

REVISTA DE LA
**ESCUELA DE
MEDICINA**

“DR. JOSÉ SIERRA FLORES”

UNIVERSIDAD DEL NORESTE

Editorial.

Aspectos convergentes entre Covid-19 y Cáncer: Dimorfismo sexual, Interleucina 6, Interferón 1 y Receptor de Andrógenos.

Variantes y genovariantes de Chlamydia Trachomatis en México y su impacto en el diagnóstico.

Alteraciones en pruebas tiroideas de pacientes con vitiligo.

Reporte de caso clínico de fibroadenoma axilar.

Artículo de revisión: La enfermedad renal poliquística (PKD). Una patología poco explorada.

Nivel de conocimiento de los factores de riesgo cardiovascular en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2.

Prevalencia de esteatosis hepática en niños con sobrepeso y obesidad.



**UNIVERSIDAD
DEL NORESTE**

2DA. DE FORROS

- 04 EDITORIAL**
Dr. Víctor Manuel Gómez López.
- 05 ASPECTOS CONVERGENTES ENTRE COVID-19 Y CÁNCER: DIMORFISMO SEXUAL, INTERLEUCINA 6, INTERFERÓN 1 Y RECEPTOR DE ANDRÓGENOS**
Euclides Avila, Rocío García-Becerra, Janice García-Quiroz, Lorenza Díaz.
- 13 VARIANTES Y GENOVARIANTES DE CHLAMYDIA TRACHOMATIS EN MÉXICO Y SU IMPACTO EN EL DIAGNÓSTICO**
Fernando M. Guerra-Infante, Marcela López-Hurtado.
- 25 ALTERACIONES EN PRUEBAS TIROIDEAS DE PACIENTES CON VITILIGO**
María Argelia Eng Luna.
- 31 REPORTE DE CASO CLÍNICO DE FIBROADENOMA AXILAR**
Medellín del Ángel Luis Gerardo, Cruz Gordillo Anilu.
- 35 ARTÍCULO DE REVISIÓN LA ENFERMEDAD RENAL POLIQUÍSTICA (PKD): UNA PATOLOGÍA POCO EXPLORADA**
Claudia J. Bautista, Cristino Cruz y Victoria Ramírez.
- 49 NIVEL DE CONOCIMIENTO DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2**
Tobías Iván Zalapa Farías, Brenda Berenice Pérez Martínez, Ruth Keren Fernández Mancilla, Gloria Navarrete Floriano, Juan Carlos Romo Salazar.
- 55 PREVALENCIA DE ESTEATOSIS HEPÁTICA EN NIÑOS CON SOBREPESO Y OBESIDAD**
Sánchez Eng Lucía, Campos Martínez Graciela



ÓRGANO DE DIFUSIÓN CIENTÍFICA DE LA ESCUELA DE MEDICINA "DR. JOSÉ SIERRA FLORES" DE LA UNIVERSIDAD DEL NORESTE

Rector

Mtro. Félix Edmundo Vallejo Cano

Decano Fundador y Editor Emérito

(†)Dr. José Sierra Flores

Director del Área de Ciencia de la Salud

Dr. José Luis García Galaviz

Director de la Escuela de Medicina "Dr. José Sierra Flores"

Dr. Luis Juan Cerda Cortaza

Editor

Dr. Luis Juan Cerda Cortaza

Co-Editores

Dr. Mario Zambrano González

Dr. José Luis García Galaviz

Consejo Editorial

Dr. José G. Sierra Díaz (UNE)

Dr. David Velázquez Fernández (INCMNSZ)

Dr. Alberto Lifshitz Guinzberg (IMSS)

Dra. Abilene Cirenía Escamilla Ortiz (ISSSTE)

Dr. Francisco Moreno Sánchez (Centro Médico ABC)

Dr. Nahum Méndez Sánchez (Hospital Médica Sur)

Dr. Sergio A. Zúñiga González (ISSSTE)

Dr. José Martín Torres Benítez (Hospital Gral. De Tampico "Dr. Carlos Canseco")

