



ISSN: 1697-090X

Inicio
Home

Comité Editorial
Editorial Board

Comité Científico
Scientific
Committee

Normas para los
autores
Instruction to
Authors

Derechos de autor
/ Copyright

Contacto/Contact:



Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2013;3:1-67

Septiembre - Diciembre 2013 / September - December 2013

EDITORIAL /EDITORIAL

3-6.- DECENNIAL ANNIVERSARY OF THE ELECTRONIC JOURNAL OF BIOMEDICINE. A VALUABLE PUBLICATION FOR BIOMEDICAL TEACHING, INVESTIGATION AND ASSISTANCE

7-10.- ANIVERSARIO DECENAL DE LA REVISTA ELECTRÓNICA DE BIOMEDICINA. SU VALOR PARA LA DOCENCIA, LA INVESTIGACIÓN Y LA ASISTENCIA

Alberto Enrique D'Ottavio. Profesor Honorario de la Facultad de Ciencias Médicas y Miembro del Consejo de Investigaciones de la Universidad Nacional de Rosario. Argentina

ORIGINALS / ORIGINALES

11-15.- PREVALENCIA DE DESNUTRICIÓN EN EL ADULTO MAYOR E IMPACTO DE LA POLIFARMACIA EN EL ESTADO NUTRICIONAL

Lofrano J, Jauregui JR, Spaccesi A, Rodota L, Musso CG.

Servicio de Alimentación; Unidad de Investigación en Biología del Envejecimiento. Hospital Italiano de Buenos Aires, sede San Justo. Servicio de Alimentación. Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires. Argentina

16-21.- VIGILANCIA ACTIVA DE REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS. JULIO 2009-JUNIO 2010.

Alfredo Hernández Núñez, María J. Tasé Martínez, Natacha Chea González, Giset Jiménez López

Pediatría, Terapia Intensiva y Emergencia y Farmacia Clínica del Hospital Materno Infantil Ángel Arturo Aballí. Farmacología y Farmacia Clínica, FCM Julio Trigo López. CECMED. La Habana. Cuba.

22-27.- ALERGIA A ALIMENTOS Y SU RELACIÓN CON OTRAS PATOLOGÍAS ALÉRGICAS EN UNA POBLACIÓN DE ESTUDIANTES DE UNA FACULTAD DE MEDICINA.

Norberto Bassan, Miguel Vinuesa, Cristina Mónaco, Florencia Moreno.

Cátedra de Histología, Citología y Embriología y Cátedra de Genética Humana. Facultad de Medicina Rosario. Universidad Abierta Interamericana. Rosario. Argentina

CASE REPORTS / CASOS CLÍNICOS

28-35.- THE PLACENTA INFECTED BY HIV AND HPV

Olivar C. Castejón Sandoval, Angela J. López González

Laboratorio de Microscopía Electrónica. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. Nucleo Aragua. Centro de Investigación y Analisis Docente Asistencial del Nucleo Aragua.(CIADANA). Aragua State. Maracay. Venezuela.

36-42.- INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA POR PICADURA DEL PEZ LEÓN (*PTEROIS VOLITANS*). REPORTE DE CASO.

Dr. Marcos D. Iraola Ferrer MD PhD., Marcos A. Iraola Luques, Yaimet Casas Carbonell.

Emergencias CASMU-IAMPP y Emergencia Uno, Médica Uruguaya. Montevideo. Uruguay. Facultad de Medicina. Instituto Superior de Ciencias Médicas "Serafín Ruiz de Zarate". Santa Clara. Villa Clara. Cuba.

INTERNET REVIEWS / REVISIONES EN INTERNET

43-51.-FISIOPATOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA RENAL AGUDO POR CISPLATINO

Edmundo Leopoldo Rodríguez Macías

Centro Manadialisis. Ciudad de Chone. Provincia de Manabi. Ecuador

47-52.-EL ENZIMA INDOLEAMINA 2,3 DIOXIGENASA (IDO) Y LA TOLERANCIA INMUNE

53-58.-INDOLEAMINE 2,3-DIOXYGENASE (IDO) ENZYME AND IMMUNE TOLERANCE

María Jesús Coma-del-Corral, Pilar Muñiz Rodríguez, Joaquín Terán Santos
Unidad de Investigación del Hospital Universitario de Burgos. Departamento de Biología y Bioquímica molecular de la Universidad de Burgos. Unidad de Sueño del Hospital Universitario de Burgos. Burgos. España

LETTERS TO THE EDITOR / CARTAS AL EDITOR

59-60.- FREE WATER CLEARANCE VALUE OBTAINED WITHOUT MEASURING URINE UREA IN THE FUNCTIONAL EVALUATION OF THE THICK ASCENDING LOOP OF HENLE

61-62.- VALOR DEL ACLARAMIENTO DE AGUA LIBRE OBTENIDO SIN MEDICIÓN DE UREA URINARIA EN LA EVALUACIÓN FUNCIONAL DEL ASA ASCENDENTE GRUESA DE HENLE

Musso C, Aparicio C, Bonfanti W, Vilas M, Imperiali N
Nephrology Division. Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina

63-66.-EMBARAZO ECTÓPICO INTERSTICIAL

Oscar Bernárdez Hernández MD, Caridad Irene Amador De Varona MD, Miguel Rodríguez Martínez MD, Sigfrido Valdés Dacal MD.
Hospital Docente Ana Betancourt De Mora. Camagüey. Cuba



ISSN: 1697-090X

Inicio
Home

Indice del
volumen
Volume index

Comité Editorial
Editorial Board

Comité Científico
Scientific
Committee

Normas para los
autores
Instruction to
Authors

Derechos de autor
Copyright

Contacto/Contact:



Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2013;3:3-6.

Editorial:

DECENNIAL ANNIVERSARY OF THE ELECTRONIC JOURNAL OF BIOMEDICINE

**A valuable publication for
biomedical teaching, investigation
and assistance**

Alberto Enrique D'Ottavio

**Profesor Honorario de la Facultad de Ciencias Médicas y
Miembro del Consejo de Investigaciones de la
Universidad Nacional de Rosario.
Rosario. Argentina**

[aedottavio @ hotmail.com](mailto:aedottavio@hotmail.com)

[Version en español](#)

The Electronic Journal of Biomedicine, born in 2003 as a UniNet Web Association initiative (Burgos, Spain) and supported by an editorial and a scientific committees, both international, celebrates ten years of active and productive life in this field.

The durability of this four-monthly and bilingual enterprise has been primordially based, among others, on:

- **its viability during well-being and adversity times**

- the variety, relevance, interest and scientific accuracy of its biological and educational papers
- the harmonized, persistent and responsible labor of their participant members
- its value for biomedical teaching, investigation and assistance, three concurrent facets of the medical act, in the so-called knowledge society

Emphasizing and extending the last but not least reason it is possible to perceive how this publication reinforces directly and/or indirectly different teaching, investigative and assistance aspects.

Following Florencio Escardó's statement¹, that those features have to be built on a good person, it has to be complementarily emphasized that its right and qualified practice is founded in competences linked to knowledge, attitudes, habits, values, as well as cognitive, motor and communicational skills². Some of them belong only to one of the abovementioned aspects while others overlap and interact, avoiding its visualization as self-contained compartments.

However, all of them are inexorably framed in ethical behavior, individual and group work, continuous upgrading and formative training of undergraduates and/or graduates.

From a more particular standpoint, Teaching initially leads to a key difference between *professional teachers* and *professional acting as teachers*. The real ones (professional teachers) require Philosophy, Psychology, Pedagogy (including learning theories) together with Informatics and Communication Technologies (ICT). Teaching (from Latin *docere*: to teach) demands a consistent knowledge, unusual attitudes and values suitable to be exemplary for students and determined skills capable of actively promoting creative, solving and decision-making processes. Furthermore, the good example becomes mandatory as well as the responsible fulfillment of the mission and, simultaneously, serving and honoring it despite looking utopian in postmodern times. In addition, existing different learning theories exposed to the possibility of Popper's rebuttal the risk of slipping into dogmatism has to be particularly considered³.

In reference to Investigation (from Latin *investigare*: following a clue), a former distinction have to be established between researchers and experimenters since, beyond how brilliant experimenters may be, their skills are circumscribed to right but de-contextualized designs.

In contrast, researchers demand a systemic, integral and progressive training with permanent evaluations and adjustments. This will empower them for proper curriculum vitae making (a frequent deficiency as obvious as it sounds), proficiency about the pre-existent knowledge on the subject to be investigated, accurate selection of methods, updated and adequate comparison between their results and those reported in the literature. In this

regard, complementary communicational skills are required for preparing programs and projects, periodic and final reports, papers for publishing, master and doctoral thesis, abstracts, posters and lectures for scientific meetings as well as teaching skills for free communications. If educational investigation is carried out the relevance of theoretical frames, the different types of qualitative research and its combination with quantitative ones have to be added.

Taking into account Mario Bunge's assertion⁴ *about making philosophy scientifically and science philosophically*, a philosophical, epistemological and science historic frame has to be provided to Research Methods for reaching the abovementioned integral formation. At last, science, patience, conscience, flexible behavior, intellectual honesty and teaching are common conducts in researchers and teachers.

Finally, Assistance (from Latin *assistere*: being joined to) involves the use of scientific-technologic knowledge generated by researchers requiring diagnostic ability under some degree of uncertainty and judicious assumption of a founded therapy, also supplied with artistic components. Likewise, attitudes and values focused on interpersonal relationships (as in Teaching) and patience, flexible behavior, conscience and intellectual honesty (as in Teaching and Research) are also necessary.

This activity goes beyond health recovery, as it was perceived and still is, by the collective imaginary. It also deals with health promotion, illness prevention and patient rehabilitation. Moreover, the previously exclusive biological standpoint for personal and community healthcare has been enriched with harmonizing psychological, sociological and anthropological contributions. In any case, this constitutes what is desirable for overcoming medical dehumanization, impersonal techno-medicine and bureaucratic patient assistance³.

Therefore, growth-enhancing tools are needed. In this regard, being the Electronic Journal of Biomedicine one of them it is possible to predict for this decennial initiative a promising future, supported in a solid past and in a present that, though a bit stormy, reveals helpful for converting eventual weaknesses in persistent strengths and potential threats in fruitful opportunities.

REFERENCES

1. Escardó F. El alma del médico. Buenos Aires (Argentina) Assandri Ediciones, 1954
2. Gayol MC, Montenegro SM, Tarrés MC, D'Ottavio AE (2008). Competencias investigativas. Su desarrollo en carreras del Área de la Salud. Revista Unipluriversidad; 2008, 8 (2) :1-8

3. D'Ottavio AE. Ser Médico. Reflexiones sobre la formación y la práctica médicas. Rosario (Argentina). Editorial Homo Sapiens, 2001

4. Bunge M. La ciencia: su método y su filosofía. Buenos Aires (Argentina) Ediciones Siglo XX, 1970

CORRESPONDENCE:

Alberto Enrique D'Ottavio

Matheu 371

2000 Rosario (Santa Fe)

Argentina

Mail: [aedottavio @ hotmail.com](mailto:aedottavio@hotmail.com)



ISSN: 1697-090X

Inicio
Home

Indice del
volumen
Volume index

Comité Editorial
Editorial Board

Comité Científico
Scientific
Committee

Normas para los
autores
Instruction to
Authors

Derechos de autor
Copyright

Contacto/Contact:



Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2013;3:7-10.

Editorial:

ANIVERSARIO DECENAL DE LA REVISTA ELECTRÓNICA DE BIOMEDICINA

Su valor para la docencia, la investigación y la asistencia

Alberto Enrique D'Ottavio

**Profesor Honorario de la Facultad de Ciencias Médicas y
Miembro del Consejo de Investigaciones de la
Universidad Nacional de Rosario.
Rosario. Argentina**

[aedottavio @ hotmail.com](mailto:aedottavio@hotmail.com)

English Version

La Revista Electrónica de Biomedicina, nacida hacia 2003 de la mano de la Asociación Red UniNet (Burgos, España) y el respaldo de dos comités internacionales: el editorial y el científico, celebra diez años de vida activa y fructífera en ese campo de la salud.

La perdurabilidad de esta empresa cuatrimestral y bilingüe ha residido, primordialmente y entre otros, en:

- **su sustentabilidad en contextos de bienestar y de adversidad**
- **la variedad, relevancia, interés y rigor científico de las aportaciones biológicas y educativas socializadas**

- **la labor organizada, perseverante y responsable de sus miembros participantes**
- **su valor para la docencia, la investigación y la asistencia biomédicas, tres aspectos concurrentes del acto médico, en la hoy llamada sociedad del conocimiento**

Poniendo el acento en el último motivo, pero no por ello el menos importante, resulta posible, mediante su consideración ampliada, vislumbrar cómo esta publicación refuerza directa y/o indirectamente diversas facetas docentes, investigativas y asistenciales.

Sin ignorar que todas ellas, de acuerdo con Florencio Escardó¹, deben edificarse sobre una persona de bien, su correcto e idóneo ejercicio se asienta en competencias ligadas al saber (conocimientos), al saber ser (actitudes, hábitos y valores) y al saber hacer (habilidades cognoscitivas, motrices y comunicacionales)². Algunas de las mismas son propias de cada uno de tales quehaceres mientras otras se solapan e interaccionan, lo que evita percibir las como compartimientos estancos.

Todas, sin excepción, se enmarcan en un proceder ético, un sapiente desenvolvimiento individual y grupal, la necesidad de permanente actualización y perfeccionamiento así como de entrenamiento formativo de alumnos y/o graduados.

Desde una mirada más particular, existe en la Docencia una diferencia clave entre *docentes profesionales* y *profesionales actuando como docentes*. Los primeros, docentes formados como tales, requieren un sustentador cultivado de la Filosofía, la Psicología, la Pedagogía (que incluye las teorías del aprendizaje), la Didáctica y las nuevas Tecnologías de Información y Comunicación (TIC). La docencia (del latín *docere*: enseñar) precisa, sólido saber, actitudes y valores modélicos y ejemplares para el alumnado y habilidades de tal cariz que promuevan activamente en éste procesos creativos, resolutivos y decisorios de significación. En similar sentido, predicar con el ejemplo deviene mandato esencial al igual que el cumplimiento responsable con las cargas del cargo y servirlo y honrarlo sin servirse de él ni honrarse con el mismo, por utópico que ello luzca en tiempos posmodernos. Además, habida cuenta de que las ya mencionadas teorías del aprendizaje, condicionantes del proceso de enseñanza, resultan pasibles de falsación popperiana, tórnase inconducente la focalización en exclusividad en una de ellas pues este comportamiento antepone lo estático y definitivo (dogmatismo) a lo dinámico y provisorio (científico)³.

En lo atinente a la Investigación (del latín *investigare*: seguir la pista de algo), una distinción previa a establecer es entre investigadores y experimentadores, puesto que, por brillantes que sean éstos, circunscriben su aptitud a diseños acertados aunque descontextualizados. En cambio, aquéllos exigen formación sistemática, integral, progresiva, con evaluaciones y ajustes constantes que los habiliten para la confección adecuada de su currículo vital (deficiencia frecuente por obvia que luzca), el dominio del conocimiento pre-existente

sobre el tema a indagar, la adecuada selección de métodos, el actualizado y apropiado cotejo de sus resultados con los ya existentes así como la forzosa coherencia entre los distintas secciones de su trabajo. A este respecto, otra competencia imprescindible se relaciona con lo comunicacional; a saber: redacción de programas y proyectos, de informes periódicos y finales, de trabajos para publicar, de tesis de maestrías y doctorales, de resúmenes, pósteres y ponencias para reuniones científicas así como aptitud docente para las comunicaciones libres. Si, además, se incursiona en investigación educacional habrá que agregar, entre otros, la relevancia de los marcos teóricos así como las variedades de la investigación cualitativa y su triangulación con las de índole cuantitativa. Por su parte, la formación integral, previamente aludida, reside en proveer a la metodología investigativa (que incluye la estadística) un marco filosófico, epistemológico e histórico de la ciencia ya que, citando a Mario Bunge, corresponde *filosofar científicamente y hacer ciencia filosóficamente*⁴. Por último, ciencia, paciencia, conciencia, accionar flexible, honestidad intelectual y docencia interactúan en el investigador científico en favor de la consecución de sus metas y de la socialización de sus hallazgos.

Finalmente, la Asistencia (del latín *assistere*: estar junto a) conlleva la aplicación de los conocimientos científico-tecnológicos generados los investigadores y demanda habilidad diagnóstica bajo cierto grado de incertidumbre complementada por la adopción sensata, no exenta de componentes artísticos, de una fundamentada terapéutica así como actitudes y valores centrados en las relaciones interpersonales (al igual que ocurre en la Docencia) y paciencia, flexibilidad procedimental, conciencia y honestidad intelectual (como acaece en Docencia e Investigación). Este conjunto de servicios excede hoy a la mera curación, como era concebida y suele aún serlo por el imaginario colectivo, para incursionar, también, en la promoción de la salud, la prevención de la enfermedad y la rehabilitación del paciente. Asimismo, el enfoque exclusivamente biológico de la salud individual y colectiva ha sido enriquecido con miradas complementarias de raigambre psicológica, sociológica y antropológica. De cualquier modo, esto constituye lo deseable en bien de la reversión de la des-humanización médica, de la tecno-medicina impersonal y de la atención burocrática de los pacientes³.

Todo lo antedicho obliga a contar con herramientas favorecedoras. La Revista Electrónica de Biomedicina es, a la luz de lo antedicho, una de ellas por lo que dable es pronosticar para esta iniciativa decenal un porvenir promisorio, sustentado en un pasado consistente y en un presente que, aunque contextualmente proceloso, se revele capaz de transformar eventuales debilidades en persistentes fortalezas y potenciales amenazas en fructuosas oportunidades.-

REFERENCIAS

1. Escardó F. El alma del médico. Buenos Aires (Argentina) Assandri Ediciones, 1954

2. Gayol MC, Montenegro SM, Tarrés MC, D'Ottavio AE (2008). Competencias investigativas. Su desarrollo en carreras del Área de la Salud. Revista Unipluriversidad; 2008, 8 (2) :1-8

3. D'Ottavio AE. Ser Médico. Reflexiones sobre la formación y la práctica médicas. Rosario (Argentina). Editorial Homo Sapiens, 2001

4. Bunge M. La ciencia: su método y su filosofía. Buenos Aires (Argentina) Ediciones Siglo XX, 1970

CORRESPONDENCIA:

Alberto Enrique D'Ottavio

Matheu 371

2000 Rosario (Santa Fe)

Argentina

Mail: [aedottavio @ hotmail.com](mailto:aedottavio@hotmail.com)



ISSN: 1697-090X

Inicio Home

Indice del
volumen Volume
index

Comité Editorial
Editorial Board

Comité Científico
Scientific
Committee

Normas para los
autores
Instruction to
Authors

Derechos de autor
Copyright

Contacto/Contact:



PREVALENCIA DE DESNUTRICIÓN EN EL ADULTO MAYOR E IMPACTO DE LA POLIFARMACIA EN EL ESTADO NUTRICIONAL

Lofrano J¹, Jauregui JR², Spaccesi A¹, Rodota L³, Musso CG²

¹Servicio de Alimentación. ²Unidad de Investigación en
Biología del Envejecimiento.

Hospital Italiano de Buenos Aires, sede San Justo.

³Jefa del Servicio de Alimentación. Hospital Italiano de Buenos Aires.
Buenos Aires. Argentina

[carlosmusso @ gmail.com](mailto:carlosmusso@gmail.com)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2013;3:11-15.

Comentario de la revisora Dra. Cecilia Cabello. Medica clínica y geriatra. Exprofesional del Hospital Naval de Buenos Aires - Argentina

Comentario de la revisora Dra. Romina K. Rubin. Medica Clínica. Medica Geriatra, magíster en Gestión de Servicios de Gerontología. Directora Médica Hogar LedorvaDor. Buenos Aires. Argentina

RESUMEN:

La prevalencia de los trastornos nutricionales y de la polifarmacia en el adulto muy mayor es alta. Evaluamos la ocurrencia de ambas en pacientes mayores de 80 años que se internaron en una unidad de agudos.

El 72.5% de los pacientes que ingerían más de 5 fármacos estaban desnutridos al ingreso. Si bien falta investigar más esta asociación, es probable que la polifarmacia altere la nutrición en adultos muy mayores.

PALABRAS CLAVES: Desnutrición. Polifarmacia. Muy anciano

SUMMARY:

The prevalence of nutritional disorders and polypharmacy in the elderly is very high. We evaluated the occurrence of both in patients older than 80 years who were admitted in an acute patients' hospital.

72.5% of patients who took more than 5 drugs were malnourished on admission. Even though more research is needed in this field, it seems that polypharmacy is associated to malnourishment in very old people.

KEYWORDS: Malnourishment. Oldest old. Polypharmacy.

INTRODUCCIÓN

La prevalencia de desnutrición (DN) en las personas ancianas es elevada, llegándose a reportar un 6% en la comunidad, un 39% en el hospital, un 51% en unidades de rehabilitación y un 14% en residencias de larga estadía¹.

La polifarmacia, a través de la inducción de anorexia y otros problemas de la alimentación, pareciera contribuir a la aparición de desnutrición en la población senil². Asimismo, los cambios fisiológicos, enfermedades y factores socio-económicos propios del anciano, sumados a factores genéticos predisponentes, influyen también en el estado nutricional de este grupo etario³.

Alimentación y Vejez Está ampliamente documentado que la pérdida de peso es más perjudicial que la ganancia para la salud, y que existen diversos factores que influyen en la calidad y la cantidad de la alimentación, a saber¹⁻³:

- Factores fisiológicos: disminución de la motilidad gastro-esofágica, peristaltismo intestinal, apetito, sed, olfato, gusto, hormonas centrales (neuropéptido Y, endocannabinoides) y digestivas (grelina), dificultad para masticar, deglutir,
- Factores patológicos: hipovitaminosis D, polimorbilidad, múltiples internaciones, falta de autonomía (postración), depresión y demencia.
- Factores socio-económicos: Bajo nivel de ingresos, pobreza, aislamiento social, dieta culturalmente inadecuada, dificultades demográficas, pérdida de la pareja, y vida en un entorno desconocido.
- Conductas perjudiciales: dietas restrictivas, preferencias alimentarias limitadas, alcoholismo, deseo de tener una "figura ideal" y desconocimiento de la composición de una dieta saludable.

En las residencias las dificultades son: el horario de la comida distinto del habitual, desatención a las preferencias alimentarias, conducta de las demás personas en la mesa y en el comedor, falta de personal que atienda durante las comidas. El ambiente es fundamental para que las personas mayores se sientan cómodas y atraídas por la comida. Ésta es un acontecimiento social, debe ofrecerse más con un estilo familiar, en general se come más en compañía y las mesas se deben arreglar de manera atractiva.

En los hospitales se describen inconvenientes como el horario, la prescripción de dietas terapéuticas restrictivas, suspensión de comidas por la realización de estudios complementarios, dificultad para comer debida a la enfermedad, falta de las prótesis dentales o falta de ayuda para comer³⁻⁴.

Un instrumento de gran utilidad en la evaluación nutricional en el paciente geriátrico es el Mini Nutritional Assessment (MNA). El valor predictivo positivo del MNA es de 80,3%, la sensibilidad del 98% y la especificidad del 25%⁴⁻⁶. Esta escala ha sido específicamente desarrollada para evaluar el riesgo de malnutrición en el anciano frágil, favoreciendo el desarrollo de intervenciones rápidas que beneficien el estado nutricional y que reduzcan las consecuencias de un mal aporte calórico-proteico⁵.

La versión original consta de 18 preguntas, divididas en cuatro áreas nutricionales, incluyendo medidas antropométricas (Índice de masa corporal (IMC), circunferencia braquial, circunferencia del muslo y pérdida de peso), una valoración global (seis cuestiones relacionadas con el estilo de vida, la medicación y el estado físico y mental), una valoración dietética (seis cuestiones relacionadas con el aporte dietético diario, problemas de ingesta y una valoración subjetiva), una cuestión sobre auto-percepción de la suficiencia de la ingesta y una sobre autovaloración de su estado de salud. La puntuación máxima es de 30 puntos. Una puntuación inferior a 17 puntos se relaciona con malnutrición, un puntaje entre 17 y 23,5 puntos indica un riesgo potencial de malnutrición y una puntuación de 24 puntos o superior se relaciona con un estado nutricional satisfactorio.

OBJETIVO:

El objetivo fue estimar la prevalencia de DN en pacientes ancianos internados en un hospital de comunidad y la posible relación entre el estado nutricional y la polifarmacia.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se trata de un estudio de tipo descriptivo y corte transversal, en el cual se evaluaron 100 pacientes mayores de 80 años, hospitalizados en un período de 3 meses. A todos ellos se les aplicó el Mini Nutricional Assessment (MNA) dentro de las primeras 72 horas de su admisión, y se les registró su edad, género, motivo de internación, IMC, colesterol total (Col) y albúmina sérica (Alb). Fue considerada polifarmacia cuando el paciente recibía más de 5 medicamentos.

Los resultados del estudio se expresaron como medidas de tendencia central y dispersión.

RESULTADOS:

Se evaluaron 103 pacientes mayores de 80 años internados en una sala de agudos de un hospital metropolitano de la ciudad de San Justo, partido de La Matanza, provincia de Buenos Aires, Argentina. De estos, 3 no aceptaron participar de la muestra y 100 pacientes, (56 mujeres (56%) y 44 (44%) hombres), fueron incorporados a la evaluación. La edad media fue de $83,5 \pm 2,59$ años para ambos géneros.

Según MNA, el 30% (30) se encontraban bien nutridos, 60% (60) en riesgo de desnutrición y un 10% (10) desnutridos. (MNA<17 malnutrición, entre 17 y 23.5 en riesgo y >24 normal)²

Respecto al IMC, el 63% tenían un peso insuficiente, 21% normal y solo 16% tenían sobrepeso (ver Tabla 1).

Tabla 1: Datos población estudiada

n =	100
Mujeres	56
Varones	44
edad promedio	83,5 años
Bien Nutridos	30%
En Riesgo	60%
Mal Nutridos	10%
IMC Bajo	63
Normal	21
Alto	16
Prom Drogas/pers	7

n: número de pacientes,
IMC: índice de masa corporal,
Prom: promedio, pers: persona

El 92% presentaba valores de albúmina inferior al valor normal, 6% tenían valores normales y 2% no registraban el dato.

