero, realizando un buen diagnóstico diferencial y brindando un tratamiento adecuado, para evitar las complicaciones, que, aunque sean poco frecuentes, tienen una alta probabilidad de mortalidad.

Palabras clave: Parotiditis, Virus de la Parotiditis, Vacuna contra la Parotiditis, Paperas, Brote de los Síntomas, Honduras.

INTRODUCCIÓN

La parotiditis epidémica es una infección viral aguda que produce la inflamación de una o más glándulas salivales, fundamentalmente, la parótida.¹ Es considerada una enfermedad altamente infecto-contagiosa, habitualmente benigna, causada por un virus envuelto compuesto de una hebra simple de ácido ribonucleico (ARN) que codifica para ocho proteínas, miembro de la familia Paramyxoviridae, subfamilia Paramyxovirinae, género Rubulavirus con tropismo glandular y neuromeningeo, que a su vez confiere inmunidad prolongada.²⁻⁴

Historia

Las paperas fueron descritas por primera vez por Hipócrates en el siglo quinto antes de Cristo, en su primer libro de Epidemias, pero no se demostró una etiología viral hasta la década de 1930, cuando Johnson y Goodpasture cumplieron los postulados de Koch transfiriendo la enfermedad de *macacos rhesus* infectados experimentalmente (*Macaca mulatta*), para niños en su vecindario, utilizando una preparación sin bacterias, esterilizada por filtración, de tejido parotídeo de mono macerado.⁵

Ha sido históricamente considerada una enfermedad infecciosa viral infantil común.⁶

Epidemiología

Esta enfermedad es de distribución mundial endemo-epidémica, con brotes epidémicos que ocurren cada 2, 3 a 7 años en poblaciones no vacunadas. En países sin programas nacionales de vacunación, la incidencia general calculada es de 100 a 1,000 casos por cada 100,000 habitantes.⁷ Las tasas de ataque en las epidemias varían considerablemente, pero en una población virgen puede llegar hasta el 88%.^{1,8}

Antes de las políticas de generalización de la vacunación, la infección afectaba principalmente a los niños de 5-10 años. Estudios de seroprevalencia habían puesto de manifiesto que el 50% de los niños de 5 años y el 90% de los adolescentes de 15 años tenían anticuerpos contra el virus de la parotiditis.⁴

La infección asintomática (hasta un 1/3 de los casos) es más frecuente en adultos que en niños; mientras que, la parotiditis clínica es más frecuente en niños de 2 a 9 años que en adolescentes. Alrededor del 30% de las infecciones por el virus de la parotiditis permanece asintomática o causa solo síntomas no específicos, incluida la fiebre baja, especialmente en pacientes <2 años. La tasa de mortalidad es excepcional cuando existen complicaciones, siendo esta de 1,6-3,8/10,000 casos.^{3,9}

El virus ha sido aislado de la saliva desde 7 días antes de la inflamación de la parótida hasta 9 días después del inicio de la enfermedad (período potencialmente contagioso) y de la orina desde 6 días antes hasta 15 días después del inicio de

Recibido para publicación 04/2018, aceptado 05/2018

Dirección para correspondencia: Dr. Allan Iván Izaguirre González. Cel.: (+504) 8733-8532. Dirección: Tegucigalpa, Honduras.

Correo electrónico: a1_izaguirre@hotmail.com,

Conflicto de interés. Los autores declaramos no tener conflictos de interés en relación a este artículo.

la clínica. El período de transmisibilidad se establece desde 2 días antes del inicio de la enfermedad hasta 9 días después (período de máxima transmisibilidad 2 días antes del inicio de la enfermedad hasta 4 días después). Las infecciones subclínicas pueden transmitir la enfermedad.^{1,10}

El reservorio natural es exclusivamente humano, y, por tanto, en teoría es una enfermedad erradicable. El modo de transmisión es directo por vía aérea o por contacto con micro gotitas de saliva, siendo el período de incubación alrededor de 16-18 días (rango de 14-25 días). El pico de frecuencia se sitúa a fines del invierno y comienzos de la primavera.^{1,10,11}

Factores causales de nuevos brotes

Aunque siempre había sido una enfermedad de niños no vacunados, con la mayor proporción de casos ocurridos en niños de 5-9 años de edad en la era previa a la vacuna, ahora la parotiditis a menudo ocurre en grupos de mayor edad, sobre todo en estudiantes universitarios, la mayoría de los cuales se vacunó en la infancia temprana. Este cambio en la distribución de edad y la presencia de parotiditis en poblaciones vacunadas quizá sea resultado de varias circunstancias coincidentes que incluyen:

1. Situaciones que favorecen la diseminación de virus respiratorios entre adultos jóvenes (p. ej., residencia en los dormitorios universitarios).
2. Desvanecimiento/disminución de la inmunidad de la vacuna con el tiempo (La baja incidencia a partir de 35 años indica inmunidad natural por haber pasado la infección; mientras que, la baja incidencia por debajo de 10 años indica buena protección vacunal en los primeros años tras la vacunación).
3. Falta de la circulación endémica del virus nativo para reforzar de manera periódica las respuestas inmunitarias generadas por la vacuna (escape inmune mediante la circulación de cepas).
4. Epidemia mundial continuada (por la falta de programas de vacunación contra parotiditis o cuando existen tales programas, tasas bajas de vacunación contra parotiditis).

El notable declive con el tiempo de la inmunidad producida por la vacunación contra parotiditis puede deberse a los títulos descendentes y a la menor avidéz de los anticuerpos. El desvanecimiento de la inmunidad a parotiditis con el tiempo se respalda con estudios que sugieren que una tercera dosis de vacuna SRP reduce de manera significativa la tasa de la enfermedad. Sin embargo, estos estudios no están bien controlados para descartar la posibilidad de que los declives observados en la incidencia de parotiditis no se relacionaran con la intervención. Por tanto, aún no se demuestra la eficacia de una tercera dosis de vacuna SRP.^{1,3,7}

Anatomo-fisiología glandular

Las glándulas salivales principales/mayores son la parótida, submandibular y sublingual pareadas. Las glándulas salivales menores recubren la mucosa de los labios, la lengua, la cavidad nasal, sinusal, bucal y la faringe.¹²

1. **GLÁNDULA PARÓTIDA** es la glándula salival de mayor tamaño, bilateral, situada a ambos lados de la cara, en una celda osteofibrosa dependiente de la aponeurosis cervical superficial por debajo del Conducto Auditivo Externo (CAE), por detrás de la rama ascendente del maxilar inferior y por delante de las apófisis mastoides y estiloides. Produce el 45% del total de saliva, la cual es principalmente serosa. El conducto de Stenon es el conducto excretor parotídeo que sale del borde anterior de la glándula, atraviesa el músculo masetero y perfora el músculo bucinador para abrirse en la cavidad bucal a nivel del cuello del segundo molar superior. Posee relaciones anatómicas importantes con el nervio facial, el espacio parafaríngeo y ramas de la arteria carótida externa.
2. **GLÁNDULA SUBMANDIBULAR/SUBMAXILAR** se ubica en el triángulo submaxilar que está limitado por los vientres anterior y posterior del digástrico y el ángulo de la mandíbula. La glándula en su cara interna tiene una prolongación anterior por donde emerge el conducto de Wharton, que se abre a ambos lados del frenillo lingual en la cavidad oral. En su trayecto, este conducto es cruzado por la arteria y nervio lingual. La saliva que produce es mixta (serosa y mucosa) y corresponde al 45% del total.
3. **GLÁNDULA SUBLINGUAL** ubicada en el suelo de la boca, sobre el músculo milohioideo. Produce el 5% de la saliva, principalmente mucosa. Tiene de 8 a 20 conductos de drenaje que se abren en el suelo de la boca. El más voluminoso se llama de Rivinus y se abre en el vértice de la carúncula sublingual.¹³

Las glándulas salivales se encargan de la secreción de la saliva que es un jugo gástrico que durante la masticación se mezcla con los alimentos para formar el bolo alimenticio. La saliva es un líquido incoloro, con un pH de 6.2-7.4, y está formada por un 99.5% de agua y un 5% de sólidos orgánicos (glucoproteínas), inorgánicos (Ca²⁺, P, Na²⁺, Mg, K⁺) y enzimas (ptialina a destacar). Las funciones son variadas:

1. **Función Protectora:** lubrica las mucosas, favorece la limpieza local, protege los dientes, regula el pH y permite la excreción del material autógeno y extraño (virus, factores coagulación, etc.). En resumen, es una defensa mecánica e inmunológica, ya que la saliva normal es aséptica y posee lisozima e IgA.
2. **Función Digestiva:** lubrica el bolo y posee amilasa, de esta manera, participa en 1ª fase de la deglución.
3. **Función Sensorial:** ayuda en el sentido del gusto.¹²⁻¹⁴

Fisiopatología / etiopatogenia

Dada la incidencia de paperas en la era previa a la vacuna, se sabe relativamente poco sobre la patogenia de la enfermedad. Mucho se infiere en comparación con los virus relacionados, a partir de la infección experimental de animales de laboratorio, y de las características clínicas y patológicas de la enfermedad en humanos.

a) Infección inicial: ¿focalización del epitelio del tracto respiratorio superior?

El virus de la parotiditis (VdeP) se transmite por vía respiratoria por inhalación o contacto oral con gotitas o secreciones respiratorias infectadas, y se replica en las mucosas del tracto respiratorio superior. Dada la variedad de síntomas, está claro que es capaz de diseminarse sistémicamente en el cuerpo, lo que ha llevado a suponer que, luego de la infección de la mucosa respiratoria superior, el virus se propaga a los ganglios linfáticos regionales, lo que resulta en una viremia durante la etapa temprana (fase aguda), pero también puede afectar al sistema nervioso central, el páncreas, vías urinarias y el tejido glandular genital.^{4,5}

b) Diseminación sistémica: ¿desde el epitelio trópico al linfotrópico?

La replicación vírica parotídea provoca un edema intersticial con infiltrado inflamatorio (linfocitos y macrófagos). En caso de *orquitis*, el aumento de presión debido al edema localizado en una albugínea poco elástica puede desembocar en necrosis y, secundariamente, atrofia testicular (que puede asociarse a oligospermia o hipofertilidad, pero rara vez infertilidad). El VdeP se ha recuperado del semen y los testículos, lo que sugiere que la epididimoorquitis es el resultado de una infección directa de las células testiculares, sin embargo, también se ha postulado un mecanismo indirecto de inmunidad mediada. Tanto Leydig como las células germinales están involucradas, asociadas con niveles reducidos de producción de testosterona. La *mastitis* y la *ooforitis* (que se manifiestan como dolor pélvico) se producen en 5 a 10% de los casos de paperas en mujeres pospúberes. La ooforitis se ha asociado con infertilidad y menopausia prematura, pero estos casos son extremadamente raros.^{4,5,15} El virus se disemina frecuentemente a los riñones, como lo sugiere la frecuencia de viruria durante la fase aguda establecida de la enfermedad. Las células epiteliales de los túbulos distales, cálices y uréteres parecen ser sitios primarios de replicación del virus. La *afectación renal* en las paperas es casi siempre benigna, pero se han notificado casos de nefritis intersticial grave. En tales casos, la biopsia renal o la necropsia post-mortem muestran evidencia de deposición de complejos inmunes, infiltración de células mononucleares intersticiales y fibrosis, edema y daño de células epiteliales tubulares focales. El virus de la parotiditis está presente en la saliva alrededor de 5 días antes de los primeros síntomas y desaparece 5-8 días después de su aparición, con la secreción de las inmunoglobulinas A (IgA) secretoras específicas. La contagiosidad dura unos 10 días.^{4,5}

c) Afectación del SNC: desde linfotrópica a neurotrópica.

El VdeP es altamente neurotrópico, con evidencia de afectación del sistema nervioso central (SNC) en hasta la mitad de todos los casos de infección, basado en la pleocitosis del líquido cefalorraquídeo. La infección sintomática del SNC es menos común, pero significativa. La meningitis se presenta en aproximadamente el 5-10% de los casos y la

encefalitis en <0.5%. Poco se sabe de la patología del SNC, ya que la enfermedad rara vez es mortal. Puede presentarse también mielitis, polineuritis, polirradiculitis.^{4,5,16} También es posible la aparición de un síndrome de Guillain-Barré y el compromiso de nervios craneales motiva raramente neuritis del nervio óptico (II PC) o del facial (VII PC); al respecto, es más frecuente la afección del nervio acústico (VIII PC).^{4,5,16,17}

El virus de la parotiditis está presente en la saliva alrededor de 5 días antes de los primeros síntomas y desaparece 5-8 días después de su aparición, con la secreción de las inmunoglobulinas A (IgA) secretoras específicas. La contagiosidad dura unos 10 días.⁵

Factores de riesgo

En las enfermedades transmitidas por contacto directo, la propagación se puede favorecer o limitar por el hacinamiento de la vivienda, el contacto con casos cercanos de la enfermedad, la vacunación previa, el antecedente patológico, entre otros aspectos.¹⁸ Otros factores considerados son la edad, etnia, género, captación de vacunas, estado socioeconómico, transmisión nosocomial y ser profesional sanitario.^{19,20}

Manifestaciones clínicas

Hasta la mitad de las infecciones por el virus de la parotiditis es asintomática o causa síntomas respiratorios inespecíficos. Las infecciones asintomáticas son más frecuentes en adultos que en niños. El pródromo de la parotiditis consiste en febrícula, malestar, mialgia, cefalea y anorexia.⁷ Entre 70 a 90% de las infecciones sintomáticas existe parotiditis, inflamación aguda unilateral (25% de los casos) o bilateral de la parótida u otras glándulas salivales que dura más de 2 días (suele durar alrededor de 7 días) y no tiene otra causa aparente; por lo general aparece en las 24 h siguientes a los síntomas prodrómicos, aunque a veces tarda hasta una semana (**Figura 1**). A menudo, la inflamación parotídea es bilateral, aunque es posible

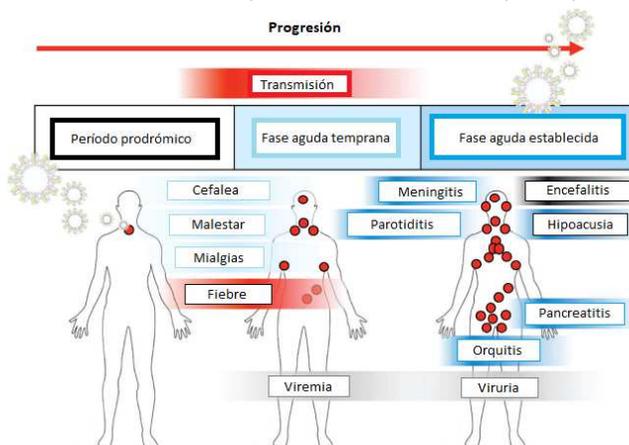


Figura 1. Historial natural de la infección por VdeP. La *fase prodrómica* se caracteriza por síntomas inespecíficos, a menudo leves, como fiebre baja, dolor de cabeza y malestar general. Sigue una *fase aguda temprana*, que probablemente represente la propagación del virus desde el tracto respiratorio y el desarrollo de síntomas sistémicos, típicamente parotiditis, que dura desde unos pocos días hasta una semana. Durante la *fase aguda establecida* pueden aparecer orquitis, meningitis o encefalitis. (Tomado de Rubin et al)

que el compromiso no afecte ambos lados al mismo tiempo. La inflamación (tumefacción) de la parótida se acompaña de sensibilidad y oclusión del espacio retromandibular, a nivel del ángulo de la mandíbula, en la punta del mastoideo y a nivel de la articulación temporomaxilar, el paciente a menudo refiere otalgia y tiene dificultad para masticar, deglutir o hablar.^{4,21}

La exploración cuidadosa de la cavidad oral encuentra típicamente enrojecimiento con turgencia del conducto de Stenon, en la cara interna de la mejilla, frente al segundo molar superior. A veces existe angina eritematosa o eritematopultácea y adenopatías subangulomaxilares o pretrágicas. En 24-48 horas, el cuadro se hace más claro, con una tumefacción parotídea bilateral característica, que se puede distinguir fácilmente de una adenopatía yugulocarotídea o subangulomaxilar. Esta tumefacción se localiza detrás de la rama ascendente de la mandíbula y ocupa el surco retromandibular. Se separa por delante de la mastoideo y puede elevar el lóbulo auricular. La palpación produce una sensación de resistencia elástica, sensible, sin carácter de fluctuación. La piel de esa zona no presenta inflamación ni edema.⁴

Pero no sólo afecta a la parótida, pues otras glándulas salivales pueden verse también involucradas, principalmente la submaxilar (que además debe diferenciarse de una adenitis cervical), aunque la afección de estas junto a las sublinguales son menos frecuentes, casi nunca se afectan solas. La afectación concomitante de las glándulas submaxilares y sublinguales puede conferir un aspecto piriforme a la cara. Pueden encontrarse inflamados los conductos de salida de las glándulas salivales en la cavidad bucal. Un tercio de las infecciones no muestran afectación de ninguna glándula salival y hasta un 40-50% de las infecciones pueden presentar síntomas inespecíficos o fundamentalmente respiratorios. En menores de 5 años, la enfermedad se manifiesta más frecuentemente como una enfermedad respiratoria de vías bajas.^{1,7,21,22} La evolución es habitualmente sencilla: la fiebre desaparece en 24-48 horas, la tumefacción parotídea es máxima alrededor del 4^{to} o 5^{to} día y desaparece sin supuración ni atrofia residual hacia el 8^{vo} o 10^{mo} día.⁴

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de parotiditis es exclusivamente clínico en la mayoría de los casos, aunque debe ser confirmado por métodos de laboratorio (serología, PCR, cultivo faríngeo y orina). La serología tiene valor en los no vacunados; mientras que, en los vacunados es preferible la PCR y el cultivo.^{1,4,9,22}

La *confirmación serológica* raras veces es útil debido a la escasa frecuencia de casos descritos en la actualidad tras la generalización de la vacunación específica (tiene valor en los no vacunados). Se basa en el análisis de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA), que permite determinar las IgM específicas elevadas al principio de la enfermedad (entre el 2^{do} y el 5^{to} día) o a través de la seroconversión IgG en dos sueros extraídos con 2 semanas de intervalo (interés retrospectivo).⁴ También, la interpretación de la subida de títulos de anticuerpos

puede tener limitaciones a causa de una reacción cruzada del virus de la parotiditis con los virus parainfluenza.^{1,9,22,23}

En función del contexto, puede proponerse la *búsqueda de ARN vírico mediante amplificación génica* (reacción en cadena de la polimerasa [PCR]), en particular en el LCR (Si coexiste complicación meníngea y encefalitis).⁴

La *PRC y el cultivo celular* (orina y faringe) permiten confirmar un caso de parotiditis y son los mejores métodos diagnósticos disponibles actualmente para detectar infección por el virus de la parotiditis en individuos vacunados y en individuos no vacunados, pues se puede encontrar también desde 6 días antes, pero hasta 2 semanas después del inicio del cuadro clínico.^{1,4,9,10,22,23}

El diagnóstico de parotiditis en nuestro país es clínico y se considera **caso sospechoso** cuando un trabajador de salud sospecha parotiditis (aparición aguda de inflamación de las parótidas u otras glándulas salivales unilateral o bilateral con duración de 2 o más días, sin que existan causas aparentes, **caso confirmado** todo caso clínicamente compatible con la definición de caso sospechoso, que tiene nexos epidemiológicos con un caso confirmado, y **caso descartado** caso sospechoso que no tiene nexos epidemiológicos con un caso confirmado.²⁴

TRATAMIENTO

Curativo: Por lo general, la parotiditis es una enfermedad benigna que se resuelve por sí sola. El tratamiento es sintomático con aislamiento del paciente durante 4 días desde el inicio de los síntomas. En ausencia de complicaciones, suele ser domiciliario, simplemente con medidas sintomáticas, (analgésicos/AINES/antipiréticos), líquidos abundantes (para evitar la deshidratación), modificaciones en la dieta que incluyen alimentos blandos, restricción de líquidos ácidos, muy ácidos o picantes (ya que aumentan el dolor en las glándulas salivales), las gárgaras de agua tibia con sal pueden ayudar a reducir el dolor, la aplicación de compresas tibias o frías en la región parotídea son útiles.^{1,4,6,7,9}