Arte, Diseño y Composición Tipográfica

Universidad del Noreste

Servicios Gráficos (Grupo Visión del Golfo)

"La información contenida en los artículos publicados en la revista, es responsabilidad exclusiva de los autores"

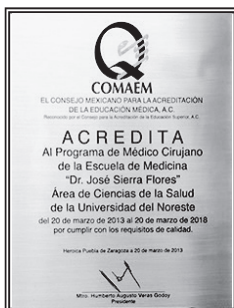
REVISTA DE LA ESCUELA DE MEDICINA "DR. JOSÉ SIERRA FLORES"

UNIVERSIDAD DEL NORESTE

S.E.P. 04-2015-100517031400-102

ISSN 1870-9028

Vol. 36, Número 1



Misión de la Escuela de Medicina:

Formar médicos con un conocimiento amplio de la Investigación y del quehacer científico enfocado en la Salud Global, con habilidades y aptitudes para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades, con profundos valores éticos, vocación de servicio e identidad institucional, para lograr la excelencia en su desarrollo profesional continuo basado en competencias.

Visión de la Escuela de Medicina:

Ser una Escuela líder, a nivel nacional e Internacional, por brindar educación médica de calidad, que permita el desarrollo integral de sus egresados, en la atención de la salud individual y colectiva, en un marco ético y humanista.

EDITORIAL

Importancia de la difusión de la investigación científica en la educación superior.

Actualmente las Universidades tienen una de las oportunidades más trascendente para mejorar y fortalecer uno de los compromisos que tiene con la sociedad; generar investigación que coadyuve a resolver los diferentes problemas de la población.

Como sabemos la productividad en general en publicaciones que se realiza en las universidades, es baja.

Esta situación puede estar dada por la falta de promoción en las propias universidades, así como por el poco interés que tienen los profesores en la investigación.

Se requiere que en las Universidades se promueva la investigación a través de estímulos y la capacitación de los profesores en los principios básicos de la investigación a efecto de que se pueda mejorar la productividad en investigación.

Por otro lado, hay que establecer las redes de investigación entre las diferentes universidades, al inicio a lo mejor de carácter regional y una vez afianzado este proceso extender estos vínculos a nivel nacional e internacional, a efecto de fortalecer esta actividad propia de la educación superior.

Sin embargo, no es suficiente con generar investigación, sino que esta debe ser conocida por todos los que participan en la toma de decisiones, a través de la presentación de los resultados en congresos o en la publicación de artículos científicos en revistas de circulación nacional e internacional.

Hay que enfatizar, que los hallazgos de nuestros trabajos de investigación son un granito de arena para que los que participamos en la toma de decisiones en las organizaciones, en la atención de pacientes o con los alumnos en la educación médica, podamos mejorar la calidad de nuestras acciones.

La Universidad del Noreste, a través de la Revista de la Escuela de Medicina Dr. José Sierra Flores, trata de coadyuvar que la generación de conocimientos tenga el impacto positivo en la solución de los problemas de nuestra población.

Dr. Víctor Manuel Gómez López
Profesor de la MCM

ASPECTOS CONVERGENTES ENTRE COVID-19 Y CÁNCER: DIMORFISMO SEXUAL, INTERLEUCINA 6, INTERFERÓN 1 Y RECEPTOR DE ANDRÓGENOS.