Se detectó que el 93% (93) consumían 5 o más fármacos a la vez, de los cuales el 72,5 % se encontraban en riesgo de desnutrición, el 12,5% desnutridos y el 15% bien nutridos. Solo 3 personas consumían menos de 5 fármacos (3%), de los cuales 2 estaban bien nutridos y uno en riesgo (ver Tabla 2). El promedio del consumo de fármacos de la población estudiada fue de 7.

Tabla 2: Relación drogas/estado nutricional

Drogas/pers	MNA <17	MNA 17- 23,5	MNA >24
<5 (3%)	0	1	2
>5 (97%)	10	73	15

MNA: Mini Nutricional Assessment, pers: persona

DISCUSIÓN:

Son muchas las causas de malnutrición en el anciano muy mayor como para inferir que una sola sea la causante del estado nutricional. La posible asociación entre tomar muchos fármacos, 72.5% en nuestro análisis, y la generación de anorexia o trastornos gastrointestinales que puedan alterar el apetito o la absorción de los drogas es una alta probabilidad.

Es cierto que se necesitaría un estudio más exhaustivo, con mayor número de voluntarios, analizando confundidores u otras causas de malnutrición, a fin de poder decir que solo la polifarmacia fue la causa del estado nutricional de los ancianos, pero también es indudable que esta puede influir y debe tratar de evitarse⁷.

CONCLUSIÓN:

Existe una alta prevalencia de polifarmacia (72.5%) en la población anciana mayor de 80 años y la malnutrición se encuentra presente en un alto porcentaje en estos pacientes. Es por ello que la asociación polifarmacia y deterioro del estado nutricional amerita ser estudiada en mayor profundidad.

CONFLICTOS DE INTERÉS:

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Kaiser MJ, Bauer JM, Rämisch C, Uter W, Guigoz Y, Cederholm T, Thomas DR, Anthony PS, Charlton KE, Maggio M, Tsai AC, Vellas B, Sieber C. Frequency of malnutrition in older adults: a multinational perspective using the mini nutritional assessment. *J Am Geriatr Soc.* 2010;58(9):1734-8
- 2.- Rauscher C. Malnutrition among the elderly. *Can Fam Physician.* 1993; 39: 1395-403.
- 3.- Hernández A, Royo R, Martínez ML, Grana J, López A, Morales M. Malnutrition prevalence in institutionalized elderly people in Valencian Community, Spain. *Med Clin(Barc).* 2001; 17: 289-94.
- 4.- Guigoz Y, Vellas B, Garry PJ. Mini Nutritional Assessment: a practical assessment tool for grading the nutritional state of elderly patients. *Facts Res Gerontol.* 1994; 2: 15-59.
- 5.- Ricart Casas J, Pinyol Martínez M, de Pedro Elvira B, Devant Altimir M, Benavides Ruiz, A. Desnutrición en pacientes en atención domiciliaria. *Aten Primaria.* 2004; 34 (5): 238-43.
- 6.- Beck AM, Ovinsen L, Osler M. The "Mini Nutritional Assessment" and the "Determine Your Nutritional Health" Checklist (NSI Checklist) as predictors of morbidity and mortality in an elderly Danish population. *Br J Nutrition.* 1999; 81: 31-6.
- 7.- Tarazona Santabalbina FJ, Belenguier Varea A, Doménech Pascual JR, Gac Espínola H, Cuesta Peredo D, Medina Domínguez L, Salvador Pérez MI, Avellana Zaragoza JA. Validez de la escala MNA como factor de riesgo nutricional en pacientes geriátricos institucionalizados con deterioro cognitivo moderado y severo. *Nutr Hosp.* 2009;24:724-731.

CORRESPONDENCIA:

Carlos G. Musso
Servicio de Nefrología.
Hospital Italiano de Buenos Aires
Argentina
Mail: [carlosmusso @ gmail.com](mailto:carlosmusso@gmail.com)

Comentario de la revisora Dra. Cecilia Cabello. Medica clínica y geriatra. Exprofesional del Hospital Naval de Buenos Aires - Argentina

La alta tasa de prevalencia de adultos mayores, desnutridos o en riesgo de desnutrición, demostrado en el estudio realizado en el Hospital Italiano de Buenos Aires, denota la necesidad de propiciar la investigación sobre esta temática.

Una de las dificultades que surge, es la existencia de múltiples y diferentes variables, que han sido enumeradas en el estudio, relacionadas con la desnutrición de los adultos mayores, y el impacto que éstas tiene sobre la alimentación. Es decir, si bien el estudio muestra la clara relación de polifarmacia con desnutrición, no puede omitirse el resto de las variables, como ser las alteraciones bucodentales, enfermedades crónicas, problemas de movilidad, falta de personal para la asistencia durante las comidas, entre otros.

Comentario de la revisora Dra. Romina K. Rubin Medica Clínica. Medica Geriatra, magíster en Gestión de Servicios de Gerontología. Directora Médica Hogar LedorvaDor. Buenos Aires. Argentina

La malnutrición está asociada a múltiples variables, la polifarmacia es una de ellas, esta observación, también se da en mi practica medica, sin embargo es difícil establecer la relación causa-efecto. Otro punto importante a tener en cuenta es que el estudio se realiza en una unidad de agudos, unidad de atención que, conjuntamente con las residencias geriátricas, tienen mayor prevalencia de riesgo nutricional en pacientes ingresados, y esto está vinculado a que el riesgo aumenta en ancianos enfermos,

hospitalizados e institucionalizados.

En algunos casos también la relación entre malnutrición y días de estada se afectan de manera bidireccional. En este trabajo no es posible establecer si este hecho se da entre polifarmacia y malnutrición.

Recibido: 20 de agosto de 2013.

Publicado: 31 de diciembre de 2013.



ISSN: 1697-090X

Inicio Home

Indice del
volumen Volume
index

Comité Editorial
Editorial Board

Comité Científico
Scientific
Committee

Normas para los
autores
Instruction to
Authors

Derechos de autor
Copyright

Contacto/Contact:



VIGILANCIA ACTIVA DE REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS. JULIO 2009-JUNIO 2010.

Alfredo Hernández Núñez¹, María J. Tasé Martínez²,
Natacha Chea González², Giset Jiménez López³.

¹Pediatría, Terapia Intensiva y Emergencia y Farmacia Clínica del
Hospital Materno Infantil Ángel Arturo Aballí.

²Farmacología y Farmacia Clínica, FCM Julio Trigo López. ³CECMED.
La Habana. Cuba.

[maria.tase @ infomed.sld.cu](mailto:maria.tase@infomed.sld.cu)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2013;3:16-21.

Comentario del revisor Dr. Alberto Enrique D'Ottavio Profesor Honorario e Investigador. Facultad de Ciencias Médicas y Consejo de Investigaciones. Universidad Nacional de Rosario. Rosario. Argentina

Comentario de la revisora Dra. Larisa Ivón Carrera. Decana, Profesora e Investigadora. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional del Litoral. Santa Fe. Argentina

RESUMEN:

Estudio observacional, descriptivo y prospectivo de farmacovigilancia basado en la pesquisa activa de sospechas de reacciones adversas medicamentosas en pacientes ingresados en una unidad de cuidados intensivos pediátricos entre julio 2009 y junio 2010, a fin de caracterizarlas según edad, sexo, grupo farmacológico, fármaco sospechoso, sistemas orgánicos afectados, causalidad, mecanismo de producción y frecuencia de aparición. Complementariamente, fueron calculados la incidencia de dichas reacciones y el índice ocupacional por pacientes que las manifestaban.

Las reacciones adversas se presentaron en el 11.2% de los niños, siendo más frecuentes entre el primer y el cuarto año de edad (31.0%) y en el sexo masculino (64.2%). El grupo farmacológico predominante fue el vinculado con anti-infecciosos de uso sistémico (69%) y estuvo asociado mayormente al uso de oseltamivir. Se detectó hipotasemia por furosemida y rash dérmico por vancomicina (31% cada uno). Hubo 64.3% de posibles según causalidad, predominaron las reacciones frecuentes (52.4%) y el 52.4% se clasificaron como B por mecanismo de producción, y la mayoría fueron leves (71.4%), el índice ocupacional fue de 3.1 y la incidencia de RAM de 0.044.

A pesar de pertenecer el niño grave al denominado grupo poblacional de alto riesgo, las reacciones adversas a medicamentos, en general, no alcanzaron cifras alarmantes y se correspondieron, en su mayoría, con lo descrito para los fármacos indicados. Empero, este tipo de estudio permite identificar y prevenir tales reacciones a fin de adoptar las correspondientes medidas preventivas.

PALABRAS CLAVES: Vigilancia activa. Reacciones adversas. Medicamentos. Farmacovigilancia.

SUMMARY:

Observational, descriptive and prospective pharmacovigilance study, based on the active investigation of suspected adverse drug reactions in patients admitted to a pediatric intensive care unit between July 2009 and June 2010 for characterizing them according to age, sex, drug group, suspected drug affecting organ systems, causality, mechanism of production and frequency of occurrence. Complementarily, the incidence of such reactions and the occupancy rate per affected patient were calculated.

Adverse reactions occurred in 11.2% of children, being more frequent between the first and fourth years of age (31.0%) and in males (64.2%). The predominant pharmacological group was related with the anti-infective drugs for systemic use (69%) and appeared mostly associated with the administration of oseltamivir. Hypokalemia and skin rash were detected for furosemida and vancomycin (31% each). There were 64.3% of potential reactions as causality, a predominance of common reactions (52.4%) and 52.4% were classified as B in accordance with the mechanism. Most of adverse reactions were mild (71.4%), the occupancy rate was 3.1 and incidence of those reactions reached 0.044.

Despite serious child belongs to a high-risk population group, adverse events did not reveal as alarming and mostly matched with those already described for the reported medications. Exceeding these considerations, this type of study allows identifying and preventing such reactions for choosing the corresponding preventive actions.

KEYWORDS: Active surveillance. Adverse reactions. Medicine. Pharmacovigilance.

INTRODUCCIÓN

Las necesidades de salud de los niños, uno de los grupos más vulnerables de la sociedad, requieren una atención especial. Ello implica que, cuando enfermos, deban ser tratados con fármacos apropiadamente evaluados respecto de su empleo¹⁻³.

Diversos factores concurren a explicar su mayor susceptibilidad a padecer reacciones adversas medicamentosas (RAM) en los niños en general y en los graves en particular⁴.

Para su diagnóstico, el seguimiento estricto del tratamiento por personal entrenado o vigilancia activa ofrece ventajas frente a la notificación espontánea y constituye una estrategia fundamental para promover el uso racional de los medicamentos⁵.

A pesar de que en las unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP), existen condiciones reales para la detección, recolección y procesamiento de RAM, al hallarse estos pacientes bajo observación constante por personal estable y entrenado y al realizarse frecuentes exámenes de laboratorio, son escasos los estudios publicados en Cuba que centren o expongan las características de las RAM en pacientes pediátricos ingresados en las UCIP. Este trabajo pretende aportar mayor información en tal sentido caracterizándolas según edad, sexo, fármaco sospechoso, grupo farmacológico, sistema de órganos afectados, mecanismo de producción, causalidad y frecuencia de aparición en pacientes ingresados en la UCIP del Hospital A. A. Aballí desde julio 2009 a junio 2010.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Estudio observacional, descriptivo y prospectivo de farmacovigilancia basado en la pesquisa activa de sospechas de reacciones adversas medicamentosas en pacientes ingresados en la UCIP del Hospital Materno-Infantil Ángel Arturo Aballí entre julio 2009 y junio 2010.

Los datos se obtuvieron, siguiendo estrictas normas éticas, de los pacientes: (a) ingresados por sospecha de RAM, y (b) ingresados ya en la UCIP y con sospecha de ésta por anamnesis, examen físico y/o alteración de los exámenes de laboratorio.

A partir de ellos fue confeccionada una base que incluyó edad, sexo, RAM principal, otras RAM, medicamento sospechoso, otros medicamentos, lote, dosis diaria, vía de administración, suspensión o no la medicación, mejoría o no al suspenderla, re-exposición o no al fármaco, reaparición o no de la reacción tras la re-exposición, desenlace de la reacción, fecha de aparición de la RAM, fecha de ingreso en UCIP y fecha de egreso de la misma.

Para determinar la incidencia de RAM se contabilizaron:

- los días transcurridos desde el ingreso hasta la aparición de tal reacción en quienes la presentaron
- los días que permanecieron ingresados en la UCIP en el resto de los pacientes.

La sumatoria de estos períodos observacionales conformaron el denominador días-paciente.

La incidencia de RAM se calculó partiendo de la fórmula

$$\frac{\text{N}^{\circ} \text{ de Sospechas de RAM} \times 1000}{\text{Días-paciente}}$$

Para calcular el Índice ocupacional por pacientes con RAM se utilizó la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{Camas ocupadas por pacientes con RAM}}{\text{Total de camas ocupadas}}$$

La relación de causalidad se estableció utilizando el algoritmo de Karch y Lasagna y se recurrió complementariamente a la clasificación de Rawlins y Thompson para las RAM. Finalmente, para el análisis de los resultados se emplearon técnicas de estadística descriptiva y se utilizaron medidas de resúmenes como porcentajes y promedios.

RESULTADOS:

En el lapso analizado ingresaron en la UCIP 374 niños, presentándose 42 reacciones adversas medicamentosas (11,2%).

Las mismas predominaron entre el primer y el cuarto año de edad (31%). El grupo etario entre los 5 y los 10 años la reveló en un 28.6%.

En lo atinente a sexo, fue superior en el masculino (64.2%) que en el femenino (35.8%).

Entre los fármacos sospechosos, sobresalió el oseltamivir con un 12%, siendo el vómito y el rash cutáneo las reacciones más frecuentes (3 % y 2%, respectivamente). Hubo, asimismo, 4 reportes por ceftriaxona y 2, de Shock anafiláctico.

De acuerdo con el sistema de clasificación anatómica, terapéutica y química (ATC), el grupo más notificado fue el J (anti-infecciosos de uso sistémico, sueros y vacunas), con 29 notificaciones (69%) (oseltamivir 5, ceftriaxona 4, fosfomicina 4), el segundo grupo, aunque alejado del anterior, fue el N que incluye fármacos con acción a nivel del sistema nervioso central (difenilhidantoína, dipirona, paracetamol) con 5 reportes (12%).

De acuerdo con el sistema orgánico afectado, se detectó hipopotasemia por furosemida y rash dérmico por vancomicina (31% cada uno), seguido del sistema digestivo (19%) con vómitos provocados por oseltamivir.

La relación de causalidad evidenció predominio de las reacciones posibles (64.3%) por sobre las probables (28.6%), las condicionales (4.7%) y las no relacionadas (2.4%). No fueron obtenidas reacciones definitivas.

En lo relacionado con la frecuencia de aparición, las reacciones más reportadas fueron las frecuentes (52.4%) y oseltamivir el fármaco que prevaleció con la producción de vómitos y rash, seguidas de las ocasionales (38.1%); de éstas, 4 fueron hipopotasemia por furosemida.

En la clasificación de Rawlins y Thompson para las RAM hubo un predominio de las tipo B (52.4%) y según severidad predominaron las leves con 30 reacciones (71.4%). La incidencia de RAM fue de 0.044 RAM / días-paciente y el índice ocupacional representó el 3.1 del total de camas ocupadas.

DISCUSIÓN:

El predominio de las RAM en los niños de 1 a 4 años de edad y en el sexo masculino coincide con estudios nacionales e internacionales que arrojaron resultados similares⁶⁻⁸.

Según se ha descrito, los niños entre el segundo y cuarto año de vida son más susceptibles a padecer enfermedades infecciosas por estar más expuestos a ellas en guardería y casa de cuidados, unido a la inmunosupresión fisiológica, lo anterior se evidencia aún más en los varones que en las mujeres, lo que incrementa el número de medicamentos empleados y, a su vez, el riesgo de aparición de RAM¹⁻².

El mayor número de casos de sospecha de RAM para el oseltamivir posiblemente se deba a que en el periodo donde se realizó el estudio coincidió con una epidemia de Influenza A H1N1, lo que aumentó su prescripción en los casos sospechosos, medicamento relativamente nuevo con escasa experiencia de su uso en Cuba, no obstante la literatura reporta que puede causar reacciones adversas en el tracto digestivo con frecuencia, además de reacciones de hipersensibilidad. Estudios realizados en Japón, Reino Unido, muestran resultados similares⁹⁻¹¹.

Las reacciones de hipersensibilidad constituyen los efectos adversos más frecuentes que surgen con el uso de betalactámicos y dentro de ellas las más graves son el angioedema y la anafilaxia, esta última es considerada el peligro inmediato de mayor importancia en relación con su empleo y aparecen a cualquier edad, el predominio de estas reacciones con este grupo de medicamentos coincide con lo encontrado en la literatura⁹⁻¹².

En niños ingresados en terapia intensiva la mayor probabilidad de que se hayan usado previamente antimicrobianos, la gravedad de la infección y muchas veces la falta de certeza sobre la causa específica obligan a utilizar una cobertura de amplio espectro y en ocasiones se requieren varios fármacos para cerciorarse de que se cubran los posibles microorganismos causales, de ahí el amplio uso de las cefalosporinas de 3ª generación y de otros anti-infecciosos considerados de reserva como la vancomicina, la fosfomicina, las quinolonas como ciprofloxacina, lo que expone al paciente no solo a sus efectos terapéuticos sino

también a los efectos indeseables, además de que casi siempre la vía de administración utilizada es la endovenosa lo que aumenta el riesgo en comparación a la vía oral. En los informes anuales de la UCNFv a lo largo de 9 años los antimicrobianos han ocupado el primer lugar dentro de los grupos farmacológicos con mayor número de reporte de sospecha de RAM, en varios estudios revisados el grupo J predomina sobre el resto y según sistema de órganos afectados las reacciones generales y en piel ocupan el primer lugar^{3, 6, 13-17}. Con relación al predominio de la vancomicina, éste es un antimicrobiano del grupo de los glucopéptidos, de uso frecuente en UCIP y dentro de las reacciones adversas descritas para el mismo se encuentran las dermatológicas⁹.

En el presente estudio era de esperar que la frecuencia de las reacciones adversas posibles predominaran sobre las probables, ya que se trata de sospechas de RAM encontradas en una unidad de cuidados intensivos, donde la gravedad de los pacientes atendidos conlleva por lo general a la administración de varios fármacos, son pacientes con antecedentes patológicos, lo cual puede muchas veces explicar la reacción presentada y por ende modificar la causalidad. Dentro de las reacciones clasificadas como condicionales, se encuentran la reportada a la vacuna pentavalente y a la vacuna A H1N1, si bien esta clasificación aleja al fármaco de la relación causal con la RAM, tiene importancia porque las vacunas se administran en pacientes sanos y generalmente en niños, por lo que su vigilancia es prioridad en los sistemas de salud. Solo una reacción fue clasificada como no relacionada (hipotermia por ciprofloxacina), la cual después del análisis se descartó la relación con el fármaco.

El predominio de las reacciones frecuentes encontradas en el estudio coincide con otras investigaciones, aunque es necesario destacar que hubo un número importante de reacciones de baja frecuencia de aparición y que 7.1% no están descritas en el Formulario Nacional de Medicamentos, entre ellas, la hipertensión endocraneana por azitromicina, macrólido que tiene una distribución tisular amplia y aunque su concentración en el líquido cefalorraquídeo es escasa en condiciones normales, suele alcanzar concentraciones mayores en el tejido cerebral^{9,18}. La hipotermia por ciprofloxacina tampoco está descrita para este fármaco, pero como se comentó en párrafos anteriores el algoritmo de causalidad arrojó que no existía relación. Otra de las reacciones no descrita fue el broncoespasmo por la vacuna contra el virus AH1N1, que también se dijo, fue clasificada como condicional.

El predominio de las reacciones tipo B, se podría explicar al encontrarse dentro de este grupo las reacciones de Hipersensibilidad, las cuales se destacaron en este estudio. En España, un meta análisis de 27 estudios de RAM publicados en revistas nacionales e internacionales entre 1974-2004 demostró que un 67% de las reacciones reportadas eran tipo B, otros estudios muestran resultados similares¹⁹.

Los resultados sobre severidad encontrados en este estudio no difieren de otros en los que se reporta que las reacciones leves son las más frecuentes, no diferenciándose los niños de la población general^{12,18}. Aunque solo se produjo una RAM mortal, esto no deja de tener especial connotación. En Cuba existe un cuadro básico de medicamentos con 885 productos, todos con una efectividad reconocida, costo y riesgo aceptable y se realiza un profundo análisis para los productos de nuevo ingreso al mercado, debido a la pandemia producida por el virus de influenza AH1N1, se orientó a nivel nacional el empleo de la vacuna para dicho virus, la cual venía recomendada por la OMS, sustentándose en el hecho de que los beneficios de su aplicación superarían los riesgos. En todo evento adverso grave o mortal por vacunas se realiza un análisis por una comisión de expertos del Ministerio de Salud Pública, en el mismo se analizó que la vacuna se aplicó muy cercana temporalmente a condiciones o afecciones aun no diagnosticadas pero que se hicieron evidentes casi simultáneamente a la inmunización, que es posiblemente la explicación de este paciente, ya que se le confirmó el diagnóstico de infección por el virus A H1N1, por lo que al analizar la causalidad esta fue condicional lo que aleja a la vacuna de la relación con la reacción²⁰⁻²².

Las RAM como motivo de ingreso primario o porque se produzcan en el paciente ya hospitalizado, varía de manera significativa la estadía y el costo hospitalario. En esta investigación los resultados de la incidencia de RAM y el índice ocupacional por RAM coinciden con los resultados de otros estudios internacionales. Las admisiones hospitalarias debido a reacciones adversas ocupan más del 10% en algunos países y más del 20% del presupuesto de salud es empleado en complicaciones producidas por fármacos, quizás esto se deba al uso irracional de medicamentos llevado a cabo a nivel mundial, desde 1995 ha aumentado la incidencia de RAM y el índice ocupacional teniendo una gran repercusión en los costos hospitalarios aumentándolos aproximadamente un 25%²³.

REFERENCIAS

- 1.- Rashed AN, Wong IC, Cranswick N, Tomlin S, Rascher W, et al. Risk factors associated with adverse drug reactions in hospitalized children: international multicentre study. *Eur J Clin Pharmacol* 2012; 68: 801-810
- 2.- Aagaard L. Knowledge creation about adverse drug reactions in the paediatric population. *Ugeskr Laeger*. 2013; 4; 175(6):342-345
- 3.- Ann-Kathrin Oehme, Asia N. Rashed, Barbara Hefele, Ian C. K. Wong, Wolfgang Rascher, Antje Neubert. Adverse Drug Reactions in Hospitalised Children in Germany Are Decreasing: Results of a Nine Year Cohort-Based Comparison. *PLoS One*. 2012; 7(9): e44349 doi: 10.1371/journal.pone.0044349
- 4.- Rashed AN, Wong IC, Cranswick N, Tomlin S, Rascher W, et al. Risk factors associated with adverse drug reactions in hospitalised children: international multicentre study. *Eur J Clin Pharmacol* 2012; 68: 801-810.
- 5.- Valsecia M. Farmacovigilancia: experiencia centro regional de la UNNE. En: Cátedra Farmacología. Medicina. UNNE Nodo Regional Nordeste de FVG de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) Corrientes-Argentina, 2003. Disponible en: <http://med.unne.edu.ar/farmaco.html>. (Consultado en julio 2011)

- 6.- Lateef M. Khan, Sameer E. Al-Harhi, and Omar I. Saadah. Adverse drug reactions in hospitalized pediatric patients of Saudi Arabian University Hospital and impact of pharmacovigilance in reporting ADR. Saudi Pharm J. 2013; 21(3): 261-266
- 7.- Paediatric adverse drug reactions reported to the Spanish Pharmacovigilance System from 2004 to 2009. Eur J Clin Pharmacol. 2012;68(9):1329-1338
- 8.- Corría Santos, María Caridad. Reacciones adversas a medicamentos en el Hospital Pediátrico "Mártires de Las Tunas". Revista Electrón 2007; 32(2)
- 9.- MINSAP-CDF. Formulario Nacional de Medicamentos. ECIMED 2011.
- 10.- Japan finds 1280 abnormal cases in Tamiflu probe. Forbes. 04-05-2007. Disponible en: <http://www.forbes.com/feeds/afs/2007/04/05/afx358482.html>. (Consultado en agosto 2011)
- 11.- Kerr AA, McQuillin J, Downham MA, Gardner PS. Gastric 'flu influenza B causing abdominal symptoms in children Lancet. 1975; 1:7902: 291-295
- 12.- Alonso Carbonell L, García Millán AJ, López Puig P et al. Patrón de reacciones adversas a medicamentos referidas por la población menor de 15 años. Revista Cubana de Medicina General Integral 2009; 25(1) Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0864-21252009000100004&lng=es&nrm=iso&tlng=es (Consultado en julio 2011)
- 13.- Centro para el desarrollo de la Fármaco-epidemiología. UCNFv. Informes Anuales. MINSAP, Cuba 2000-2008. Disponible en: <http://www.cdf.sld.cu/%20farmacovigilancia>. Año 2009. (Consultado en junio 2011)
- 14.- Jiménez López G, Tasé Martínez MJ, Peña Machado MA, Hernández Núñez A. Caracterización de las reacciones adversas medicamentosas mortales-Cuba 2000-2008. Electrón J Biomed 2012; 2:21-26. Disponible en: <http://www.biomed.uninet.edu/2012/n2/editorial.html>. (Consultado en julio 2012)
- 15.- Priyadharsini R., Surendiran A., Adithan C., Sreenivasan S., Sahoo Firoj Kumar. A study of adverse drug reactions in pediatric patients. J. Pharmacol. Pharmacother. 2011;2:277-280
- 16.- Smyth RM, Gargon E, Kirkham J, Cresswell L, Golder S, Smyth R, Williamson P. Adverse drug reactions in children - a systematic review. PLoS ONE 2012; 7(3)
- 17.- Aagaard L, Christensen A, Holme Hansen E. Information about adverse drug reactions reported in children: a qualitative review of empirical studies. Br J Clin Pharmacol. 2010; 70(4): 481-491
- 18.- Hernández Núñez A. Vigilancia de efectos adversos provocados por medicamentos y técnicas de medicina natural en la población pediátrica. Revista Cubana de Farmacia 2007; 41(3)
- 19.- Puche Cañas E, de Dios Luna J. Reacciones adversas a medicamentos: una revisión actualizada del problema en España. Revista Clínica de España. 2006; 206(7):336-339
- 20.- Cruz Seoane M. Estudio clínico y tratamiento en pacientes con sospecha de A H1N1 en el Hospital Pitti Fajardo. Revista 16 de Abril. 2010; (Consultado en julio 2011)
- 21.- Cuadro Básico de Medicamentos. 2011. Disponible en: <http://www.files.sld.cu/cdfc/files/2011/08/boletinapsabril2011.pdf> (Consultado en septiembre 2011)
- 22.- Durrieu G, Palmaro A, Pourcel L, Caillet C, Faucher A et al. French experience of ADR reporting by patients after a mass immunization campaign with Influenza A (H1N1) pandemic vaccines: a comparison of reports submitted by patients and healthcare professionals. Drug Saf. 2012;35(10):845-854
- 23.- Alfonso Orta I, Jiménez López G, Ávila Pérez J, Chao Cardeso A. Comportamiento de las reacciones adversas a medicamentos en Cuba-2007. Electrón J Biomed 2009; 2: 20-29

CORRESPONDENCIA:

Profesora auxiliar María J. Tasé Martínez.