Actualmente no hay un papel establecido para los medicamentos antivirales, corticosteroides, o inmunoterapia pasiva (la inmunoglobulina no es siempre eficaz para evitar la enfermedad y no se recomienda como manejo o profilaxia) en el tratamiento de las parotiditis.^{7,25,26}

Preventivo: Se basa en medidas de «barrera»:

- Lavado de manos;
- Aislamiento durante los primeros 9 días posteriores al inicio de los signos clínicos;
- Actualización, si es necesario, de la inmunización con la vacuna triple vírica en el entorno familiar y las personas próximas, de acuerdo con las recomendaciones generales.^{1,4}

La vacunación es la única medida práctica de control. Casi todos los países desarrollados inmunizan contra parotiditis, pero en muchos países, ésta no es una enfermedad de notificación obligada y la vacunación a menudo es voluntaria. Sin embargo, cuando se inmuniza contra la parotiditis hay un impacto es-

pectacular, con reducción casi siempre >90% en la incidencia y morbilidad.⁷ En cuanto a la eficacia y duración de la protección, en Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI) de la Secretaría de Salud de Honduras estima que, para parotiditis, la cepa de la vacuna L- Z ha permitido obtener tasas de seroconversión del 89 al 98% en niños de 1-7 años y una eficacia protectora del 92 al 99%.²⁷ Los informes sobre la vacuna contra las paperas varían y oscilan entre el 79% y el 95%, con una mediana del 88%.¹¹ En países desarrollados, algunos estudios basados en la realización de ensayos clínicos demostraron una eficacia vacunal en torno al 95% para una dosis. Otros estudios basados en brotes muestran una efectividad menor del 62-85% para una dosis, y del 76-95% para 2 dosis (Reino Unido y Canadá).²⁸ En España, con los programas de vacunación, la prevalencia teórica de anticuerpos requerida para interrumpir la transmisión de la enfermedad es de 85-90% en todos los grupos de edad.²⁹

Complicaciones

Es posible que se presenten complicaciones, que a veces están en el primer plano del cuadro clínico. Se relacionan esencialmente con el tropismo específico del virus: neurológico y glandular. La mayoría de los casos de paperas son autolimitados y resueltos en 10 días. Sin embargo, las complicaciones de la las paperas pueden ocurrir en el 10% y 40% de los individuos infectados. La complicación más frecuente es Orquitis, seguida de meningitis. Menos común Las complicaciones incluyen pancreatitis, encefalitis, sordera, mastitis, ooforitis, parálisis de Bell facial, retinitis (Cuadro 1).^{4,6,30}

Complicaciones por la vacuna: La prevalencia se estima entre el 0.3% y el 5.1%.²¹ Las **reacciones locales** surgen en las primeras 24 horas, pudiendo aparecer dolor leve, induración y enrojecimiento en el sitio de la inyección. A su vez, las reacciones sistémicas pueden presentarse como fiebre de al menos 39.4 °C durante 1 o 2 días en el 5% de los vacunados, entre 7 y 12 días después de la vacunación, linfadenopatía, mialgia y parestesia. En un 2% aparece un exantema pasajero; la purpura trombocitopénica ocurre más o menos en 1 de cada 30,000 personas vacunadas. Asociado al componente de vacuna parotiditis se ha observado raramente orquitis, sordera neurosensorial, parotiditis y meningitis aséptica con frecuencias muy variables (1 caso/400 vacunados y 1 caso/1.500.000 vacunados). La meningitis aséptica suele aparecer dos o tres semanas después de la vacunación.²⁷

Diagnósticos diferenciales

- Parotiditis infecciosa: unilateral, muy febril, con exudado purulento en el orificio del conducto de Stenon tras masaje parotídeo (más probable que se desarrolle en ancianos) causado por bacterias grampositivas, micobacterias atípicas y especies de Bartonella
- Litiasis salival: tumefacción recidivante no infecciosa, con litiasis visible en las radiografías parotídeas o mediante sialografía.
- Tumor de la parótida: se basa en la biopsia ante una tumefacción parotídea dura y persistente (obstrucción ductal, quistes, tumores)

Cuadro 1. Complicaciones de la infección por virus de la parotiditis, según frecuencia y porcentaje.^{4,6,7,16,25}

Complicación	Síntomas	Tratamiento
Orquitis (15-30%)	- Inflamación unilateral o bilateral del escroto (rojo, caliente, tenso y edematoso) - Dolor escrotal - Fiebre alta (40°C) - Vómitos	- Tratamiento del dolor: analgésicos, reposo en cama - Soporte escrotal - Aplicación de calor o hielo. - Hospitalización si el dolor severo no es resuelto por las medidas anteriores. - Cobertura antibiótica profiláctica
Meningitis (10%)	- Fotofobia - Rigidez de nuca - Cefalea - Vómito - Irritabilidad	Tratar de acuerdo a las pautas/guías vigentes.
Sordera (5%)	- Pérdida auditiva unilateral	- Remisión inmediata especialista de ORL
Pancreatitis (5-7%)	- Dolor abdominal intenso - Sensibilidad abdominal - Náuseas y vómitos - Fiebre	- Tratar de acuerdo a las pautas/guías vigentes.
Encefalitis (0.1%)	- Convulsiones - Signos neurológicos focales, - Trastornos del movimiento - Cambios en la percepción sensorial. - Parálisis flácida	- Tratar de acuerdo a las pautas vigentes.
Otras afectaciones glandulares: (ooforitis, mastitis, tiroiditis, artritis poliarticular, miocardiopatía, fibroelastosis endocárdica, glomerulonefritis, enfermedad hepática, queratouveítis, púrpura trombocitopénica. abortos durante el primer trimestre del embarazo (<1%).	- Síndrome abdominal agudo subfebril - Aumento transitorio y doloroso del tamaño de las mamas - Puede asociarse con infertilidad y menopausia prematura. - Son complicaciones extremadamente raras, con incidencia menor del 0.1%	-

- Parotiditis por otros agentes virales: VIH, Epstein-Barr, adenovirus, influenza tipo A, parainfluenza tipo 3, virus de la gripe A, parvovirus B19, Coxsackie, coriomeningitis linfocítica, echovirus (enterovirus), Citomegalovirus, virus herpes humano 6.
- Otras causas de parotiditis: El agrandamiento de la glándula parótida también puede estar asociado con el síndrome de Sjögren, sarcoidosis, amiloidosis, ingestión de tiazida, sensibilidad al yodo, tumor o saliva, obstrucción del conducto.^{4,7,9,25}

CONTRIBUCION DE LOS AUTORES

Allan Iván Izaguirre González: Conceptualización de la idea general, búsqueda de artículos científicos en base de datos indexadas, lectura de referencias bibliográficas encontradas y seleccionadas, escritura del cuerpo del artículo, citación según normas de Vancouver, revisión de la versión final.

Josef Zerón Moreno: Conceptualización de la idea general, búsqueda de artículos científicos en base de datos indexadas, lectura de referencias bibliográficas encontradas y

seleccionadas, escritura del cuerpo del artículo, citación según normas de Vancouver, revisión de la versión final.

CONCLUSIÓN

Las parotiditis siguen siendo una enfermedad común en muchas áreas del mundo, su propagación depende de diversos factores asociados, pero controlables. Pese a que existe un programa nacional de inmunizaciones, la vacunación sigue siendo nuestra mejor defensa para la prevención y erradicación de esta patología reemergente. Es importante tener un conocimiento adecuado de esta enfermedad viral, para realizar un abordaje clínico certero, realizando un buen diagnóstico diferencial y brindando un tratamiento adecuado, para evitar las complicaciones, que, aunque sean poco frecuentes, tienen una alta probabilidad de mortalidad.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran que no existe conflictos de interés en la publicación del presente artículo.

REFERENCIAS

1. Álvarez García F, Rodríguez de la Rúa Fernández V. Parotiditis y otras afecciones de las glándulas salivales. *Pediatr Integral* [Internet]. 2014 [Consultado el 18 de mayo de 2017];18(3):153-160. Disponible en: <https://bit.ly/2ByO0yu>
2. Le Corre N, Barría S, López T, Martínez-Valdebenito C, Contreras AM, Ferrés M. Parotiditis en Chile: caracterización clínica y molecular de dos casos en una población altamente inmunizada. *Rev Chil Infectol* [Internet]. 2018 [Consultado el 23 de mayo de 2018];35(2):198-203. Disponible en: <https://bit.ly/2LqODHr>
3. Principi N, Esposito S. Mumps outbreaks: a problem in need of solutions. *J Infect* [Internet]. 2018 [Consultado el 18 de julio de 2018];76(6):503-506. Disponible en: <https://bit.ly/2R7r9ng>
4. Bourrillon A. Parotiditis. *EMC-Pediatría* [Internet]. 2013 [Consultado el 18 de mayo de 2017];48(2):1-3. Disponible en: <https://bit.ly/2ScDW3>
5. Rubin S, Eckhaus M, Rennick LJ, Bamford CG, Duprex WP. Molecular biology, pathogenesis and pathology of mumps virus. *J Pathol* [Internet]. 2015 [Consultado el 18 de mayo de 2017];235(2):242-252. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25229387>
6. Shreve M, McNeill C, Jarrett A. Mumps: a call for vigilance. *JNP* [Internet]. 2018 [Consultado el 24 de junio de 2018];14(2):81-7. Disponible en: [https://www.npjournals.org/article/S1555-4155\(17\)30945-5/fulltext](https://www.npjournals.org/article/S1555-4155(17)30945-5/fulltext)
7. Rubin SA., Carbone KM. Parotiditis. En: Kasper D, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J. Harrison: principios de medicina interna. 19a ed. México: McGraw-Hill; 2015. [Consultado el 15 de abril de 2017]. Disponible en: <https://bit.ly/2EE11w2>
8. Méndez-Herrera A, Arias-Toledo E, Sánchez-Alemán M, Olamendi-Portugal ML, Ruiz-Gómez J, Díaz-Ortega JL. Prevalencia de anticuerpos frente a parotiditis en niños y adolescentes a dos años de haberse introducido la vacuna SRP. *Salud Públ Méx* [Internet]. 2018 [Consultado el 10 de julio de 2018];60:71-76. Disponible en: <https://bit.ly/2Cn6Uts>
9. Libbey JE, Fujinami RS. Adaptive immune response to viral infections in the central nervous system. *Handb Clin Neurol*. 2014;123:225-47.
10. Servicio Extremeño de Salud (ES). Protocolo de vigilancia epidemiológica de parotiditis. [Internet]. Madrid: SES; 2016. [Consultado el 13 de marzo de 2017]. Disponible en: <https://bit.ly/2Lr9LVj>
11. Latner DR, Hickman CJ. Remembering mumps. *PLoS Pathog*. 2015(5): e1004791. DOI:10.1371/journal.ppat.1004791
12. Salleras L, Soldevila N, Domínguez A. Estado inmunitario de la población española frente a las enfermedades inmunoprevenibles mediante vacunaciones sistemáticas. *Vacunas*. 2015;16(1):18-33. DOI: 10.1016/j.vacun.2014.10.001.
13. Vergez S, Vairel B, Chossegros C, De Bonneze G, Faure F. Cirugía endoscópica de las glándulas salivales. *EMC-Cir Otorrinolaringol y Cervi-*
14. Ibañez Muñoz DC, Gascón Rubio MC, Lacosta Nicolás JL. Semiología, exploración clínica, por la imagen y funcional de las glándulas salivales. En: Libro virtual de formación en Otorrinolaringología (SEORL). [Internet]. España: Sociedad Española de Otorrinolaringología y Patología Cervico Facial; 2014.[Consultado el 24 de julio de 2017]. Disponible en: <https://bit.ly/2ExneJF>
15. Damm O, Witte J, Wetzka S, Prosser C, Braun S, Welte R, et al. Epidemiology and economic burden of measles, mumps, pertussis, and varicella in Germany: a systematic review. *Int J Public Health*. 2016;61(7):847-60. DOI 10.1007/s00038-016-0842-8
16. Rice P. Viral meningitis and encephalitis. *Medicine*. 2017;45(11): 665-9. DOI <http://dx.doi.org/10.1016/j.mpmed.2017.08.009>
17. López L, Arguello G, Sánchez MJ, Rolón R. Brote de parotiditis vírica en el Liceo Militar de Acosta Ñu de junio a octubre del año 2016. *Pediatr*. 2018;45(1):37-44. DOI <https://doi.org/10.31698/ped.45012018005>
18. Santacruz E, Hincapié D. Inmunidad poblacional para parotiditis. *Medellín, 2009. Rev Fac Nac Salud Pública* [Internet]. 2012 [Consultado el 24 de mayo de 2017];30(suppl 1):39-42. Disponible en: <https://bit.ly/2UTxNl>
19. Tabacchi G, Costantino C, Napoli G, Marchese V, Cracchiolo M, Casuccio A, et al. Determinants of European parents' decision on the vaccination of their children against measles, mumps and rubella: a systematic review and meta-analysis. *Hum Vaccin Immunother* [Internet]. 2016 [Consultado el 21 de marzo de 2017];12(7):1909-1923. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2016.1151990>
20. Cervera JA, Castañeda Gordillo P, Fuente Going MT, Giménez Martí MJ, Alcaraz Soriano MJ, Gomez Pajares F, et al. Seroprevalencia frente a sarampión, rubeola y parotiditis en personal facultativo del servicio de pediatría del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia. *Rev Esp Salud Pública* [Internet]. 2014[Consultado el 10 de marzo de 2017];88:653-59. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/170/17031848009.pdf>
21. Toledo-Ramírez MI, Romero-Feregrino R, Reyes-Gómez U, Luévanos-Velázquez A, Reyes-Hernández KL, Reyes-Hernández MU, et al. Reacción anafiláctica severa secundaria a la aplicación de la vacuna triple viral, Sarampión, Parotiditis y Rubeola (SPR). *Bol Clin Hosp Infant Edo Son* [Internet]. 2017 [Consultado el 16 de enero de 2018];34(2):136-143. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/bolclin/hosinfson/bis-2017/bis172i.pdf>
22. Bale JF Jr. Measles, mumps, rubella, and human parvovirus B19 infections and neurologic disease. *Handb Clin Neurol* 2014;121:1345-53. DOI: [10.1016/B978-0-7020-4088-7.00091-2](https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-4088-7.00091-2)
23. Sanz JC, Ramos B, Fernández A, García-Comas L, Echeverría JE, De Ory

- F. Diagnóstico serológico de parotiditis epidémica: valor de la titulación de IgG específica. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018;36(3):172-4. DOI <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2016.10.012>
24. Secretaría de Salud (HN). Unidad de Vigilancia de la Salud. Parotiditis (CIE 10:B26). En: Guía epidemiológica. 3ª ed. Tegucigalpa: Secretaría de Salud; 2015. Pág. 24.
 25. Gnann JW. Mumps. En: Cecil RL, Goldman L, Schafer AI, editores. *Goldman's Cecil medicine*. 24ª ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2012. p. 2109–11. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-1604-7.00377-8>
 26. Studahl M, Lindquist L, Eriksson BM, Gunther G, Bengner M, Franzen-Rohl, et al. Acute viral infections of the Central Nervous System in immunocompetent adults: diagnosis and Management. *Drugs*. 2013;73(2):131-58. DOI 10.1007/s40265-013-0007-5
 27. Secretaría de Salud (HN). Sub Secretaría de Riesgos Poblacionales. Dirección General de Promoción de la Salud. Normas y procedimientos del Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI) de Honduras. 5a Rev. 2011. [Internet]. Tegucigalpa: Secretaría de Salud; 2011 [Consultado el 22 de mayo de 2017] p 45-46. Disponible en: <https://bit.ly/2POVpif>
 28. Compés-Dea C, Guimbao-Bescós J, Gaspar-Escayola JI, Lázaro-Belanche MA, Aznar-Briebe A. Brote escolar de parotiditis: estimación de la efectividad vacunal. Zaragoza 2011. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2015 [Consultado el 23 de julio de 2017];33(6):385-90. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2014.09.011>
 29. Salleras L, Soldevila N, Domínguez A. Estado inmunitario de la población española frente a las enfermedades inmunoprevenibles mediante vacunaciones sistemáticas. *Vacunas*. 2015;16(1): 18–33. DOI: 10.1016/j.vacun.2014.10.001.
 30. Kahloun R, Ben Amor H, Ksiao I, Zina S, Jelliti B, Ben Yahia S, et al. Multimodal imaging in a case of bilateral outer retinitis associated with mumps infection. *Int Ophthalmol*. 2018;38(1):339-343. DOI 10.1007/s10792-016-0417-y

ABSTRACT. Background. Epidemic mumps is an acute viral infection that produces inflammation of one or more salivary glands, primarily the parotid. It is considered a highly infectious-contagious disease, but it is usually benign, with epidemic outbreaks that occur every 2, 3 to 7 years in unvaccinated populations. In countries without national vaccination programs, the overall estimated incidence is 100 to 1,000 cases per 100,000 inhabitants. **Objective.** Perform a comprehensive search through a systematic and updated review of Mumps, to obtain recent and standardized information in the management of possible, suspected and confirmed cases. **Methods.** We searched for original articles, systematic reviews, and bibliographic review articles in indexed databases PUBMED, HINARI, SCOPUS, SCIELO, LILACS from 2012 to 2018. **Development and conclusion.** Mumps remains a common disease in many areas of the world, its spread depends on several associated but controllable factors. Despite the existence of a national immunization program, vaccination continues to be our best defense for the prevention and eradication of this re-emerging pathology. It is important to have an adequate knowledge of this viral disease in order to carry out an accurate clinical approach, making a good differential diagnosis and providing adequate treatment to avoid complications, which, although infrequent, have a high probability of mortality. **Keywords:** Parotitis, Mumps virus, Mumps Vaccine, Mumps, Symptom Flare Up, Honduras.

LA ÉTICA EN LOS COMITÉS DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN: CONFLICTO DE INTERESES

Ethics in the ethics committees in research: conflict of interest

Astarté Alegría¹

¹Profesora Titular II, Postgrado en Salud Pública, Facultad de Ciencias Médicas, UNAH.

En la educación y en la práctica médica el conflicto de intereses es tan común que aplica la frase *es pan nuestro de cada día*. La naturaleza única de la profesión médica hace de ella una de las más exigentes tanto desde el punto de vista del saber cómo del ético por su directa implicación con el ser humano y quizá su más apreciado valor: la salud. Uno de los quehaceres ya sea como competencia esperada durante la formación, o como ocupación profesional que lo evidencia es la investigación. Esta es una vía que sobresale por sus óptimas cualidades para fomentar la articulación teoría-práctica. Articulación que implica tanto las instituciones académicas como sanitarias de forma coordinada en todas y cada una de las fases formativas del profesional médico ya que se desarrolla en una situación muy particular donde con frecuencia la actividad docente debe armonizar con la asistencia a los pacientes y la investigación.

La investigación relacionada con la salud tiene como objetivo producir conocimiento necesario para promover la salud de las personas; sin embargo, los cambios siempre presentes en la dinámica social, el progreso científico y tecnológico, y una percepción de excelencia profesional reducida a sus consecuencias materiales, con una clara dimensión moral en crisis que hoy vive la ética médica tradicional, obliga a la reflexión sobre la salud y la vida humanas, ocupándose la bioética, -como ética aplicada- del abordaje del ejercicio de la medicina. El propósito de este escrito es reflexionar sobre las consideraciones éticas de los Comités de Ética en Investigación (CEI) frente a uno de los aspectos inherentes a la práctica de la investigación como lo es el conflicto de intereses, particularizando en la experiencia del Comité de Ética en Investigación Biomédica (CEIB) de la Facultad de Ciencias Médicas (FCM) de la Universidad Nacional Autónoma de Honduras (UNAH).