FCM Julio Trigo López.

La Habana. Cuba.

Mail: maria.tase@infomed.sld.cu

Comentario del revisor Dr. Alberto Enrique D'Ottavio Profesor Honorario e Investigador. Facultad de Ciencias Médicas y Consejo de Investigaciones. Universidad Nacional de Rosario. Rosario. Argentina.

La vigilancia activa de reacciones adversas medicamentosas en una unidad cubana de cuidados intensivos pediátricos durante un año, torna aceptable su socialización a la luz de los resultados reportados.

Comentario de la revisora Dra. Larisa Ivón Carrera. Decana, Profesora e Investigadora. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional del Litoral. Santa Fe. Argentina.

La farmacovigilancia diacrónica (un año calendario) de variados medicamentos administrados en una unidad de cuidados intensivos pediátricos adquiere significación social. Sumada a esta relevancia, la notoria actualización de este aportación hace aconsejable su aceptación.

**Recibido: 02 de marzo de 2013. Recibido revisado 20 de septiembre de 2013
Publicado: 31 de diciembre de 2014.**



ISSN: 1697-090X

Inicio Home

Indice del
volumen Volume
index

Comité Editorial
Editorial Board

Comité Científico
Scientific
Committee

Normas para los
autores
Instruction to
Authors

Derechos de autor
Copyright

Contacto/Contact:



ALERGIA A ALIMENTOS Y SU RELACIÓN CON OTRAS PATOLOGÍAS ALÉRGICAS EN UNA POBLACIÓN DE ESTUDIANTES DE UNA FACULTAD DE MEDICINA

Norberto Bassan PhD¹, Miguel Vinuesa PhD²,
Cristina Mónaco³, Florencia Moreno³.

¹Profesor catedrático. ²Profesor Adjunto, ³Auxiliar Alumno.
Cátedra de Histología, Citología y Embriología y
Cátedra de Genética Humana.
Facultad de Medicina de Rosario. Universidad Abierta Interamericana.

Rosario. Argentina

[vinuesamiguel @ aol.com](mailto:vinuesamiguel@aol.com)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2013;3:22-27.

Comentario de la revisora Dra. Anita A. Rossi. Servicio de Dermatología Pediátrica. Hospital del Niño de La Matanza. Provincia de Buenos Aires. Argentina

Comentario de la revisora Dra. Paula A.ENZ. Servicio de Dermatología. Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina.

RESUMEN:

La alergia alimentaria es un trastorno que involucra a niños y adultos, y afecta la calidad de vida de los individuos que lo padecen, no existiendo otro tratamiento que evitar el alimento involucrado. En los últimos años se ha constituido como un problema creciente de la salud pública, con una prevalencia estimada según la Organización Mundial de la Salud de 1% al 3% en los adultos, y del 4% al 6% en los niños.

Se realizó un estudio observacional y la recolección de datos se efectuó mediante encuesta realizada y validada por profesionales entrenados. La muestra fue de 226 sujetos alumnos de la Facultad de Medicina de la Universidad Abierta Interamericana.

Del total de individuos encuestados 16 (7,1%) manifestaron padecer síntomas de alergia alimentaria y de ese grupo el 87% tuvo como comorbilidad asma y rinitis esta asociación es mayor en individuos con múltiples alergias alimentarias. Los datos obtenidos referidos a prevalencia de alergia alimentaria, es similar a la hallada por otros grupos en trabajos epidemiológicos.

Consideramos que desde las Facultades de Medicina se deben desarrollar acciones de educación y asesoramiento para aquellos alumnos que presentan síntomas de alergia digestiva y las comorbilidades atópicas descritas.

PALABRAS CLAVES: Alergia Alimentos. Prevalencia. Estudiantes Medicina. Comorbilidades

SUMMARY: FOOD ALLERGY AND OTHER ALLERGIC DISEASES IN A STUDENT POPULATION FROM A SCHOOL OF MEDICINE

Food allergy is a serious health issue affecting children as well as adults, with a substantial effect on quality of life and exclusion of implicated food is the only known treatment. In recent years food allergy has become a public health problem with a prevalence of 1% al 3% in adults and 4% to 6% in children, according to World Health Organization (WHO).

An observational study was developed. Data collection with a survey was developed by trained professionals. The sample was 226 individuals from Rosario School of Medicine, Universidad Abierta Interamericana. A number of 16 individuals (7,1%) showed symptoms of food allergy as described in the survey and 87% of them have increased asthma and rhinitis morbidity, this association is stronger in those with multiple food allergies. Data obtained about food allergy prevalence was similar to that founded by other groups in epidemiologic research.

We consider that is necessary to develop education and advice actions from Schools of Medicine to that students suffering from food allergy and comorbid atopic conditions.

KEYWORDS: Food Allergy; Prevalence. Medicine Students. Comorbidities.

INTRODUCCIÓN

Podemos definir la alergia alimentaria como una respuesta inmunitaria exagerada desencadenada por el consumo de algún alimento específico¹.

Normalmente, la respuesta inmunitaria del organismo lo protege contra sustancias potencialmente nocivas, como bacterias, virus y toxinas. En algunas personas, se desencadena una respuesta inmunitaria por una sustancia que generalmente es inocua, como un alimento específico^{2,3}.

La causa de las alergias alimentarias está relacionada con la producción por parte del sistema inmune de inmunoglobulina E (IgE) para un alimento particular⁴⁻⁵.

En el intestino los alimentos son normalmente procesados y las moléculas absorbidas, aunque un porcentaje variable de proteínas puede ingresar a la célula o espacio paracelular en forma intacta con el potencial antigénico indemne⁶. En este escenario el antígeno activa linfocitos Th1 y Th2, que pasan a los ganglios linfáticos mesentéricos, donde se activan e inician la respuesta inmune⁷. Por vía linfática pasan al torrente sanguíneo luego a la lámina propia, a folículos de las placas de Peyer del intestino y al tejido linfático de otras mucosas. En estas localizaciones proliferan y se diferencian a plasmocitos sintetizadores de IgE que se une a mastocitos y basófilos⁸⁻⁹.

Un nuevo contacto del antígeno a nivel del intestino, con células inmunocompetentes (linfocitos y mastocitos sensibilizados) desencadena una cascada de hechos que conduce a la generación de una reacción inflamatoria alérgica aguda local¹⁰⁻¹¹. Esta reacción presenta modificaciones cualitativas de la mucosa y cuantitativas de las poblaciones celulares inmunes y células auxiliares.

La AA involucra a todos los grupos etarios, y afecta notablemente la calidad de vida de los individuos que lo padecen, no existiendo otro tratamiento que evitar el alimento involucrado.

En los últimos años se ha constituido como un problema creciente de la salud pública¹², con una prevalencia en la población general menor de 18 años del 3,9% y que se ha incrementado desde 1997 hasta el 2007 un 18%¹³. La prevalencia estimada de las alergias alimentarias según la Organización Mundial de la Salud es de 1% al 3% en los adultos, y del 4% al 6% en los niños.

Sin embargo el principal elemento a considerar es la frecuencia de reacciones anafilácticas fatales o casi fatales cuya causa es la alergia a alimentos y especialmente en individuos con alergia alimentaria asociado como comorbilidad a trastornos alérgicos de las vías aéreas¹⁴⁻¹⁵.

OBJETIVO:

El objetivo del presente trabajo es establecer la prevalencia de alergia alimentaria en una población de estudiantes de medicina de la ciudad de Rosario.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se realizó un estudio observacional. La recolección de datos se efectuó mediante encuesta realizada y validada por profesionales

entrenados para desarrollarla (se adjunta encuesta).

La muestra fue de 226 sujetos alumnos de la Facultad de Medicina de Rosario de la Universidad Abierta Interamericana, de los cuales 148 eran mujeres y 78 varones que accedieron voluntariamente a participar del estudio.

RESULTADOS:

Los resultados de la encuesta fueron los siguientes:

En la Tabla 1 se muestra la prevalencia en relación a la población total de alumnos estudiada, expresada en números absolutos y porcentajes.

Tabla 1: Prevalencia de Alergia a Alimentos.

Alergia alimentos	Casos		Porcentaje	
	Si	16	7,1	
No	210	92,9		
Total	226	100		

En la Tabla 2 se puede observar expresada en números absolutos y porcentajes la frecuencia de alergia alimentaria en relación al género.

Tabla 2: Tabla de frecuencia Sexo y Alergia a Alimentos.

Alergia alimentos		Sexo					
		Masculino		Femenino		Total	
		Casos	%	Casos	%	Casos	%
	Si	4	5,1%	12	8,1%	16	7,1%
	No	74	94,9%	136	91,9%	210	92,9%
	Total	78	100,0%	148	100,0%	226	100,0%

La tabla 3 expresa en números absolutos y porcentajes la prevalencia de aparición de otras enfermedades alérgicas distintos a la alergia alimentaria.

Tabla 3: Tabla de frecuencia de diferentes patologías alérgicas.

Otras alergias	Asma		Rinitis		Urticaria		Alergia a medicamentos	
	Asma	%	Rinitis	%	Urticaria	%	medicamentos	%
Individuos	10	4,4	38	16,8	30	12,7	2	0,8

La tabla 4 muestra le frecuencia de aparición de síntomas de otras patologías alérgicas asociadas en individuos alérgicos a alimentos comparado con individuos no alérgicos a alimentos.

Tabla 4: Comorbilidades asociadas a individuos alérgicos a alimentos.

	Asociado a asma y rinitis		No asociado a patología respiratoria	
		%		%
Alérgicos a alimentos	14	87,5	2	12,5
No alérgicos a alimentos	38	16,8	188	83,1

En la tabla 5 se muestra la frecuencia de manifestación de los distintos tipos de alimentos involucrados, expresada en el número de individuos que presentó alergia a un alimento determinado (expresado en números absolutos y porcentajes).

Tabla 5. Frecuencia de alimentos causantes de síntomas alérgicos.

Tipo de alimento	Frecuencia de aparición	%
Huevo	4	25
Mariscos	3	18,7
Pescado	3	18,7
Durazno	2	12,5
Frutilla	2	12,5
Maní	2	12,5
Tomate	2	12,5

DISCUSIÓN:

La alta frecuencia de enfermedades alérgicas en general y alergia alimentaria en particular y la tendencia al aumento de prevalencia de los casos de atopia requieren estudios epidemiológicos para conocer la situación actual y las futuras tendencias³.

La mayoría de estudios epidemiológicos se realizan por estimación mediante cuestionarios o el uso de datos de salud pública. En nuestro estudio elegimos la utilización de encuesta realizada por profesionales entrenados.

Los datos obtenidos, fundamentalmente la prevalencia de alergia alimentaria (7,1%), es similar a la hallada por otros grupos en trabajos similares³⁻⁴. Si bien el "gold standard" del diagnóstico de alergia alimentaria es la prueba de provocación, las dificultades que esta técnica acarrea (debe ser realizada por profesionales idóneos en lugares especializados), genera la necesidad de utilizar métodos alternativos para los estudios epidemiológicos, como por ejemplo la encuesta realizada por nuestro grupo.

Los alimentos son una importante causa de anafilaxia, particularmente en sujetos con alergias respiratorias asociadas como comorbilidades. Si bien en nuestro estudio no hubo casos de anafilaxia entre los individuos que presentaron alergia a alimentos, la alta frecuencia de patología respiratoria alérgica asociada en los sujetos estudiados, marca una población potencialmente expuesta a reacciones anafilácticas que podrían ser fatales¹⁵⁻¹⁶. En cuanto a los alimentos involucrados, aquellos que fundamentalmente causan fenómenos alérgicos en el mundo son mariscos, pescado y maní, mientras que en Argentina, el menor consumo tanto de pescado como de maní, genera una mayor frecuencia de otros alimentos como causa de alergia, entre ellos huevo, frutilla, durazno y tomate¹⁷⁻¹⁸.

Consideramos que desde las Facultades de Medicina se deben desarrollar acciones de educación y asesoramiento para aquellos

alumnos que presentan síntomas de alergia digestiva, con el objetivo de concientizar respecto de la importancia del diagnóstico precoz y preciso para la prevención de futuras complicaciones, así como la consulta a médicos especialistas para realizar pruebas específicas que permitan identificar con certeza los alimentos involucrados para su exclusión de la dieta del individuo.

CONCLUSIONES:

Consideramos que desde las Facultades de Medicina se deben desarrollar acciones de educación y asesoramiento para aquellos alumnos que presentan síntomas de alergia digestiva, con el objetivo de concientizar respecto de la importancia del diagnóstico precoz y preciso para la prevención de futuras complicaciones, así como la consulta a médicos especialistas para realizar pruebas específicas que permitan identificar con certeza los alimentos involucrados para su exclusión de la dieta del individuo.

Declaración de conflicto de intereses:

CONFLICTOS DE INTERÉS:

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS

- 1.- Berin MC, Sampson HA. Mucosal immunology of food allergy. *Curr Biol.* 2013; 6;23(9):389-400.
- 2.- Branum AM, Lukacs SL. Food allergy among children in the United States. *Pediatrics* 2009;124(6):1549-1555.
- 3.- Vickery BP, Chin S, Burks AW. Pathophysiology of food allergy. *Pediatr Clin North Am.* 2011;58:363-376.
- 4.- Venter C, Arshad SH. Epidemiology of food allergy. *Pediatr Clin North Am* 2011;58:327-349.
- 5.- Berin MC, Sampson HA. Food allergy: an enigmatic epidemic. *Trends Immunol.* 2013;34(8):390-397.
- 6.- Vinuesa M, Bassan N, Roma S et al. Immunopathological modifications in the rectal mucosa from an animal model of food allergy. *Rev Esp Enferm Dig* 2005;97:629-636.
- 7.- Vinuesa M, Tanaka Y, Hakugawa J et al. In situ expression of interleukin-4,5 and 6 in Peyer's Patch from Ovalbumin (OVA)-sensitized BALB/c mice after oral challenge. *Int Allergol* 1997;46:243-247.
- 8.- Jun LC, Kraehenbuhl JP. Role of rabbit secretory component, a secreted glycoprotein in the specific uptake of IgA dimer by epithelial cells. *J Biol Chem* 1979;254:11072-11081.
- 9.- Burton OT, Oettgen HC. Beyond immediate hypersensitivity: evolving roles for IgE antibodies in immune homeostasis and allergic diseases. *Immunol Rev* 2011;242:128-143.
- 10.- Yu LC. Intestinal epithelial barrier dysfunction in food hypersensitivity. *J Allergy* 2012;5:1-11.
- 11.- Knight AK, Blázquez AB, Zhang S et al. CD4 T cells activated in the mesenteric lymph node mediate gastrointestinal food allergy in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007;293:1234-1243.
- 12.- Liu A, Jaramillo R, Sicherer S et al. National Prevalence and Risk Factors for Food Allergy and Relationship to Asthma: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2010;12:798-806.
- 13.- Branum AM, Lukacs SL. Food allergy among children in the United States. *Pediatrics* 2009;124:1549-1555.
- 14.- Strait RT, Mahler A, Hogan S et al. Ingested allergens must be absorbed systemically to induce systemic anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:982-989.
- 15.- Chen JY, Quirt J, Lee KJ. Proposed new mechanism for food and exercise induced anaphylaxis based on case studies. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2013; 20;9(1):11;1492-1499.
- 16.- Rolla G, Mietta S, Raie A, Bussolino C, Nebiolo F, Galimberti M, Cadario G, Heffler E. Incidence of food anaphylaxis in Piemonte region (Italy): data from registry of Center for Severe Allergic Reactions. *Intern Emerg Med.* 2013;8(7):615-620.
- 17.- Husain Z, Schwartz RA. Food allergy update: more than a peanut of a problem. *Int J Dermatol.* 2013;52(3):286-294.
- 18.- Gómez E, Mayorga C, Gómez F, Blázquez AB, Díaz-Perales A, Blanca M, Torres MJ. Food allergy: management, diagnosis and treatment strategies. *Immunotherapy.* 2013;5(7):755-768.

CORRESPONDENCIA:

**Bassan Norberto. Prof. Cat. de Histología, Citología y Embriología.
Facultad de Medicina de Rosario.
Universidad Abierta Interamericana.
Rosario.
Argentina
Mail: [vinuesamiguel @ aol.com](mailto:vinuesamiguel@aol.com)**

Comentario de la revisora Dra. Anita A. Rossi. Servicio de Dermatología Pediátrica. Hospital del Niño de La Matanza. Provincia de Buenos Aires. Argentina

Cabe recordar que cualquier alimento puede ocasionar alergiaatópica (mediada por IgE) o no atópica y que si bien, como comentan los autores en el presente artículo, existen alimentos que con mayor frecuencia producen este tipo de reacciones, también es cierto que esta prevalencia varía según el grupo etario que se tome en consideración, ya que mientras niños y adultos comparten la alta frecuencia de alergia al maní, pescado y mariscos, la leche y el huevo son causa de estetipo de cuadros fundamentalmente en los niños. Por otra parte, la capacidad alérgica de un alimento puede desaparecer con su calentamiento o cocción.

Comentario de la revisora Dra. Paula A. Enz. Servicio de Dermatología. Hospital Italiano de Buenos Aires.Argentina

Los alérgenos alimentarios suelen ser casi siempre proteínas,aunque hidratos de carbono, lípidos o aditivos (conservantes, colorantes y saborizantes)pueden también ocasionar reacciones alérgicas.

En ocasiones resulta muy difícil identificar el agente alérgico ya que no es parte del alimento consumido sinoque lo ha contaminado durante su preparación al quedar restos de dicho agente enlos equipos de elaboración ya previamente utilizados.

Cabe señalar además que existe una curiosa forma de alergia alimentaria que solose desencadena con la actividad física. En esta entidad la anafilaxia aparece cuando se realiza ejercicio después de la ingestión de un determinado alimento al cual ya existe hipersensibilidad IgE documentada.



ISSN: 1697-090X

Inicio Home

Indice del
volumen Volume
index

Comité Editorial
Editorial Board

Comité Científico
Scientific
Committee

Normas para los
autores
Instruction to
Authors

Derechos de autor
Copyright

Contacto/Contact:

THE PLACENTA INFECTED BY HIV AND HPV

Olivar C. Castejón Sandoval, Angela J. López González

Laboratorio de Microscopia Electrónica. Facultad de Ciencias de la Salud.
Universidad de Carabobo.
Nucleo Aragua. Centro de Investigación y Analisis Docente Asistencial del
Nucleo Aragua.(CIADANA).
Aragua State. Maracay. Venezuela.

olivar.ciadanauc@gmail.com

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2013;3:28-35.

RESUMEN:

Antecedentes: La conexión VIH/VPH llega a la placenta mediante la transmisión materno-fetal desde un útero infectado. En esta coinfección el VPH tiene propiedades epiteliotrópicas y citolíticas que pueden causar serias lesiones a la estructura de la vellosidad placentaria a la cual puede además asociarse la actividad de los antivirales.

Objetivo: evaluar las alteraciones morfológicas en vellosidades placentarias de paciente con coinfección VIH/VPH.

Material y Método: Placenta obtenida de embarazada de bajo recursos socioeconómicos, con coinfección VIH/VPH, en 38 semanas de embarazo, sin síntomas de otras enfermedades y nacimiento vivo, analizada por microscopía de luz. Como control se utilizó placenta normal aplicando un protocolo de observación que describe nódulos sincitiales, fibrinoide, edema, fibrosis, calcificación e inmadurez.

Resultados: Vellosidades troncales aparecen con daños vasculares a nivel del endotelio, capa muscular y tejido que rodea los vasos. Acentuados cambios degenerativos a nivel del sincitio y región estromal fueron observados en los diferentes tipos de vellosidades. Escasa arborización de las vellosidades fue encontrada. Fibrosis, deposición de fibrinoide, e infartos son notorios. Abundan las vellosidades intermedias inmaduras sufriendo degeneración.

Conclusiones: Una desconocida interacción de VIH/VPH ha provocado sobre la estructura de la vellosidad placentaria un efecto superior comparado cuando la actividad viral de cada virus es producida individualmente. Este ataque viral produce un efecto destructivo muy fuerte sobre la placenta.

PALABRAS CLAVE: Alteraciones morfológicas. Vellosidad placentaria. Coinfección VIH/VPH.

SUMMARY:

Background: The connection HIV/HPV reaches the placenta through the maternal-fetal transmission from an infected uterus. In this connection HPV has epitheliotropic and cytolytic capabilities which can cause severe alterations to the structure of the placental villi associating with the activity of antivirals that can increase the proportion of these lesions.

Objective: To evaluate morphological changes in placental villi of patient with coinfection HIV/HPV.

Material and Method: Placenta obtained of patient with low socioeconomic resources and coinfection HIV/HPV at 38 weeks of pregnancy, without another signs of disease, live newborn, which was analyzed by Light microscopy. Normal placenta was used as control. A protocol of observation that described syncytial nodules, fibrinoid, edema, fibrosis, calcification and immaturity was used.

Results: Stem villi appeared with vascular damage to the level of endothelium, muscular layer and tissue that surround to the

vessels. Severe degenerative changes in the syncytium and stromal region were observed in different types of villi. Arborization of villi was scarcity. Fibrosis, deposition of fibrinoid and infarcts are notorious. Immature intermediate villi were seen abundant and degenerate.

Conclusions: An unknown interaction of HIV/HPV has provoked on the structure of placental villi an effect higher compared when the viral activity of each one virus is produced individually. This viral attack leads to a destructive effect very strong on the placenta.

KEYWORDS: Morphological alterations. Placental villi. Coinfection HIV/HPV

INTRODUCTION

It is known that for women living with HIV, there are additional challenges to consider when diagnosed with HPV (Human papillomavirus). HIV and HPV are sexually transmitted infections that cause abnormal growth of placental tissue. These viruses have come by hematic route to the normal placenta. Women living with HIV tend to have multiple types of HPV which is associated with a greater risk of cervical dysplasia which if left untreated it can turn into cancer.

Nevertheless has been described that placentas affected by HIV are a barrier for the viral transmission without inflammatory response neither lesions¹. Inflammation of placental villi is associated with socioeconomic state of the patient² indicating that socioeconomic factor could be affecting the placental infection in patients very poor.

In HPV infection the macroscopic and histological aspect of the lesions provoked by the virus on the squamous epithelium vary according to the localization and type of virus³. These viruses have effect of vacuolization of the cytoplasm in the infected cell as vacuolant agents producing warts in genital region. It causes hyperproliferative lesions in epithelial tissues. The infection by HIV has a cytolytic effect destroying the population of TCD4 lymphocytes and is located in the placenta as mentioned by means of maternal-fetal transmission since the infected uterus during pregnancy. The virus produces, in placental villi, interruptions of syncytial plasmamembrane, edema, loss of ribosomes at level of RER, disappearance of mitochondria, Golgi Complex, RER, lysosomes, cytoplasmic filaments and dissolution of hyaloplasmic matrix. In consequence a vacuolar image also is observed associated with nuclear fragmentation in stromal cells⁴.

HIV positive women with severe immunosuppression are 5 times more likely than HIV-negative women to have lower genital tract neoplasias⁵. Strong and consistent relation between coinfection with HIV / HPV and cervical intraepithelial neoplasia (CIN) has been shown⁶

HPV types considered to be of high oncogenic risk, as types 16 and 18 are found in nearly all cases of CIN and cervical cancer and can cause persistent infections and such cases can be infected by multiple HPV types⁵

This HIV/HPV connection could be provoking in the human placenta degenerative changes in placental villi which has not been evaluated. Immunosuppression in women infected with HIV could so to be a condition in which HPV in placental villi increase his aggressive effect and then to produce severe degenerative changes in the structure of the villi.

The purpose of this study is to demonstrate the morphological changes provoked in placental villi by the presence of a coinfection with HIV/HPV.

MATERIAL AND METHODS

Placenta was obtained of patient of low socioeconomic recourse with coinfection HPV/HIV, at 38 weeks, who had antiretroviral therapy by human acquired immunodeficiency syndrome using protocol of the group of clinical essay of pediatrics AIDS⁷, PACTG 076 according to sigla in English, indicating 3'Azido3'deoxythymidine (AZT) as Connor et al⁸ during the third trimester of pregnancy. The placental weight was 570gr and newborn weight of 3060 gr.

Serology of patient was negative for hepatitis B, C, cytomegalovirus, Epstein Barr virus, rubella and toxoplasmosis. Without other metabolic disease, genetic or parasitic, with live newborn and not knowledge of their further development. Informed consent and the approval of the ethical committee of our hospitaler institution for this research was given according to Helsinki declaration. Patient was diagnosed by Micro-Elisa of fourth generation, with automatic equipment AXSYM (Abbot, EUA) and test confirmatory Western Blot Assay HIV Blot 2.2 of MP Diagnostics (Germany-Singapore Science Park). In the laboratory of molecular biologic diagnostic was reconfirmed in fresh material of placental villi with PCR stain.

HPV test, papanicolau test and clinical exam were used for the diagnostic of HPV in woman pregnancy. The placenta was examined with histological slides by light microscopy. 5 biopsies taken from marginal and central region of basal plate were obtained. From each biopsy 5 slides were obtained for H-E stain and 25 slides were seen. A normal placenta without viral infection at same gestational age with similar socioeconomic state of woman pregnancy totally healthful was obtained for to compare. A protocol of observation with 6 variables was used for both placentas which contained syncytial nodules, fibrinoid changes, villous edema, stromal fibrosis, calcification and immaturity villous.

In order to evaluate these lesions 20 camps were taken by each slide with the objective of 40x. These were seen with a photomicroscope MC63A Zeiss, standard clinic(Carl Zeiss, Oberkochen,West Germany) according to morphological criterion of the literature⁹⁻¹⁰. In such observations the features with more rebound will be taken for microphotography in this descriptive and preliminary study.

RESULTS

Stem villi were seen with vessels that have an endothelium very spoiled where the cells are separated forming sometimes a net; these vessels are located in an stromal oedematous region (Fig.1). Their muscular layer is observed damaged and the endothelium has disappeared(Fig.2).

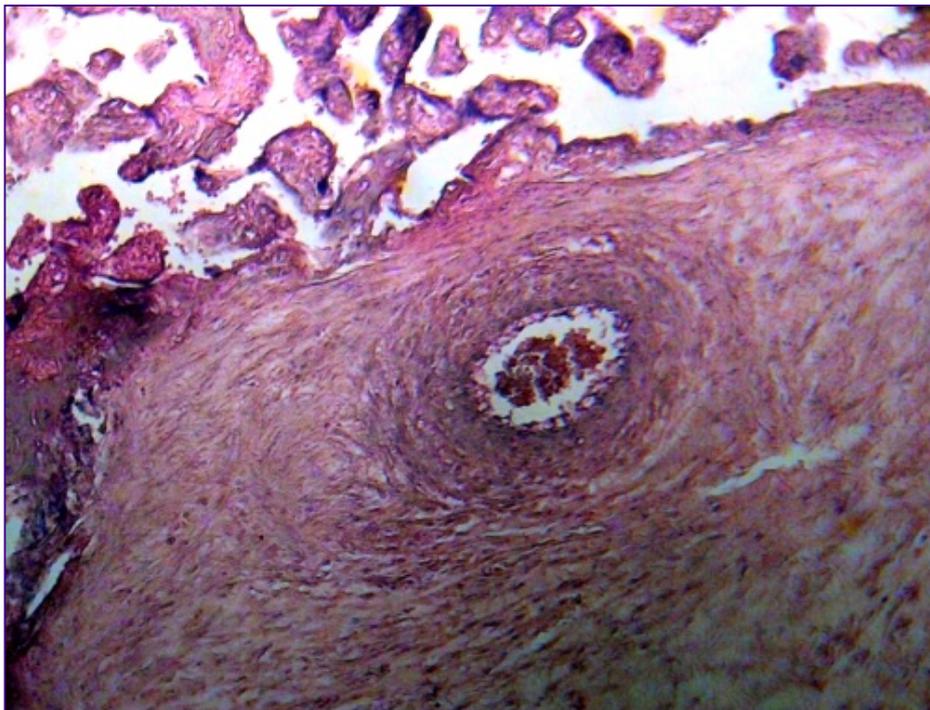


Figure 1.- A zone of stem villi which shows a vessel with damaged endothelium in stromal oedematous region. H-E.160x.

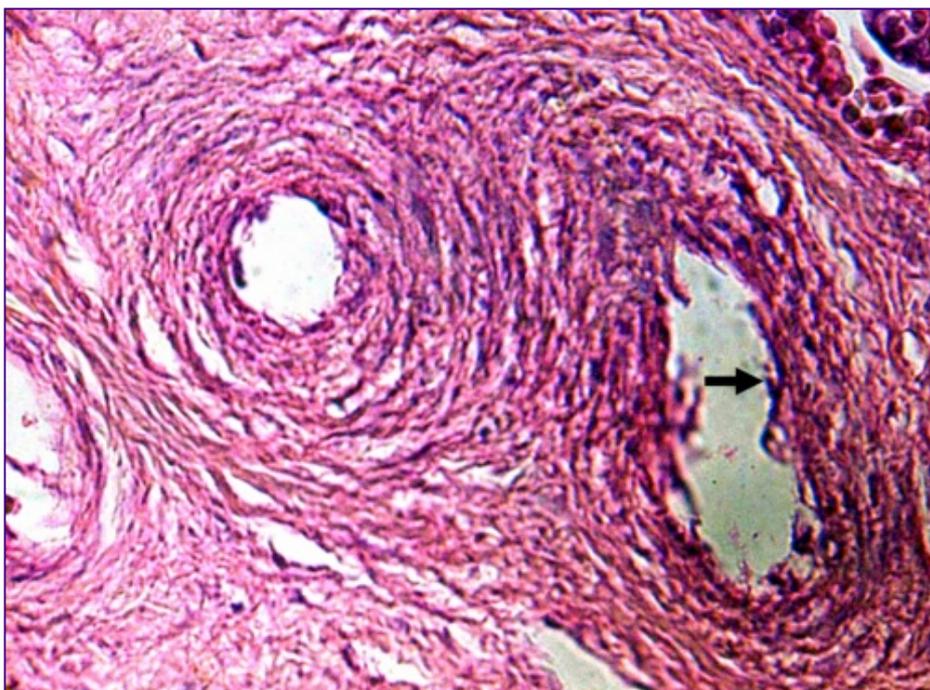


Figure 2. A region of stem villi with vessel which has lost their endothelium (Arrow). H-E.640x.

In some stem villi these vessels are totally separated and surrounded by an ring of edema losing their connection with fibers and cells of stromal region (Fig.3). These observations were not seen in control placenta. There are zones where stem villi has lost large part of the structure as interruptions of the syncytium, necrosis of it and disappearance of vessels (Fig.4).

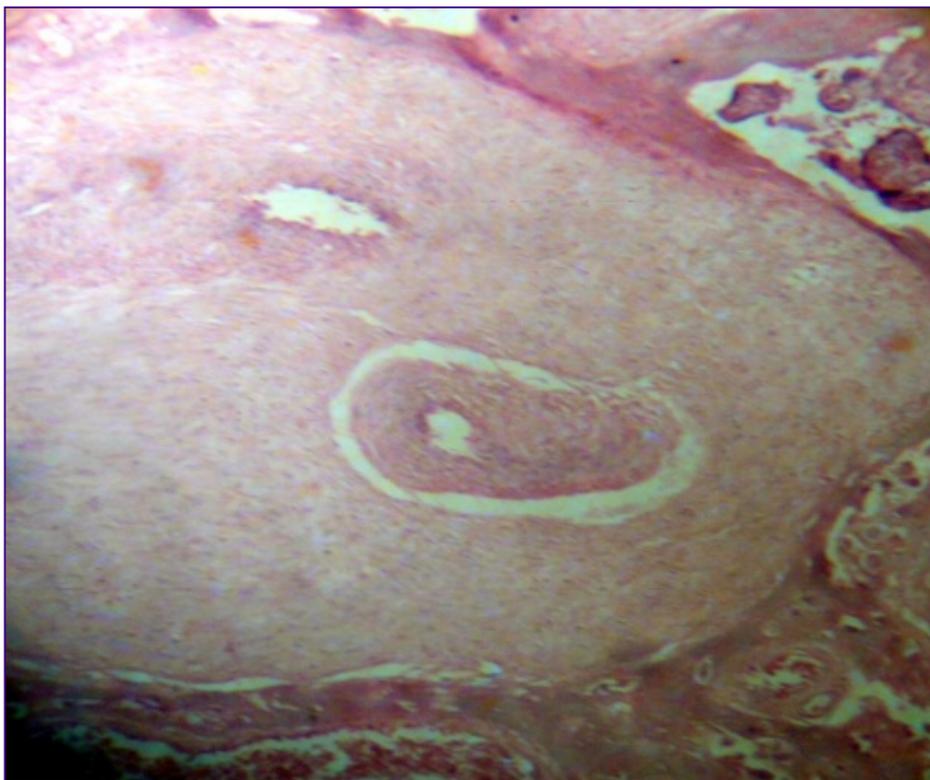


Figure 3.- A vessel is seen separated by a ring of edema. H-E.640x.

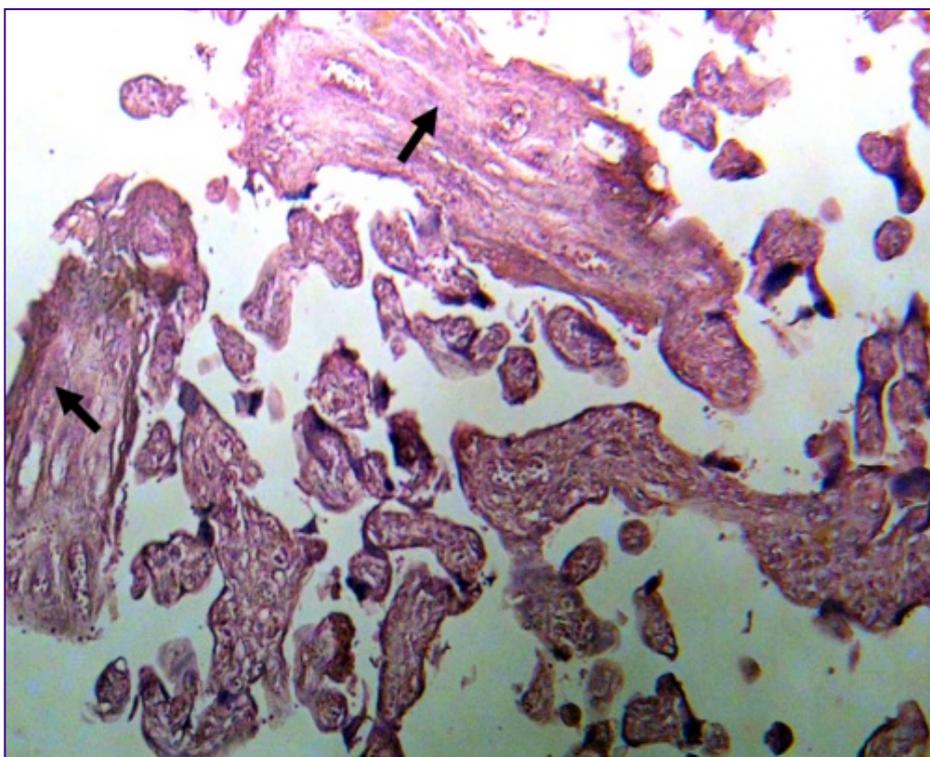


Figure 4.- Severe degenerative changes are seen in stem villi (Flechas) indicating a viral destructive effect.H-E.160x.

Regions of stromal fibrosis frequently are found in stem villi (Fig.5).The connection HPV/HIV appear to have a destructive and generalized effect on the structure of the stem villi. This leads to limited arborization. The structure in normal placenta was seen intact. Fibrotic placental villi of different types are observed in regions where also can be seen filiform villi (Fig.6).

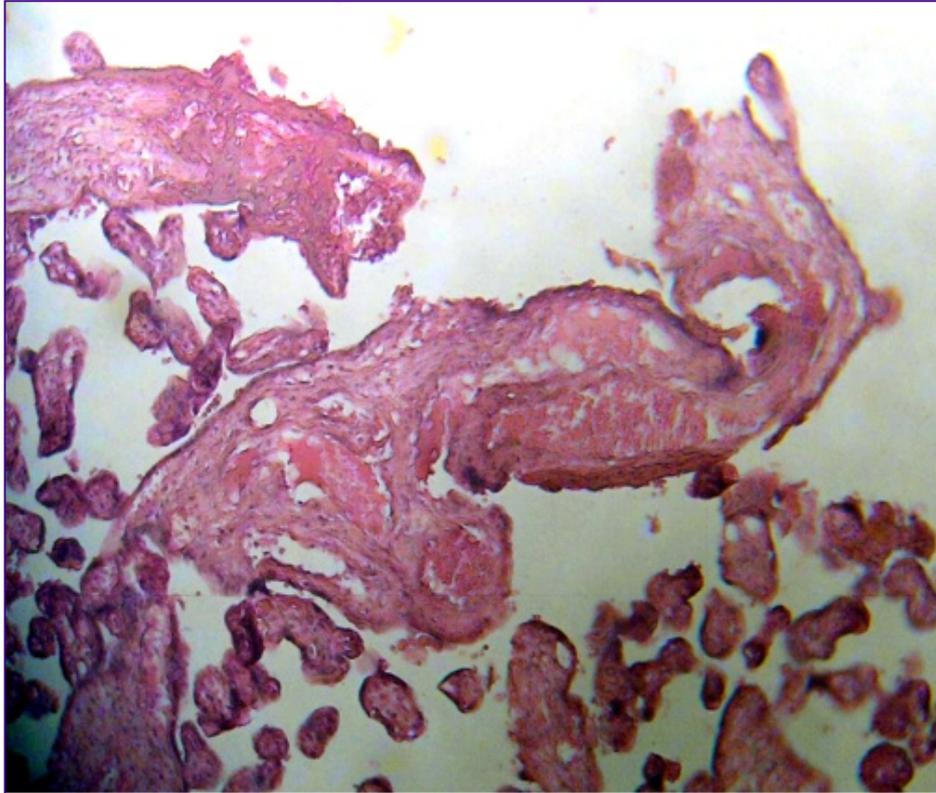


Figure 5.- Stem villi are observed with fibrotic stroma associate to fibrinoid deposition. H-E.160x.

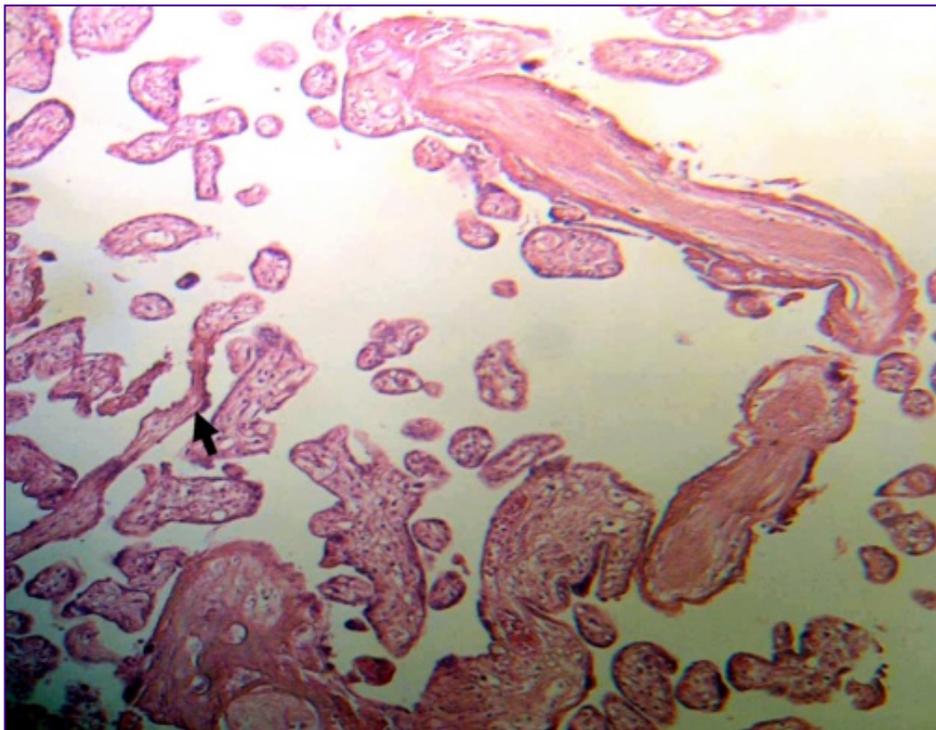


Figure 6.- Numerous fibrotic villi have lost their vessels. Filiform villi is observed (Flecha). H-E.160x.

Numerous villi are affected by a strong deposition of fibrinoid. This is located in the periphery of the villi or in their stromal region associated to the destructive effect of the viral action. Normal stromal region is observed in the control. With frequency regions of infarcts are seen associated to this deposition of fibrinoid (Fig.7).

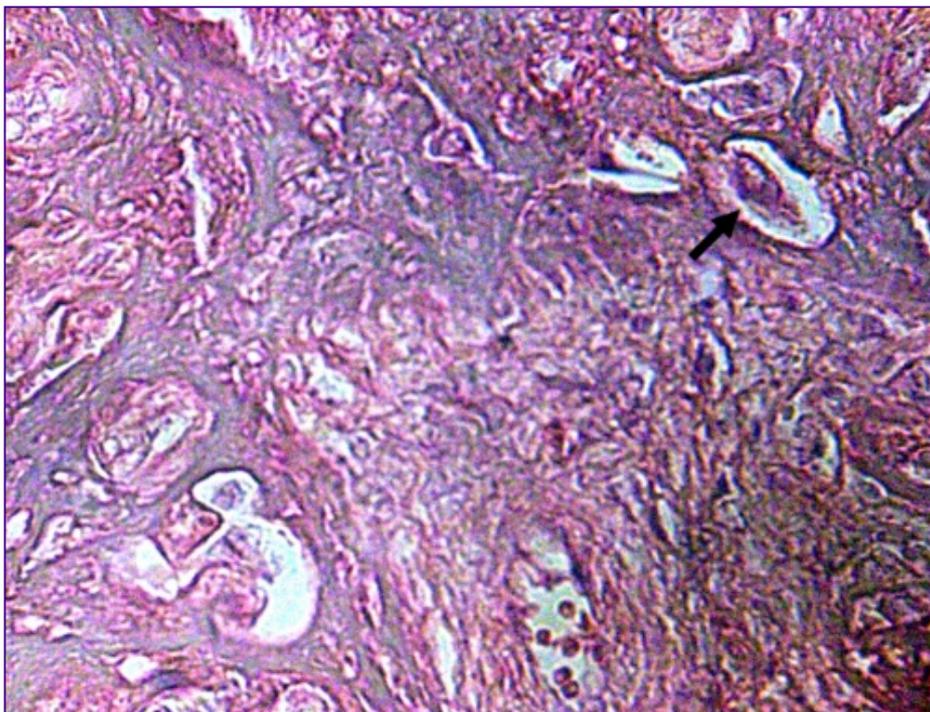


Figure 7.- Zone of infarct with fibrinoid deposition. Figures similar to koilocytes are observed (Flecha). H-E.640x.

Infarcts were found diminished in the control. Immature intermediate villi was found in great proportion when compared with the control. Many villi of this type exhibits a destructive generalized effect with peripheric fibrinoid deposition or in stromal region, without vessels and debris of syncytium (Fig.8) not observed in normal placenta.

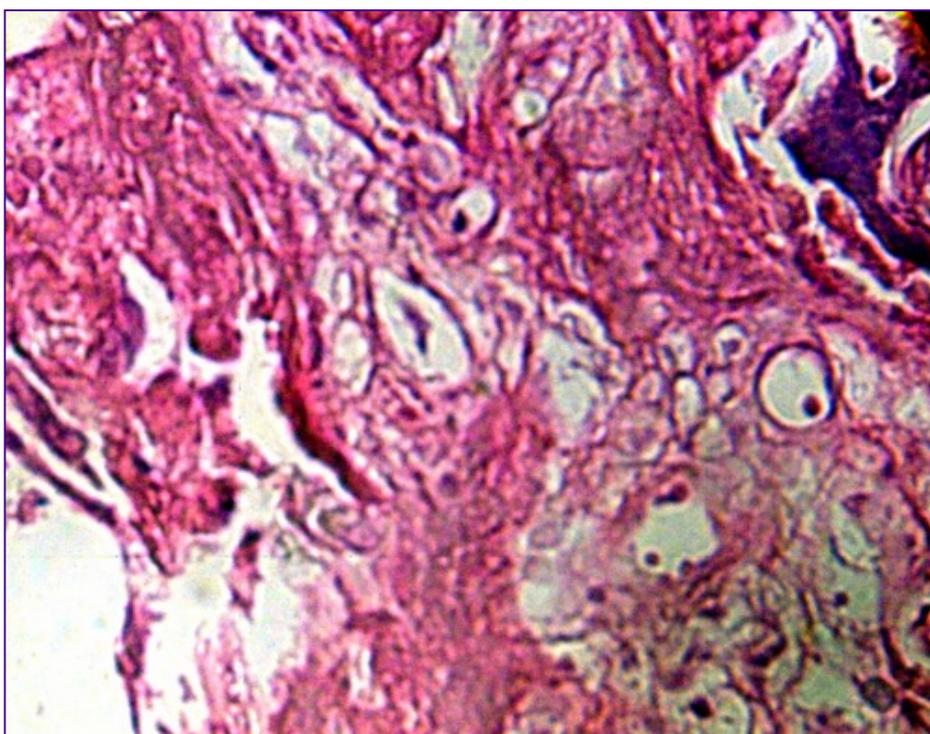


Figure 8.- Region of immature intermediate villi which shows a destructive effect by the connection HPV-HIV. H-E.640x.

DISCUSSION:

HPV is an epitheliotropic virus typically infecting keratinocytes but also possibly epithelial trophoblastic placental cells. HPV infect placental material and is associated with spontaneous abortions in the first and second trimester of gestation¹¹. This virus plays an important pathogenetic role since high risk types are associated with cancer. The lesions are characterized by presence of koilocytes with irregular hyperchromatic nuclei surrounded by a perinuclear cytoplasmic clear halo as observed in figure 7.

Endothelial and muscular damage of the layers of vessels in an oedematous stromal region also have been seen in cases of presumably congenital cytomegalovirus infection (CMV)⁹ although with associate vasculitis which could not be seen by us. The edema that separate the vessel could facilitate their collapse diminishing the blood flow. The no inflammatory response in this

work has also been seen in congenital herpes infection⁹.

Destructive effect, extensive obliterative fetal vascular damage, intravillous hemosiderin deposition and villitis can be seen in infectious disorders of the placenta with rubella, CMV and herpes simple¹⁰. In our case fibrinoid deposition was seen probably in their immunological significance of protective function⁹. Fibrinoid contains molecules that provides immunoprotection as heparan sulfate proteoglycan¹². Fibrinoid acts as an immunoabsorptive sponge containing immune complexes in which the viral activity would be neutralized¹³. The connection HPV/HIV has provoked a process of placental immaturity which is expressed in an increasing population of immature intermediate villi. These types of villi were seen in this work notably affected for this viral connection.

Morphological changes were observed in placentas with VIH as deposits of fibrin, intervillous thrombosis and infarcts in the intervillous space. Besides congestion vascular, intraluminal calcification and changes in the muscular layer of blood vessels which were found in a higher percentage when compared with normal placentas¹⁴. There are significative differences between placentas of patients infected by VIH and normal placentas with respect to syncytial nodules, fibrinoid changes, edema, calcification and villous immaturity¹⁵. The cytopatic effect of this virus on the placental villi has been confirmed by an ultrastructural study in villi treated with zidovudine⁴. At difference of the hystopathological features of the lesions found in these last studies the presence of this viral combination has provoked a higher attack to the structure of the villi. An increased net of fibrinoid deposition in the stromal region associate to running plasma when sincitio is interrupted appear to provoke a crack in the placental villi as seen in figure 8. In our case we have seen greater aggressiveness. We not know how this viral connection produce this notable viral aggression. HPV appears to increase the aggressive effect of the VIH, in a condition similar to the occurred in patients with VIH where HPV increase the risk of neoplasia¹⁶.

Complex interactions between HPV and HIV have been described. HPV and VIH each display interactions favoring the other infection to cellular level. The reciprocal enhancement of viral replication leads to worsened patients with HIV as their immunity lowers. The interactions start at the molecular then at the cellular level, allowing each infection favor the acquisition and the amplification on the other one¹⁷. This then translates into a higher aggressiveness of the HPV in patients with HIV due to progressive immunosuppression. It is unlikely that each virus interact directly or physically in a sustained manner. HPV infected cells regulate HIV expression and HIV is associated with the expression of HPV genes¹⁸. This aggressive course of HPV infection in HIV-positive women has been reflected in increased HPV loads predictive of cervical cancer¹⁹.

In conclusion, an unknown interaction of HPV and HIV on the structure of placental villi has provoked severe degeneratives changes with a higher effect compared when the activity viral of each virus is produced individually. This increased attack produces a strong destructive effect on the placenta.

REFERENCES

- 1.- Jauniaux E, Nessmann C, Imbert MC, Meuris S, Puisant F, Hustin J. Morphological aspects of the placenta of HIV pregnancies. *Placenta* 1988;9:633-642.
- 2.- Loga FM, Driscoll SG, Munro HN. Comparison of placental villi from two socioeconomic groups. *I. Morphometry. Pediatrics* 1972;50:24-31.
- 3.- Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison. *Principios de Medicina Interna*. 16a edición. Mexico: Mc Graw Hill, 2006.
- 4.- Castejon OC, Lopez GAJ, Castejon MOC. Ultrastructural aspects of the HIV-1 infection in human placental villi with zidovudine treatment. *Ginecol Obstet Mex* 2010;78:335-344.
- 5.- Ferenczy A, Coutlee F, Franco E, Hankins C. Human papillomavirus and HIV coinfection and the risk of neoplasias of the lower genital tract: a review of recent developments. *CMAJ* 2003;169:431-434.
- 6.- Wright TC, Ellerbrock TV, Chiasson MA, Van Devanter N, Sun XW. Cervical intraepithelial neoplasia in women infected with human immunodeficiency virus: prevalence, risk factors and validity of papanicolaou smears. *New York cervical disease study. Obstet Ginecol* 1994;84:591-597.
- 7.- Bulterys M. HIV during pregnancy preventing vertical HIV transmission in the year 2000: Progress and prospects-A review. *Trophoblast Research* 2001;15:S5-S12.
- 8.- Connor EM, Sperting RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O' Sullivan MJ et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type-1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med* 1994;331:1173-1180.
- 9.- Benirschke K, Kaufmann P. *Pathology of the human placenta* 4ta Ed. New York: Springer-Verlag, 2000.
- 10.- Lewis SH, Perrin E. *Pathology of the human placenta* . 2Ed. New York: Churchill Livingstone, 1999.
- 11.- Weyn C, Thomas D, Jani J, Guizani M, Donner C, Van Rysselberge et al. Evidence of human papillomavirus in the placenta. *J Infect Dis* 2011;20:341-343.