¿En qué consiste el conflicto de intereses? ¿Por qué en la investigación biomédica cada vez es más factible enfrentarse a conflictos de intereses? ¿Cómo pueden poner en tela de juicio la calidad y veracidad de los resultados obtenidos ante la opinión pública, sobre todo cuando intereses económicos o beneficios personales son expuestos por terceros? ¿Cómo puede y debe responder un CEI ante el conflicto de intereses? El tema de conflicto de intereses ocupa la atención de los bioeticistas contemporáneos a nivel global; así, Pinto Pardo se remonta a la definición de Shipp;¹ Bueno se apega a la definición de Cami;²

y más recientemente, el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS).³ Todos coinciden en que un conflicto de intereses sucede cuando las obligaciones profesionales son comprometidas por otros intereses personales.

CIOMS en colaboración con la OMS realiza su labor sobre la ética en la investigación biomédica desde fines de los años setenta, ofreciendo las pautas de principios éticos aceptados a nivel internacional y comentarios detallados sobre la manera de aplicar principios éticos universales. La Pauta N° 25 dedicada a Conflictos de Intereses señala ... *los investigadores, las instituciones de investigación, los patrocinadores, los comités de ética de la investigación y los formuladores de políticas tienen otros intereses (por ejemplo, el reconocimiento científico o el beneficio financiero) que pueden entrar en conflicto con la realización ética de una investigación. Tales conflictos entre el objetivo primario de la investigación relacionada con la salud e intereses secundarios se definen como conflictos de intereses.*³

Conviene señalar que con independencia de que el interés secundario sea necesario o deseable, se produce un conflicto cuando este prevalece sobre el interés primario. Los conflictos de intereses no son directamente el resultado de distintos comportamientos, sino que son situaciones en las que se dan determinadas circunstancias. Ya es conocida la distinción entre un conflicto de intereses y el dilema ético. Estudios de la década de los 90 como el de Thompson recomiendan que en el análisis de un conflicto de intereses potencial debe realizarse un procedimiento distinto al de los dilemas bioéticos.⁴ Mientras en estos se trata de escoger entre distintos valores que compiten entre sí por su prioridad, en el conflicto de intereses solo el primario tiene prioridad, ningún otro interés debe dominar al principal.¹

Los conflictos de intereses pueden ser abordados desde distintos enfoques; así, vemos que suelen estar intrínsecamente relacionados con la idea de los intereses individuales y al acceso privilegiado a canales de información o de decisión. Este punto es importante, ya que compromete la igualdad de oportunidades entre personas, debido a que una de las partes tiene acceso a una ventaja que a otros les está bloqueada. Es por ello que el conflicto de intereses se gestiona con la simple oportunidad de obtener una ventaja indebida.⁵ Por otra parte, es necesario dejar en claro que, si bien la mayoría de las veces asociamos a conflictos de intereses la presencia de un interés secundario notoriamente de carácter financiero, este también se puede producir por otras razones, tales como relaciones per-

Recibido para publicación 04/2017, aceptado 05/2017
Dirección para correspondencia: Dra. Astarté Alegría.
Correo electrónico: astartealegría@gmail.com

sonales, competencia académica, o deseos de desarrollo profesional (conflictos no financieros). La existencia de conflictos de intereses en la investigación biomédica es una realidad cada día más frecuente, especialmente debido a que el número de relaciones entre investigadores e industria ha experimentado un aumento explosivo. El conflicto de intereses en la investigación científica es una circunstancia en la que el juicio del científico respecto a la integridad de una investigación puede ser indebidamente influenciado por la existencia de intereses secundarios.¹

Los CEI son organismos autorizados para las actividades de investigación. En un CEI el interés primario es garantizar los derechos, seguridad y el cuidado de los participantes sujetos humanos en una investigación. Todos otros intereses son secundarios, tales como ganancias financieras, status profesional, poder y reconocimiento. La forma en que los CEI enfrentan el conflicto de intereses está en estrecha relación con la competencia e independencia para llevar a cabo su tarea. Vidal propone que deberán contar con dos condiciones fundamentales: poder efectivo para implementar, legitimar y hacer cumplir las normativas y aplicar sus decisiones, e independencia para que los intereses de cualquier naturaleza, pero fundamentalmente financieros, no corrompan de ningún modo su tarea.⁶

En Honduras, el CEIB FCM UNAH es el Comité de mayor antigüedad y experiencia en el país. Es un Comité sin fines de lucro, perteneciente a una institución académica nacional y autónoma, integrados por científicos y médicos que trabajan en centros académicos públicos, hospitales, y los estudios que analizan son llevados a cabo por la institución u organización a la que pertenecen. En el caso del CEIB como un comité de ambiente académico, se suele argumentar que los procesos de revisión no son tan rápidos como se desea, en parte debido a la complejidad de los protocolos que requieren revisión completa pero también a que es un CEI que responde a solicitudes de grado y postgrado, dentro y fuera de UNAH, incluyendo solicitudes internacionales, y con miembros que realizan otras actividades académicas. Estas actividades académicas incluyen capacitación a estudiantes y profesionales en ética de la

investigación. Por otro lado, también se sostiene que los CEI académicos tienen más conflictos de interés que los CEI con fines de lucro, dado que deben revisar protocolos de colegas, incluyendo autoridades institucionales, y tienen la presión de la Institución que quiere y necesita que se realice la investigación.

Será entonces deber de los CEI supervisar dichos posibles conflictos de intereses (como hace referencia el comentario dos de las pautas CIOMS),³ aludiendo en especial a los conflictos derivados del financiamiento de la investigación por parte de patrocinadores comerciales, ya que la investigación biomédica y la industria se necesitan mutuamente, producto de la necesidad de desarrollo y utilización de nuevos fármacos y dispositivos médicos, que requieren tanto de la experiencia clínica y científica de los investigadores como de los recursos y el conocimiento empresarial del negocio, requerimiento esencial para continuar con la innovación y el mejoramiento de la salud y su cuidado por parte de la población.

Finalmente, enmarcarse en las pautas sugeridas por el CIOMS es de gran utilidad al indicar a las instituciones académicas y de investigación, los investigadores y los CEI,³ seguir los siguientes pasos: 1) Las instituciones de investigación deberían elaborar y poner en práctica políticas y procedimientos para mitigar los conflictos de intereses y educar a su personal acerca de tales conflictos; 2) Los investigadores deberían asegurarse de que los materiales presentados a un comité de ética de la investigación incluyan una declaración de los intereses que puedan afectar la investigación; 3) Los comités de ética de la investigación deberían evaluar cada estudio a la luz de cualquier interés declarado y asegurar que se tomen medidas apropiadas de mitigación en caso de conflicto de intereses; y 4) Los comités de ética de la investigación deberían solicitar a sus miembros que declaren sus propios intereses al comité y tomen medidas apropiadas de mitigación en caso de conflicto. Es necesario que la Facultad de Ciencias Médicas UNAH apoye las actividades de fortalecimiento de capacidad de realizar investigaciones éticas y de calidad impulsadas desde el CEIB y sus aliados estratégicos institucionales, nacionales e internacionales.

REFERENCIAS

1. Pinto Pardo N. Conflicto de interés en investigación biomédica. *Pers Bioética* 2014; 18(2): 158-169.
2. Camí J. Conflicto de intereses e investigación clínica. *Rev Medicina Clínica* 1995;105:5.
3. Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS). Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Relacionada con la Salud en Seres Humanos. CIOMS / Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud, Cuarta Edición, Ginebra, Suiza, 2016.
4. Thompson D. Understanding financial conflicts of interest. *N Engl J Med* 1993; 329, 573-576.
5. Centro Interdisciplinario de Estudios en Bioética (CIEB), Universidad de Chile. Programa Internacional de Ética de la Investigación Biomédica y Psicosocial 2003-2004. CIEB, Universidad de Chile, Santiago de Chile, Chile.
6. Vidal S. Introducción a la Bioética Institucional: Los Comités Hospitalarios de Bioética. En Garay OE (Coord.). *Bioética en Medicina*, Edición Ad-Hoc, Buenos Aires, Argentina, 2008, pp. 403-439.

COMITÉS DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN: ANOTACIONES SOBRE SU COMPETENCIA E INDEPENDENCIA

Ethics committees in research: annotations on their competence and independence

Jackeline Alger, MD, PhD¹

¹Unidad de Investigación Científica, Facultad de Ciencias Médicas, UNAH

La confianza de la sociedad en la investigación se fortalece con una conducta de los investigadores enmarcada en principios y valores éticos que en la práctica se traduce en la adherencia a pautas éticas internacionales que protegen la dignidad, derechos y bienestar de los participantes en la investigación y una conducta responsable en cuanto a las buenas prácticas en investigación. Las instituciones académicas son responsables ante la sociedad de promover una cultura de integridad y valores entre sus investigadores, docentes y estudiantes, mediante políticas institucionales, procesos y capacitaciones que generen y protejan la conducta responsable en investigación. Los Comités de Ética en Investigación (CEI) son fundamentales en la consecución de estos logros.

La revisión ética realizada por los CEI tiene el propósito de salvaguardar los derechos y el bienestar de los seres humanos que participan en investigaciones científicas y se enmarcan en normas internacionales como las Normas de la Organización Mundial de la Salud, la Declaración de Helsinki y los Principios del Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS), entre otros. Estas pautas éticas internacionales enfatizan la competencia e independencia de un CEI para realizar la revisión ética de las investigaciones. Contar con una revisión científica y ética realizada por personas capacitadas y con experiencia, y verdaderamente independiente, es decir, sin influencia de poderes políticos, administrativos, financieros u otros, es crucial para el reconocimiento internacional y nacional de la investigación en Honduras. El propósito de estas anotaciones es compartir información de las pautas internacionales sobre estos aspectos y reflexionar sobre la experiencia del Comité de Ética en Investigación Biomédica (CEIB) de la Unidad de Investigación Científica (UIC), Facultad de Ciencias Médicas (FCM), Universidad Nacional Autónoma de Honduras (UNAH), Tegucigalpa, Honduras.

Se ha descrito que los CEI deben establecerse formalmente y recibir un mandato y apoyo adecuados para garantizar una revisión oportuna y competente bajo procedimientos claros y transparentes. También se ha recomendado que los CEI posean una composición multidisciplinaria para poder valorar las propuestas desde diferentes **ángulos** y perspectivas.

Esto es posible cuando los miembros del CEI están debidamente calificados, actualizan regularmente su conocimiento de los aspectos éticos de la investigación para la salud y cuentan con el tiempo adecuado para cumplir con sus responsabilidades como miembro CEI. Un aspecto importante que se ha indicado es que los CEI deben contar con mecanismos para asegurar la independencia de sus operaciones. Todos estos aspectos de establecimiento de un CEI y características de su funcionamiento deben estar descritos en un documento de reglamentación y manual de operaciones, como los documentos que tiene el CEIB de la UIC FCM UNAH.

Los CEI pertenecen a las instituciones y son las autoridades institucionales, gubernamentales o académicas, las responsables en garantizar que sus investigaciones se sometan a revisión ética y científica y que sus CEI sean competentes e independientes, según lo estipulan las pautas internacionales. Es deber de todos los involucrados en la actividad científica, las instituciones, los investigadores, los patrocinadores y el Estado, contribuir al establecimiento de un CEI cuando no exista, o al fortalecimiento de un CEI existente que así lo requiera. Conscientes de la posibilidad que se creen conflictos de intereses que puedan menoscabar el buen actuar de la institución y la confianza pública en el CEI, todas las acciones deben ser transparentes ya sea que involucren financiamiento o gestiones administrativas, las cuales nunca deben estar condicionadas a la decisión del CEI sobre protocolos específicos.

Para garantizar la competencia de sus miembros, los CEI atienden a regulaciones internas incluyendo manuales de operaciones y planes de capacitación tanto individual como grupal. Asimismo, las capacitaciones pueden ser presenciales o pueden ser a través de cursos en línea. Los CEI promueven la capacitación en ética de la investigación no solo de sus usuarios investigadores, estudiantes y profesionales, sino también de sus miembros quienes además se capacitan en temas relacionados al CEI mismo y al proceso de revisión ética. En relación a la independencia, los CEI pueden recibir presiones desde direcciones diferentes y no solo financieras. Por lo tanto, deben contar con mecanismos para asegurar la independencia de sus operaciones. En particular, deben evitar cualquier influencia indebida y minimizar y manejar los conflictos de intereses. Una manera de abordar estos aspectos es que el CEI requiera que sus miembros declaren al comité cualquier interés que puedan

Recibido para publicación 02/2018, aceptado 03/2018
Dirección para correspondencia: Dra. Jackeline Alger
Correo electrónico: jackelinealger@gmail.com

tener que podría constituir un conflicto de intereses o por otro motivo sesgar su evaluación de una propuesta de investigación. Los CEI deben evaluar cada estudio considerando cualquier interés declarado y asegurarse de que se tomen las medidas apropiadas para mitigar cualquier conflicto posible.

El CEIBUIC FCM UNAH se creó según oficio Número 121-DSPV-SS, 28 de abril de 1999, bajo la rectoría de la Dra. Ana Belén Castillo respondiendo a una solicitud de la UIC al Dr. Gustavo Vallejo, Decano FCM (<http://www.bvs.hn/php/level.php?lang=es&component=59&item=26>). El CEIB cuenta con un Reglamento de Creación y un Reglamento de Procedimientos y con los registros correspondientes en la Oficina para la Protección de Sujetos Humanos Participantes en Investigación de los Estados Unidos de América (Office for Human Research Protections, <https://www.hhs.gov/ohrp/>), FWA 00003872, IRB 00003070. Desde el inicio de su funcionamiento en el año 2000, el CEIB ha priorizado el desarrollo de competencias entre sus miembros dirigido a una revisión ética competente e independiente. A partir del año 2012 en colaboración con el Consejo Hondureño de Ciencia y Tecnología (COHCIT, actualmente Secretaria Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación) se comenzó a gestionar recursos para la capacitación sistemática a investigadores estudiantes y profesionales de la salud a través de cursos en línea proporcionados gratuitamente o a bajo costo por el programa de la Universidad de Miami, Estados Unidos de América, denominado Collaborative Institutional Training Initiative (CITI Program) y su iniciativa PABI (Panamerican Bioethics Initiative). A partir del año 2013 la capacidad del CEIB fue fortalecida mediante dos subvenciones que de manera competitiva fueron otorgadas por el programa TDR (Tropical Diseases Research and Training) de la Organización Mundial de la Salud para los periodos 2013-2014 (TDR/WHO/UNDP ID B20375) y 2015-2016 (TDR/WHO/UNDP ID B40403), cuyos principales logros fueron, entre otros, gestionar el apoyo institucional efectivo en la FCM UNAH traducido en un espacio físico dedicado y la asignación de recurso secretarial, la ejecución de monitorias capacitantes a equipos responsables de estudios dictaminados, capacitación sistemática a la comunidad de in-

vestigadores estudiantes de grado y postgrado y profesionales dentro y fuera de UNAH, utilización de herramientas en línea para capacitación (The Global Health Network, www.tghn.org) y revisión ética (ProEthos, <https://www.paho.org/proethos/>), fortalecimiento de relaciones con colaboradores nacionales e internacionales (Representación Nacional y Oficina Regional de la Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud; NAMRU – 6 [Naval Medical Research Unit, Lima, Perú]; Centro Nacional de Investigaciones en Salud Materno Infantil Dr. Hugo Mendoza, Santo Domingo, República Dominicana; Global Forum on Bioethics in Research, Reino Unido; The Global Health Network, Reino Unido) y la conformación de una Red de Comités de Ética en Investigación en Honduras (RED-CEIH, <http://redceih.bvs.hn/>) y primeros pasos para la conformación de una Red de Comités de Ética en Investigación de Centro América y el Caribe (REDCEICAC).

El CEIB UIC FCM UNAH ha demostrado a lo largo de 19 años un crecimiento significativo en su capacidad de gestión para el desempeño competente e independiente en la revisión ética y liderazgo para contribuir al fortalecimiento de la realización de investigaciones éticas y de calidad a nivel nacional. Sus acciones actuales están dirigidas a expandir y fortalecer la REDCEIH con una mayor representatividad de CEI institucionales para dar una respuesta apropiada a la demanda creciente en la FCM UNAH (CEIB, Plan 2018-2019). Ciertamente la gestión efectiva y liderazgo exitoso demostrado por el CEIB ponen de relieve el apoyo institucional de la Facultad de Ciencias Médicas y sus autoridades y enaltecen a la UNAH. Los recursos institucionales deben orientarse a facilitar y potenciar las acciones del CEIB. Contar con un CEI en Honduras con la experiencia y desarrollo del CEIB, permite que las investigaciones de grupos internacionales a realizarse en nuestro país se revisen localmente, por profesionales expertos y bien entrenados, y que esto, promueva la investigación y la colaboración internacional. Enhorabuena por tan importantes logros y un agradecimiento de la comunidad científica hondureña, de la cual soy parte, a este grupo de profesionales por un trabajo realizado con los más altos estándares éticos!

REFERENCIAS

1. Organización Panamericana de la Salud y Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas. *Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos*, Cuarta Edición. Ginebra: Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS); 2016. Disponible en https://cioms.ch/wp-content/uploads/2018/01/CIOMS-EthicalGuideline_SP_WEB.pdf (acceso febrero 2018)
2. World Health Organization. Standards and operational guidance for ethics review of health-related research with human participants. World Health Organization. Disponible en http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44783/1/9789241502948_eng.pdf?ua=1&ua=1 (acceso febrero 2018).
3. Office for Human Research Protections (OHRP). IRB Guidebook. Disponible en [http://wayback.archive-it.org/org-745/20150930181805/http://](http://wayback.archive-it.org/org-745/20150930181805/http://www.hhs.gov/ohrp/archive/irb/irb_guidebook.htm)
4. Saenz C, Alger J, Beca JP, Belizan JM, Cafferata ML, Canario Guzman JA, et al. Un llamado ético a la inclusión de mujeres embarazadas en investigación. *Rev Panam Salud Pública* 2017; 41:e13.
5. Alger J, Lescano R, Canario JA. Aspectos Éticos en la Investigación con Mujeres Embarazadas: Una Reunión del Foro Global de Bioética en Investigación, Buenos Aires, Argentina, 2016. *Revista Médica Hondureña* 2016; 84: 137-139.
6. Espinoza E, Alger J. Integridad científica: fortaleciendo la investigación desde la ética. *Revista Médica Hondureña* 2014; 82: 126-128.
7. Espinoza E, J Alger, D Padgett, M Gonzales. Comité de Ética en Investigación Biomédica (CEIB) de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional Autónoma de Honduras: Experiencia 2000 – 2010. *Rev Med Hondur* 2011; 79: 98-102.

ADN, DISCO DURO DE LA VIDA

DNA, life's hard drive

Edwin Francisco Herrera Paz¹

¹Doctor en medicina y cirugía, magister en genética humana. Profesor de genética, fisiología e inmunología, Facultad de Medicina, Universidad Católica de Honduras, Campus San Pedro y San Pablo, San Pedro Sula, Honduras.

RESUMEN. A lo largo de los últimos dos siglos la medicina se vio nutrida con los descubrimientos bioquímicos que impulsaron el entendimiento de los mecanismos fisiopatológicos y facilitó el desarrollo de la terapéutica. En cambio, en el presente siglo entramos a la era de la genómica y del “*big data*”, por lo que el estudio de las funciones del ADN como dispositivo de almacenamiento de información es esencial para la comprensión de la nueva medicina genómica personalizada, de precisión. En la presente revisión, se analiza el ADN como un dispositivo informático con tres funciones: almacenamiento, expresión y transmisión de la información acumulada a lo largo de la filogenia en forma de secuencias de nucleótidos. Se describe cada una de estas funciones comparándolas con la información manejada por una computadora o una sociedad, y se brindan ejemplos de patologías que surgen ante el fallo de alguna de las funciones. La revisión bibliográfica es amplia e incluye los artículos más relevantes, tanto históricos como del estado del arte, correspondientes a cada tema.