- 12.- Kusalus LL, Herr JC. Immunocytochemical localization of heparan sulfate proteoglycan in human decidual cell secretory bodies and placental fibrinoid. *Biol Reprod* 1988; 39:419-430.
- 13.- Swinburne LM. Leucocyte antigens and placental sponge. *Lancet* 1970;2:592-593.
- 14.- Castejon S OC. Alteraciones morfológicas en el espacio intervilloso y en los vasos de vellosidades troncales de embarazadas infectadas con VIH tratadas con zidovudina. *Rev Elect Portales Medicos.com* 2009;4:442-449.
- 15.- Castejon SOC, Lopez GAJ, Perez YLM, Castejon MOC. Lesiones de la vellosidad placentaria en pacientes con infección por VIH-1 tratadas con zidovudina. *Ginecol Obstet Mex* 2011;79:269-279.
- 16.- Lefevre J, Hankins C, Money D, Rachlis A, Pourrreax K, The Canadian Women'S HIV study group et al. Human papillomavirus type 16 viral load is higher in human immunodeficiency virus-seropositive women with high-grade squamous intraepithelial lesions than in those with normal cytology smears. *J Clin Microbiol* 2004;4:2212-2215.
- 17.- Konopnicki D, De Wit S, Chumek N. HPV and HIV coinfection. A complex interaction resulting in epidemiological, clinical and therapeutic implications. *Future Virology* 2013;8:903-915.
- 18.- Sisay S, Erku W, Belay M, Sisay Z, Tiruneh M, Woldeyohannes D .Effect of human papillomavirus HIV infected person. A mini review. *Internat J Med Sci* 2013;3:351-356.
- 19.- Weissenborn SJ, Funke AM, Hellmich M, Mallmann P, Fuchs PG, Pfister HJ et al. Oncogenic human papillomavirus DNA loads in human immunodeficiency virus positive women with high grade cervical lesions are strongly elevated. *J Clin Microbiol* 2003;41:2763-2767.

ACKNOWLEDGEMENTS To the administrative direction of the Health Sciences Faculty of the Carabobo University Aragua Nucleus by institutional fixed funds for the CIADANA. To the personnel of the Obstetric and Ginecol department of the Central Hospital of Maracay Aragua by facilitate the placenta with clinic history. To Aragua Fundacite by financial support in part for this research.

CORRESPONDENCE:

Prof. Olivar C Castejón.

Laboratorio de Microscopia Electrónica.

Facultad de Ciencias de la Salud.

Universidad de Carabobo.

Nucleo Aragua.

Centro de Investigación y Analisis Docente Asistencial del Nucleo Aragua.(CIADANA)

Maracay. Venezuela.

Apdo. 4944.

olivar.ciadanauc@gmail.com



ISSN: 1697-090X

Inicio Home

Indice del
volumen Volume
index

Comité Editorial
Editorial Board

Comité Científico
Scientific
Committee

Normas para los
autores
Instruction to
Authors

Derechos de autor
Copyright

Contacto/Contact:



INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA POR PICADURA DEL PEZ LEÓN (*PTEROIS VOLITANS*). PRESENTACIÓN DE CASO.

Dr. Marcos D. Iraola Ferrer MD., Marcos A. Iraola Luques,
Yaimet Casas Carbonell.

Emergencias CASMU-IAMPP y Emergencia Uno, Médica Uruguaya.
Montevideo. Uruguay.

Facultad de Medicina. Instituto Superior de Ciencias Médicas "Serafín Ruiz
de Zarate".

Santa Clara. Villa Clara. Cuba.

marcosiraolaferre@gmail.com

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2013;3:36-42.

RESUMEN:

El pez león (*Pterois Volitans*), también conocido como pez zebra, pez pavo real es miembro de la familia Scorpaenidae y su distribución natural comprende los océanos Índico y Pacífico, abarcando un área muy extensa desde el oeste de Australia y este de Malasia, hasta la Polinesia francesa, incluyendo a Japón, el sur de Corea, Nueva Zelanda y Micronesia.

Recientemente se realizó el primer registro para aguas cubanas (2008), y el reporte de los primeros lesionados (2011). Atacan a sus presas enviando veneno por sus espinas. La picadura en los humanos produce síntomas locales y sistémicos, sin llegar a producir la muerte.

Presentamos un caso que se le constató hipotensión arterial, hallazgo no frecuente, e insuficiencia respiratoria aguda que requirió ventilación mecánica y admisión en la Unidad de Cuidados Intensivos, siendo esta última manifestación no reportada hasta el momento en los casos cubanos. El paciente evolucionó favorablemente dándosele el alta sin secuelas.

PALABRAS CLAVE: Mordeduras y picaduras. Toxinas marinas. Veneno de peces. Envenenamiento. Insuficiencia respiratoria

SUMMARY:

Lionfish (*Pterois volitans*), also known as zebra fish, peacock fish is a member of the Scorpaenidae family and their natural range comprises the Indian and Pacific oceans, covering a wide area from western Australia and East Malaysia until French Polynesia, including Japan, south Korea, New Zealand and Micronesia.

Recently the first record for Cuban waters (2008), and the report of the first injured (2011) was performed. They attack their prey by sending poison thorns. The kneeling in humans produces local and systemic symptoms without producing death.

We present a case to be found hypotension, rare find, and acute respiratory failure requiring mechanical ventilation and admission to the intensive care unit, the latter manifestation so far not reported in the Cuban case. The patient progressed favorably occurring him discharged without sequelae.

KEYWORDS: Bites and stings. Marine toxins. Fish venom. Poisoning. Respiratory insufficiency

INTRODUCCION

El pez león (*Pterois volitans*), también llamado pez león o pez zebra, pertenece a la familia Scorpoenidae, especie originaria de las aguas tropicales de Asia y el Pacífico Sur. Durante los años 90 comenzaron a observarse en las costas de la Florida, Estados Unidos. En el año 2004 aparece por primera vez en las Bahamas y en junio del 2007 es reportado por primera vez en Cuba¹.

Actualmente se encuentra difundido por todo el mar Caribe. La introducción de este pez en el Atlántico ha sido causada por la liberación al medio natural ya sea de forma accidental o voluntaria por acuaristas aficionados y aunque existan otras teorías, es probable que las corrientes del el Golfo de México, en especial las playas de Cancún, hayan arrastrado huevos hacia el norte y esto propiciara la colonización de las costas de Estados Unidos que poseen las mismas características de temperatura a las del lugar de origen natural del pez león².

Todos los peces de la familia *Scorpoenidae* son venenosos y pueden ser divididos en tres grupos que inyecta veneno en cantidad y potencia diferente. Las especies de pez león (*Pterois spp*) tienen las espinas dorsales relativamente delgadas y largas con glándulas más pequeñas que producen un veneno más débil (Figura 2).



Figura 1. Pez León (*Pterosis volitans*).
Tomado de [wikipedia, MC_Rotfeuerfisch](#)

Los del grupo escorpión (*Scorpaena spp*) tiene espinas dorsales más cortas pero más robustas con glándulas de veneno más grandes comparadas con las del pez león. El grupo del pez piedra (*Synanceia spp*) poseen espinas dorsales más cortas y más fuertes con glándulas más grandes de veneno y por tanto tienen la capacidad de administrar una dosis mayor de veneno a la víctima. Cada espina está cubierta con una funda desde la punta hasta la base, la cual se comprime debajo de la espina dorsal, cuando la espina se empuja a través de la piel de la víctima, entonces el veneno viaja a través de unos canales delgados de la espina y es depositado dentro de la herida creada por la espina. La intensidad de las manifestaciones clínicas será dependiente de la cantidad de veneno depositado en la víctima la que se relaciona con la intensidad o fuerza de compresión de las bolsas colectoras de veneno y el tiempo de contacto entre la espina y la solución de continuidad.

La manifestación clínica más frecuente es el dolor que es intenso, agudo y urente que se irradia desde el pie hacia el abdomen o hacia el hombro y la cabeza si la herida es en la mano. En general, las manifestaciones no difieren de otras lesiones por animales venenosos, dentro de las cuales están: locales, dolor y edema y sistémicas, náuseas, mareos, debilidad muscular, disnea, hipertensión, cefalea y en algunas casos necrosis del tejido afectado. Puede observarse además linfangitis y linfadenitis, fiebre, dolor de las articulaciones e infección bacteriana secundaria²⁻⁶.

En Cuba se han realizado tres reportes, el primero una serie⁷ de 6 pacientes en el año 2011, seguidos por dos reportes de casos⁸⁻⁹ en el año 2013. Presentamos un caso de picadura accidental por espina de pez león que la manifestación más relevante fue la insuficiencia respiratoria aguda que requirió ventilación mecánica acompañada de hipotensión arterial, manifestaciones reportadas inusualmente.

DESCRIPCIÓN DEL CASO.

Paciente de 45 años de edad, masculino, con antecedentes de salud, pescador submarino que encontrándose en la playa fue picado por la espina de un pez león al intentar capturarlo con las manos. Inmediatamente después de la picadura en el primer dedo de la mano derecha comenzó con dolor intenso, "quemante" con irradiación proximal al hombro de ese lado, apareciendo confusión mental y dificultad para respirar siendo trasladado al Servicio de Urgencias (SU) 1 hora y 45 minutos después de producirse la lesión, a donde llega en franca insuficiencia respiratoria aguda (bradipnea de 6 rpm) y presión arterial no detectable, acompañado de edema facial en crescendo, manifiesto en párpados y labios.

En el SU se procede a la intubación oro-traqueal y se inicia ventilación mecánica, resucitación con fluidos (Solución Salina 0.9%) y se administra hidrocortisona, defenhidramina y epinefrina. Al examen físico se encontró única lesión de menos de 2 mm por la picadura a nivel del pulpejo del primer dedo de la mano derecha con signos inflamatorios, calor, aumento de volumen y rubor, el dolor no fue explorado por haber recibido analgesia y sedación, localmente se realiza cura y desinfección del área lesionada no utilizando agua caliente.

Se traslada a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) donde se continúa la ventilación mecánica y reposición con fluidos, además de hidrocortisona, defenhidramina y sedación (midazolam) y analgesia (fentanyl) para lograr la coordinación durante la ventilación, al segundo día se agrega ceftriazona 2g/día.

Dentro de los estudios realizados en el SU y durante se estancia en UCI solo resaltó el nivel de potasio (2.4 mmol/l) cifra que se normalizó en las siguientes muestras tomadas en UCI, el resto de los estudios de laboratorio y radiografía de la mano derecha fueron normales (Figura 2).



Figura 2. Radiografía de mano derecha. No se visualiza imagen radiopaca.

Al tercer día se cierra infusión de sedante y se logra separar del ventilador y la lesión del dedo presentaba además de los signos inflamatorios ya descritos (Figura 3, a y b) una zona central de punción rodeada por una zona pálida a la que le continuaba una zona cianótica (Figura 3, c y d).



Figura 3. Lesión por picadura de Pez León. Fotos tomadas al tercer día de la lesión donde se observan: signos inflamatorios, edema y rubicundez (a y b) además de los encontrados al examen físico, dolor y calor; zona central de punción rodeada por una zona pálida a la que le sigue zona cianótica (c y d).

Se da el alta de la unidad al siguiente día y del hospital al octavo día totalmente recuperado y sin necesidad de haber realizado ninguna intervención sobre la lesión distinta a las curaciones.

DISCUSIÓN:

El veneno de este pez está formado por toxinas que son polipépticos termolábiles hidrosolubles que reducen las tasas de inactivación de los canales de sodio en las membranas axonales e interfiere con los canales de potasio. Las toxinas contienen acetilcolina y una neurotoxina que afecta la transmisión neuromuscular. Las manifestaciones clínicas que pueden observarse en el aparato cardiovascular son debidas a la acción del veneno en los receptores colinérgicos muscarínicos y en los adrenoreceptores. No hay criterios uniformes sobre la pérdida de la actividad del veneno después de estar sin vida el pez, por un lado se refiere que se desactiva 30 minutos después, por otro lado se afirma que una vez muerto^{6,10-11}.

El mecanismo de envenenamiento dependerá de la agresividad del pez león, teniendo en cuenta que la cantidad de veneno que se inyecta a la víctima depende de la compresión de las bolsas colectoras de veneno, mientras más fuerte sea el ataque del pez león más tiempo se mantenga una solución de continuidad con la espina, las manifestaciones dadas por el envenenamiento serán más graves², posiblemente estas razones o alguna de ellas explique la gravedad de las manifestaciones clínicas de nuestro paciente.

La punción es proporcionalmente pequeña en comparación con el violento dolor que producen, el cual se describe como intenso, agudo y urente, el dolor irradia desde el pie hacia el abdomen, o hacia el hombro y la cabeza si la herida fue en la mano, siendo esta última la localización más frecuente y su vez la presentada por nuestro paciente².

Las principales manifestaciones son locales, dolor y edema y pueden presentarse manifestaciones sistémicas como náuseas, mareos, debilidad muscular, hipertensión, cefalea, disnea, falla respiratoria por edema pulmonar, depresión del centro respiratorio y parálisis de los músculos respiratorios.

Se describen tres grados de reacción tisular después de envenenamiento por pez león: 1) reacción eritematosa, 2) formación de ampolla, 3) necrosis cutánea. La necrosis del tejido afectado no es común siendo más frecuente la linfangitis y linfadenitis, fiebre, dolor de las articulaciones e infecciones bacterianas secundarias. El edema y el dolor disminuyen de manera gradual en algunos casos puede continuar por dos o tres meses.

El regreso de la sensibilidad de la parte afectada también es gradual y a veces nunca se normaliza por completo. El área de isquemia próxima a la herida puede presentar cianosis, evidencias de absceso, úlcera y en el transcurso de algunos días, gangrena⁹. Sobre el miembro afectado se pueden desarrollar grandes flictenas que contienen exudado claro²⁻⁶.

No existe un método para diagnosticar el envenenamiento por picadura de pez león, por lo mismo el diagnóstico se realiza ante la sospecha de que hubo contacto con el pez león y el paciente presenta la sintomatología del envenenamiento, en algunos casos se puede encontrar parte de la espina de pez león en la herida de su víctima lo que puede acercar más el diagnóstico.

El tratamiento consiste en inmersión de la zona afectada en agua caliente, administración de toxoide tetánico, analgésicos, antibióticos y desbridamiento de la zona lesionada de ser necesario (Figura 4)^{2,7,12}.

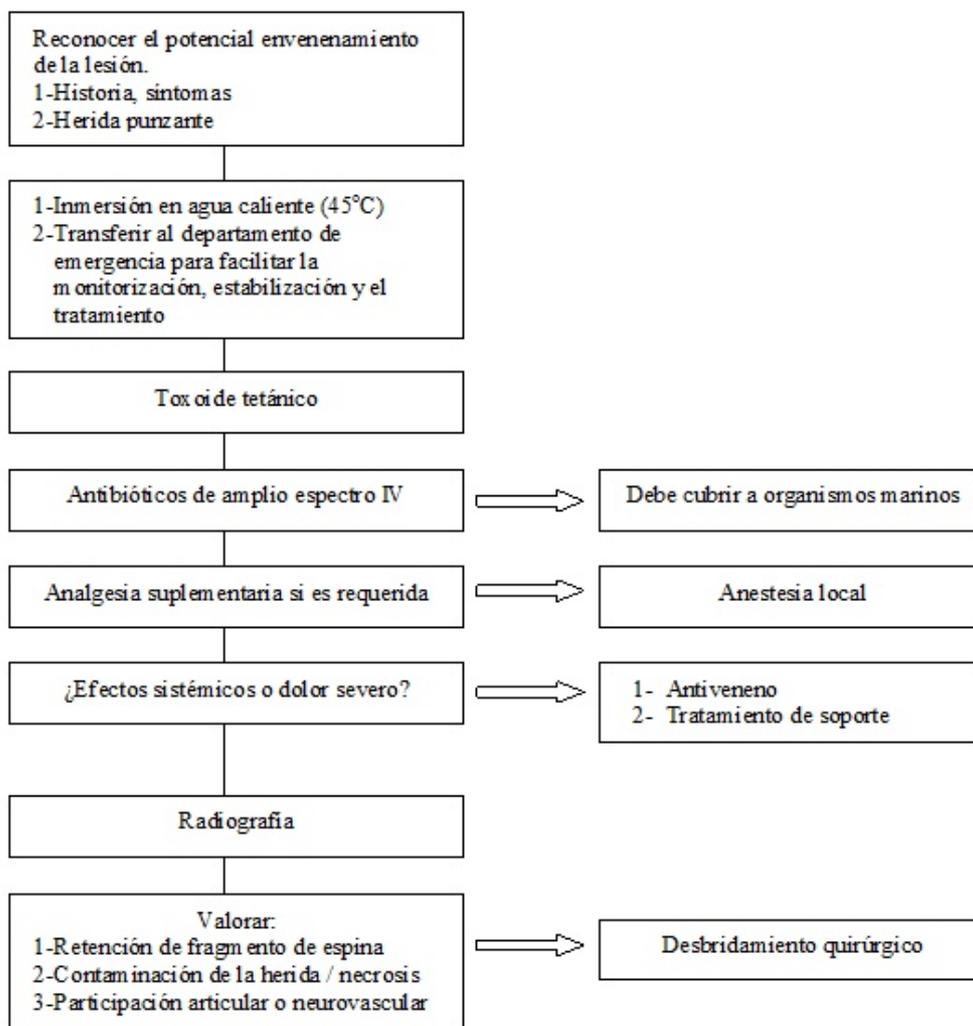


Figura 4.- Algoritmo de tratamiento sugerido para el envenenamiento por pez león.

Una de las primeras medidas a tomar es sumergir en agua caliente (45°C) el miembro afecto por 30 a 90 minutos, la temperatura del agua ha de mantenerse tan caliente como el paciente lo tolere sin provocar más daño a los tejidos, en algunos casos el dolor desaparece de inmediato mientras que en otros gradualmente, puede repetirse pasado este tiempo si el dolor retorna. Si la herida es en la cara o en el tórax, se deben emplear compresas de agua caliente. En nuestro paciente en ningún momento se utilizó esta medida por desconocimiento. Dos teorías intentan explicar su uso, la primera basada en la composición del veneno que está formado por múltiples proteínas y enzimas y que al recibir calor directo desactivan las proteínas termolábiles y con ello la inactivación del veneno, la otra es una teoría alternativa donde la inmersión en agua caliente de la zona lesionada produce una modulación a nivel de los receptores de dolor del sistema nervioso que conduce a una reducción del dolor¹³.

A pesar que la profilaxis del tétano está indicada en todas las lesiones por animales marinos en nuestro paciente no fue utilizada. Teniendo en cuenta el riesgo de infección secundaria en todas las lesiones por animales marinos el uso de antibióticos es recomendado en todas las heridas por punción de manos y pies debido a la alta incidencia de ulceración, necrosis e infección secundaria. El uso de antibiótico profiláctico empírico de amplio espectro debe cubrir a posible infecciones por vibrio y aeromonas como también a infecciones por mycoplasma marinum y erysipelotrix rhusiopathiae (Tabla 1)¹², aunque se utilizó antibiótico profiláctico en nuestro paciente no se tomaron en cuenta los posibles microorganismos seleccionando un antibiótico que no los cubría.

1- Inicial (primeras 48 horas)

Doxiciclina 100 mg oral c/12 h junto con:

- a- Penicilina Cristalina/Cloxacilina/Ceftazidima IV (cubre a organismos comunes y *Vibrio sp.*) o
- b- Ceftazidima 2g c/8 h IV y Clindamicina 600 mg c/6 h IV (cubre a Streptococo Grupo A) o
- c- Ciprofloxacina/ Penicilina Cristalina/Cloxacilina (cuando se sospecha *Aeromonas sp.*)

2- Seguido por antibiótico oral (por 5 a 7 días)

- a- Amoxicilina/clavulánico 625 mg c/12 h y Doxiciclina 100 mg c/12 h o antibiótico específico si el cultivo está disponible.
-

Tabla 1. Recomendaciones para el uso empírico de antibióticos profilácticos en lesiones por punción de pez león.

El adecuado alivio del dolor es prioridad y la analgesia suplementaria con inyección de anestesia local con lidocaína (lidocaína al 1% o 2% sin adrenalina) puede ser necesaria. La inyección local de N-butilbromuro de hioscina y clorhidrato de emetina han sido descritos para el alivio del dolor. La presencia de material extraño o espinas en la lesión deben ser removidas. La consulta quirúrgica debe realizarse en todas las heridas por punción complicadas, incluyendo la retención de fragmentos que no puedan ser removidos manualmente o heridas y fragmentos en la proximidad de articulaciones, nervios y vasos¹².

Existe un antiveneno de gran potencia para usarse en contra del pez roca que consiste en suero de caballo (hiperinmunizado y refinado). De no responder al tratamiento y mantener un estado grave se recomienda el uso de antiveneno para el pez roca, 3 ml de antiveneno intramuscular como dosis inicial, pero en casos que persista la gravedad se debe emplear la vía intravenosa, si los síntomas persisten se deben aplicar otros 2 ml (1 ml de este antiveneno neutraliza aproximadamente 10 mg de veneno del pez roca, cada una de las espinas dorsales del pez contiene entre 5 y 10 mg de veneno)².

La mejor prevención es alejarse de este tipo de peces. Los más afectados son los buzos. Aunque el pez león no es de naturaleza agresiva es un pez territorial que al ver invadido su espacio no dudará en atacar a quien se ponga frente a él, al recibir una picadura por pez león se debe mantener la calma y acudir al centro médico más cercano.

Varias lecciones pueden extraerse del manejo de este paciente con una situación poco común, una relacionada con el no uso de intervenciones recomendadas (agua caliente en la zona afectada, administración de toxoide tetánico, antibióticos profiláctico empírico de amplio espectro capaz de cubrir los posibles microorganismos causantes de sepsis) y, la más relevante, lo que parecía ser una rareza es cada vez más frecuente observar en la práctica clínica por tanto la difusión del reconocimiento del envenenamiento y las intervenciones una vez presente hacen que deba ser alertada la comunidad científica cubana de manera particular al estar rodeada de mar donde cada vez se producen más avistamientos del pez león.

REFERENCIAS

1. Chevalier PP, Gutiérrez E, Ibarzabal D, Romero S, Isla V, Calderín J et al. Primer registro de Pterois volitans (*Pisces: Scorpaenidae*) para aguas cubanas. *Solenodon* 2008; 7: 37-40.
2. Field J, Calderón R, Seijo JL. Envenenamiento por picadura de Pez León. *Bol Clin Hosp Infant Edo San* 2008; 25(2): 85-90.
3. Garyfallos T, Garyfallou MD, Madden JF. Lionfish envenomation. *Ann Emerg Med* 2005; 28(4): 456-457.
4. Gallagher SA. Lionfish and stonefish envenomation. *eMedicine Journal* 2001 [Consultado: 25 de febrero 2014]; 2(7) pp. unpaginated. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/770764-overview>
5. Trestrail JH, al Mohasned QM. Lionfish sting experiences of on inland poison center: a retrospective study of 23 cases. *Vet Hum Toxicol* 1989; 31(2): 173-5.
6. Sotora L. Lionfish envenomations in Poland. *Perzegl Lek* 2009; 66(6): 285-6.
7. Guirola J, Alvarado K, Iglesias N. Reporte de los primeros lesionados por pez león atendidos en la Clínica Cayo Coco, Ciego de Ávila. *Mediciego* 2011. [Consultado: 27 de febrero 2014]; 17(supl 2). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/mciego/vol17_supl2_%202011/pdf/T19.pdf
8. De la Paz Y, Cepero A, González EG. Pez león: ¿amigo o enemigo? *Acta Médica del Centro*. 2013 [Consultado: 27 de febrero 2014]; 7(2). Disponible en: http://www.actamedica.sld.cu/r2_13/pezleon.htm
9. Leyva U, González A, Fernández F, Gutiérrez Z, Soto I. Lesión complicada por picadura de pez león (Pterois Volitans). *Rev Cubana Med Mil* 2013; 42(2): 235-243.

10. Churh JE, Hodgson WC. The pharmacological activity of fish venoms. *Toxicom* 2002; 40: 1083-1093

11. Church EJ, Hodgson WC. Adrenergic and cholinergic activity contributes to the cardiovascular effects of lionfish (*Pterois volitans*) venom. *Toxicom* 2002; 40: 787-796.

12. Lee JYL, Teoh LC, Leo SPM. Stonefish envenomations of the hand - a local marine hazard: s series of 8 cases and review of the literature. *Ann Acad Med Singapore* 2004; 33: 515-20.

13. Atkinson PRT, Boyle A, Hartin D, McAuley. Is hot water immersion an effective treatment for marine envenomation? *Emerg Med J* 2006; 23: 503-508.

CORRESPONDENCIA:

Dr. Marcos D. Iraola Ferrer

Stella Maris, Manzana 65, Solar 5, entre de la Playa y de los Pescadores.

Parque Solymar, Canelones.

Uruguay.

[marcosiraolaferrer @ gmail.com](mailto:marcosiraolaferrer@gmail.com)



ISSN: 1697-090X

Inicio Home

Indice del
volumen Volume
index

Comité Editorial
Editorial Board

Comité Científico
Scientific
Committee

Normas para los
autores
Instruction to
Authors

Derechos de autor
Copyright

Contacto/Contact:



FISIOPATOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA RENAL AGUDA POR CISPLATINO

Edmundo Leopoldo Rodriguez Macías

Centro Manadialisis.
Ciudad de Chone. Provincia de Manabi. Ecuador

[carlosmusso @ gmail.com](mailto:carlosmusso@gmail.com)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2013;3:43-46.