Palabras clave: Ácidos nucleicos, Bioinformática, Enfermedades hereditarias, Genómica, Genética médica.

INTRODUCCIÓN

Los dos últimos siglos se caracterizaron por los avances en el estudio de la bioquímica, principalmente de las proteínas, pero también de otras moléculas de vida, lo que impulsó la medicina como nunca en la historia.¹ Entre los grandes avances, de gran utilidad a la medicina clínica y la terapéutica médica, se incluyen la descripción de la estructura y función de receptores moleculares, tanto nucleares como de membrana,^{2,3} que fue seguido por el diseño de innumerables fármacos estimuladores o bloqueadores;⁴ las bombas iónicas dependientes de energía y los canales iónicos, incluyendo los regulados por voltaje, que contribuyeron a la comprensión de procesos como la contracción muscular y la conducción nerviosa,⁵ y el estudio de las enzimas que reveló un micro-universo de ciclos energéticos, de degradación y reciclaje, y de biosíntesis de sustancias.^{6,7} Sin embargo, tanto en medicina como en el resto de las ciencias biomédicas, el desarrollo ha sido en apariencia contrario al que dicta el sentido común. Por ejemplo, en las ingenierías se estudian los fenómenos individuales básicos. Para construir una casa o un puente debemos comenzar por los planos; para la invención de las modernas computadoras fue necesario el desarrollo de un nuevo tipo de álgebra en el siglo XIX y de los circuitos integrados décadas después.⁸ La tecnología de los sistemas artificiales requiere del dominio de fenómenos básicos que pueden ser utilizados en la generalidad, y se construye de abajo hacia arriba, desde los esquemas, hasta los circuitos o los materiales, terminando en las grandes estructuras.

En las ciencias biomédicas el sentido cambia, y esto no debe sorprendernos, porque al investigador médico le toca desentrañar lo que la naturaleza ya diseñó, utilizó y probó. Y por supuesto, estudiamos primero lo macro, lo que es evidente, y no profundizamos en los fenómenos básicos sino hasta que se desarrolla una nueva tecnología que nos permite analizar y estudiar rangos espaciales y temporales cada vez más pequeños. Como ejemplo, descubrimos primero los fenómenos básicos de la circulación sanguínea,⁹ pero no fue hasta el invento del microscopio siglos después que se pudo constatar que el organismo humano incluido el sistema cardiovascular está compuesto de células,¹⁰ de cuya integridad y buen funcionamiento depende en gran medida todo el sistema. Y no fue sino hasta el desarrollo de técnicas moleculares que nos dimos cuenta de que las proteínas y su adecuado funcionamiento están en la raíz del asunto. Finalmente, fue hasta muy recientemente que se descubrió que más allá de las proteínas y en la base de toda estructura viviente se encuentra la información, que en lugar de discos duros y circuitos integrados utiliza el ADN como sustrato.¹¹ Todo dispositivo informático tiene dos caras, la información propiamente dicha, y un sustrato para almacenarla y desde donde pueda ser leída. Pero la información como tal es independiente del sustrato. Esta noción adquirió popularidad con la serie de películas *The Matrix*, basadas en la idea de que la realidad puede ser completamente simulada.¹² Por ejemplo, el texto que usted está leyendo puede ser almacenado en una computadora en forma de ceros y unos, o puede estar impreso en papel. En ambos casos la información útil es la misma. En otro ejemplo una secuencia de un gen puede encontrarse escrita con nucleótidos en el ADN de cada célula de un organismo, pero también puede estar escrita con letras que representan esos nucleótidos en la pantalla de una computadora. Esa información podría servir en un futuro para sintetizar la proteína co-

Recibido para publicación el 10/2017, aceptado el 11/2017

Dirección para correspondencia: Dr. Edwin Francisco Herrera Paz.
19 calle, 3era y 4ta avenida N.O. #191, Col. Moderna, San Pedro Sula, Honduras.

Correo electrónico: eherrera@unicah.edu.

dificada por el gen, o incluso organismos completos. Entonces la información habrá viajado hacia el futuro por otros medios sin necesidad de su sustrato original, que es el ADN. La información genética entonces puede viajar en el tiempo para incluso resucitar especies extintas.¹³ Todo es cuestión de desarrollar la tecnología adecuada. En esta revisión se estudia el ADN, no solo como el compuesto químico que es, sino como el sustrato regular que mantiene la información de la vida, poniendo énfasis en los organismos humanos. Además, en algunas secciones se compara la información contenida en el ADN con otros tipos de información, como la cultural y la de los sistemas computacionales. Y como es propio de las ciencias computacionales más que de la medicina y la biología, se examina, más allá de la información misma, la manera en la que esta se maneja.

Función de almacenamiento de la información biológica

Una sociedad primitiva carece de una forma adecuada de almacenar información excepto en los cerebros mismos, y esta se transmite por tradición oral. Una vez se inventó la escritura, la información cultural y tecnológica podía ser grabada y luego leída por los iguales o por las siguientes generaciones. Almacenar la información facilitó los procesos de aprendizaje, impulsó la cohesión de grupo y catapultó la inventiva y por ende la evolución de las sociedades humanas.¹⁴ El almacenamiento de la información cultural evolucionó en la elaboración de textos, que podían ser guardados en grandes centrales llamadas bibliotecas. En la actualidad, la central se ha hecho global, se encuentra en el mundo virtual de la red y contiene todo el conocimiento universal. De igual manera, los organismos vivos poseen una central de información almacenada en el núcleo celular (en el caso de los eucariotas). Así como la información universal se encuentra disponible para cada ser humano que cuente con una conexión a internet, la información para la construcción de un ser humano se encuentra disponible para cada célula de nuestro organismo. El núcleo celular es una biblioteca con una sola obra llamada genoma. La estructura de doble hélice del ADN fue dilucidada el siglo pasado por James Watson y Francis Crick.¹⁵ Los genomas incluido el humano están compuestos por estas moléculas, que son ristas dobles de desoxirribonucleótidos en fila india unidos entre sí por enlaces covalentes llamados fosfodiéster. En realidad, el genoma no es un solo libro. Como una enciclopedia, se encuentra fragmentado en 23 libros llamados cromosomas. Esta fragmentación tiene motivos prácticos, y similares a aquellos por los que una enciclopedia se divide en tomos: son más fáciles de manejar. Además, el ADN desnudo, sin las estructuras proteicas presentes en los cromosomas, carece de funciones mecánicas que son vitales para la célula como la recombinación genética en la meiosis 1 y la cariocinesis.¹⁶ Cada célula humana contiene dos genomas completos, cada uno con 3 mil millones de nucleótidos (nt) en cada cadena de ADN (como el ADN es de doble cadena también de les denomina pares de bases, o pb, en el lenguaje de la genómica, término que se utilizaremos con frecuencia), que son las letras de la enciclopedia. Estas dos enciclopedias contienen la misma información en la mayor parte de su extensión, pero

una es heredada de la madre y la otra del padre, y, por ende, una pequeña parte es diferente entre ambas. Se necesitan los dos genomas para el funcionamiento adecuado del organismo.

Por otro lado, en las ciencias físicas la información es representada mediante unidades propias: El bit, contracción de "dígito binario". El término, acuñado por John Tukey,¹⁷ hace referencia a una unidad o dispositivo capaz de almacenar uno de dos elementos o estados entre los que se puede escoger. Con un bit podríamos representar un 0 o un 1, positivo o negativo, blanco o negro, arriba o abajo etc., según la manera en la que codifiquemos la información. Un bit es la unidad mínima y en una computadora se puede representar mediante los dos posibles estados de un circuito, encendido o apagado, o por las dos posibles orientaciones de una partícula magnética. La información necesita de dos componentes: uno o varios lenguajes (analógico o digital), y un código (digital) que es una serie de reglas de asignación de elementos (a pesar de la idea que se tiene de los lenguajes como códigos, no lo son por sí mismos).¹⁸ Para poder asignar más de dos elementos a un estado no nos sirve un bit. Necesitamos unidades mayores que podemos obtener mediante filas. Por ejemplo, si unimos dos bits, entonces podremos tener cuatro estados a los cuales podríamos asignar cuatro elementos diferentes. Si el estado de un cable encendido/apagado lo representamos como 0/1, entonces la asignación más sencilla es la de los números binarios del 0 al 3: 00, 01, 10 y 11. Pero también a cada combinación le podríamos asignar un color, o un sabor etc., y entonces estaríamos construyendo el código. Por ejemplo, podríamos hacer la siguiente asignación: 00=azul; 01=rojo; 10=verde, y 11=amarillo. Las computadoras entienden el lenguaje de ceros y unos (cables encendidos/apagados), es decir, binario, mientras que los humanos solo entendemos el lenguaje analógico de letras, palabras y números, por lo que un código que facilite la comunicación se hace necesario.

A diferencia de una palabra en los lenguajes cotidianos cuya longitud es variable, una palabra en lenguaje binario de las computadoras actualmente es fija, midiendo 8 bits y tomando el nombre de byte. No siempre un byte ha tenido ocho bits, e históricamente este número ha cambiado dependiendo del número de bits necesarios para codificar un carácter.¹⁹ En el espacio de un byte de información se puede almacenar una combinación de ceros y unos específica de entre 256 posibles. Entonces, para que la computadora pueda comunicarse con nosotros debe existir un código, un conjunto de reglas de equivalencia entre cada uno de 256 caracteres cotidianos, incluyendo el espacio vacío y algunos procesos simples, y las 256 combinaciones de ceros y unos. Ese código se denomina ASCII (*American Standard Code for Information Exchange*) extendido.²⁰ Por ejemplo, el número 0 es representado por la combinación 00110000, la letra "a" por 01100001 y el espacio vacío por 00000000. Un disco duro de computadora contiene líneas secuenciales de elementos informativos (bits) en cada uno de los cuales podemos almacenar una de dos opciones. De la misma forma, una cadena de ADN es una línea secuencial de elementos informativos construida a partir de desoxirribonucleótidos que son de cuatro tipos: Guanina (G), citocina (C), Adenina (A) y timina (T) y, por lo tanto, en cada posición del

ADN no tenemos solo dos elementos para escoger sino cuatro, lo que representa dos bits de información. Así, necesitamos solo cuatro nucleótidos en cadena para representar uno de los $(4^4) = 256$ caracteres posibles de un byte. Podríamos entonces construir un código arbitrario en donde a cada combinación específica de cuatro nucleótidos se le pudiera asignar uno de 256 caracteres o comandos de computadora.

Si contáramos con un dispositivo capaz de editar (escribir) el ADN y otro capaz de secuenciar (leer) rápidamente, podríamos utilizar estas moléculas para grabar y leer imágenes, sonidos y texto en tiempo real substituyendo los medios de almacenamiento actuales, pero aún estamos lejos de eso. Nos toma aun varios días leer los 3 mil millones de pb de un ADN humano con la tecnología de secuenciación de siguiente generación,²¹ y apenas comenzamos a agilizar las formas de edición con los sistemas CRISPR-CAS que prometen ser invaluable para la medicina.²² No obstante, el ADN representa una manera barata y eficiente de almacenar información y tan solo un gramo puede contener hasta 700 Terabytes (TB), por lo que diferentes equipos trabajan para encontrar maneras más eficientes de codificación.²³ Un problema serio que enfrentan los estudios genómicos y otros campos de la ciencia y el conocimiento en la actualidad es el escaso espacio de almacenamiento informático para la creciente cantidad de datos que se generan cada año, a lo que se le ha dado el nombre inglés de “*big data*”. Cada año la ciencia genera una ingente cantidad de datos. Solo en las ramas biomédicas, la velocidad de generación lograda gracias a los avances actuales en la secuenciación genómica de extensas muestras poblacionales, los estudios de asociación genómica completa (*Genome Wide Associations Studies*, o *GWAS*) y otras tecnologías “ómicas”, sobrepasan la capacidad de análisis, por lo que es preciso el almacenamiento para su procesamiento futuro. Se calcula que el contenido de información mundial en todas las ramas del conocimiento llegará a los 163 Zettabytes (1ZB=1 billón de MB) para el 2025,²⁴ y el ADN como dispositivo de almacenamiento es prometedor.²⁵ El primer trabajo que codificó en secuencias de ADN una obra artística, que representa los genitales femeninos—llamada *Microvenus*—fue realizado por Joe Davis en los 90s.²⁶ Más recientemente, Church et al. almacenaron un libro de 53,426 palabras y 11 imágenes en oligonucleótidos de 96 nt, que luego leyeron exitosamente con un error de solo 10 bits entre 5.27 millones,²⁷ y Shipman et al. escribieron con éxito en el genoma de *E. Coli* las secuencias en las que se codificó una película corta e imágenes, utilizando el sistema inmune adaptativo CRISPR CAS de las mismas bacterias.²⁸ Por su parte, Goldman et al. almacenaron cinco archivos que contenían los 154 sonetos de Shakespeare, un artículo científico en PDF, una fotografía a colores de Instituto Europeo de Bioinformática en JPEG, el discurso de 26 segundos de Martin Luther King “Tengo un sueño”, y un código Hoffman, en oligonucleótidos de 117 nt cada uno. Los autores refieren haber sintetizado el ADN y luego recuperado la información en un 100%.²⁹ Calcular la capacidad de almacenamiento de un genoma del tamaño del humano es relativamente sencillo. Carl Sagan en su libro “Los dragones del Edén” estimó, erradamente, en 20 mil millones de bits, o aproximadamente 2.5 Gi-

gabytes (GB), el contenido informativo de un solo cromosoma.³⁰ Por tanto, si consideramos los 23 cromosomas entonces según sus cálculos el genoma humano tendría una capacidad de alrededor de 57.5 GB, suficiente para almacenar una biblioteca completa. La realidad es diferente. Si el genoma humano tiene 3 mil millones de pb y un byte puede ser almacenado en cuatro pb consecutivas, dividiendo obtenemos una capacidad de 750 millones de bytes, o lo que es lo mismo, 750 Megabytes (MB). ¡Una cantidad pequeña para los estándares comerciales actuales! En contraposición, un teléfono inteligente moderno tiene muchas veces más capacidad de almacenamiento. El error de Sagan derivó de sobreestimar el número de nucleótidos en un cromosoma, que para la época se calculaba en 5 mil millones, y, además, en sus cálculos utilizó bytes de seis bits. Resulta entonces sorprendente que este espacio de almacenamiento tan reducido sea suficiente para contener las instrucciones para la formación de un ser humano. Esas instrucciones escritas en forma de secuencias de nucleótidos pueden codificar, incluso, los diferentes caminos de desarrollo que puede tomar el organismo dependiendo de las condiciones ambientales actuales e intergeneracionales, la llamada “plasticidad fenotípica”.^{31,32} Se hace evidente que en los organismos biológicos la información se encuentra compactada de una manera mucho más eficiente que en nuestros dispositivos electrónicos, porque la naturaleza se ha encargado de mejorarla y comprimirla en su filogenia, a lo largo de muchos millones de años de prueba y error mediante el mecanismo evolutivo.

Función de expresión de la información

El genoma humano al igual que en el resto de los organismos eucariotas posee diferentes tipos de secuencias que, si bien son indistinguibles desde el punto de vista bioquímico, tienen enormes diferencias funcionales e informáticas. La división más básica es entre el ADN codificante y el no codificante. El primero, está compuesto por las regiones exónicas de genes que codifican los diferentes dominios de las proteínas, y por genes de ARN ribosomal (ARNr) y de transferencia (ARNt). El segundo, está constituido por las regiones no traducidas en 5' y 3',³³ los intrones,³⁴ la mayor parte de los micro y minisatélites,^{35,36} pseudogenes procesados y no procesados,^{37,38} ADN centromérico y telomérico, y otras secuencias con función estructural y reguladora.³⁹

En los primeros tiempos del desarrollo de la genómica, se pensaba que la gran mayoría de las secuencias no codificantes no tenían valor alguno denominándoseles “ADN basura”,⁴⁰ pero desarrollos posteriores adjudicaron funciones a muchas de ellas. Más aun, se observó evidencia de selección natural de ambos tipos, direccional y purificadora, actuando sobre el ADN no codificante lo que es propio de secuencias con alguna función importante.⁴¹ En cada uno de los dos tipos de secuencias, la información se expresa de manera diferente.

Expresión de la información en el ADN codificante

El ADN de las regiones codificantes, es decir los genes, funciona como las palabras en un libro que al ser leídas determinan las secuencias de aminoácidos en una proteína. La evi-

dencia apunta a que hay alrededor de 19,000 genes funcionales que codifican para proteínas en el genoma humano, un número no mucho mayor que el de organismos menos complejos como el *Caenorabditis elegans*,⁴² un nemátodo ampliamente utilizado como modelo para el estudio del desarrollo embrionario. El primer paso en el proceso de síntesis de una proteína es la transcripción del gen, es decir, la copia de la secuencia del gen en moléculas de ARN mensajero (ARNm). Cada molécula de ARN así formada se denomina transcrito primario y necesita ser procesada antes de ser traducida. En el procesamiento de las moléculas se eliminan las regiones intrónicas y se ensamblan de nuevo los exones, lo que se denomina corte y empalme. En algunos genes, los exones no se ensamblan en las secuencias originales sino en formas alternativas que al momento de la traducción originarán nuevas proteínas: el corte y empalme alternativo. Como consecuencia, existen genes que codifican más de una proteína, lo que aumenta la diversidad del proteoma humano sin aumentar el contenido de ADN, un método eficiente de compresión de la información.⁴³⁻⁴⁶ Además del corte y empalme, a las moléculas de ARNm se les adiciona un nucleótido metilado en su extremo 5', y una cola de poli-Adeninas en 3' como señalización para iniciar la traducción.^{47,48} Una vez maduros los ARNm salen del núcleo celular para ser traducidos en el citoplasma. El segundo paso de la síntesis proteica es la traducción del ARNm, que implica la lectura de unidades compuestas cada una por tres nucleótidos consecutivos, llamadas codones. De la misma forma que el código ASCII se desarrolló temprano en la era de las modernas computadoras personales y promete mantenerse por mucho tiempo, la manera en que los codones codifican sus aminoácidos correspondientes debió haber evolucionado temprano en la vida en la Tierra y se mantiene hasta nuestros días: el llamado código genético estándar, compartido por todas las formas de vida, con pequeñas variantes en algunas especies que son la excepción.^{49,50} Así, las características universales de la vida en nuestro planeta incluyen los mismos cinco tipos de nucleótidos para formar los largos polímeros de ADN o ARN, los 20 tipos de aminoácidos para formar proteínas, y la codificación para traducir codones en aminoácidos. La maquinaria bioquímica de la traducción está compuesta por los ribosomas y un conjunto complejo de enzimas. Las subunidades ribosomales mayor y menor se ensamblan sobre el ARNm dejando el codón de iniciación, que siempre es un AUG, listo para ser traducido y por ende toda proteína se inicia con el aminoácido metionina. A partir de ahí, el complejo traduccional lee los codones de forma continua y coloca los aminoácidos a una velocidad variable que depende de diferentes factores,⁵¹ hasta que encuentra un codón de parada. Los codones de parada son tres y no codifican para ningún aminoácido, por lo tanto, en ese momento el ribosoma se desensambla y la cadena polipeptídica queda libre.