[Comentario del revisor Dr Manuel Vilas.](#) Servicio de Nefrología y Medio Interno del Hospital Italiano de Buenos Aires.
Argentina

[Comentario del revisor Dr Carlos G. Musso.](#) Servicio de Nefrología y Medio Interno del Hospital Italiano de Buenos Aires.
Argentina

RESUMEN:

El cisplatino es uno de los principales antineoplásicos usados para el tratamiento de tumores tales como testículo, ovario, cérvix, pulmón, cabeza y vejiga, entre otros. Se han descrito diverso tipo de toxicidades inducidas por el cisplatino, pero se destaca entre ellas la renal.

Dicha toxicidad consiste en una reducción aguda del flujo plasmático renal seguida de una disminución del filtrado glomerular y de una necrosis tubular, con afectación predominante de los túbulos distales y acumulación de detritus celulares que conducen a una obstrucción de la luz tubular, comprometiendo secundariamente la función glomerular. Otros mecanismos involucrados de injuria renal son la microangiopatía y la liberación de mediadores pro-inflamatorios.

Concluimos que la nefrotoxicidad provocada por el cisplatino puede inducir una insuficiencia renal en la que predomina el daño estructural tubular.

PALABRAS CLAVES: Cisplatino. Insuficiencia renal. Nefrotoxicidad

SUMMARY:

Cisplatin is one of the major antineoplastic used for treatment of tumors such as testicular, ovarian, cervical, lung, bladder and head, among others. It has been described various types of toxicities induced by cisplatin, but the renal is the main one.

This toxicity consist sof an acute reduction in renal plasma flow and a decline in glomerular filtration and installation of a tubular necrosis, with predominant involvement of the distal tubules and accumulation of cellular debris (lumen obstruction). Other mechanisms involved in renal injury are microangiopathy and pro-inflammatory mediators.

We conclude that the nephrotoxicity caused by cisplatin can induce renal failure in which tubular structural damage predominates.

KEYWORDS: Cisplatin. Renal failure. Nephrotoxicity

INTRODUCCIÓN

El cisplatino es uno de los principales antineoplásicos usados para el tratamiento de tumores tales como testículo, ovario, cérvix, pulmón, cabeza y vejiga, entre otros ¹. Se han descrito diverso tipo de toxicidades inducidas por el cisplatino (nerológica, ótica, etc.) pero se destaca entre ellas la renal, la cual llega a observarse en alrededor del 20% de los pacientes tratados, y que asimismo se toma como parámetro para la escalación de dosis²⁻³. En el presente artículo se analizarán los diversos mecanismos fisiopatológicos que participan en la instalación del daño renal secundario a este fármaco.

El cisplatino y su toxicidad

Entre los efectos adversos del cisplatino se encuentra su toxicidad sobre diversos parénquimas tales como el tejido nervioso, el oído y sobre todo el riñón. Con respecto a su nefrotoxicidad, ésta fue reconocida desde el principio de su uso como la toxicidad limitante de su escalamiento de dosis, pues ya en dosis que en teoría debieran ser atóxicas se han observado muertes por nefropatía aguda¹.

En reportes de pacientes tratados con dosis únicas de 50 mg/m², se llegó a documentar que en aproximadamente un tercio de los enfermos surgía una insuficiencia renal aguda, y al alcanzar dosis de 100 mg/m² casi la totalidad de los mismos sufrían un serio deterioro funcional renal. El segundo efecto adverso agudo en importancia relatado fue la hiperemesis, que en algunos estudios también fue considerado limitante de dosis².

Nefrotoxicidad por cisplatino: Aspectos histopatológicos

En las primeras experiencias clínicas con cisplatino se observó una toxicidad funcional consistente en una reducción aguda del filtrado glomerular, evidenciada por una disminución del aclaramiento de creatinina; en los casos más graves se añadieron signos de disfunción tubular. Si bien el perfil agudo del cuadro y la disminución de la filtración glomerular hacían sugestiva la existencia de lesiones vasculares y glomerulares, los estudios microscópicos mostraron la presencia de necrosis tubular focal, con afectación predominante de los túbulos distales. Según datos experimentales en animales las lesiones eran, en cambio, más prominentes en la corteza más externa, y más concretamente en los túbulos proximales. Para otros autores el máximo grado de necrosis se observa en la unión cortico/medular, afectando tanto a túbulos proximales como a segmentos distales de las nefronas con integridad morfológica de los glomerulos³.

La microscopía electrónica muestra severos cambios necróticos en todos los segmentos tubulares, fundamentalmente en los proximales en la rata, o bien más acusados en los túbulos distales y colectores en el humano. Son rasgos destacables el aumento en el número de los lisosomas, las anomalías estructurales de las mitocondrias y la pérdida del borde en cepillo, pero asimismo existen atipias nucleares, cambios del glucógeno, y depósitos densos en la cápsula de Bowman que deben corresponder a acúmulos de platino³⁻⁴.

Otro factor a considerar es la distinta susceptibilidad que cada animal de experimentación posee al fármaco. En el perro y ocasionalmente en el humano se ha descrito que la lesión tubular alcanza una gran severidad aún antes de que se altere la filtración glomerular. Ello sugeriría que el fracaso renal es secundado a una obstrucción de la luz tubular por restos necróticos, o a un mecanismo vasoconstrictor mediado por el aparato juxtaglomerular, vía eje renina/angiotensina, que sería desencadenado por un exceso de sodio no reabsorbido en el túbulo proximal. No obstante, en la rata y en la mayoría de las experiencias clínicas, parecen ocurrir alteraciones de la hemodinamia y de la filtración glomerular antes de que se produzca una necrosis tubular, surgiendo dudas sobre la contribución que el daño tubular juega en la patogénesis de este tipo de insuficiencia renal⁴.

Incluso podrían existir interpretaciones divergentes por simples razones de técnica experimental. Así, por ejemplo, se ha descrito que las ratas adultas son más susceptibles que las jóvenes a la nefropatía por cisplatino, pero en el hombre pudiera suceder incluso a la inversa.

Con respecto a los cambios histológicos renales agudos, en el período de 96 horas inmediatamente siguientes al primer ciclo de tratamiento, momento donde concurre una combinación de trastorno funcional glomerular y de cese de las funciones tubulares. La mayoría de los autores piensan que los ciclos repetidos de cisplatino se acompañan de una reducción paulatina de la filtración glomerular y se ha referido una disminución de la capacidad del riñón para excretar la fracción libre de este fármaco, lo cual podría explicarse por un menoscabo de la filtración glomerular, pero también por una lesión de los mecanismos enzimáticos encargados de la secreción tubular del fármaco⁵.

Nefrotoxicidad por cisplatino: Efectos hemodinámicos

Muy precozmente se produce una disminución del flujo plasmático renal seguida de una disminución de la tasa de filtración glomerular; y este fallo glomerular es un fenómeno agudo con secuelas permanentes no evolutivas, pero su patogenia está sujeta

a discusión. Uno de los factores determinantes parece ser una vasoconstricción selectiva de la arteriola aferente al glomérulo.

Se ha sugerido que el mecanismo subyacente consiste en una estimulación del eje renina/angiotensina y posteriormente una elevación de la renina y subsecuentemente una hiperactividad de la angiotensina II, la cual actúa sobre las arteriolas glomerulares por mediación de un receptor acoplado a un canal de calcio. Ahora bien, no está dilucidado si la liberación de renina obedece a un efecto tóxico directo del cisplatino, o bien a una secuela de la tubulopatía. Dicho sea de paso que la lesión tubular asociada al uso de esta droga cursa con una poliuria aguda que sume al organismo en un estado de deshidratación e hipoperfusión renal, quizás a través de un mecanismo de retro-alimentación en el que podrían desempeñar un papel las prostaglandinas⁶⁻⁷.

La caída de la filtración glomerular también podría explicarse por mecanismos vasculopáticos, bien por una angiopatía espástica atribuible al cisplatino, o bien a través del estímulo local de reacciones implicadas en la coagulación sanguínea⁷.

Nefrotoxicidad por cisplatino: Efectos tubulares

Desde el punto de vista histopatológico, es llamativo en esta nefropatía tóxica la conservación morfológica de los glomérulos, al lado de floridas lesiones correspondientes a una clásica necrosis tubular aguda (NTA). La topografía varía de unas especies a otras y las consecuencias son también variables. Se ha señalado que las células sufren una "balonización" que, por un simple conflicto de espacio, puede generar isquemia y quizás una vasoconstricción glomerular reactiva. También sucede que el detritus celular induce una obstrucción de la luz tubular, comprometiendo secundariamente la función glomerular. Sin embargo, es comúnmente aceptado que la interrupción del filtrado glomerular es un fenómeno en buena parte independiente y que la severidad de la NTA no se correlaciona bien con el grado de uremia y sí con la aparición de diversos trastornos electrolíticos entre los que destaca la hipomagnesemia⁸.

El cisplatino accede al parénquima renal como fármaco libre; una fracción alcanza la célula tubular por su polo luminal, pues el cisplatino filtrado en el glomérulo y reabsorbido por un sistema de transporte para aniones orgánicos (OCT2); y otra porción se elimina por secreción tubular activa, empleando un sistema de transporte para cationes orgánicos (OCT). Una vez que este fármaco penetra en la célula tubular, o incluso en la luz tubular, sufre rápidas transformaciones moleculares, motivadas por reacciones de detoxificación y por procesos lesivos condicionados por el pH y por la concentración de cloro en el medio, que generan especies químicas hiperreactivas a las que se atribuye la citotoxicidad. Las moléculas con poder nefrotóxico interactúan con estructuras subcelulares repartidas por el núcleo, el citosol, las membranas de la propia célula y de varias organelas⁹.

Por otra parte, las mitocondrias han sido propuestas como dianas del cisplatino, en virtud de sus notables cambios a nivel ultraestructural en casos de nefropatía por este fármaco. Se ha dicho que este fármaco interrumpe reacciones de respiración celular e induce la liberación de calcio mitocondrial, razón por la cual podría afectar procesos vitales para la célula, como el funcionamiento de bombas iónicas ATP-dependientes, la estabilidad de los lisosomas, o la polimerización de los microtúbulos del citoplasma. Se ha reportado también que el cisplatino altera la función de bombas iónicas de membrana en células óticas y en el borde en cepillo de las células del túbulo renal. Por último, se sostiene que podría lesionar el túbulo proximal por mediación de una inestabilidad de las membranas lisosomales, liberando enzimas autolíticas¹⁰.

Sea cual fuere la acción íntima del cisplatino, es un hecho que se interrumpe la absorción de sodio en el túbulo proximal y de cloro en el asa de Henle.

Por una parte, se incrementa la osmolaridad urinaria, lo que conlleva una poliuria que no hará sino agravar el compromiso de la filtración glomerular; y por otro lado, se interrumpirá la absorción de calcio y magnesio que normalmente van acopladas a la del cloro en la rama ascendente del asa de Henle, sin descartar que se pierdan cationes por lesión de otros segmentos de la nefrona¹¹.

CONCLUSIÓN:

La nefrotoxicidad provocada por el cisplatino induce una insuficiencia renal en la que predomina el daño estructural tubular.

REFERENCIAS

- 1.- Mistry P, Lee C, McBrien DC. Intracellular metabolites of cisplatin in the rat kidney. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1989;24(2):73-79
- 2.- Lippman AJ, Helson C, Helson L, Krakoff IH. Clinical trials of cis-diamminedichloroplatinum. *Cancer Chemother Rep.* 1973;57(2):191-200
- 3.- Gralla R. Adverse effects of treatment, section 2: nausea and vomiting. In DeVita V, Hellman S, Rosenberg S (Eds.). *Cancer: principles and practice of oncology.* Philadelphia. Lippincott. 1989: 2137-2144.
- 4.- Blachley JD, Hill JB. Renal and electrolyte disturbances associated with cisplatin. *Ann Intern Med.* 1981;95:628-632.
- 5.- Offerman JJ, Meijer S, Sleijfer DT, Mulder NH, Donker AJ, Koops HS, van der Hem GK. Acute effects of cis-diamminedichloroplatinum (CDDP) on renal function. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1984;12:36-38.

- 6.- Chiuten D, Vogl S, Kaplan B, Camacho F. Is there cumulative or delayed toxicity from cis-platinum? *Cancer*. 1983; 15;52:211-214.
- 7.- Safirstein R, Winston J, Goldstein M, Moel D, Dikman S, Guttenplan J. Cisplatin nephrotoxicity. *Am J Kidney Dis*. 1986;8(5):356-367.
- 8.- dos Santos OF, Boim MA, Barros EJ, Pirotzky E, Braquet P, Schor N. Effect of platelet-activating factor antagonist BN 52063 on the nephrotoxicity of cisplatin. *Lipids*. 1991;26:1324-1328
- 9.- Martin M, Diaz-Rubio E, Casado A, López Vega JM, Sastre J, Almenarez J. Am J Clin Oncol. Intravenous and oral magnesium supplementations in the prophylaxis of cisplatin-induced hypomagnesemia. Results of a controlled trial. 1992;15(4):348-351
- 10.- Umeki S, Watanabe M, Yagi S, Soejima R. Supplemental fosfomycin and/or steroids that reduce cisplatin-induced nephrotoxicity. *Am J Med Sci*. 1988;295(1):6-10
- 11.- Wagner T, Kreft B, Bohlmann G, Schwieder G. Effects of fosfomycin, mesna, and sodium thiosulfate on the toxicity and antitumor activity of cisplatin. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1988;114(5):497-501.

CORRESPONDENCIA:

Dr. Edmundo Leopoldo Rodriguez Macías
Centro Manadialisis
Ciudad de Chone.
Provincia de Manabi.
Ecuador
Mail: [carlosmusso @ gmail.com](mailto:carlosmusso@gmail.com)

Comentario del revisor Dr Manuel Vilas. Servicio de Nefrología y Medio Interno del Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina

La insuficiencia renal aguda por cisplatino es dosis dependiente, puede ser de instalación progresiva, inicio brusco o aparecer meses luego de finalizado el tratamiento con dicho fármaco. Por otra parte, en caso de suscitarse una insuficiencia renal aguda progresiva secundaria a este fármaco, puede rotarse el esquema terapéutico a carboplatino, el cual es menos nefrotóxico. Son factores de riesgo reconocidos de nefrotoxicidad por cisplatino: la edad avanzada, el género femenino, el tabaquismo, y la hipoalbuminemia.

La poliuria que a veces se documenta asociada a esta toxicidad se interpreta como inducida por afección del mecanismo de contracorriente, y disminución de la síntesis de acuaporinas a nivel de los túbulos en colectores.

Comentario del revisor Dr Carlos G. Musso. Servicio de Nefrología y Medio Interno del Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina

Entre los efectos renales de la toxicidad por cisplatino se encuentran: la hipermagnesuria con hipomagnesemia, el síndrome de Fanconi, el derrame de sal y la anemia secundaria a toxicidad medular y a disminución de la síntesis de eritropoyetina.

Dentro de los mecanismos fisiopatológicos involucrados con su toxicidad se encuentran también la liberación de citoquinas proinflamatorias (TNF, IL6, caspasas) y la microangiopatía trombótica, por injuria vascular directa y activación plaquetaria, sobre todo si se asocia el cisplatino a bleomicina o gencitabine.

En cuanto a la prevención de su nefrotoxicidad, es de utilidad el uso de solución salina isotónica junto al aporte, si corresponde, de potasio y magnesio.



ISSN: 1697-090X

Inicio Home

Indice del
volumen Volume
index

Comité Editorial
Editorial Board

Comité Científico
Scientific
Committee

Normas para los
autores
Instruction to
Authors

Derechos de autor
Copyright

Contacto/Contact:



EL ENZIMA INDOLEAMINA 2,3 DIOXIGENASA (IDO) Y LA TOLERANCIA INMUNE

María Jesús Coma-del-Corral¹, Pilar Muñiz Rodríguez²,
Joaquín Terán Santos³

¹Unidad de Investigación del Hospital Universitario de Burgos.

²Departamento de Biología y Bioquímica molecular de la
Universidad de Burgos

³Unidad de Sueño del Hospital Universitario de Burgos.
Burgos. España

[mjcoma @ hubu.es](mailto:mjcoma@hubu.es)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2013;3:47-52.

[English version](#)

[Comentario de la revisora Dra Paula A. Enz.](#) Jefa de Sección linfomas cutáneos, fotoféresis y fototerapia del Servicio de Dermatología. Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina.

[Comentario del revisor Dr Carlos G. Musso.](#) Subjefe del Servicio de Nefrología y Medio Interno del Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina

RESUMEN:

La indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO) es un enzima predominante extrahepática intracelular y se encuentra en numerosas células, principalmente macrófagos. La degradación del triptófano genera quinurenina, y esta vía del metabolismo del triptófano, constituye un mecanismo eficaz de modulación de la respuesta inmune.

La IDO facilita la tolerancia inmunológica, y es uno de los principales actores implicados en la inhibición de la proliferación celular, incluyendo las células T activadas. La IDO induce la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y radicales de óxido nítrico (NO). Varias vías implicadas en la regulación de respuesta inmunológica se regulan por mecanismos redox. Las especies reactivas del oxígeno y nitrógeno (ROS-RNS) y otras moléculas activas redox cumplen funciones clave en la inmunidad.

PALABRAS CLAVES: Indolamina 2,3-dioxigenasa. Metabolismo del Triptófano. Quinurenina

SUMMARY:

Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) is an intracellular and extrahepatic enzyme predominantly found in many cells, especially macrophages. Tryptophan degradation generates kynurenine, and this pathway of tryptophan metabolism is an effective mechanism for modulating the immune response.

The IDO facilitates immune tolerance and is one of the main actors involved in the inhibition of cell proliferation, including activated T cells. IDO induces production of reactive oxygen species (ROS) and nitric oxide (NO) radicals. Several pathways involved in the regulation of immune response are regulated by redox mechanisms. Reactive oxygen and nitrogen species (ROS-RNS) and other redox active molecules play key roles in immunity.

KEYWORDS: Indoleamine 2,3-dioxygenase. Tryptophan metabolism. Kynurenine

Triptófano y quinurenina

Hay nueve aminoácidos llamados 'esenciales' porque el cuerpo humano es incapaz de sintetizarlos y, por tanto, el organismo debe adquirirlos en fuentes externas, principalmente a través de la dieta. Uno de ellos es el triptófano. Una vez que el triptófano ingerido ha sido absorbido por el organismo, podemos encontrarlo en la circulación en forma libre o, más frecuentemente, unido a la albúmina. El triptófano juega un papel tanto en la génesis de proteínas, como en diversas vías metabólicas, produciendo diferentes metabolitos, entre los que se cuenta la quinurenina¹.

El triptófano puede ser metabolizado a través de diferentes vías; se oxida por la escisión del anillo de indol, ya sea iniciado por el enzima triptófano 2,3-dioxigenasa (TDO), que reside principalmente en el hígado y es inducida por corticoides² o bien por el enzima llamada indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO)³.

La indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO) es un enzima predominante extrahepática y se puede encontrar en numerosas células, incluyendo macrófagos, microglia, neuronas y astrocitos⁴⁻⁶. La degradación del triptófano genera quinurenina, y esta vía es la ruta más importante que recorre el metabolismo del triptófano, pues constituye un mecanismo eficaz de modulación de la respuesta inmune. Además otros metabolitos de esa vía, pueden sinergizar o antagonizar estos efectos³. Esta vía está regulada por ciertas citoquinas y moléculas inflamatorias, entre las que destaca el interferón gamma (IFN- γ)⁷, que induce la IDO en las células del sistema inmune⁸⁻⁹. En efecto, la IDO, que es el primer enzima de dicha vía, se activa cuando se produce una respuesta inmune a través del IFN- γ . A su vez, la deplección del triptófano y la producción de quinurenina modulan esta respuesta inmune.

La vía de quinurenina está implicada en muchas enfermedades y trastornos, y son muchas las entidades patológicas en las que se han encontrado desequilibrios entre el triptófano y la quinurenina. La lista, por ahora, incluye enfermedades neoplásicas, infecciones por protozoos como la malaria, bacterianas y virales entre las que destaca el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide y la esclerosis múltiple y un amplio espectro de entidades neurológicas como enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, corea de Huntington, y psiquiátricas como la depresión y la esquizofrenia. Veamos una panorámica:

La IDO posee un efectivo mecanismo bactericida y se ha relacionado con inmunosupresión de células T. La actividad de la IDO en las células infectadas, provoca un potente efecto bactericida, para luchar contra la propagación de la infección, mediante la degradación del triptófano de las bacterias autótrofas, provocando su muerte. También tienen efecto bactericida los metabolitos que resultan tóxicos para las bacterias, entre los que se cuenta la quinurenina. En los últimos años, se ha acumulado evidencia que IDO también juega un papel importante en las infecciones víricas, incluyendo VIH¹⁰, hepatitis B y C¹¹ e influenza¹².

En los pacientes en hemodiálisis está incrementada la degradación del triptófano, asociada a un incremento de la concentración de neopterinina, lo que indica la implicación activa de la IDO¹³.

Algunos síntomas neuropsiquiátricos que aparecen en personas de edad avanzada parecen estar relacionados con una inflamación crónica de bajo grado, propiciadas por alteraciones en la vías enzimáticas del metabolismo del triptófano mediadas por la IDO. Se ha asociado a trastornos como esquizofrenia o depresión¹⁴ Experimentalmente Capuron y col.¹⁵ comprobaron que el grado de inflamación, medido por los niveles séricos de interleuquina-6 y proteína C reactiva, se relacionó con la disminución de concentración de triptófano y aumento del nivel de quinurenina en sangre, lo cual sugiere un incremento del catabolismo del triptófano inducido por la IDO.

El aumento del catabolismo del triptófano se asoció también con síntomas depresivos como astenia, desmotivación, anorexia, y pesimismo. La edad correlacionó significativamente con las concentraciones de marcadores inmunológicos y síntomas neuropsiquiátricos.

Son muchos los trabajos acerca de la importancia de la IDO en la enfermedad neoplásica, y en nuestra Unidad de Investigación hemos aportado algunas experiencias¹⁶⁻¹⁸. Se ha demostrado que la IDO juega un papel fundamental en la inmunotolerancia a

las células neoplásicas. Song y col.¹⁹ demostraron el efecto inductor de la apoptosis de quinurenina sobre la línea celular neoplásica humana NK92 MI. En los cultivos, el tratamiento con L-quinurenina indujo la inhibición del crecimiento debido a la apoptosis, con dependencia de la dosis empleada. Y esto abre las puertas a nuevas dianas terapéuticas, que están siendo exploradas²⁰.

El papel de IDO en la inducción de tolerancia inmunológica

La IDO se va desvelando como una importante molécula, implicada en la tolerancia inmunológica, ya que es uno de los principales actores implicados en la inhibición de la proliferación celular, incluyendo la de las células T activadas, y jugando de esta manera un papel decisivo, que permite el embarazo, los trasplantes, media en la autoinmunidad, e interviene en las neoplasias²⁰.

La IDO fue descrita inicialmente como un enzima esencial para tolerancia materno-fetal. En 1998, Munn y col.²¹ vieron que la gestación en ratones era inmediatamente rechazada cuando se administraba un inhibidor de la IDO a ratones gestantes y formularon la hipótesis de que la expresión de la IDO era necesaria para prevenir el rechazo inmunológico del feto. Conceptuaron la IDO como un enzima catabolizador del triptófano, expresado en trofoblastos y macrófagos. Mediante la degradación del triptófano, la IDO podía suprimir la actividad de las células T, previniendo el rechazo de la gestación.

El control del suministro de micronutrientes, es una estrategia para regular las respuesta inmune mediada por células. Las células que expresan la IDO, provocan el catabolismo del triptófano, que es un aminoácido esencial, necesarios para la proliferación celular, y de esta manera, intervienen en la respuesta inmune. En este sentido, se ha demostrado que la actividad IDO promueve cambios metabólicos celulares que afectan a la respuesta celular y sistémica debida a estímulos inflamatorios o inmunológicos en diferentes entidades clínicas como procesos neoplásicos, infecciones crónicas, autoinmunes, síndromes alérgicos, y trasplantes²².

El carácter antiproliferativo de la IDO en bacterias, protozoos y células tumorales fue descrito por primera vez por Pfefferkorn²³ en 1984 y por Taylor y Feng²⁴ en 1991.

La IDO provoca la degradación del triptófano en quinurenina, en el interior de las células. Esto tiene amplias implicaciones en la respuesta inmune del organismo.

Hoy en día, se sabe que la IDO forma parte de un mecanismo de regulación local inmune rápida, llamada "regulación inmune metabólica" mediante la provocación de un nivel de tolerancia inmune sistémica, protectora de reacciones inmunes violentas²².

Es evidente el papel de las quinureninas en el sistema inmune, como consecuencia del efecto inmunosupresor de IDO. Hay evidencia de interacción entre la vía de quinurenina, las citocinas y el sistema nervioso. La IDO juega un papel clave conectando el sistema inmunológico con la vía de la quinurenina. Los estímulos proinflamatorios activan la vía metabólica triptófano, mientras que la IDO, al propiciar la degradación del triptófano, ejerce un efecto inmunosupresor, que incluye la inhibición de las funciones de células T, la activación de las células T reguladoras, y la inhibición de linfocitos NK. Hay una estrecha relación

entre las citocinas (IFN- α , IFN- γ , TNF- α , TGF- β , IL-4 e IL-23) y el sistema quinurenina. Frente a la activación mediada por interferón de las células presentadoras de antígenos, la IDO ejerce un efecto regulador, con un mecanismo de retroalimentación que modula la respuesta inmune, manteniendo la homeostasis²⁵.

Estrés oxidativo e inmunomodulación

La IDO induce la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y radicales de óxido nítrico (NO). Gostner y col.²⁶ vieron que las especies reactivas del oxígeno y nitrógeno (ROS-RNS) y otras moléculas activas redox cumplen funciones clave en la inmunidad. Junto a otras estrategias de defensa de agentes patógenos, las reacciones redox activan y modulan la respuesta inmune y juegan un papel activo en el inicio y terminación de los procesos de restauración celular.

Varias vías implicadas en la regulación de respuesta inmunológica se regulan por mecanismos redox. El enzima óxidonítrico sintetasa (NOS) induce la generación de óxido nítrico (NO) en varios tipos celulares. Este compuesto, a pesar de su baja reactividad, es un potente antioxidante e inhibe la expresión y función de la IDO²⁷. La inducción de la IDO y NOS en la respuesta inflamatoria mediada por IFN- α parece estar mutuamente regulada²⁸. La ausencia de NO permite mayor actividad de IDO en el sitio de la inflamación.