¿En qué parte de este proceso se encuentra el corazón del código genético? El código es un diccionario o traductor. Los aminoácidos no llegan solos al sitio donde se está llevando a cabo la traducción, sino cargados en el extremo 3' de moléculas de ARNt. Cada una de estas, identifica un codón específico mediante una secuencia complementaria llamada anticodón, y

deja el aminoácido correspondiente para ser incorporado a la cadena polipeptídica naciente. Así, el corazón del código genético son las enzimas que, previo a la traducción, realizan la carga de cada uno de los aminoácidos en alguno de los ARNt cognados que le corresponden, y no en otros, haciéndolo con extrema precisión. En total son 20 enzimas, una por cada tipo de aminoácido y se denominan, en conjunto, aminoacil-ARNt sintetasas.^{52,53} Una vez terminada la síntesis de la proteína esta debe ser plegada hasta adquirir su estructura terciaria, es decir, su forma o proyección en el espacio, que es en última instancia la que le confiere la mayor parte de su función. El plegamiento es en su mayoría un proceso espontáneo, aunque ayudado por proteínas llamadas chaperonas.⁵⁴ La proteína se pliega porque en su forma lineal es inestable. Los aminoácidos hidrofóbicos buscan esconderse del medio hídrico circundante y los hidrofílicos salen a flote. Luego, los de carga positiva formarán puentes de hidrógeno con los de carga negativa y en un tiempo variable dependiendo del tamaño de la molécula y otros factores, el polipéptido habrá adquirido su forma final o estado nativo.⁵⁵ El plegamiento cesa cuando la molécula posee su mínima energía interna, que es su estado más estable. Anomalías en estos mecanismos de plegamiento dan lugar a patologías como el Alzheimer.⁵⁶⁻⁵⁸ En algunos casos, se hacen necesarias modificaciones adicionales como la formación de homo y heterodímeros, la N-glicosilación y la adición de radicales. Esto se realiza en el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi, y requiere de información adicional cuya descripción escapa al alcance de esta revisión. El trabajo de una o de un conjunto coordinado de proteínas dará lugar a los fenotipos, y es sobre estos que actuará la selección natural, permitiendo la supervivencia de los individuos que posean aquellas moléculas que realicen mejor su función en beneficio del organismo. Entonces, así como las imágenes o texto en la pantalla de la computadora son la interfaz con el usuario de la información almacenada en el disco duro, los fenotipos son la interfaz entre la información del ADN y el ambiente. De esta forma, indirectamente, en el devenir de las generaciones se seleccionan las secuencias mejor adaptadas, que den lugar a mejores fenotipos, mientras las que dan lugar a fenotipos deletéreos originarán enfermedad o muerte, disminuyendo la supervivencia o el éxito reproductivo del que las porta.⁵⁹ Igual que el ingeniero en software escoge los programas que efectuarán con más eficiencia un trabajo de cómputo (menos tiempo, menos líneas de código y menos memoria), la selección natural escoge las secuencias de ADN que mejor realicen su trabajo, es decir, se adapten al ambiente, por intermedio de los fenotipos. Sin embargo, hay que aclarar que la selección natural no es la única fuerza actuando sobre los fenotipos. Así como la tecnología evoluciona en una sociedad por la necesidad de herramientas, pero también en parte por una serie de eventos fortuitos, la evolución de las secuencias de ADN también responde a factores aleatorios, como las mezclas poblacionales y los cuellos de botella propios de la historia demográfica de las poblaciones, que puede ser reconstruida en estudios biodemográficos utilizando técnicas de genética de poblaciones aplicadas sobre marcadores biológicos, o incluso culturales tales como los apellidos.⁶⁰⁻⁶³ Entre la lectura de la

secuencia de los exones en el gen hasta la adquisición de la forma final de la proteína, se pierde información. Es decir, si conocemos la secuencia exacta del gen podemos inferir la forma final más probable de la proteína, pero no al contrario. Para el caso, un oligopéptido de tres aminoácidos puede tener una entre $20^3 = 8,000$ configuraciones diferentes. Por otro lado, la cadena de nueve nucleótidos, es decir tres codones, que codifica estos tres aminoácidos puede tener $61^3 = 226,981$ configuraciones diferentes, donde 61 es el número de codones que codifican aminoácidos. Esto representa una reducción de $226,981 / 8,000 \approx 28$ veces el contenido informativo en una cadena de tres aminoácidos. Esto sucede porque en el código genético un aminoácido es codificado por un codón (tres nucleótidos), pero existen 61 codones codificantes y solo 20 aminoácidos. Entonces, muchos de los codones son sinónimos. A pesar de que esto puede parecer a simple vista un desperdicio de información, la redundancia es útil. La redundancia, presente al menos en dos niveles, le brinda robustez al código genético. En un primer nivel, cuando se introducen errores en las copias de ADN (mutaciones) los codones sinónimos reducen la probabilidad de que haya un cambio de aminoácido. Así, si un codón CCG sufre una mutación y el último nucleótido es cambiado a CCA, el aminoácido codificado siempre será prolina y la secuencia de la proteína no se verá afectada. Por lo tanto, esta robustez está determinada por la sinonimia de los codones que comparten el primer y segundo nucleótidos, pero no el tercero.

En el segundo nivel, si una mutación origina un cambio de aminoácido, pero el nuevo tiene propiedades fisicoquímicas similares al sustituido (por ejemplo, que ambos sean hidrófobos), entonces la secuencia de la proteína sí cambia, pero es probable que el plegamiento siga siendo igual y por ende la forma y la función se conserven. Para el caso, si un codón CAU muta a CGU, se cambiará el aminoácido histidina por arginina, ambos hidrofílicos básicos. Esto sucede porque los codones de aminoácidos con las mismas propiedades suelen compartir el segundo nucleótido, y en algunos casos el primero, como en el ejemplo expuesto. Así, en el código genético se intercambia contenido informativo a favor de robustez, lo cual conduce a la conservación de la función de las proteínas a pesar de las mutaciones (para una discusión sobre la evolución y ordenamiento del código genético y su redundancia ver referencia 64). Esto, obedece al hecho de que en los organismos vivos debe existir un balance entre la generación de variabilidad (mutaciones) necesaria para la adaptación al cambio, y la resistencia a ese cambio (robustez), que brinda estabilidad.⁶⁵

Expresión de la información en el ADN no codificante

La segunda forma de expresión es menos evidente y se encuentra codificada, paradójicamente, en el ADN no codificante. Tanto las moléculas de ADN como de ARN poseen, además de su secuencia y características lineales básicas, una estructura terciaria dependiente de la secuencia. Así como la secuencia de una proteína determina directamente su forma y por ende su función gracias a las fuerzas que actúan sobre aminoácidos individuales, los ácidos nucleicos realizan diversas funciones que dependen de la proyección espacial de las cadenas. Los

ARN forman estructuras bidimensionales que dependen de regiones complementarias que se asocian mediante puentes de hidrógeno formando dobles cadenas y estructuras parecidas a ganchos de pelo. Posteriormente las fuerzas internas plegarán la molécula en tres dimensiones. Este es el caso de los ARNt y ARNr.^{66,67} Una secuencia de ADN particular tiene una configuración espacial propia debido a las fuerzas que actúan sobre los diferentes nucleótidos. Esta forma tridimensional le permite formar patrones a los que se unen proteínas de unión al ADN, y la interacción ADN-proteína tiene funciones de diferente índole de las cuales sobresalen las estructurales y de regulación. El reconocimiento de estos patrones es objeto de intensa investigación por métodos de biología molecular, pero también por métodos informáticos como el de redes neuronales profundas.⁶⁸ Más aun, ciertas secuencias le confieren a la molécula de ADN la capacidad de plegarse en diversas formas secundarias diferentes a la estructura canónica simple de doble hélice dextrógira llamada B-ADN propuesta por Watson y Crick. Estas formas han sido llamadas "motivos G4", y no se encuentran distribuidas aleatoriamente en el genoma, sino de forma preferencial en regiones promotoras de genes y otras secuencias importantes como los telómeros.⁶⁹ Los patrones o motivos formados por algunas secuencias podrían incluso estar involucradas en la programación epigenética de la célula,⁷⁰ que veremos más adelante. Ejemplos de secuencias con función estructural son las destinadas al empaquetamiento del ADN en los octámeros de histonas, y las llamadas "regiones de unión al andamio", a las que se unen proteínas involucradas en la estructura y función de los cromosomas.⁷¹ El ADN del centrómero está formado por una secuencia repetida que se une con proteínas centroméricas para formar el cinetocoro, estructura a la que se adhiere el huso mitótico, esencial en la cariocinesis;⁷² y el ADN telomérico se une a un complejo proteico que forma el telosoma.⁷³ Cuando hablamos de "secuencias de regulación" nos referimos a una de las funciones más importantes en los organismos eucariotas, especialmente los metazoarios. En esencia, un organismo complejo debe contar con extensos mecanismos de regulación para la expresión de genes, es decir, para la producción de proteínas, tanto en espacio como en tiempo. En espacio, porque cada linaje celular produce las proteínas que necesita, y no otras; y en tiempo, porque las proteínas producidas por la célula varían dependiendo de factores como el instante del ciclo celular en que se encuentra, o respondiendo a las necesidades del organismo. Para que esta regulación se lleve a cabo se necesita una serie de proteínas de regulación, llamadas factores en trans,⁷⁴ y los sitios del ADN donde estas se unirán para cumplir su función de activar o desactivar, llamados factores en cis.⁷⁵ La interacción de estos factores apaga y enciende genes, además de regular la cantidad de proteína producida. Más aun, se ha demostrado que algunas secuencias poseen dos funciones, los llamados exones *enhancer* (mejoradores), que funcionan codificando proteínas en algunos tejidos, y regulando la expresión de genes vecinos en otros.⁷⁶ La activación y desactivación de genes en la célula por este método funciona como un complejo programa de computadora. Una vez que se activa un programa, por ejemplo, cuando se activa un gen en una etapa específica

del desarrollo embrionario, o por una señalización externa, este puede desencadenar cascadas de activación génica que ponen en marcha el resto del programa.

Un ejemplo interesante de este tipo de cascadas de activación es la diferenciación del embrión masculino. Pensemos en cada célula de los múltiples órganos involucrados en la virilización, como una computadora individual que correrá una subrutina específica que forma parte de un gran programa, que es activado por una sola señal. Cada computadora (célula) cumplirá una función específica en el proceso, pero para que resulte un individuo del sexo masculino, todas deben actuar coordinadamente. Así, el embrión masculino cuenta con un interruptor que pone en marcha el programa, el gen SRY, que se activa a la sexta semana de gestación, regulando un segundo gen corriente debajo de la cascada llamado SOX9, que a su vez regulará la expresión de una gran cantidad de genes lo que conducirá a la diferenciación de la gónada en los componentes del testículo.⁷⁷ Uno de estos componentes, la célula de Leydig, es programada para secretar testosterona, que a su vez activará otros programas en las células blanco, lo que llevará a la formación de los genitales y otras características de la masculinización.⁷⁸ Otro ejemplo de genes que actúan como subrutinas de programas mayores son los pleiotrópicos, que se expresan en diferentes tejidos pudiendo cumplir funciones diferentes en cada uno de ellos. Así, cuando esta subrutina (gen pleiotrópico) presenta anomalías de sintaxis (mutaciones deletéreas) sus consecuencias se observan en el funcionamiento o la estructura de los múltiples órganos y tejidos donde el gen se expresa.^{79,80} Pero es el ADN con función reguladora el que realiza ese "llamado de subrutinas". No es extraño entonces que un genio de la computación como Alan Turing, ya en 1952, en un único artículo sobre el tema, intentara describir la morfogénesis en base a sustancias que difunden formando gradientes y reaccionan, llamados morfógenos, que crean inestabilidades que alejan al embrión en desarrollo de su simetría inicial dándole su forma.⁸¹ Los algoritmos de difusión-reacción de Turing constituyen hoy en día uno de los pilares fundamentales para el estudio de los procesos responsables de la embriogénesis y de la formación de patrones en los organismos vivos.⁸²

Niveles de complejidad biológica y expresión multinivel

Los metazoarios complejos como los humanos estamos contruidos en niveles de complejidad biológica. Cuando tenemos un grupo de elementos especializados trabajando al unísono, entonces el conjunto forma un elemento de nuevo nivel superior, con propiedades emergentes que no pueden ser explicadas enteramente mediante una simple descripción de los elementos constitutivos básicos. A su vez, los elementos de este segundo nivel se especializarán y trabajarán en conjunto para formar un tercer nivel, y así sucesivamente. Así, las células son ya organismos de alta complejidad puesto que están formados por organelas especializadas, que a su vez están formadas por agregaciones moleculares complejas. Las células se unen para formar tejidos, estos forman órganos que a su vez forman sistemas, que a su vez forman seres humanos,

que forman comunidades complejas (una descripción de las características de los sistemas biológicos complejos y su evolución se da en la referencia 14). Los procariotas son organismos relativamente simples cuyo ADN, empaquetado en uno o dos cromosomas circulares o en plásmidos, es en su mayoría codificante conteniendo pocas secuencias no codificantes, incluyendo pseudogenes.⁸³ Por otra parte, los genomas de los eucariotas multinivel no solo controlan la producción de sustancias necesarias para la supervivencia de la célula mediante los llamados "genes de mantenimiento" (*housekeeping*),⁸⁴ sino que deben darle a esta su naturaleza particular, con el objeto de que cumpla su función en el gran contexto del organismo. Una célula adulta especializada se caracteriza por expresar un alto número de receptores moleculares que le permiten censar su medio y "escuchar" los mensajes de otros sitios del organismo y del medioambiente.⁸⁵ Los receptores son activados por ligandos producidos por otras células. La unión ligando-receptor desencadena cascadas de señalización que terminan en la activación de factores en cis, como factores de transcripción, que se unen al ADN regulando la expresión de genes.⁸⁶ Resulta natural entonces que una gran proporción del genoma se encuentre destinado a la regulación multinivel, al sistema de mensajería que hace que la célula cumpla sus funciones en la comunidad celular que es el organismo y que diferentes órganos y sistemas se comuniquen entre sí. Existe clara evidencia de que el grado de complejidad de los organismos biológicos se correlaciona con una mayor cantidad de ADN destinado a la regulación.³⁹ Se necesita más ADN regulador para una mayor diversidad en las funciones y morfología celular, y para que esta diversidad se acople formando un organismo. En última instancia, el tipo y número de receptores moleculares expresados por una célula, así como la respuesta fisiológica específica ante su estimulación, dependen de su linaje. Un linfocito tendrá receptores de citoquinas cuya estimulación causará la producción de otras citoquinas; una neurona tendrá receptores de neurotransmisores, y una célula de Sertoli tendrá receptores de andrógenos y de la hormona folículo estimulante cuyas acciones sinérgicas resultarán en la producción de factores de maduración espermática,⁸⁷ para poner algunos ejemplos. Comparemos por un momento al organismo multicelular con una sociedad moderna llena de computadoras, donde cada uno tiene la suya en casa. Cada computadora viene equipada con todos los programas básicos necesarios, y además tiene acceso al conocimiento universal a través de internet. A pesar de ello, ningún usuario utilizará todos los programas, ni estudiará toda la información universal. Una persona ejecutará aquellas aplicaciones que le sirvan en su carrera o en su diario vivir, e ignorará el resto. Un estudiante de medicina estudiará sus materias, que serán diferentes a las de un estudiante de ingeniería. Además, buscará y utilizará la información cuando la necesite. Es imposible para un ser humano acceder a todo el conocimiento universal que le brinda su computadora todo el tiempo, además de ser una pérdida de tiempo y recursos. En las sociedades los individuos se especializan y utilizan solo la información que necesitan. De la misma forma, un tipo dado de célula no utilizará toda la información genética almacenada en su ADN. En su lugar, expresará solo los

genes que necesita para su funcionamiento mientras los demás se mantienen apagados. Este tipo de programación, llamada epigenética, se da en cada paso sucesivo de la diferenciación y especialización celular.⁸⁸ La programación epigenética ocurre mediante complejos mecanismos de regulación de los cuales el principal es la metilación de genes, pero también incluye la acetilación y el remodelamiento de la cromatina. Un gen cuyo promotor ha sido metilado en regiones especiales denominadas islas de CpG usualmente deja de expresarse. Una vez que un gen se metila, la célula hereda la metilación a sus descendientes de forma irreversible por intermedio de enzimas ADN metil transferasas (ADMT). Existen otras formas de regulación por metilación, por ejemplo, en regiones pobres en islas CpG, pero son complejas y apenas comienzan a comprenderse.⁸⁹ Durante las primeras etapas del desarrollo del embrión las células son pluripotenciales,⁹⁰ definidas como aquellas capaces de originar las tres capas embrionarias. Podemos comparar estas células con niños recién nacidos que tienen la potencialidad de cumplir con cualquier actividad laboral en su adultez. Pero a medida que el niño crece se va orientando a una ocupación específica, y muchas de las otras habilidades se van perdiendo o ignorando. Tanto la célula como el humano utilizan la información que necesitan para su desempeño y adecuado funcionamiento, y en ambos casos la programación epigenética juega un papel fundamental. Los patrones de metilación determinan la maduración y diferenciación celular pero también contribuyen a la diferenciación entre individuos, incluso entre gemelos monocigóticos, que comparten idénticos genomas.⁹¹ La programación epigenética se ha implicado en procesos de plasticidad cerebral en respuesta a estímulos ambientales,⁹² y en el riesgo a la obesidad, principalmente en personas expuestas a una transición alimentaria,⁹³ entre otros caracteres que presentan plasticidad fenotípica. La programación en etapas tempranas de la vida en respuesta a condiciones del microambiente intrauterino, como la disponibilidad de nutrientes, la presencia de toxinas, de disruptores endócrinos, o de agentes infecciosos, puede afectar la vida adulta aumentando el riesgo de ciertos procesos mórbidos. Más aun, la programación puede modificar los gametos, por lo que las respuestas pueden ser heredadas incluso a la siguiente generación, lo que constituye una forma rápida de adaptación intergeneracional.^{94,95} Una vez que una célula pluripotencial o multipotencial se compromete en un determinado linaje el proceso se vuelve irreversible y la desmetilación ya no es posible, excepto en dos situaciones: 1) La gametogénesis, donde hay una reprogramación para formar un futuro cigoto totipotencial,⁹⁶ y 2) es posible reprogramar *in vitro* células adultas diferenciadas usando combinaciones adecuadas de factores de transcripción, convirtiéndolas en células pluripotenciales inducidas,⁹⁷ tecnología prometedora en el campo de la medicina regenerativa, especialmente cuando se asocia con la edición genética por CRISPR CAS9.⁹⁸

Función de transferencia de la información

No basta con almacenar la información y encontrar la manera de expresarla. Es necesario poder hacer copias de esa información para diseminarla y que perdure en el tiempo. Consi-

deremos la información cultural en una población humana. Esta se puede transferir de dos formas. La primera, de padres a hijos donde aquellos les enseñan a estos su lengua, sus costumbres, sus oficios etc. La segunda forma es a través de los pares, ya sean estos hermanos, primos, compañeros de escuela, amigos cercanos y otros contactos de redes sociales extendidas. El primer tipo de transferencia es vertical, y el segundo horizontal. De la misma manera, la información genética puede pasar de un organismo a otro mediante transferencia vertical, heredado de padres a hijos, pero también de forma horizontal, cuando un organismo pasa genes a otro de alguna forma.

Transferencia horizontal

Las bacterias pueden transferir de forma horizontal a sus congéneres, e incluso a miembros de otras especies, fragmentos de ADN denominados plásmidos que contienen genes que resultan necesarios en condiciones especiales, como por ejemplo de resistencia a antibióticos o a metales pesados. Estos a su vez, pueden ser copiados e insertados al genoma bacteriano mediante elementos con capacidad de autocopia llamados transposones.⁹⁹ El ADN de los mamíferos cuenta con una gran cantidad de secuencias que en principio han sido transferidas desde virus por retrotranscripción. Estas, los retrotransposones, a su vez cuentan con la capacidad de autocopiarse e insertarse en otros sitios del genoma. En conjunto, las secuencias capaces de ser transmitidas horizontalmente se denominan elementos móviles.¹⁰⁰ La transferencia horizontal de genes desde procariotas simbiotas a metazoarios huéspedes o a eucariotas unicelulares, o entre diferentes especies de metazoarios, ha sido intensa y continúa hasta la fecha, contribuyendo a la evolución de los genes y a la diversificación bioquímica. Los genes transferidos, que muchas veces carecen de función en el organismo receptor, con el tiempo pueden ser “domesticados” y evolucionar hasta ocupar nuevos nichos funcionales.^{101,102} Se ha demostrado que la transferencia de estos elementos, o genes saltarines, a los ancestros antiguos y recientes de los humanos modernos ha influido ampliamente en el proceso de diferenciación que ha conducido a nuestra especie.^{103,104} Más aun, la creación de nuevas copias de estos genes y su inserción aleatoria en el genoma durante la diferenciación celular que se da en la neurogénesis embrionaria puede contribuir a la enorme variabilidad neuronal del sistema nervioso humano. Es posible que la mala regulación de este proceso esté implicada en algunos trastornos como el desorden por estrés postraumático, alcoholismo, neurodegeneración, envejecimiento, esquizofrenia, y desórdenes del desarrollo neuronal como el síndrome de Rett.¹⁰⁵

En las antiguas formas de vida bacteriana sobre la tierra que datan de unos 3.8 mil millones de años predominaba, por mucho, la transferencia horizontal. La competencia por la supervivencia en ese entonces debió ser fenomenal, y las bacterias se alimentaban unas de otras no solo para obtener energía, sino información por medio de nuevos genes. Se considera que este tipo de transferencia genética fue intensa antes, durante y después de la aparición de LUCA (acrónimo de *Last universal common ancestor*), el presunto último ancestro común de bacterias y archa, que a su vez originaron a los eucariotas.^{106,107} A

medida que los organismos se volvieron más complejos y se fueron adaptando a diferentes ambientes, la transferencia vertical fue predominando, pero la transferencia horizontal continuó siendo un importante impulsor de la evolución.

Transferencia vertical y fidelidad de las copias

Las células humanas transmiten su material genético a su descendencia de manera vertical por medio de la replicación, es decir, la copia de todo el contenido de ADN durante la fase S del ciclo celular, que luego será repartido en partes iguales en las células hijas durante la mitosis. En cambio, el organismo humano como un todo transmite la información genética de manera vertical a su prole reduciendo a la mitad el contenido genético durante la meiosis. Ambas tienen la misma función: que la información sea pasada a la siguiente generación como una carrera de relevo. Una de las características que debe tener una transmisión de información de buena calidad es una alta fidelidad de las copias. Por ejemplo, si se copia la información de un disco duro a otro es deseable que esta sea exacta, sin errores. De la misma forma, cuando todo el ADN de una célula es copiado para que cada célula hija reciba un contenido idéntico, es deseable que no existan errores, es decir mutaciones. Existen diversos mecanismos para evitar errores de copiado. En primer lugar, la molécula de ADN polimerasa, la enzima encargada de copiar el ADN, i.e., de leer cada desoxirribonucleótido de la cadena molde, identificar el desoxirribonucleótido trifosfato (dNTP) libre complementario e incorporarlo a la cadena catalizando el enlace fosfodiéster, tiene además otra función. Si coloca un dNTP equivocado reconoce el error y luego retrocede, con su acción de exonucleasa hidroliza el dNTP incorrecto, y luego coloca el apropiado. Este proceso se conoce como corrección de pruebas y aumenta la fidelidad de las copias en unas 100 veces.¹⁰⁸ En segundo lugar, cada célula cuenta con diversos sistemas de reparación del ADN, que son complejos proteicos que intentan reconstruir la secuencia original en caso de errores de la ADN polimerasa. Las mutaciones deletéreas en los genes de las proteínas que componen estos sistemas se encuentran implicadas en la génesis del cáncer en general y de tipos específicos,¹⁰⁹⁻¹¹¹ enfermedades progéricas,¹¹² y en la intolerancia a la radiación ultravioleta, i.e., xeroderma pigmentoso,¹¹³ entre otras patologías. Por ello, a simple vista, pareciera un hecho sorprendente y contradictorio que los sistemas de reparación no hayan evolucionado para ser perfectos y disminuir a cero la tasa de error en el copiado. Sin embargo, volvemos al tema de la estabilidad versus el cambio. Las tasas de sustituciones nucleotídicas *de novo* en el esperma humano se han calculado en el orden de alrededor de 10^{-8} por sitio por

generación. Esta tasa aumenta con la edad del hombre, puesto que los errores se acumulan en cada división de las células madre espermáticas.¹¹⁴ Las mutaciones germinales relacionadas con la edad paterna se han implicado en patologías como la esquizofrenia y el autismo,¹¹⁵ pero también en la generación de variabilidad útil para la evolución. Desde el punto de vista evolutivo, la generación de variabilidad por las mutaciones tiene por lo menos dos ventajas: 1) Origina una división genética incipiente necesaria para la especialización y la evolución hacia la complejidad.¹⁴ Así, el genoma de un individuo no es necesariamente representativo de la población, y al conjunto de todas las variantes genómicas de esa población se denomina pan-genoma.¹¹⁶ 2) Da lugar a nuevas variantes genéticas, algunas de las cuales podrían ser más eficientes o mejor adaptadas a los ambientes siempre cambiantes, por lo que constituyen la fuente primaria de la evolución. Se ha observado que las tasas de mutación más altas en la línea germinal masculina corresponden a regiones metiladas en las islas de CpG.¹¹⁷ Como se explicó en otro apartado, la metilación puede actuar como un mecanismo rápido de adaptación intergeneracional por medio del silenciamiento de genes en los gametos. El hecho de que las regiones metiladas también experimenten una alta tasa de mutación en la línea germinal es novedoso, y podría evidenciar un mecanismo de adaptación genética intergeneracional rápida a los ambientes cambiantes mediante mutagénesis adaptativa dirigida,¹¹⁸ reivindicando, en parte, la teoría del uso y el desuso de Lamarck.¹¹⁹ Así, la falta de fidelidad de las copias, en promedio, es dañina para el individuo, pero beneficiosa para el grupo puesto que aumenta la diversidad necesaria para el mecanismo evolutivo. Las tasas de mutación permitidas por los sistemas de reparación en las células germinales probablemente reflejan el equilibrio entre la selección del individuo y la selección de grupo, es decir, se trata de un rasgo en el que la evolución está actuando a dos niveles diferentes de complejidad biológica (para una descripción detallada de la teoría de selección de grupo en la evolución humana se recomienda la referencia 120).

CONCLUSIÓN

Hemos recorrido las tres funciones de los dispositivos especializados en el manejo de la información: almacenamiento, expresión y transmisión, y hemos revisado cómo el ADN realiza estas funciones. Lejos de ser una revisión exhaustiva, este trabajo tiene como objetivo principal despertar la inquietud de los estudiantes y profesionales de la salud en un área total para el estudio de la nueva medicina genómica de precisión.

REFERENCIAS

- Singh P, Batra HS, Naithani M. History of biochemistry .Bull Indian Inst Hist Med [Internet].2004[citado el 10 de septiembre de 2017]; 34(1):75-86. Disponible en: http://www.ccras.nic.in/sites/default/files/viewpdf/fjmh/BIIHM_2004/75%20to%2086.pdf
- Tata JR. Signalling through nuclear receptors. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2002;3(9):702-10. DOI:10.1038/nrm914
- Pierce, KL, Premont RT, Lefkowitz RJ. Signalling: seven-transmembrane receptors. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2002;3(9):639-50. DOI:10.1038/nrm908
- Hill SJ. G-protein-coupled receptors: past, present and future. *Br J Pharmacol*. 2006;147(S1):S27-S37. DOI:10.1038/sj.bjp.0706455
- Unwin N. The structure of ion channels in membranes of excitable cells. *Neuron* [Internet]. 1989 [citado el 15 de septiembre de 2017]; 3:665-676. Disponible en: <http://www2.mrc-lmb.cam.ac.uk/groups/nu/pdf/neuron89.pdf>
- Lyle WG, Kober PA. The Importance of Enzymes and Enzyme Reactions in Medicine and Surgery. *Ind Eng Chem*. 1914;6(10):855-56. DOI:10.1021/ie50070a025
- Christakopoulos P, Topakas E. Editorial note: advances in enzymology and enzyme engineering. *Comput Struct Biotechnol J*. 2012;2:e201209001. DOI:10.5936/csbj.201209001
- Barnett JH. Applications of boolean algebra: Claude Shannon and circuit design [Internet]. Colorado (US): Department of Mathematics and Physics; 2011. [citado el 19 de septiembre de 2017]. Disponible en: https://www.maa.org/sites/default/files/images/upload_library/46/Pengelly_projects/Project-9/Project_9-Shannon_with_figures.pdf
- Ribatti D. William Harvey and the discovery of the circulation of the blood. *J Angiogenesis Res*. 2019;1(1):3. DOI:10.1186/2040-2384-1-3
- Gest H. The discovery of microorganisms by Robert Hooke and Antoni Van Leeuwenhoek, fellows of the Royal Society. *Notes Rec R Soc Lond* 2004;58(2):187-201. DOI:10.1098/rsnr.2004.0055
- Travers A, Muskhelishvili G. DNA structure and function. *FEBS J*. 2015;282(12):2279-95. DOI:10.1111/febs.13307
- Bostrom N. Are you living in a computer simulation? *Philos Q* [Internet]. 2003 [citado el 20 de septiembre de 2017]; 53(211):243-255. Disponible en: <https://www.simulation-argument.com/simulation.pdf>
- Shapiro B. Mammoth 2.0: will genome engineering resurrect extinct species? *Genome Biol* 2015;16(1):228. DOI:10.1186/s13059-015-0800-4
- Herrera-Paz EF. Superorganismo universal. Una teoría de la evolución hacia la complejidad. Charleston, USA: Createspace; 2014.
- Watson JD, Crick FH. Molecular structure of nucleic acids. *Nature*. 1953;171(4356):737-38. DOI:10.1038/171737a0
- Kleckner N, Zickler D, Jones GH, Dekker J, Padmore R, Henle J, et al. A mechanical basis for chromosome function. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101(34):12592-97. DOI:10.1073/pnas.0402724101
- Mallows C. John Tukey at Bell Labs. *Statist Sci*. 2003;18(3):332-5. DOI:10.1214/ss/1076102420
- Love N. Are languages digital codes? *Language Sciences* [Internet]. 2007 [no hay fecha de cita]; 29(5): 690-709. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.langsci.2007.01.008>
- Blaauw GA, Brooks Jr FP, Buchholz W. Anecdotes News and Notices. *Ann Hist Comput* [Internet]. 1981 [no hay fecha de cita];3(1):72. Disponible en: <https://ieeexplore.ieee.org/stamp/stamp.jsp?tp=&arnumber=4392913>
- Ibáñez Á. Internet y el correo electrónico en español. *ACTA* [Internet]. [citado el 20 de septiembre de 2017]. [s.f.]: 31-41. Disponible en: <https://www.acta.es/medios/articulos/internet/005029.pdf>
- Goodwin S, McPherson JD, McCombie WR. Coming of age: ten years of next-generation sequencing technologies. *Nat Rev Genet*. 2016;17(6):333-51. DOI:10.1038/nrg.2016.49
- Waddington SN, Privilizzi R, Karda R, O'Neill HC. A broad overview and review of CRISPR-Cas technology and stem cells. *Curr Stem Cell Rep*. 2016;2(1):9-20. DOI:10.1007/s40778-016-0037-5
- Garg A, Choudhary M. Analysing and obtaining the most efficient DNA computing algorithm. *Journal of Computational Intelligence in Bioinformatics (JCBI)*. 2015;8(1):1-6. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/160687>
- Cave A. What will we do when the world's data hits 163 zettabytes in 2025? [Internet]. *Forbes.com*. 2018 [citado el 20 de septiembre de 2017]. Disponible en: <https://www.forbes.com/sites/andrewcave/2017/04/13/what-will-we-do-when-the-worlds-data-hits-163-zettabytes-in-2025/#43d245df349a>
- O'Driscoll A, Sleator RD. Synthetic DNA: the next generation of big data storage. *Bioengineered*. 2013; 4(3):123-125. <https://doi.org/10.4161/bioe.24296>
- Davis, J. *Microvenus*. *Art J*. 1996;55(1):70-4. DOI:10.2307/777811
- Church GM, Gao Y, Kosuri S. Next-generation digital information storage in DNA. *Science*. 2012;337(6102):1628 DOI:10.1126/science.1226355
- Shipman SL, Nivala J, Macklis JD, Church GM. CRISPR-Cas encoding of a digital movie into the genomes of a population of living bacteria. *Nature*. 2017;547(7663):345-49. DOI:10.1038/nature23017
- Goldman N, Bertone P, Chen S, Dessimoz C, LeProust EM, Sipos B, et al. Towards practical, high-capacity, low-maintenance information storage in synthesized DNA. *Nature*. 2013;494(7435):77-80. DOI:10.1038/nature11875
- Sagan C. *The Dragons of Eden: Speculations on the Nature of Human Intelligence*. Nueva York, USA: Random House; 1977.
- Kerker K, Spadola A, Yuan E, Kosek J, Jiang L, Hod E, et al. Genomic surveys by methylation-sensitive SNP analysis identify sequence-dependent allele-specific DNA methylation. *Nat Genet*. 2008;40(7):904-8. DOI:10.1038/ng.174
- Wadhwa PD, Buss C, Entringer S, Swanson JM. Developmental origins of health and disease: brief history of the approach and current focus on epigenetic mechanisms. *Semin Reprod Med*. 2009;27(5):358-68. DOI:10.1055/s-0029-1237424
- Chatterjee S, Pal JK. Role of 5'- and 3'-untranslated regions of mRNAs in human diseases. *Biol Cell*. 2009;101(5):251-62. DOI:10.1042/BC20080104
- Pathy, L. Genome evolution and the evolution of exon-shuffling—a review. *Gene*. 1999;238(1):103-114. [https://doi.org/10.1016/S0378-1119\(99\)00228-0](https://doi.org/10.1016/S0378-1119(99)00228-0)
- Ellegren H. Microsatellites: simple sequences with complex evolution. *Nat Rev Genet*. 2004;5(6):435-45. DOI:10.1038/nrg1348
- Conrad DF, Pinto D, Redon R, Feuk L, Gokcumen O, Zhang Y, et al. Origins and functional impact of copy number variation in the human genome. *Nature*. 2010;464(7289):704-12. DOI:10.1038/nature08516
- Zhang Z, Carriero N, Gerstein M. Comparative analysis of processed pseudogenes in the mouse and human genomes. *Trends Genet*. 2004;20(2):62-7. DOI:10.1016/j.tig.2003.12.005
- Zhang Z, Gerstein M. Large-scale analysis of pseudogenes in the human genome. *Curr Opin Genet Dev*. 2004;14(4):328-35. DOI:10.1016/j.gde.2004.06.003
- Taft RJ, Pheasant M, Mattick JS. The relationship between non-protein-coding DNA and eukaryotic complexity. *Bioessays*. 2007;29(3):288-99. DOI:10.1002/bies.20544
- Ohno, S. So much "junk" DNA in our genome. *Evolution of Genetic Systems*. Brookhaven Symp Biol. 1972;23:366-70. <http://www.junkdna.com/ohno.html>
- Andolfatto P. Adaptive evolution of non-coding DNA in *Drosophila*. *Nature*. 2005;437(7062):1149-52. DOI:10.1038/nature04107
- Ezkurdia I, Juan D, Rodriguez JM, Frankish A, Diekhans M, Harrow J, et al. Multiple evidence strands suggest that there may be as few as 19 000 human protein-coding genes. *Hum Mol Genet*. 2014;23(22):5866-78. DOI:10.1093/hmg/ddu309
- Buckingham ME. The Control of muscle gene expression: A review of molecular studies on the processing of primary transcripts. *Br Med Bull*. 1989;45(3):608-29.
- Breitbart RE, Andreadis A, Nadal-Ginard B. Alternative splicing: a ubiquitous mechanism for the generation of multiple protein isoforms from single genes. *Annu Rev Biochem*. 1987;56(1):467-95. DOI:10.1146/annurev.bi.56.070187.002343
- Smith CW, Patton JG, Nadal-Ginard B. Alternative splicing in the control of gene expression. *Annu Rev Genet*. 1989;23(1):527-77. DOI:10.1146/annurev.ge.23.120189.002523
- Keren H, Lev-Maor G, Ast G. Alternative splicing and evolution: diversification, exon definition and function. *Nat Rev Genet*. 2010;11(5):345-55. DOI:10.1038/nrg2776
- Mitchell SF, Walker SE, Algire MA, Park EH, Hinnebusch AG, Lorsch JR. The 5'-methylguanosine cap on eukaryotic mRNAs serves both to stimulate canonical translation initiation and to block an alternative pathway. *Mol Cell*. 2010;39(6):950-62. DOI:10.1016/j.molcel.2010.08.021
- Munroe D, Jacobson A. mRNA poly (A) tail, a 3' enhancer of translational initiation. *Mol Cell Bio*. 1990;10(7):3441-55. DOI:10.1128/MCB.10.7.3441
- Gardini S, Chelli S, Baroni S, Di Lascio G, Mangiavacchi G, Micheletti N, et al. On nature's strategy for assigning genetic code multiplicity. *PLoS one*.