Los mecanismos de regulación debidos a la activación redox garantizan el correcto desarrollo de los procesos inmunológicos, y el desequilibrio en la homeostasis redox, como puede ocurrir con estados crónicos de anoxia, provocan fallos de los mecanismos de control que favorecen el desarrollo de diversas condiciones patológicas, como hemos observado en recientes estudios clínicos²⁹.

El interferón-gamma es el inductor más potente de la formación de ROS-RNS en las células diana, como los macrófagos. La inmunomodulación que permite la degradación del triptófano a través de la IDO, es iniciada durante la respuesta inmune de tipo celular, concomitante a la producción de ROS-RNS por las células inmunocompetentes. El tratamiento con el antioxidante N-acetil-cisteína (NAC) protege completamente a los linfocitos NK contra la apoptosis inducida por L-quinurenina. Además, Song y col.¹⁹ encontraron que el tratamiento con el inhibidor z-VAD-fmk (pan-caspase z-Val-Ala-Asp (OMe) fluorometilcetona) y ZB4 (un Fas-anticuerpo antagonista), inhibió ligeramente la apoptosis inducida por L-quinurenina, lo que sugiere que dicha

apoptosis inducida se produce principalmente a través de una vía mediada por ROS. Por tanto, la quinurenina resultante de la actividad de la IDO puede causar la muerte celular a través de la ruta ROS en linfocitos NK, por procesos de interacción entre linfocitos y células cancerosas, en la modulación de la respuesta inmune.

Es preciso continuar investigando sobre la compleja interacción entre el triptófano, la IDO y las quinureninas entre sí y en las diversas condiciones patológicas. Ya se están explorando la capacidad de la vía quinurenina en el diseño nuevas estrategias de tratamiento.

AGRADECIMIENTOS

A la Gerencia Regional de Salud de la Junta de Castilla y León, por la ayuda nº GRS 389A09 y al Instituto de Salud Carlos III (Ministerio de Sanidad) por la ayuda PI10/00334

REFERENCIAS

- 1.- Ruddick JP, Evans AK, Nutt DJ, Lightman SL, Rook GA, Lowry CA. Tryptophan metabolism in the central nervous system: medical implications. *Expert Rev Mol Med.* 2006;8:1-27
- 2.- Salter M, Pogson CI. The role of tryptophan 2,3-dioxygenase in the hormonal control of tryptophan metabolism in isolated rat liver cells. Effects of glucocorticoids and experimental diabetes. *Biochem J.* 1985;229:499-504.
- 3.- Chen Y, Guillemin GJ. Kynurenine pathway metabolites in humans: disease and healthy States. *Int J Tryptophan Res.* 2009;2:1-19.
- 4.- Takikawa O. Biochemical and medical aspects of the indoleamine 2,3-dioxygenase-initiated L-tryptophan metabolism. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;338:12-19.
- 5.- Ball HJ, Sanchez-Perez A, Weiser S, et al. Characterization of an indoleamine 2,3-dioxygenase-like protein found in humans and mice. *Gene.* 2007;396:203-213.
- 6.- Metz R, Duhadaway JB, Kamasani U, Laury-kleintop L, Muller AJ, Prendergast GC. Novel tryptophan catabolic enzyme IDO2 is the preferred biochemical target of the antitumor indoleamine 2,3-dioxygenase inhibitory compound D-1-methyl-tryptophan. *Cancer Res.* 2007;67:7082-7087.
- 7.- Werner-Felmayer G, Werner ER, Fuchs D, Hausen A, Reibnegger G, Wachter H. Characteristics of interferon induced tryptophan metabolism in human cells in vitro. *Biochim Biophys Acta.* 1989;1012:140-147.
- 8.- Werner ER, Bitterlich G, Fuchs D, Hausen A, Reibnegger G, Szabo G, et al. Human macrophages degrade tryptophan upon induction by interferon-gamma. *Life Sci.* 1987; 41:273-280.
- 9.- Carlin JM, Borden EC, Sondel PM, Byrne GI. Interferon-induced indoleamine 2,3-dioxygenase activity in human mononuclear phagocytes. *J Leukoc Biol.* 1989; 45:29-34.
- 10.- Brown RR, Ozaki Y, Datta SP, Borden EC, Sondel PM, Malone DG. Implications of interferon-induced tryptophan catabolism in cancer, auto-immune diseases and AIDS. *Adv Exp Med Biol.* 1991;94:425-35
- 11.- Cozzi A, Zignego AL, Carpendo R, Biagiotti T, Aldinucci A, Monti M, Giannini C, Rosselli M, Laffi G, Moroni F. Low serum tryptophan levels, reduced macrophage IDO activity and high frequency of psychopathology in HCV patients. *J Viral Hepat.* 2006;13(6):402-408.
- 12.- van der Sluijs KF, Nijhuis M, Levels JH, Florquin S, Mellor AL, Jansen HM, van der Poll T, Lutter R. Influenza-induced expression of indoleamine 2,3-dioxygenase enhances interleukin-10 production and bacterial outgrowth during secondary pneumococcal pneumonia. *J Infect Dis.* 2006;193(2):214-222.
- 13.- Koenig P, Nagl C, Neurauter G, Schennach H, Brandacher G, Fuchs D. Enhanced degradation of tryptophan in patients on hemodialysis. *Clin Nephrol.* 2010;74(6):465-470.
- 14.- Müller N, Schwarz MJ. COX-2 inhibition in schizophrenia and major depression. *Curr Pharm Des.* 2008;14(14):1452-1465.
- 15.- Capuron L, Schroecksnadel S, Féart C, Aubert A, Higeret D, Barberger-Gateau P, Layé S, Fuchs D. Chronic low-grade inflammation in elderly persons is associated with altered tryptophan and tyrosine metabolism: role in neuropsychiatric symptoms. *Biol Psychiatry.* 2011;70(2):175-182.
- 16.- López AS, Alegre E, Díaz-Lagares A, García-Girón C, Coma MJ, González A. Effect of 3-hydroxyanthranilic acid in

- the immunosuppressive molecules indoleamine dioxygenase and HLA-G in macrophages. *Immunol Lett.* 2008;117(1):91-95.
- 17.- Cavia-Saiz M, Muñiz P, De Santiago R, Herreros-Villanueva M, Garcia-Giron C, Lopez AS, Coma-Del Corral MJ. Changes in the levels of thioredoxin and indoleamine-2,3-dioxygenase activity in plasma of patients with colorectal cancer treated with chemotherapy. *Biochem Cell Biol.* 2012;90(2):173-178
- 18.- Palamares T, De Lecea M, Armesto D, Cavia M, Al Kassam D, Alonso-Varona A. Relevance of indoleamine 2, 3-dioxygenase as prognostic biomarker in melanoma patients. In *Eur J Cancer.* 2013; 49: S863-S863.
- 19.- Song H, Park H, Kim YS, Kim KD, Lee HK, Cho DH, Yang JW, Hur DY. L-kynurenine-induced apoptosis in human NK cells is mediated by reactive oxygen species. *Int Immunopharmacol.* 2011;11(8):932-938.
- 20.- Curti A, Trabanelli S, Salvestrini V, Baccarani M, Lemoli RM. The role of indoleamine 2,3-dioxygenase in the induction of immune tolerance: focus on hematology. *Blood* 2009; 113:2394-2401.
- 21.- Munn DH, Zhou M, Attwood JT, Bondarev I, Conway SJ, Marshall B, Brown C, Mellor AL. Prevention of allogeneic fetal rejection by tryptophan catabolism. *Science.* 1998;281(5380):1191-1193.
- 22.- Munn DH, Mellor AL. Indoleamine 2,3 dioxygenase and metabolic control of immune responses. *Trends Immunol.* 2013;34(3):137-143.
- 23.- Pfefferkorn ER. Interferon gamma blocks the growth of *Toxoplasma gondii* in human fibroblasts by inducing the host cells to degrade tryptophan. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1984; 81:908-912.
- 24.- Taylor MW, Feng GS. Relationship between interferon-gamma, indoleamine 2,3-dioxygenase, and tryptophan catabolism. *FASEB J.* 1991; 5: 2516-2522.
- 25.- Mándi Y, Vécsei L. The kynurenine system and immunoregulation. *J Neural Transm.* 2012;119(2):197-209.
- 26.- Gostner JM, Becker K, Fuchs D, Sucher R. Redox regulation of the immune response. *Redox Rep.* 2013;18(3):88-94.
- 27.- Thomas SR, Terentis AC, Cai H, Takikawa O, Levina A, Lay PA, Freewan M, Stocker R. Post-translational regulation of human indoleamine 2,3-dioxygenase activity by nitric oxide. *J Biol Chem.* 2007;282:23778-23787.
- 28.- Alberati-Giani D, Malherbe P, Ricciardi-Castagnoli P, Köhler C, Denis-Donini S, Cesura AM. Differential regulation of indoleamine 2,3-dioxygenase expression by nitric oxide and inflammatory mediators in IFN-gamma-activated murine macrophages and microglial cells. *J Immunol.* 1997;159:419-442.
- 29.- Coma-del-Corral MJ, Muniz P, Terán-Santos J. Indoleamine-2,3-dioxygenase activity in plasma of patients with sleep apnea. Unpublished observations, 2013.

CORRESPONDENCIA:

Dra María Jesús Coma
Unidad de Investigación
Hospital Universitario de Burgos
Avda. de las Islas Baleares 3
09006 Burgos.
Spain
Mail: mjcoma@hubu.es

Comentario de la revisora Dra Paula A. Enz. Jefa de Sección linfomas cutáneos, fotoféresis y fototerapia del Servicio de Dermatología. Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina.

Sería muy interesante estudiar los mecanismos inducidos por la quinurenina en pacientes con linfoma cutáneo y sistémico dado su rol en la apoptosis celular en linfocitos T y NK, debido a lugar que estas líneas celulares ocupan en la patogenia de dichas enfermedades.

Comentario del revisor Dr. Carlos G. Musso PhD. Subjefe del Servicio de Nefrología y Medio Interno. Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina

Se trata de una revisión muy clara y actualizada acerca del rol de la enzima indoleamina 2,3 dioxigenasa (IDO) en la degradación del triptofano en quinurenina a nivel intra-celular y su amplia repercusión en el fenómeno de inmunotolerancia del organismo.

Es de suma importancia avanzar en el conocimiento de los mecanismos que regulan la inmunotolerancia, ya que sería el tratamiento ideal en situaciones clínicas que hoy en día se manejan mediante la inmunosupresión, como es el caso de la inhibición del rechazo en el trasplante de órganos.



ISSN: 1697-090X

Inicio Home

Indice del
volumen Volume
index

Comité Editorial
Editorial Board

Comité Científico
Scientific
Committee

Normas para los
autores
Instruction to
Authors

Derechos de autor
Copyright

Contacto/Contact:

INDOLEAMINE 2,3-DIOXYGENASE (IDO) AND IMMUNE TOLERANCE

María Jesús Coma-del-Corral¹, Pilar Muñiz Rodríguez²,
Joaquín Terán Santos³

¹Unidad de Investigación del Hospital Universitario de Burgos.

²Departamento de Biología y Bioquímica molecular de la Universidad de Burgos

³Unidad de Sueño del Hospital Universitario de Burgos.
Burgos. España

[mjcoma @ hubu.es](mailto:mjcoma@hubu.es)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2013;3:53-58.-

[Version en español](#)

Comment of the reviewer Paula A. Enz MD. Chief of Cutaneous Lymphomas, Photopheresis, and Phototherapy Section. Dermatology Division. Hospital Italiano de Buenos Aires - Argentina.

Comentario del revisor Dr Carlos G. Musso. Carlos G. Musso, MD. (UBA), PhD. (U. Salamanca). IAGG Research Network. Sub-Chief Nephrology and Internal Milieu Division

SUMMARY:

Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) is an intracellular and extrahepatic enzyme predominantly found in many cells, especially macrophages. Tryptophan degradation generates kynurenine, and this pathway of tryptophan metabolism is an effective mechanism for modulating the immune response.

The IDO facilitates immune tolerance and is one of the main actors involved in the inhibition of cell proliferation, including activated T cells. IDO induces production of reactive oxygen species (ROS) and nitric oxide (NO) radicals. Several pathways involved in the regulation of immune response are regulated by redox mechanisms. Reactive oxygen and nitrogen species (ROS-RNS) and other redox active molecules play key roles in immunity.

KEYWORDS: Indoleamine 2,3-dioxygenase. Tryptophan metabolism. Kynurenine

RESUMEN:

La indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO) es un enzima predominante extrahepática intracelular y se encuentra en numerosas células, principalmente macrófagos. La degradación del triptófano genera quinurenina, y esta vía del metabolismo del triptófano, constituye un mecanismo eficaz de modulación de la respuesta inmune.

La IDO facilita la tolerancia inmunológica, y es uno de los principales actores implicados en la inhibición de la proliferación celular, incluyendo las células T activadas. La IDO induce la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y radicales de óxido nítrico (NO). Varias vías implicadas en la regulación de respuesta inmunológica se regulan por mecanismos redox. Las especies reactivas del oxígeno y nitrógeno (ROS-RNS) y otras moléculas activas redox cumplen funciones clave en la inmunidad.

PALABRAS CLAVES: Indolamina 2,3-dioxigenasa. Metabolismo del Triptófano. Quinurenina

Tryptophan and kynurenine

There are nine amino acids that are called "essential" because the body is unable to synthesize them and must acquire them from external sources, mainly through the diet. One of these is tryptophan. Once it has been absorbed in the body, it can be found in the circulation in the free form or, most commonly, bound to albumin. Tryptophan plays a role in protein synthesis, as well as in several metabolic pathways, producing different metabolites, of which kynurenine is one¹.

Tryptophan can be metabolized via different pathways. It is oxidized by opening the indole ring, which is started either by the enzyme tryptophan 2,3-dioxygenase (TDO), which is mainly found in the liver, and is induced by corticosteroids², or by another enzyme called indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO)³.

Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) is predominantly an extrahepatic enzyme, and can be found in numerous cells, including macrophages, microglia, neurons and astrocytes⁴⁻⁶. Kynurenine is produced during the metabolism of tryptophan. This pathway is the most important route of tryptophan metabolism, since it is an efficient modulation mechanism of the immune response. Furthermore, other metabolites from this pathway can synergize or antagonize these effects³. This pathway is regulated by certain cytokines and inflammatory molecules, among which is interferon gamma (IFN- γ)⁷ which induces IDO in cells of the immune system⁸⁻⁹. IDO is effectively the first enzyme of that pathway, and is activated when an immune response is produced via IFN- γ . In turn, the depletion of tryptophan and the production of kynurenine modulate the immune response.

The kynurenine pathway is implicated in many diseases and disorders, and there are many pathological conditions in which an imbalance between tryptophan and kynurenine has been found. The list, up until now, includes neoplastic diseases, protozoal infections such as malaria, as well as bacterial and viral infections, such as Human Immunodeficiency Virus (HIV), autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis and multiple sclerosis, and a wide spectrum of neurological conditions such as Alzheimer's disease, lateral amyotrophic sclerosis, and Huntington's chorea, as well as psychiatric diseases such as depression and schizophrenia. We can see a panorama:

IDO possesses an effective bactericide mechanism and has been associated with cell immunosuppression. IDO activity in infected cells provokes a powerful bactericide effect to fight against the propagation of infection by means of the degradation of tryptophan by autotrophic bacteria, causing their death. The metabolites, among which is kynurenine, also have a bactericide effect that is toxic for bacteria. In the last few years, increasing evidence has been shown that IDO also plays an important role in viral infections, including HIV¹⁰, hepatitis B and C¹¹, and influenza¹².

In patients on hemodialysis, there is an increase in tryptophan degradation associated with an increase in the concentration of neopterin, which indicates the active involvement of IDO¹³.

Some neuropsychiatric symptoms that appear in people of advanced age seem to be associated with a low grade chronic inflammation, possibly due to changes in the enzyme pathways of tryptophan metabolism mediated by IDO. It has been associated with disorders such as schizophrenia and depression¹⁴. Capuron et al¹⁵ experimentally demonstrated that the level of infection, measured by the serum interleukin-6 and C-reactive protein levels, was related to a decrease in the concentration of tryptophan and an increase in the level of kynurenine in the blood, which suggested an increase in IDO-induced tryptophan catabolism. The increase in tryptophan metabolism is also associated with depression symptoms such as asthenia, lack of motivation, anorexia, and pessimism. Age correlates significantly with the concentrations of immunological markers and neuropsychiatric symptoms.

There are many studies on the importance of IDO in neoplastic disease, and we have contributed some experiences in our Research Unit¹⁶⁻¹⁸. It has been demonstrated that IDO plays a fundamental role in immune tolerance to neoplastic cells. Song et al¹⁹ demonstrated the inducing effect of kynurenine apoptosis on the human neoplastic cell line NK92 MI. In cultures, treatment with L-kynurenine induces growth inhibition due to the apoptosis, depending on the dose employed. And this opens the doors to new therapeutic targets, which are being explored²⁰.

The role of IDO in inducing immune tolerance

IDO continues to be shown as an important molecule involved in immune tolerance, since it is one of the main actors involved in the inhibition of cell proliferation, including activated T cells, and thus playing a decisive role, that enables pregnancy, mediates in autoimmunity, and intervenes in neoplasms ²⁰.

IDO was initially described as an essential enzyme for maternal-fetal tolerance. In 1998, Munn et al²¹ observed that gestation in mice was immediately rejected when an IDO inhibitor was administered to pregnant mice, and formulated the hypothesis that the expression of IDO was necessary to prevent immunological rejection of the fetus. They regarded IDO as a catabolizing enzyme of tryptophan, expressed in trophoblasts and macrophages. By means of tryptophan degradation, IDO could suppress the activity of T cells, preventing rejection of the fetus.

The control of the supply of micronutrients is a strategy to regulate the cell-mediated immune response. The cells that induce IDO, promote tryptophan metabolism, necessary for cell proliferation, and thus intervene in the immune response. In this sense, it has been shown that IDO activity promotes cell metabolism changes that affect the cellular and systemic response due to inflammatory or immunological stimuli in different clinical conditions such as neoplastic processes, chronic infections, autoimmune conditions, allergy syndromes, and transplants ²².

The anti-proliferative character of IDO in bacteria, protozoa, and tumor cells was described for the first time by Pfefferkorn in 1984²³, and by Taylor and Feng in 1991²⁴.

IDO promotes the degradation of tryptophan into kynurenine within the cells. This has wide implications in the immune response of the body.

It is currently known that IDO forms part of a local, rapid immune regulation mechanism, called "metabolic immune regulation", by inducing a systemic immune tolerance, a protector of violent immune reactions ²².

The role of kynurenines in the immune system is evident, due to the immunosuppressive effect of IDO. There is evidence of an interaction between the kynurenine pathway, the cytokines, and the nervous system. IDO plays a key role in connecting the immune system with the kynurenine pathway. Pro-inflammatory stimuli activate the tryptophan metabolic pathway, while IDO, on promoting the degradation of tryptophan, exercises an immunosuppressive effect that includes inhibition of T cell functions, the activation of T cell regulators, and the inhibition of NK lymphocytes. There is a close relationship between the cytokines (IFN- α , IFN- γ , TNF- α , TGF- β , IL-4 e IL-23) and the kynurenine system. IDO exercises a regulatory effect against the activation of antigen presenting cells mediated by interferon, with a feedback mechanism that modulates the immune response, maintaining homeostasis ²⁵.

Oxidative stress and immunomodulation

IDO induces the production of reactive oxygen species (ROS) and nitric oxide (NO) radicals. Gostner et al²⁶ noted that reactive oxygen and nitrogen species (ROS-RNS) and other active redox molecules fulfil key functions in immunity. Along with other pathogenic agent defense strategies, the redox reactions activate and modulate the immune response, and play an active role in the start and termination of cell repair processes.

Several pathways involved in the regulation of the immune response are regulated by redox mechanisms. The enzyme, nitric oxide synthase (NOS) induces the generation of nitric oxide (NO) in several cell types. This compound, despite its low reactivity, is a powerful antioxidant and inhibits the expression and function of IDO ²⁷. The induction of IDO and NOS in the inflammatory response mediated by IFN- α appears to be mutually regulated [28]. The absence of NO enables IDO to be more active in the inflammation site.

The regulation mechanisms due to redox activation ensure the correct development of the immune processes, and the imbalance in redox homeostasis, as may occur in chronic states of anoxia, leads to failures in the control mechanisms that favor the development of different pathological conditions, as we have observed in recent clinical studies²⁹.

Interferon-gamma is the most powerful inducer of the ROS-RNS formation in target cells, such as macrophages. The immunomodulation that prompts tryptophan degradation through IDO, is initiated during the cellular immune response, concomitant to the production of ROS-RNS by immunocompetent cells. Treatment with the antioxidant N-acetyl-cysteine (NAC) completely protects the NK lymphocytes against the apoptosis induced by L-kynurenine. Furthermore, Song et al. ¹⁹ found that treatment with the inhibitor, z-VAD-fmk (pan-caspase z-Val-Ala-Asp (OMe) fluoromethylketone) and ZB4 (a Fas-antibody antagonist), slightly inhibits the apoptosis induced by L-kynurenine, which suggests that this induced apoptosis is mainly produced by a pathway mediated by ROS. Thus, the kynurenine resulting from the IDO activity may cause cell death through a ROS route in NK lymphocytes, by interaction processes between lymphocytes and cancer cells in the modulation of the immune response.

The complex interaction between tryptophan, IDO and the kynurenines themselves needs to be investigated further and in different pathological conditions. The capacity of the kynurenine pathway in the design of new treatment strategies is already being explored.

ACKNOWLEDGEMENTS

To Regional Health Service (Junta de Castilla y León), by grant GRS 389A09 and the Carlos III Health Institut (Ministerio de Sanidad) by grant PI10/00334

REFERENCES

- 1.- Ruddick JP, Evans AK, Nutt DJ, Lightman SL, Rook GA, Lowry CA. Tryptophan metabolism in the central nervous system: medical implications. *Expert Rev Mol Med.* 2006;8:1-27
- 2.- Salter M, Pogson CI. The role of tryptophan 2,3-dioxygenase in the hormonal control of tryptophan metabolism in isolated rat liver cells. Effects of glucocorticoids and experimental diabetes. *Biochem J.* 1985;229:499-504.
- 3.- Chen Y, Guillemin GJ. Kynurenine pathway metabolites in humans: disease and healthy States. *Int J Tryptophan Res.* 2009;2:1-19.
- 4.- Takikawa O. Biochemical and medical aspects of the indoleamine 2,3-dioxygenase-initiated L-tryptophan metabolism. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;338:12-19.
- 5.- Ball HJ, Sanchez-Perez A, Weiser S, et al. Characterization of an indoleamine 2,3-dioxygenase-like protein found in humans and mice. *Gene.* 2007;396:203-213.
- 6.- Metz R, Duhadaway JB, Kamasani U, Laury-kleintop L, Muller AJ, Prendergast GC. Novel tryptophan catabolic enzyme IDO2 is the preferred biochemical target of the antitumor indoleamine 2,3-dioxygenase inhibitory compound D-1-methyl-tryptophan. *Cancer Res.* 2007;67:7082-7087.
- 7.- Werner-Felmayer G, Werner ER, Fuchs D, Hausen A, Reibnegger G, Wachter H. Characteristics of interferon induced tryptophan metabolism in human cells in vitro. *Biochim Biophys Acta.* 1989;1012:140-147.
- 8.- Werner ER, Bitterlich G, Fuchs D, Hausen A, Reibnegger G, Szabo G, et al. Human macrophages degrade tryptophan upon induction by interferon-gamma. *Life Sci.* 1987; 41:273-280.
- 9.- Carlin JM, Borden EC, Sondel PM, Byrne GI. Interferon-induced indoleamine 2,3-dioxygenase activity in human mononuclear phagocytes. *J Leukoc Biol.* 1989; 45:29-34.
- 10.- Brown RR, Ozaki Y, Datta SP, Borden EC, Sondel PM, Malone DG. Implications of interferon-induced tryptophan catabolism in cancer, auto-immune diseases and AIDS. *Adv Exp Med Biol.* 1991;94:425-35
- 11.- Cozzi A, Zignego AL, Carpendo R, Biagiotti T, Aldinucci A, Monti M, Giannini C, Rosselli M, Laffi G, Moroni F. Low serum tryptophan levels, reduced macrophage IDO activity and high frequency of psychopathology in HCV patients. *J Viral Hepat.* 2006;13(6):402-408.
- 12.- van der Sluijs KF, Nijhuis M, Levels JH, Florquin S, Mellor AL, Jansen HM, van der Poll T, Lutter R. Influenza-induced expression of indoleamine 2,3-dioxygenase enhances interleukin-10 production and bacterial outgrowth during secondary pneumococcal pneumonia. *J Infect Dis.* 2006;193(2):214-222.
- 13.- Koenig P, Nagl C, Neurauter G, Schennach H, Brandacher G, Fuchs D. Enhanced degradation of tryptophan in patients on hemodialysis. *Clin Nephrol.* 2010;74(6):465-470.
- 14.- Müller N, Schwarz MJ. COX-2 inhibition in schizophrenia and major depression. *Curr Pharm Des.* 2008;14(14):1452-1465.
- 15.- Capuron L, Schroecksnadel S, Féart C, Aubert A, Higeret D, Barberger-Gateau P, Layé S, Fuchs D. Chronic low-grade inflammation in elderly persons is associated with altered tryptophan and tyrosine metabolism: role in neuropsychiatric symptoms. *Biol Psychiatry.* 2011;70(2):175-182.
- 16.- López AS, Alegre E, Díaz-Lagares A, García-Girón C, Coma MJ, González A. Effect of 3-hydroxyanthranilic acid in the immunosuppressive molecules indoleamine dioxygenase and HLA-G in macrophages. *Immunol Lett.* 2008;117(1):91-95.
- 17.- Cavia-Saiz M, Muñoz P, De Santiago R, Herreros-Villanueva M, Garcia-Giron C, Lopez AS, Coma-Del Corral MJ. Changes in the levels of thioredoxin and indoleamine-2,3-dioxygenase activity in plasma of patients with colorectal cancer treated with chemotherapy. *Biochem Cell Biol.* 2012;90(2):173-178
- 18.- Palamares T, De Lecea M, Armesto D, Cavia M, Al Kassam D, Alonso-Varona A. Relevance of indoleamine 2, 3-

dioxygenase as prognostic biomarker in melanoma patients. In *Eur J Cancer*. 2013; 49: S863-S863.