- 2016; 11(2):e0148174. DOI: 10.1371/journal.pone.0148174
50. Koonin EV, Novozhilov AS. Origin and evolution of the universal genetic code. *Annu Rev Genet.* 2017;51:45-62. DOI:10.1146/annurev-genet-120116-024713
 51. Zhang G, Ignatova Z. Generic algorithm to predict the speed of translational elongation: implications for protein biogenesis. *PLoS one.* 2009;4(4):e5036. DOI:10.1371/journal.pone.0005036
 52. Ibbá M, Söll D. Aminoacyl-tRNA synthesis. *Annu Rev Biochem.* 2000;69(1):617-50. DOI:10.1146/annurev.biochem.69.1.617
 53. Guo M, Yang XL, Schimmel P. New functions of aminoacyl-tRNA synthetases beyond translation. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2010;11(9):668-74. DOI:10.1038/nrm2956
 54. Fink AL. Chaperone-mediated protein folding. *Physiol Rev.* 1999;79(2):425-49. DOI: 10.1152/physrev.1999.79.2.425
 55. Aftabuddin MD, Kundu S. Hydrophobic, hydrophilic, and charged amino acid networks within protein. *Biophys J [Internet].* 2007 [citado el 23 de septiembre de 2017]; 93(1): 225-231. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1914426/> DOI:10.1529/biophysj.106.098004
 56. Englander SW, Mayne L. The nature of protein folding pathways. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;111(45):15873-80. DOI:10.1073/pnas.1411798111
 57. Díaz-Villanueva JF, Díaz-Molina R, García-González V. Protein folding and mechanisms of proteostasis. *Int J Mol Sci.* 2015;16(8):17193-230. DOI:10.3390/ijms160817193
 58. Balchin D, Hayer-Hartl M, Hartl FU. In vivo aspects of protein folding and quality control. *Science.* 2016;353(6294):aac4354. DOI:10.1126/science.aac4354
 59. Kingsolver JG, Hoekstra HE, Hoekstra JM, Berrigan D, Vignieri SN, Hill CE, et al. The strength of phenotypic selection in natural populations. *The Am Nat* 2001;157(3):245-61. DOI:10.1086/319193.
 60. Herrera-Paz EF. La genética de poblaciones y el origen de la diversidad humana. *Rev Med Hondur [Internet].* 2013 [citado el 24 de septiembre de 2017]; 81(1): 40-45. Disponible en: <http://www.bvs.hn/RMH/pdf/2013/pdf/Vol81-1-2013-10.pdf>
 61. Herrera-Paz EF. Apellidos e isonimia en las comunidades garífunas de la costa atlántica de Honduras. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc [Internet].* 2013 [citado el 24 de septiembre de 2017];51(2):150-157. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2013/im132g.pdf>
 62. Herrera-Paz EF. Aislamientos genéticos y costumbres endogámicas en tres municipios rurales de Honduras. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc [Internet].* 2016 [citado el 24 de septiembre de 2017]; 54(4):504-513. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2016/im164n.pdf>
 63. Herrera-Paz EF. Biodemography research and the history of Central American and North-West South American populations. En: Ubelaker DH, Colantonio S, editores. *Anthropological research in Latin America.* Washington D.C., USA: Smithsonian Institution Scholarly Press; 2018. En imprenta.
 64. Koonin EV, Novozhilov AS. Origin and evolution of the genetic code: the universal enigma. *IUBMB life.* 2009;61(2):99-111. DOI:10.1002/iub.146.
 65. Lenski RE, Barrick JE, Ofria C. Balancing robustness and evolvability. *PLoS biology.* 2006;4(12):e428. DOI:10.1371/journal.pbio.0040428
 66. Kim SH, Sussman JL, Suddath FL, Quigley GJ, McPherson A, Wang AH J, et al. The general structure of transfer RNA molecules. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1974;71(12):4970-74. <http://www.jstor.org/stable/63951>
 67. Wimberly BT, Brodersen DE, Clemons Jr WM, Morgan-Warren RJ, Carter AP, Vonnrhein C, et al. Structure of the 30S ribosomal subunit. *Nature.* 2000; 407(6802):327-39. DOI: 10.1038/35030006
 68. Alipanahi B, Delong A, Weirauch MT, Frey BJ. Predicting the sequence specificities of DNA-and RNA-binding proteins by deep learning. *Nature. biotechnology* 2015; 33(8):831-38. DOI: 10.1038/nbt.3300
 69. Bochman ML, Paeschke K, Zakian VA. DNA secondary structures: stability and function of G-quadruplex structures. *Nat Rev Genet.* 2012;13(11):770-80. DOI:10.1038/nrg3296
 70. Whitaker JW, Chen Z, Wang W. Predicting the human epigenome from DNA motifs. *Nat Methods.* 2015;12(3):265-72. DOI:10.1038/nmeth.3065
 71. Gasser SM, Amati BB, Cardenas ME, Hofmann JFX. Studies on Scaffold Attachment Sites and Their Relation to Genome Function. *Int Rev Cytol [Internet].* 1990 [citado el 26 de septiembre de 2017]; 119:57-96. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0074-7696\(08\)60649-X](https://doi.org/10.1016/S0074-7696(08)60649-X)
 72. Cheeseman IM, Drubin DG, Barnes G. Simple centromere, complex kinetochore: linking spindle microtubules and centromeric DNA in budding yeast. *J Cell Biol.* 2002;157(2):199-203. DOI:10.1083/jcb.200201052
 73. Liu D, O'Connor MS, Qin J, Songyang Z. Telosome, a mammalian telomere-associated complex formed by multiple telomeric proteins. *J Biol Chem.* 2004;279(49):51338-42. DOI:10.1074/jbc.M409293200
 74. Jones NC, Rigby PW, Ziff EB. Trans-acting protein factors and the regulation of eukaryotic transcription: lessons from studies on DNA tumor viruses. *Genes Dev.* 1988;2(3):267-81. DOI:10.1101/gad.2.3.267
 75. Bolouri H, Davidson EH. Modeling DNA sequence-based cis-regulatory gene networks. *Dev Biol.* 2002;246(1):2-13. DOI:10.1006/dbio.2002.0617
 76. Birnbaum RY, Clowney EJ, Agamy O, Kim MJ, Zhao J, Yamanaka T, et al. Coding exons function as tissue-specific enhancers of nearby genes. *Genome res.* 2012;22(6):1059-68. DOI:10.1101/gr.133546.111
 77. Sekido R, Lovell-Badge R. Sex determination and SRY: down to a wink and a nudge? *Trends Genet.* 2009;25(1):19-29. DOI:10.1016/j.tig.2008.10.008
 78. Freeman ER, Bloom DA, McGuire EJ. A brief history of testosterone. *J Urol.* 2001;165(2):371-73. DOI:10.1097/00005392-200102000-00004
 79. Sivakumaran S, Agakov F, Theodoratou E, Prendergast JG, Zgaga L, Manolio T, et al. Abundant pleiotropy in human complex diseases and traits. *The Am J Hum Genet.* 2011;89(5):607-18. DOI:10.1016/j.ajhg.2011.10.004
 80. Paaby AB, Rockman MV. The many faces of pleiotropy. *Trends Genet.* 2013;29(2):66-73. DOI:10.1016/j.tig.2012.10.010
 81. Turing AM. The Chemical Basis of Morphogenesis. 1953. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci [Internet].* 1952 [citado el 2 de octubre de 2017]; 237(641):37-72. Disponible en: <http://www.dna.caltech.edu/courses/cs191/paperscs191/turing.pdf>
 82. Green JB, Sharpe J. Positional information and reaction-diffusion: two big ideas in developmental biology combine. *Development.* 2015;142(7):1203-11. DOI:10.1242/dev.114991
 83. Lawrence JG, Hendrix RW, Casjens S. Where are the pseudogenes in bacterial genomes?. *Trends microbial.* 2001;9(11):535-40. [https://doi.org/10.1016/S0966-842X\(01\)02198-9](https://doi.org/10.1016/S0966-842X(01)02198-9)
 84. Chang CW, Cheng WC, Chen CR, Shu WY, Tsai ML, Huang CL, et al. Identification of human housekeeping genes and tissue-selective genes by microarray meta-analysis. *PLoS one.* 2011;6(7):e22859. DOI:10.1371/journal.pone.0022859
 85. Uings IJ, Farrow SN. Cell receptors and cell signalling. *Mol Pathol [Internet].* 2000 [citado el 5 de octubre de 2017]; 53(6): 295-299. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1186983/>
 86. Kholodenko BN. Cell-signalling dynamics in time and space. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2006;7(3):165-76. DOI:10.1038/nrm1838
 87. Walker WH, Cheng J. FSH and testosterone signaling in Sertoli cells. *Reproduction* 2005;130(1):15-28. DOI:10.1530/rep.1.00358
 88. Cantone I, Fisher AG. Epigenetic programming and reprogramming during development. *Nat Struct Mol Biol.* 2013;20(3):282-89. DOI:10.1038/nsmb.2489
 89. Jones PA. Functions of DNA methylation: islands, start sites, gene bodies and beyond. *Nat Rev Genet.* 2012;13(7):484-92. DOI:10.1038/nrg3230
 90. Martí M, Mulero L, Pardo C, Morera C, Carrió M, Laricchia-Robbio L, et al. Characterization of pluripotent stem cells. *Nat protoc.* 2013;8(2):223-53. DOI:10.1038/nprot.2012.154
 91. Bell JT, Spector TD. A twin approach to unraveling epigenetics. *Trends Genet.* 2011;27(3):116-25. DOI:10.1016/j.tig.2010.12.005
 92. Fagiolini M, Jensen CL, Champagne FA. Epigenetic influences on brain development and plasticity. *Curr Opin Neurobiol.* 2009;19(2):207-12. DOI:10.1016/j.conb.2009.05.009
 93. van Dijk SJ, Molloy PL, Varinli H, Morrison JL, Muhlhauser BS, Buckley M. Epigenetics and human obesity. *Int J Obes (Lond).* 2015;39(1):85-97. DOI:10.1038/ijo.2014.34.
 94. St-Cyr S, McGowan PO. Programming of stress-related behavior and epigenetic neural gene regulation in mice offspring through maternal exposure to predator odor. *Front Behav Neurosci.* 2015;9:145. DOI:10.3389/fnbeh.2015.00145
 95. Fernandez-Twinn DS, Constância M, Ozanne SE. Intergenerational epigenetic inheritance in models of developmental programming of adult disease. *Semin Cell Dev Biol.* 2015;43:85-95. DOI:10.1016/j.semcdb.2015.06.006
 96. Sasaki H, Matsui Y. Epigenetic events in mammalian germ-cell development: reprogramming and beyond. *Nat Rev Genet.* 2008;9(2):129-40. DOI:10.1038/nrg2295
 97. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell.* 2006;126(4):663-76. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.07.024>
 98. Hockemeyer D, Jaenisch R. Induced pluripotent stem cells meet genome editing. *Cell Stem Cell.* 2016;18(5):573-86. DOI:10.1016/j.stem.2016.04.013
 99. MacLean RC, San Millan A. Microbial evolution: towards resolving

- the plasmid paradox. *Curr Biol.* 2015;25(17):R764-7. DOI:10.1016/j.cub.2015.07.006
100. Kazazian HH. Mobile elements: drivers of genome evolution. *Science.* 2004;303(5664):1626-32. DOI:10.1126/science.1089670
 101. Crisp A, Boschetti C, Perry M, Tunnacliffe A, Micklem G. Expression of multiple horizontally acquired genes is a hallmark of both vertebrate and invertebrate genomes. *Genome Biol.* 2015;16(1):50. DOI:10.1186/s13059-015-0607-3
 102. Soucy SM, Huang J, Gogarten JP. Horizontal gene transfer: building the web of life. *Nat Rev Genet.* 2015;16(8):472-82. DOI:10.1038/nrg3962
 103. Cordaux R, Batzer MA. The impact of retrotransposons on human genome evolution. *Nat Rev Genet.* 2009;10(10):691-703. DOI:10.1038/nrg2640
 104. Britten RJ. Transposable element insertions have strongly affected human evolution. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(46):19945-48. DOI:10.1073/pnas.1014330107
 105. Erwin JA, Marchetto MC, Gage FH. Mobile DNA elements in the generation of diversity and complexity in the brain. *Nat Rev Neurosci.* 2014;15(8):497-506. DOI:10.1038/nrn3730
 106. Jheeta S. Horizontal gene transfer and its part in the reorganisation of genetics during the LUCA epoch. *Life (Basel).* 2013;3(4):518-23. DOI:10.3390/life3040518
 107. Weiss MC, Sousa FL, Mrnjavac N, Neukirchen S, Roettger M, Nelson-Sathi S, et al. The physiology and habitat of the last universal common ancestor. *Nat Microbiol.* 2016;1(9):16116. DOI:10.1038/nmicrobiol.2016.116
 108. Reha-Krantz LJ. DNA polymerase proofreading: Multiple roles maintain genome stability. *Biochim Biophys Acta.* 2010;1804(5):1049-63. DOI:10.1016/j.bbapap.2009.06.012
 109. Sehgal R, Sheahan K, O'Connell PR, Hanly AM, Martin ST, Winter DC. Lynch syndrome: an updated review. *Genes.* 2014;5(3):497-507. DOI:10.3390/genes5030497
 110. Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, De Sarkar N, Abida W, Beltran H, et al. Inherited DNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(5):443-53. DOI:10.1056/NEJMoa1603144
 111. Jeggo PA, Pearl LH, Carr AM. DNA repair, genome stability and cancer: a historical perspective. *Nat Rev Cancer.* 2016;16(1):35-42. DOI:10.1038/nrc.2015.4
 112. Karikkineth AC, Scheibye-Knudsen M, Fivenson E, Croteau DL, Bohr VA. Cockayne syndrome: clinical features, model systems and pathways. *Ageing Res Rev.* 2017;33:3-17. DOI:10.1016/j.arr.2016.08.002
 113. Koch SC, Simon N, Ebert C, Carell T. Molecular mechanisms of xeroderma pigmentosum (XP) proteins. *Q Rev Biophys.* 2016;49:e5. DOI:10.1017/S0033583515000268
 114. Kong A, Frigge ML, Masson G, Besenbacher S, Sulem P, Magnusson G, et al. Rate of de novo mutations and the importance of father's age to disease risk. *Nature.* 2012;488(7412):471-5. DOI:10.1038/nature11396
 115. Veltman JA, Brunner HG. De novo mutations in human genetic disease. *Nat Rev Genet.* 2012;13(8):565-75. DOI:10.1038/nrg3241
 116. Vos M, Eyre-Walker A. Are pangenomes adaptive or not? *Nat Microbiol.* 2017;2(12):1576. DOI:10.1038/s41564-017-0067-5
 117. Rahbari R, Wuster A, Lindsay SJ, Hardwick RJ, Alexandrov LB, Al Turki S, et al. Timing, rates and spectra of human germline mutation. *Nat genet.* 2016;48(2):126-33. DOI:10.1038/ng.3469
 118. Skinner MK, Guerrero-Bosagna C, Haque MM. Environmentally induced epigenetic transgenerational inheritance of sperm epimutations promote genetic mutations. *Epigenetics.* 2015;10(8):762-71. DOI:10.1080/15592294.2015.1062207
 119. Wang Y, Liu H, Sun Z. Lamarck rises from his grave: parental environment-induced epigenetic inheritance in model organisms and humans. *Biol Rev Camb Philos Soc.* 2017;92(4):2084-2111. DOI:10.1111/brv.12322.
 120. Wilson O. *La conquista social de la Tierra.* Barcelona, España: Editor.

ABSTRACT. Throughout the last two centuries medicine was nourished with biochemical discoveries that promoted the understanding of physiopathological mechanisms and facilitated the development of therapeutics. On the other hand, in the present century we entered the era of genomics and big data, so the study of the functions of DNA as an information management device is essential for the understanding of the new precision, personalized genomic medicine. In this review, DNA is analyzed as a computer device with three functions: storage, expression and transmission of the information accumulated throughout the phylogeny in the form of nucleotide sequences. Each of these functions is described by comparing it with the information handled by a computer or a society, and examples of pathologies arising from the failure to properly perform such functions are provided. The bibliographic compilation is extensive and includes the most relevant articles corresponding to each topic, both historical and of the state of the art.

Keyword: Bioinformatics, Genomics, Hereditary diseases, Medical genetics, Nucleic acids

Revista Médica Hondureña

Instrucciones para los autores

Instructions for Authors

La Revista Médica Hondureña (Rev Med Hondur) es una revista indizada, arbitrada, apegada a las Recomendaciones para la conducta, informe, edición y publicación de trabajos académicos en revistas médicas y considerará para publicación escritos relacionados con la clínica, práctica e investigación médica. Los autores deben consultar los requisitos para la publicación de sus manuscritos en la siguiente página web <http://www.icmje.org> (actualizadas a diciembre 2016). Los artículos presentados deberán apegarse a lo recomendado en los estándares de publicación CONSORT, STROBE, CARE, PRISMA, STARD, entre otros, de acuerdo al tipo de estudio. Los estándares pueden ser consultados en: <http://www.equator-network.org/library/spanish-resources-recursos-en-espanol/>. No se aceptarán artículos que no cumplan los requisitos señalados. Cualquier aspecto no contemplado en estas normas será decidido por el Consejo Editorial.

MANUSCRITOS

Los manuscritos se presentan en documento de Word a espacio 1.5 utilizando letra Arial 12, en papel tamaño carta y sin exceder la extensión indicada para cada tipo de manuscrito. Iniciar cada sección o componente del artículo en una página. Las páginas deben estar enumeradas en el ángulo superior o inferior derecho. Los escritos deben incluir un resumen (ver instrucciones sobre resúmenes) y un máximo de tres a cinco Palabras Clave. El título, el resumen y palabras clave deben traducirse al inglés de la mejor calidad académica posible. La redacción del texto debe ser clara, sencilla y comprensible. Se sugiere hacer uso de ilustraciones y cuadros, cuando sea estrictamente necesario. Se debe dividir el texto en apartados como se indica para cada tipo de artículo. La extensión permitida para cada tipo de artículo se resume en el Anexo I.

Artículos Originales: Son artículos que presentan por primera vez hallazgos científicos como observaciones de laboratorio, transcripciones de experimentos, investigaciones realizadas mediante trabajo de campo, encuestas, censos, investigaciones clínicas, etc. Debe constar de: Introducción, Materiales o Pacientes y Métodos, Resultados, Discusión, Bibliografía y Agradecimientos cuando sea necesario. La Revista Médica Hondureña considerará para publicación los trabajos en los cuales la recopilación de los datos independientemente de la duración del estudio, haya finalizado 5 años antes del envío del manuscrito a la revista. El Consejo Editorial tendrá potestad de considerar excepciones en este último caso, cuando el aporte científico del trabajo sea de interés general y su contenido no esté obsoleto en tiempo.

Caso Clínico o Serie de Casos Clínicos: Este tipo de artículo describe casos que dejan enseñanzas particulares y su texto se subdividirá en: Introducción, Caso/s clínico/s y Discusión. Debe informarse casos de interés general, mostrando evidencia suficiente del diagnóstico respectivo a través de fotografías, de manifestaciones clínicas evidentes (previo consentimiento informado del

paciente adulto o los padres o tutor en caso de menores de edad y sin identificar el nombre o iniciales del sujeto), hallazgos intraoperatorios, imágenes radiológicas, microorganismos aislados, microfotografía de biopsia, etc.; de no contar con esto, el caso no es publicable. Ser cautelosos al aseverar que se trata de un primer caso.

Artículo de Revisión Bibliográfica: Representa una actualización sobre una temática de actualidad. Pueden ser solicitados por el Consejo Editorial o enviados por los autores. Deberá contener una sección introductoria, se procederá al desarrollo del tema y al final presentará conclusiones que contribuyan a la literatura. La introducción debe describir dónde y cómo se ha realizado la búsqueda de la información, las palabras clave empleadas y los años de cobertura de las búsquedas. Se sugiere considerar que gran parte de los lectores de la revista son médicos generales. Se debe incluir subtítulos apropiados, ilustraciones y bibliografía actualizada.

Imagen en la Práctica Clínica: Consiste en una imagen de interés especial, con resolución de imagen apropiada y señalizaciones que resalten aspectos de interés. Deberá contener un pie de foto no mayor de 200 palabras, incluyendo los datos clínicos del caso, la descripción de la(s) imagen(es) y el concepto general de la patología presentada. El autor deberá indicar concretamente si la imagen ha sido editada electrónicamente.

Artículo de Opinión: Consistirá en el análisis y recomendaciones sobre un tema particular con aportaciones originales por el autor. Constará de una introducción y desarrollo del tema, concluyendo con las apreciaciones que el autor considere más relevantes sobre la temática que se está describiendo. En la medida de lo posible se debe evitar caer en la narración detallada de acontecimientos sucedidos que son más de índole organizativa o descriptiva de una temática o evento.

Artículo de Ética: Desarrollará temas de ética, bioética, ética de la investigación y práctica médica. Constará de introducción, desarrollo y conclusiones del tema.

Artículo de Historia de la Medicina: Desarrollará aspectos históricos de la medicina o una de sus ramas. Constará de introducción, desarrollo y conclusiones del tema.

Comunicaciones cortas: Deben contener material de interés que puedan ser expuestos en una forma condensada, sin exceder 1,000 palabras. Incluirán un resumen de un máximo de 150 palabras.

Cartas al Director: Se publicarán cuando planteen algún tema de interés científico, alguna aclaración, aportación o discusión sobre alguno de los artículos publicados. Los autores cuidarán de expresar sus opiniones de una manera respetuosa. El Consejo Editorial se reserva el derecho de editar el texto particularmente en torno a su longitud. Procurará que las partes involucradas sean informadas y puedan hacer consideraciones.

Ad Libitum: Es una sección abierta de expresión, narraciones anecdóticas y otras notas misceláneas. Los Editores se reservan el derecho de seleccionar las comunicaciones que se consideren apropiadas a la misión y visión de la Rev Med Hondur.

Suplementos: Aquellos escritos cuya extensión sea superior a 20 páginas podrán publicarse en forma de Suplementos de la Revista. Esta modalidad podrá ser utilizada para el Congreso Médico Nacional u otro evento científico. Las cubiertas de los suplementos se ajustarán a los requisitos de la Revista. Los Suplementos llevan una numeración separada pero secuencial. Podrían tener un financiador independiente lo cual debe constar. Su contenido debe pasar por el proceso de arbitraje a menos que se indique expresamente lo contrario.

Artículo Especial: Incluye temas de interés general revisados como una mezcla de artículo de revisión y artículo de opinión. Incluye también la transcripción con permiso de artículos publicados en otras revistas.

Anuncios: Anuncio de productos o servicios comerciales. Esta sección será regulada por un reglamento separado.

Otros: La Rev Med Hondur podrá considerar para publicación artículos tales como normas generadas por instituciones gubernamentales u organizaciones profesionales que requieran la máxima difusión posible.

INSTRUCCIONES GENERALES

Título: Utilice palabras (significado y sintaxis) que describan adecuadamente el contenido del artículo. No utilice palabras superfluas.

Resumen: Este es el apartado de un artículo que es visible siempre en las bases de revistas tanto nacionales como internacionales. Debe realizarse en español y en inglés. La extensión de palabras no excederá de las 150 en el caso de resúmenes no estructurados y de 250 en los estructurados. El contenido debe ser estructurado. Los artículos originales se dividen en: Antecedentes, Objetivos, Métodos, Resultados y Discusión. En los artículos de Revisión estructurar en: Antecedentes, Fuentes, Desarrollo y Conclusiones. En los artículos de casos clínicos se dividirá en Antecedentes, Caso Clínico y Conclusiones. En los de opinión no hay estructuración pero considerar un orden de ideas desde antecedentes, desarrollo y conclusión.

Palabras clave: Al final del resumen debe incluirse tres a cinco palabras clave tanto en inglés como en español. Estas sirven para efectos de indexación del artículo y son las palabras que permiten a los lectores encontrar el artículo cuando hace una búsqueda sobre un tema, por lo tanto deben identificar el contenido del artículo y no necesariamente ser las que constan en el título. Se indicarán en orden alfabético y se atenderán a los Medical Subject Headings del Index Medicus <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>. También deben consultar/cotejar las palabras en el "DeCS-Descriptores en Ciencias de la Salud" en la siguiente página web <http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>

Introducción: Se debe redactar en un máximo de tres párrafos: en el primero se expone el problema investigado, en el segundo se argumenta bibliográficamente el problema y en el tercero se justifica la investigación y se expone de forma clara el objetivo. Se debe incluir las referencias bibliográficas pertinentes teniendo el cuidado de dejar la mayoría de las referencias para ser citadas posteriormente durante la discusión de los resultados. Preferiblemente, no debe contener cuadros ni figuras.

Materiales (pacientes) y Métodos: Debe redactarse en tiempo pasado. Determinar el tipo de estudio realizado, el tiempo de duración del estudio, el lugar donde se realizó, describir claramente la selección y características de la muestra, las técnicas, procedimientos, equipos, fármacos y otras herramientas utilizadas, de forma que permita a otros investigadores reproducir los experimentos o resultados. Los métodos estadísticos utilizados. Si hubo consentimiento informado de los sujetos para participar en el estudio. Se podrán usar referencias bibliográficas pertinentes. Cuando el manuscrito haga referencia a seres humanos el apartado se titulará Pacientes y Métodos.

Resultados: Debe redactarse en tiempo pasado. Anote los hallazgos más importantes de la investigación realizada. De preferencia utilice la forma expositiva; sólo cuando sea estrictamente necesario utilice cuadros, figuras o ilustraciones. No debe repetirse en el texto lo que se afirma en los cuadros o figuras. No exprese interpretaciones, valoraciones, juicios o afirmaciones. No utilice expresiones verbales como estimaciones cuantitativas (raro, la mayoría, ocasionalmente, a menudo) en sustitución de los valores numéricos.

Discusión: Debe redactarse en tiempo pasado. Interprete los resultados obtenidos estableciendo comparación o contraste con otros estudios. Debe destacarse el significado y la aplicación práctica de los resultados, las limitaciones y las recomendaciones para futuras investigaciones. Haga hincapié en aquellos aspectos nuevos e importantes del estudio y en las conclusiones que se deriven de ellos. Podrán incluirse recomendaciones cuando sea oportuno. Se considera de especial interés la discusión de estudios previos publicados en el país por lo que se sugiere revisar y citar la literatura nacional o regional relevante relacionada con el tema con el propósito de respaldar la idea central que se está discutiendo. Debe evitarse que la discusión se convierta solamente en una revisión del tema y que se repitan los conceptos que aparecieron en otras secciones.

Contribuciones: Se debe describir la contribución de cada uno de los autores de acuerdo a cada uno de los cuatro criterios de autoría. Esta sección aparece después de la Discusión y antes de Agradecimientos.

Agradecimientos: Se recomienda reconocer las contribuciones de individuos o instituciones, tales como ayuda técnica, apoyo financiero y contribuciones intelectuales que no ameritan autoría. Es conveniente dejar constancia escrita en la cual las personas o instituciones a quienes se da agradecimiento acepten ser mencionadas en este apartado.

Bibliografía: Debe usarse la bibliografía estrictamente necesaria y consultada por los autores. Ver Anexos I y II.

Conflictos de interés: Cuando los autores someten un artículo de cualquier tipo son responsables de declarar todas las relaciones personales o financieras que podrían sesgar o podrían ser vistas como sesgo en su trabajo. Si existen implicaciones comerciales o conflictos de interés, deben explicarse en un apartado antes de los agradecimientos.

Título abreviado: Corresponde a la frase breve (dos a cuatro palabras) que aparece en el margen superior derecho del artículo impreso.

Abreviaturas y símbolos: Se utilizarán lo menos posible y utilizando aquellos internacionalmente aceptados. Cuando aparecen

por primera vez en el texto, deben ser definidas escribiendo el término completo a que se refiere seguido de la sigla o abreviatura entre paréntesis. Debe evitar las abreviaturas en el título y en el resumen.

Unidades de medida: Se utilizarán las normas del Sistema Internacional de Unidades, debe cotejarlas en la siguiente página web http://www.bipm.org/en/si/si_brochure, que es esencialmente una versión amplia del sistema métrico.

Referencias: Se identificarán mediante números en superíndice y por orden de aparición en el texto. Se deben listar todos los autores cuando son seis o menos. Cuando hay siete o más, se listarán los primeros seguidos de "et al." Las referencias se colocarán después del texto del manuscrito siguiendo el formato adoptado por los Requisitos Uniformes de los Manuscritos Propuestos para Publicación en Revistas Biomédicas. Se abreviarán los títulos de las revistas de conformidad con el estilo utilizado en la lista de revistas indizadas en el Index Medicus que deben ser consultadas en (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed>). Se incluirán sólo aquellas referencias consultadas personalmente por los autores. El 75% de las referencias deben ser de los últimos 5 años y el resto de preferencia de la última década, excepto aquellas que por motivos históricos o que contengan casuística nacional o por no encontrar referencias actualizadas son una alternativa. Se recomienda citar trabajos relacionados publicados en español, incluyendo artículos relacionados publicados en la Rev Med Hondur. El Anexo I indica el límite de referencias según tipo de artículo, es perentorio dejar claro que es más importante la calidad de la cita bibliográfica (fuente) y su pertinencia para cada apartado del artículo, que la cantidad. Ver ejemplos de referencias bibliográficas en el Anexo II. Para ver otros ejemplos de citación, visitar: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/>.

Cuadros: Se presentarán en formato de texto, no como figura insertada en el documento y evitando líneas verticales. Los cuadros serán enumerados siguiendo el orden de su aparición en el manuscrito, serán presentados en páginas separadas al final del texto, incluirán una breve nota al pie del cuadro explicativa de cualquier abreviación, así como las llamadas, identificadas correlativamente con una letra en superíndice (p. ej. a, b). Los cuadros deben explicarse por sí mismos y complementar sin duplicar el texto. Tendrá un título breve y claro, indicará el lugar, fecha y fuente de la información. El encabezamiento de cada columna debe incluir la unidad de medida (porcentajes, tasas, etc.). Si el autor propone un cuadro obtenido o modificado de otra publicación debe obtener y mostrar el correspondiente permiso.

Figuras: Las figuras (gráficos, diagramas, fotografías, etc.), deberán ser enviadas en formato digital, en blanco y negro, individuales, enumeradas según aparición en el manuscrito, preferiblemente sin insertar en el documento. Se enviarán en formato TIFF o JPEG, con una resolución no inferior a 300 dpi. Las leyendas se escribirán en hoja aparte al final del manuscrito. Deberá incluirse flechas o rotulaciones que faciliten la comprensión del lector. Si el autor desea publicar fotografías a colores, tendrá que comunicarse directamente con el Consejo Editorial para discutir las implicaciones económicas que ello representa. Las figuras no incluirán datos que revelen la procedencia, números de expediente o la identidad del paciente. Los autores deben certificar que las fotografías son fieles al original y no han sido manipuladas electrónicamente.

ASPECTOS ÉTICOS

Ética de Publicación: Los manuscritos deberán ser originales y no haber sido sometidos a consideración de publicación en ningún otro medio de comunicación impreso o electrónico. Si alguna parte del material ha sido publicado en algún otro medio, el autor debe informarlo al Consejo Editorial. Los autores deberán revisar las convenciones sobre ética de las publicaciones especialmente relacionadas a publicación redundante, duplicada, criterios de autoría, y conflicto de intereses potenciales. Los autores deberán incluir las autorizaciones por escrito de autores o editores para la reproducción de material anteriormente publicado o para la utilización de ilustraciones que puedan identificar personas.

Ética de la Investigación: El Consejo Editorial se reserva el derecho de proceder de acuerdo al Reglamento de Ética del Colegio Médico de Honduras y las normas internacionales cuando existan dudas sobre conducta inadecuada o deshonestidad en el proceso de investigación y publicación. Los estudios en seres humanos deben seguir los principios de la Declaración de Helsinki <http://www.wma.net/es/30publications/10polices/b3/> y modificaciones posteriores y el manuscrito debe expresar en el apartado de métodos que el protocolo de investigación y el consentimiento informado utilizados para el estudio fueron aprobados por el correspondiente Comité de Ética o en su defecto, por una instancia jerárquica superior de la institución donde se realizó el estudio. También deberá dejarse constancia del cumplimiento de normas nacionales e internacionales sobre protección de los animales utilizados para fines científicos.

Autoría: Todas las personas que figuren como autores deben cumplir con los requisitos para recibir tal denominación, basados en su contribución esencial en lo que se refiere a: 1) Haber contribuido substancialmente a la concepción o el diseño del estudio; o a la adquisición, análisis o interpretación de los datos para el estudio; y 2) Haber redactado el trabajo o haber realizado la revisión crítica de su contenido intelectual importante; 3) Aprobación final de la versión a ser publicada; y 4) Estar de acuerdo en ser considerado responsable de todos los aspectos del trabajo, asegurando que las preguntas relacionadas a la exactitud o integridad de cualquier parte del trabajo sean adecuadamente investigadas y resueltas. Los cuatro requisitos anteriores deben cumplirse simultáneamente. La participación exclusivamente en la obtención de fondos, la recolección de datos o la supervisión general del grupo de investigación no justifica la autoría. Cada uno de los autores del manuscrito es responsable públicamente de su contenido y debe hacer constar el patrocinio financiero para realizar la investigación y la participación de organizaciones o instituciones con intereses en el tema del manuscrito.

Consentimiento de autor(es) y traspaso de derechos de autor: El manuscrito debe ser acompañado por la Carta de Solicitud y Consentimiento de Publicación de Artículo firmada por cada autor (Anexo III). Ningún manuscrito aceptado será publicado hasta que dicha carta sea recibida. De acuerdo con las leyes de derechos de autor vigentes, si un artículo es aceptado para publicación, los derechos de autor pertenecerán a la Rev Med Hondur. Los artículos no pueden ser reproducidos total o parcialmente sin el permiso escrito del Consejo Editorial. No se aceptarán trabajos publicados previamente en otra revista a menos que se tenga el permiso de reproducción respectivo.

Conflicto de intereses: Los autores al momento de enviar su manuscrito deberán declarar todas las relaciones personales, institucionales y financieras que pudieran sesgar su trabajo, expresando claramente si existen o no posibles conflictos de intereses, en una página de notificación después de la portada y dar los detalles específicos. Así mismo el Consejo Editorial dentro de sus posibilidades velará porque todos los que participen en la evaluación por pares y en el proceso de edición y publicación declaren todas las relaciones que podrían considerarse como potencial conflicto de interés, con el fin de resguardar la confianza pública y científica de la revista. Se entiende o existe conflicto de intereses cuando un autor, evaluador, editor o la institución a la que pertenece tienen relaciones, compromisos duales, competencia de interés o conflicto de lealtad, ya sea personal, institucional o financiera que pueden sesgar sus acciones.

ENVÍO DEL MANUSCRITO

El manuscrito en su versión definitiva (se aconseja que los autores guarden una copia) deberá presentarse en el siguiente orden: en la **primera hoja** se incluye Título del artículo con un máximo de 15 palabras, nombre(s) del autor(es), nombre completo del centro(s) de trabajo asociado al proyecto y dirección completa del autor responsable de la correspondencia incluyendo su correo electrónico. Se aconseja a los autores escribir su nombre uniformemente en todas las publicaciones médicas que realice, de lo contrario, cuando se realice búsquedas por nombre de autor, podría no encontrarse todas sus publicaciones. Además deberá incluirse el conteo de palabras, figuras, tablas y referencias. Cada página del manuscrito deberá estar plenamente identificada con título (puede ser abreviado) y numerada. En la **segunda hoja** se incluye el Resumen. Posteriormente se incluirán el cuerpo del artículo, la bibliografía, los cuadros y las figuras correspondientes. Se aconseja revisar la lista de cotejo antes de enviar el manuscrito (Anexo IV). Enviar el manuscrito por uno de los siguientes medios: a) Impreso entregado por correo postal o entregado en persona en la oficina de la Rev Med Hondur: un original, dos copias en papel y un archivo en formato electrónico (disco compacto rotulado con título del artículo). b) Por correo electrónico a la dirección: Revista Médica Hondureña <revmh@colegiomedico.hn> Se acusará recibo del manuscrito con carta al autor responsable. Cada manuscrito se registrará con un número de referencia y pasará al proceso de revisión.

PROCESO DEL MANUSCRITO

1. Primera revisión editorial. El Consejo Editorial decide si el escrito se somete a revisión externa, se acepta con o sin modificaciones o se rechaza.

2. Revisión externa o por pares (peer review). El manuscrito es enviado al menos a dos revisores, considerados como expertos en el tema correspondiente y contará con un plazo máximo de 1 mes para remitir las modificaciones propuestas al artículo.

3. Aceptación o rechazo del manuscrito. Según los informes de los revisores internos y externos, el Consejo Editorial decidirá si se publica el trabajo, pudiendo solicitar a los autores modificaciones mayores o menores. En este caso, el autor contará con un

plazo máximo de dos meses para remitir una nueva versión con los cambios propuestos. Pasado dicho término, si no se ha recibido una nueva versión, se considerará retirado el artículo por falta de respuesta del(os) autor(es). Si los autores requieren de más tiempo, deberán solicitarlo al Consejo Editorial. El Consejo también podría proponer la aceptación del artículo en una categoría distinta a la propuesta por los autores.

4. Segunda revisión editorial. Se considerará la aceptación o rechazo del manuscrito, considerando si el mismo tiene la calidad científica pertinente, si contiene temática que se ajusten al ámbito de la revista y si cumple las presentes normas de publicación. Los editores se reservan el derecho de indicar a los autores ediciones convenientes al texto y al espacio disponible en la Revista.

5. Revisión de estilo después de la aceptación. Una vez aceptado el manuscrito, el Consejo Editorial lo someterá a una corrección de idioma y estilo. Los autores podrán revisar estos cambios en las pruebas de imprenta y hacer las correcciones procedentes.

6. Pruebas de imprenta. El autor responsable debe revisar su artículo en un máximo de cuatro días calendario. No se retrasará la publicación electrónica o impresa de la revista por falta de respuesta de los autores. En esta etapa solamente se corregirán aspectos menores.

7. Informe de publicación. Previo a la publicación en papel, la Revista será publicada electrónicamente y será enviada para su inclusión en las bases de datos electrónicas en las cuales está indexada. La Secretaría de la Revista enviará al correo electrónico de los autores una copia de la revista en formato PDF que contiene su artículo.

ANEXOS

Anexo I. Extensión, número de figuras/tablas y referencias bibliográficas máximos, según tipo de artículo.

Tipo de artículo	Extensión máxima en palabras*	Figuras	Cuadros/Tablas	Ref. bibliográficas
Originales	4,000	6	3	20-30
Revisiones	5,000	6	3	20-40
Casos clínicos	3,000	3	2	10-20
Imagen	200	2	0	0-2
Artículo de opinión	3,000	3	2	0-10
Artículo de ética	3,000	3	2	0-10
Comunicación corta	1,000	1	1	5-10
Cartas al Director	500	0	0	1-5

*Sin incluir bibliografía, resumen, cuadros y pies de figuras.

Anexo II. Ejemplos de referencias bibliográficas:

Artículos de Revistas: Mencionar los seis primeros autores si los hubiere, seguidos de et al.

Tashkin D, Kesten S. Long-term treatment benefits with tiotropium in COPD patients with and without short-term broncho-dilator responses. *Chest* 2003;123:1441-9.

Libro: Fraser RS, Muller NL, Colman N, Paré PD. Diagnóstico de las Enfermedades del Tórax. 4a Ed. Buenos Aires: Médica Panamericana S.A.; 2002.

Capítulo de libro: Prats JM, Velasco F, García-Nieto ML. Cerebelo y cognición. En Mulas F, editor. Dificultades del aprendizaje. Barcelona: Viguera; 2006. p. 185-93.

Sitio web: Usar en casos estrictamente convenientes solamente.

Fisterra.com, Atención Primaria en la Red [Internet]. La Co-ruña: Fisterra.com; 1990- [actualizada el 3 de enero de 2006; consultada el 12 de enero de 2006], Disponible en: <http://www.fisterra.com>.

Publicación electrónica o recurso dentro de una página web: American Medical Association [Internet]. Chicago: The Association; c1995-2002 AMA Office of Group Practice Liaison; [Actualizada 5 de diciembre de 2005; consultada el 19 de diciembre de 2005], Disponible en: <http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/1736.html>.

Para ver ejemplos del formato de otras referencias bibliográficas, los autores deberán consultar en la siguiente página web http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html o www.icmje.org

Anexo III. Carta de Solicitud y Consentimiento de Publicación de Artículo

Revista Médica Hondureña
 Carta de Solicitud y Consentimiento de Publicación de Artículo

Lugar y fecha

Señores
 Consejo Editorial Revista Médica Hondureña
 Colegio Médico de Honduras
 Tegucigalpa, Honduras

Estamos solicitando sea publicado el artículo titulado: (nombre del artículo) en la Revista Médica Hondureña, preparado por los autores: (nombres en el orden que se publicará). Declaramos que:

Hemos seguido las normas de publicación de esa Revista.
 Hemos participado suficientemente en la investigación, análisis de datos, escritura del manuscrito y lectura de la versión final para aceptar la responsabilidad de su contenido.
 El artículo no ha sido publicado ni está siendo considerado para publicación en otro medio de comunicación.
 Hemos dejado constancia de conflictos de interés con cualquier organización o institución.
 Los derechos de autor son cedidos a la Revista Médica Hondureña.
 Toda la información enviada en la solicitud de publicación y en el manuscrito es verdadera.

Nombre de autores Número de colegiación Firma y sello

Anexo IV. Lista de cotejo para autores.

Aspectos generales

El correo electrónico de la Revista Médica Hondureña es <revmh@colegiomedico.hn>

Indicar el correo electrónico y teléfono móvil del autor responsable de la correspondencia.

Texto a espacio 1.5, en letra Arial 12.

En páginas separadas: referencias bibliográficas, figuras, cuadros y leyendas.

Carta de solicitud y declaración de autoría firmada por todos los autores participantes (Anexo III).

Autorización escrita de los editores de otras fuentes para reproducir material previamente publicado.

Manuscrito

Título, resumen y palabras clave en español e inglés

Introducción incluyendo el(los) objetivo(s) del trabajo

Secciones separadas para Material y Métodos, Resultados y Discusión.

Referencias citadas en el texto por números consecutivos en superíndice y siguiendo las normas de la revista.

Utilizar las normas del Sistema Internacional de Unidades para las mediciones.

Cuadros y figuras en formato de la revista al final del texto, con leyendas en páginas separadas y explicación de las abreviaturas usadas.

Declaración de Conflicto de Intereses.

Descripción de la contribución de los autores a la preparación del manuscrito.