19.- Song H, Park H, Kim YS, Kim KD, Lee HK, Cho DH, Yang JW, Hur DY. L-kynurenine-induced apoptosis in human NK cells is mediated by reactive oxygen species. *Int Immunopharmacol*. 2011;11(8):932-938.

20.- Curti A, Trabanelli S, Salvestrini V, Baccarani M, Lemoli RM. The role of indoleamine 2,3-dioxygenase in the induction of immune tolerance: focus on hematology. *Blood* 2009; 113:2394-2401.

21.- Munn DH, Zhou M, Attwood JT, Bondarev I, Conway SJ, Marshall B, Brown C, Mellor AL. Prevention of allogeneic fetal rejection by tryptophan catabolism. *Science*. 1998;281(5380):1191-1193.

22.- Munn DH, Mellor AL. Indoleamine 2,3 dioxygenase and metabolic control of immune responses. *Trends Immunol*. 2013;34(3):137-143.

23.- Pfefferkorn ER. Interferon gamma blocks the growth of *Toxoplasma gondii* in human fibroblasts by inducing the host cells to degrade tryptophan. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1984; 81:908-912.

24.- Taylor MW, Feng GS. Relationship between interferon-gamma, indoleamine 2,3-dioxygenase, and tryptophan catabolism. *FASEB J*. 1991; 5: 2516-2522.

25.- Mándi Y, Vécsei L. The kynurenine system and immunoregulation. *J Neural Transm*. 2012;119(2):197-209.

26.- Gostner JM, Becker K, Fuchs D, Sucher R. Redox regulation of the immune response. *Redox Rep*. 2013;18(3):88-94.

27.- Thomas SR, Terentis AC, Cai H, Takikawa O, Levina A, Lay PA, Freewan M, Stocker R. Post-translational regulation of human indoleamine 2,3-dioxygenase activity by nitric oxide. *J Biol Chem*. 2007;282:23778-23787.

28.- Alberati-Giani D, Malherbe P, Ricciardi-Castagnoli P, Köhler C, Denis-Donini S, Cesura AM. Differential regulation of indoleamine 2,3-dioxygenase expression by nitric oxide and inflammatory mediators in IFN-gamma-activated murine macrophages and microglial cells. *J Immunol*. 1997;159:419-442.

29.- Coma-del-Corral MJ, Muniz P, Terán-Santos J. Indoleamine-2,3-dioxygenase activity in plasma of patients with sleep apnea. Unpublished observations, 2013.

CORRESPONDENCIA:

Dra María Jesús Coma
Unidad de Investigación
Hospital Universitario de Burgos
Avda. de las Islas Baleares 3
09006 Burgos.
Spain
Mail: mjcoma@hubu.es

Comment of the reviewer Paula A. Enz MD. Chief of Cutaneous Lymphomas, Photopheresis, and Phototherapy Section. Dermatology Division. Hospital Italiano de Buenos Aires - Argentina.

It would be very interesting to study the mechanisms induced by kynurenine in patients with cutaneous and systemic lymphoma given its role in cell apoptosis in T and NK cells, since these cell lines are related with the pathogenesis of these diseases.

Comentario del revisor Dr Carlos G. Musso. Carlos G. Musso, MD. (UBA), PhD. (U. Salamanca). IAGG Research Network. Sub-Chief Nephrology and Internal Milieu Division

This is a very clear review and update on the role of the enzyme indoleamine 2,3 dioxygenase (IDO) in the degradation of tryptophan into kynurenine and its broad impact on the phenomenon of immune tolerance of the organism.



It is extremely important to advance in the understanding of the mechanisms regulating immune tolerance, since it would be the ideal treatment in clinical settings currently handled by immunosuppression, as is the case of inhibiting rejection in organ transplantation.



ISSN: 1697-090X

Inicio
Home

Indice del
volumen
Volume index

Comité Editorial
Editorial Board

Comité Científico
Scientific
Committee

Normas para los
autores
Instruction to
Authors

Derechos de autor
Copyright

Contacto/Contact:


FREE WATER CLEARANCE VALUE OBTAINED WITHOUT MEASURING URINE UREA IN THE FUNCTIONAL EVALUATION OF THE THICK ASCENDING LOOP OF HENLE

Musso C, Aparicio C, Bonfanti W, Vilas M, Imperiali N

Nephrology Division. Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina

[carlos.musso @ hospitalitaliano.org.ar](mailto:carlos.musso@hospitalitaliano.org.ar)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2013;3:59-60.

[Version en español](#)

To the Editor:

The evaluation of the thick ascending loop of Henle gains importance in the diagnosis of entities which affect its functioning, as is the case of the Bartter's syndrome. Since such tubular segment generates free water clearance (CH₂O), its evaluation will be carried out using the hyposaline infusion test, which documents the patient's CH₂O in situation of maximum dilution. In this study, finding a reduced CH₂O is interpreted as a reduced function of the thick ascending loop of Henle ¹.

For calculating CH₂O, urine and plasma osmolarities are used. In absence of high serum urea, hyperglycemia, proteinuria, and glucosuria, calculated osmolarity does not differ from the measured one. The formulas for plasma and urine osmolality are the following ones ².

- Plasma osmolality (PO) = (natremia (mmol/l) x 2) + glycemia (mg/dl)/18 + uremia (mg/dl)/6
- Urinary osmolality (UO) = (natruria (mmol/l) + potasiuria (mg/dl)) x2 + urinary urea (mg/dl)/6

Once the plasma and urinary osmolality data has been gathered the CLH₂O can be obtained applying the following formulas:

- V% = Creatininemia (mg/dl) / Creatininuria (mg/dl) x 100
- CLH₂O = UO / PO x V %

Since we usually observed very low urine urea values during hyposaline infusion test in patients without diabetes mellitus nor nephropathy, we decided to compare in 20 non diabetic

nor nephropathy volunteers, their CH₂O values obtained during this test using urine urea in the formula (classic method) as well as excluding it (simplified method). Thus, CH₂O was calculated in each volunteer using the conventional formula (including urea) and excluding it (new formula proposed), and then both values were compared by applying Wilcoxon test. No statistically significant difference was found between CH₂O values, either obtained by the classical formula (with urinary urea) or by the simplified one (without urinary urea) (Table 1).

Table 1: Free water clearance (CH₂O) value obtained by measuring urine urea (classical formula) and not doing it (simplified)

	CH ₂ O ml-min-1.73 m ²	range ml-min-1.73 m ²	p
With urea	6.9	3.9 – 10.5	NS
Without urea	7.1	3.3 – 11.7	

We conclude that in patients without diabetes mellitus and nephropathy, the calculation of free water clearance is not significantly altered in the absence of measuring urinary urea.

REFERENCIAS

- 1.- Musso CG, Macías-Núñez JF. Dysfunction of the thick loop of Henle and senescence: from molecular biology to clinical geriatrics. *International Urology and Nephrology*. 2011. 43; 1: 249-252
- 2.- Musso CG, Fainstein I, Kaplan R, Macías-Núñez JF. [Renal tubular function in the oldest old]. *Revista Española de Geriátría y Gerontología*. 2004. 39; 5: 314-319

CORRESPONDENCE:

Carlos G. Musso MD, PhD.
Servicio de Nefrología
Hospital Italiano de Buenos Aires
Buenos Aires
Argentina
[carlos.musso @ hospitalitaliano.org.ar](mailto:carlos.musso@hospitalitaliano.org.ar)



ISSN: 1697-090X

Inicio
Home

Indice del
volumen
Volume index

Comité Editorial
Editorial Board

Comité Científico
Scientific
Committee

Normas para los
autores
Instruction to
Authors

Derechos de autor
Copyright

Contacto/Contact:



VALOR DEL ACLARAMIENTO DE AGUA LIBRE OBTENIDO SIN MEDICIÓN DE UREA URINARIA EN LA EVALUACIÓN FUNCIONAL DEL ASA ASCENDENTE GRUESA DE HENLE

Musso C, Aparicio C, Bonfanti W, Vilas M, Imperiali N

Servicio de Nefrología. Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina

[carlos.musso @ hospitalitaliano.org.ar](mailto:carlos.musso@hospitalitaliano.org.ar)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2013;3:61-62.

English Version

Sr. Editor:

El estudio funcional del asa gruesa ascendente de Henle cobra importancia en el diagnóstico de entidades en las cuales se afecta su función, tal, como sucede en el síndrome de Bartter¹. Dado que dicho segmento tubular es el que genera el aclaramiento de agua libre (CH₂O), para su evaluación se utiliza el test de infusión hiposalina, el cual documenta dicho aclaramiento (CH₂O) estando el paciente en situación de máxima dilución². Resulta entonces que el hallazgo, mediante este estudio, de un CH₂O disminuido se interpreta como una disminución funcional de dicho segmento nefronal¹⁻².

Clásicamente, para la realización de esta prueba se mide osmolaridad sérica y urinaria, aunque en ausencia de insuficiencia renal (uremia), hiperglucemia, proteinuria y glucosuria, puede emplearse también para su obtención osmolaridad calculada.

Para dicho cálculo se emplean las siguientes fórmulas:

- Osmolaridad plasmática (OP) = (natremia (mmol/l) x 2) + glucemia (mg/dl)/18 + uremia (mg/dl)/6
- Osmolaridad urinaria (OU) = (natruria (mmol/l) + potasiuria (mmol/l) x 2 + urea urinaria (mg/dl)/6

Luego, a partir de ambos datos de osmolaridad (medido o calculado de la muestra urinaria y su correspondiente muestra sanguínea perteneciente al estado de máxima dilución), se calcula el CH₂O aplicando las siguientes fórmulas:

- V% = Creatininemia (mg/dl) / Creatininuria (mg/dl) x 100
- CLH₂O = OU / OP x V %

Sin embargo, al realizar este tipo de pruebas observamos frecuentemente, en personas con función renal normal, que los valores de urea urinaria en máxima dilución eran extremadamente bajos. Surgió entonces la inquietud de evaluar si la no utilización de esta variable (urea urinaria) en el cálculo de la OU cambiaba significativamente el resultado de la evaluación del CH₂O.

Para ello decidimos entonces comparar los valores de CH₂O obtenidos durante un test de infusión hiposalina primero teniendo en cuenta el dato de la urea urinaria (método clásico) y luego no haciéndolo (método simplificado), en 20 voluntarios no diabéticos mellitus, sin caída de filtrado glomerular y con sospecha de disfunción del asa gruesa de Henle. Se obtuvieron así dos CH₂O (con y sin urea urinaria) por cada voluntario, y luego se los comparó estadísticamente mediante prueba de Wilcoxon.

No se halló diferencia estadísticamente significativa entre el valor de CH₂O, ya fuera obtenido por una (fórmula clásica: con urea urinaria) u otra fórmula (fórmula simplificada: sin urea urinaria) (Tabla 1).

Tabla 1: Aclaramiento de agua libre (CH₂O) aplicando la fórmula para su cálculo con (clásica) y sin urea urinaria (simplificada)

	CH ₂ O ml-min-1.73 m ²	rango ml-min-1.73 m ²	p
Con urea	6.9	3.9 – 10.5	NS
Sin urea	7.1	3.3 – 11.7	

Concluimos entonces que en personas sin *diabetes mellitus* ni nefropatía, el cálculo del aclaramiento de agua libre no se modifica significativamente en ausencia del dato de la urea urinaria.

REFERENCIAS

- 1.- Musso CG, Macías-Núñez JF. Dysfunction of the thick loop of Henle and senescence: from molecular biology to clinical geriatrics. *International Urology and Nephrology*. 2011. 43; 1: 249-252
- 2.- Musso CG, Fainstein I, Kaplan R, Macías-Núñez JF. [Renal tubular function in the oldest old]. *Revista Española de Geriatria y Gerontología*. 2004. 39; 5: 314-319

CORRESPONDENCIA:

Carlos G. Musso MD, PhD.
Servicio de Nefrología
Hospital Italiano de Buenos Aires
Buenos Aires
Argentina
[carlos.musso @ hospitalitaliano.org.ar](mailto:carlos.musso@hospitalitaliano.org.ar)



ISSN: 1697-090X

Letters to the Editor / Cartas al Editor

Inicio Home

Indice del
volumen Volume
indexComité Editorial
Editorial BoardComité Científico
Scientific
CommitteeNormas para los
autores
Instruction to
AuthorsDerechos de autor
Copyright

Contacto/Contact:



EMBARAZO ECTÓPICO INTERSTICIAL

Oscar Bernárdez Hernández MD, Caridad Irene Amador De Varona MD,
Miguel Rodríguez Martínez MD, Sigfrido Valdés Dacal MD

Hospital Docente Ana Betancourt De Mora,
Camagüey. Cuba

bhoscar@finlay.cmw.sld.cu

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2013;3:63-66.

Sr. Editor:

El embarazo ectópico es la implantación de un óvulo fecundado en cualquier sitio que no sea la región superior de la cavidad uterina, incluyendo los implantes cervicales, intersticiales o cornuales, angulares, serosos, ováricos y abdominales, así como aquellos que están en un asta rudimentaria de un útero anómalo¹⁻³. Esta patología se considera una gestorragia, pues el sangramiento que ocurre es consecuencia de un trastorno o afección, propio de la gestación, pudiendo amenazar la vida de la mujer embarazada y del concepto, constituyendo una de las tres principales causas de muerte materna en el mundo⁴⁻⁶. El embarazo ectópico intersticial o cornual es una forma rara de presentación del embarazo extrauterino, fué descrito inicialmente por Kelly en 1898. La ruptura uterina se presenta en el 20% de los casos y sucede alrededor de la semana 12 de gestación⁷⁻⁹.

Se presentó una paciente femenina de 42 años, con antecedentes patológicos personales de hipertensión arterial crónica y fibroma uterino con dos embarazos, sin partos y un aborto espontáneo. Acudió al servicio de Urgencias de Gineco-Obstetricia del Hospital Materno Provincial Ana Betancourt De Mora de la provincia de Camagüey el día 9 de marzo del 2014 con síndrome abdominal doloroso. El cuadro comenzó con dolor tipo intermitente localizado en hipogastrio, irradiado a genitales, acompañado de sintomatología vagal y refiriendo haber tenido de dos a tres desmayos en su casa.

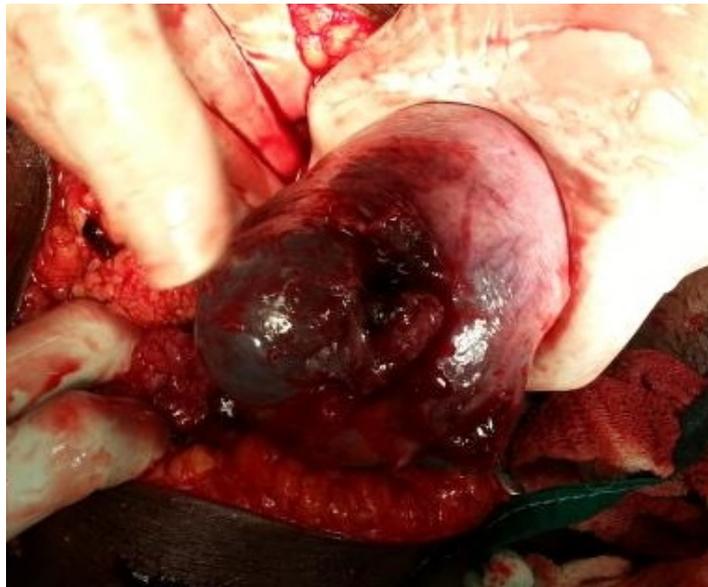
Se constató palidez cutáneo mucosa, cifras de tensión arterial de 90/50 mmHg en el brazo derecho y de 100/60 mmHg en el brazo izquierdo, frecuencia cardiaca de 100 latidos por minutos. Los exámenes complementarios mostraron anemia de 7,3 g/dL, hematocrito correspondiente a 0,26 coagulograma normal, se realizó culdosentesis extrayendo 20 ml de sangre roja que no coaguló.

Al tacto vaginal el útero estaba aumentado de tamaño indicando gravidez de alrededor de 16 semanas, con consistencia fibromatosa, lateralizado a la derecha. Se estableció el diagnóstico de abdomen agudo secundario a embarazo ectópico accidentado por el cuadro clínico y el examen ultrasonográfico que reportó un embarazo intrauterino cercano al cuerno de 14 semanas según el índice cráneo rabadilla y la longitud del fémur. Se visualizó una zona de baja ecogenicidad en el miometrio relacionada con un mioma uterino, además de un tumor anexial de 34 x 44 mm, ecolúcido y se constató líquido libre en el fondo de saco posterior y en la cavidad abdominal.

Se practicó laparotomía y se encontró ruptura uterina a nivel de la zona del cuerno izquierdo, con el feto saliendo a través de la ruptura cornual. Se evacuaron 2.000 ml de sangre libre de la cavidad abdominal. Se realizó histerectomía obstétrica total con la reposición de las pérdidas correspondientes.

A los 5 días del post operatorio la paciente presentó una trombosis venosa profunda en la pierna izquierda como complicación post quirúrgica. Esta condición fué tratada con heparina sódica a razón de 18 mg por kilogramo de peso por hora, lo que correspondió a un total de un bulbo cada ocho horas diluido en 200 ml de solución salina fisiológica a durar ocho horas durante 72 horas unido a warfarina; 5 tabletas a las 9 pm durante 72 horas y luego mantenimiento de 5 meses a razón de una tableta diaria a las nueve de la noche con vigilancia mediante coagulograma. La paciente fue dada de alta médica con evolución satisfactoria.

En el análisis anatomopatológico Se constataron signos de fibromatosis uterina. A nivel del cuerno izquierdo presentaba una ruptura con protrusión de material ovular (figura 1).



El embrión midió 13 cm, correspondiendo a un embarazo de aproximadamente 14 semanas y aparecía colgando del cordón umbilical (figura 2). El útero presentó varios miomas pequeños y uno en la cara posterior, el resto de las estructuras fueron normales.



Microscópicamente en los cortes del cuerno izquierdo se identificó tejido muscular liso en el que había zonas extensas de hemorragia, además de abundante infiltrado leucocitario. También había vellosidades coriales de diversas formas, así como tejido endometrial con reacción decidual.

El embarazo cornual o intersticial es una entidad rara, ocurre ocasionalmente en 2 a 4% de los embarazos extrauterinos, Presenta una tasa de mortalidad de 2% a 2,5% y no se relaciona como ocurre en las localizaciones tubaricas con los procedimientos de reproducción asistida constituye además una de las principales causas de muerte materna en el primer trimestre situación que se incrementa cuando este llega al segundo trimestre¹¹⁻¹². La ruptura se presenta alrededor de la semana 12 a 16 en el sitio anatómico de la unión de los vasos uterinos y ováricos condicionando una descompensación hemodinámica importante que compromete la vida de la madre y la supervivencia del feto¹³.

El tratamiento tradicional consiste en resección cornual o histerectomía obstétrica según la fertilidad de la paciente o las condiciones del daño ocasionado en el sitio de implantación anómala¹⁴. Existe una estrecha relación entre el diagnóstico precoz del embarazo ectópico y la forma clínica no complicada, lo que permite una evolución favorable tanto a corto como a largo plazo para evitar muertes y mantener la fertilidad que es uno de los atributos fundamentales de la mujer.¹² La importancia de diagnosticar precozmente el embarazo ectópico intersticial o cornual, es principalmente debido a que es la única manera de evitar la más temida de las complicaciones, como es la hemorragia masiva debido a la ruptura uterina, que puede resultar en muerte materna, que se registra entre el 2 a 5% de los casos. Lo que resulta de 2 a 3 veces más frecuente que en el embarazo tubario.

Para este diagnóstico, es indispensable la ecografía precoz, que debemos realizar en todos los embarazos, invariablemente, para detectar ubicaciones ectópicas como en este caso, registrar vitalidad embrionaria y hacer cálculos de edad gestacional. Las rupturas uterinas como complicación del embarazo cornual ocurren preferentemente en el segundo trimestre. Por esta razón es tan importante un diagnóstico precoz¹³⁻¹⁴.

La porción del cuerno uterino o intersticial de la trompa de Falopio, es la parte de esta última que se encuentra dentro de la pared muscular del útero. Es de 0,7 mm de ancho y de 1 a 2 cm de largo. Característicamente el embarazo ubicado en esta zona, se registra en la ecografía como un saco gestacional que interrumpe la llamada "línea intersticial" que corresponde a la unión del endometrio decidualizado con la mucosa tubárica. A esto se le ha llamado "signo de la línea intersticial". Además, se ve un saco gestacional rodeado de miometrio delgado¹⁵.

El crecimiento de un saco gestacional en esta zona delgada y la penetración del tejido trofoblástico, provocará la ruptura del tejido miometrial, que en este territorio es abundantemente irrigado por la rama ascendente de la arteria uterina. Por esta razón, es altamente probable que la complicación de un embarazo en esta zona, con una ruptura uterina, provoque una hemorragia masiva. Una vez realizado el diagnóstico es poco aconsejable una actitud expectante o pasiva. De esta forma lo aconsejable es un tratamiento precoz y no uno de emergencia, cuando la paciente está sangrando, con inestabilidad hemodinámica secundaria y con alto riesgo vital.

En la actualidad no existe consenso en cuanto a cuál es el tratamiento más aconsejable. Podemos dividirlos en quirúrgicos, no quirúrgicos y la combinación de ellos. Entre los primeros se han descrito desde la resección del cuerno por laparotomía o laparoscopia (electrocoagulación, cuernostomía con legrado cornual, incisión miometrial con aspiración del trofoblasto y la evacuación guiada por histeroscopia. Entre los tratamientos combinados, está la inyección intravascular de metotrexato o de cloruro de sodio, guiado por histeroscopia y/o ultrasonido^{13,16}.

Concluimos que es raro y poco frecuente encontrar que el embarazo ectópico llegue a las 14 semanas además no es frecuente en pacientes operadas de un embarazo ectópico la aparición de complicaciones como la trombosis venosa profunda.

REFERENCIAS

1. Fernández Arenas C. El embarazo ectópico se incrementa en el mundo. *Rev Cubana Obstet Ginecol* 2011 mar;37(1):84-99.
2. Altunaga Palacio M, Rodríguez Morales Y, Lugones Botell M. Manejo del embarazo ectópico. *Rev Cubana Obstet Ginecol* 2011 dic;37(4):513-23.
3. Álvarez Zapata D, Minaberriet Conceiro E, Puertas Álvarez D, Govín Puerto O. Caracterización de las pacientes con Embarazo Ectópico en el Hospital Materno 10 de Octubre. Año 2011. *Revista Cubana de Tecnología de la Salud [Internet]*. 2013 ene [citado 10 abr 2013];4(1). [aprox. 5 p]. Disponible en:
4. Hernández Nuñez J, Valdez Yong M, Torres Chávez AO. Factores de riesgo asociados al embarazo ectópico. *MediSur [Internet]*. 2013 dic [citado 10 abr 2013];11(6). Disponible en:
5. López Vela SM, Pila Díaz R, Páez Jomarrón H, Pérez Expósito I. Embarazo ectópico, su comportamiento en los años 2000-2010. *Mediciego [Internet]*. 2012 abr [citado 10 abr 2013];18(2). Disponible en:
6. Rivas Llamas R, López López E, Gastélum Parra C. Hemorragia en obstetricia. *Rev Mex Med Tran*. 2010 ago. 3(1);14-20.
7. Cunningham GF, Gant NT, Leveno KJ, Gilstrap III LC, Hauth JC, Wenstrom KD. Embarazo Ectópico. En: *Williams Obstetricia*. 21ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana. 2005. p. 757-6.
8. Anorlu RI, Oluwole A, Abudu OO. Risk factors in ectopic pregnancy in Lagos, Nigeria. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2005 feb;84(2):184-8.
9. Marrero Rodríguez EA, Kinde Pickasaca T, Peraza Méndez C. Embarazo ectópico intersticial. A propósito de un caso. *Rev Cubana Obstet Ginecol [Internet]*. 2007 sept [citado 10 abr 2013];33(3)
10. Shaw JL, Dey SK, Critchley HO, Horne AW. Current knowledge of the aetiology of human tubal ectopic pregnancy. *Hum Reprod Update*. 2010 Jul-Aug; 16(4):432-44.
11. Clayton HB, Schieve LA, Peterson HB, Jamieson DJ, Reynolds MA, Wright VC. Ectopic pregnancy risk with assisted reproductive technology procedures. *Obstet Gynecol*. 2006 Mar; 107(3):595-604.
12. Habana A, Dokras A, Giraldo J, Jones E. Cornual heterotopic pregnancy: Contemporary management options. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2000 may. 182(5):1264-1270.
13. Hoover KW. MD, Guoyu T, Charlotte K. Trends in the Diagnosis and Treatment of Ectopic Pregnancy in the United States. *Obstetrics & Gynecology*. 2010 mar. 115(3):495-502.

14. Luengo-Tabernero A, Zornoza-García V, Luengo-Harto S, Lajas-Susaño JA. Embarazo ectópico cornual. Tratamiento eficaz con dosis única de metotrexato. Clin Invest Gin Obst 2009; feb, 36:190-2.

15. Carazo Hernández B, Pérez-Ezquerria BR, Sanz López A, Garcés Valenzuela M. Uterine rupture of a cornual pregnancy: an obstetric emergency. Ginecol Obstet. 2012; ene; 80:491-4.

16. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition. 1989; sep-oct; 5(5):303-11.

CORRESPONDENCIA:

**Dr. Oscar Bernárdez Hernández. Instructor.
Hospital Docente Ginecobstetrico Ana Betancourt De Mora
Camagüey.
Cuba
Mail: [bhoscar @ finlay.cmw.sld.cu](mailto:bhoscar@finlay.cmw.sld.cu)**