Euclides Ávila^{1*}, Rocío García-Becerra², Janice García-Quiroz¹, Lorenza Díaz¹

RESUMEN

La pandemia COVID-19 causada por el virus SARS-CoV-2 es un problema de salud pública mundial al igual que el cáncer, acumulando más de 6 millones de muertes desde su aparición. En comparación, casi 10 millones de muertes por cáncer ocurrieron en el 2020. Ambas enfermedades comparten características comunes tales como son las respuestas alteradas a mediadores inmunológicos como diversas citocinas. También se ha observado dimorfismo sexual en el COVID-19 y en pacientes con cáncer. En el COVID-19, existe mayor incidencia y mortalidad en hombres que en mujeres, lo cual puede estar relacionado con la elevada señalización del receptor de andrógenos. Interesantemente, el dimorfismo sexual también es común en pacientes con cáncer, en donde también se presentan mayores tasas de mortalidad en hombres. Esta revisión bibliográfica fue realizada utilizando las bases de datos PubMed, Google Scholar y los datos actualizados del sitio COVID Live- Coronavirus Statistics – Worldometer empleando las palabras clave “coronavirus”, “COVID-19”, “SARS-CoV-2”, “Sexual dimorphism”, “androgens”, “inflammation” y “cancer”. En esta revisión se documentan las características comunes entre el COVID-19 y el cáncer, haciendo énfasis en la señalización de algunas moléculas como la interleucina 6, el interferón 1 y el receptor de andrógenos. Asimismo, revisaremos la evidencia reciente que sugiere que el virus SARS-CoV-2 y algunos coronavirus relacionados, tienen la capacidad de fomentar alteraciones celulares tempranas que podrían conducir al desarrollo de una neoplasia.

Palabras clave: cáncer, coronavirus, andrógenos, COVID-19, SARS-CoV-2, dimorfismo sexual, inflamación.

ABSTRACT

The outbreak of coronavirus disease 2019 (COVID-19) caused by SARS-CoV-2 virus infection has emerged as a worldwide health threat, accumulating more than 6 million deaths since it appeared. In comparison, almost 10 million cancer deaths occurred only in 2020. Interestingly, both diseases share common alterations, such as impaired responses to immune mediators including several cytokines. In addition, sexual dimorphism has been observed in COVID-19 and cancer patients. In COVID-19, there are higher morbidity and mortality rates in men than women, which may result from increased androgen receptor signaling. In cancer, sexual dimorphism is common in its incidence and outcome, with higher mortality rates in men. This bibliographic review was undertaken by using the PubMed and Google Scholar databases as well as the online data from COVID Live- Coronavirus Statistics – Worldometer, employing the following keywords “coronavirus”, “COVID-19”, “SARS-CoV-2”, “Sexual dimorphism”, “androgens”, “inflammation”, and “cancer”. This article highlights some molecular events shared between COVID-19 and cancer, emphasizing the role of interleukin-6, interferon 1 and androgen receptor signaling. We also review recent evidence suggesting that SARS-CoV-2 and another related coronavirus share intrinsic properties needed for the cellular transformation observed in early carcinogenesis.

Keywords: cancer, coronavirus, androgen, COVID-19, COVID-19, SARS-CoV-2, sexual dimorphism, inflammation.

1.- Departamento de Biología de la Reproducción “Dr. Carlos Gual Castro”, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México.

2.- Departamento de Biología Molecular y Biotecnología, Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México.

Autor para correspondencia: Euclides Ávila.

Vasco de Quiroga no. 15, Colonia Belisario Domínguez Sección XVI, Tlalpan C.P. 14080, Ciudad de México, México.
Correo: euclides.avilac@incmnsz.mx

INTRODUCCIÓN

La pandemia COVID-19 y sus comorbilidades representan un gran reto actual de salud a nivel mundial, máxime que en enero de 2022 nos encontramos en el mayor pico de contagios debidos principalmente a la variante ómicron. El COVID-19 es causado por el coronavirus SARS-CoV-2¹ y hasta el 26 de enero de 2022 ha infectado a 362.8 millones de personas a nivel global (4.7 millones en México) y causado la muerte de 5.7 millones de personas en todo el mundo (304 mil en México). Aunque las cifras de mortalidad reflejan el impacto de la infección aguda por el SARS-CoV-2, aún no conocemos los alcances para la salud a largo plazo del COVID-19. Entre las personas con mayores tasas de mortalidad por el COVID-19 se encuentran hombres, pacientes de edad avanzada y con condiciones médicas preexistentes², dentro de las cuales destaca el cáncer³. En comparación, casi 10 millones de muertes por cáncer ocurrieron durante el 2020 (4). De manera similar al COVID-19, la mortalidad por cáncer es consistentemente mayor en hombres, lo que se ha asociado a la existencia de una firma molecular con expresión incrementada de genes supresores de tumores ligados al cromosoma X, así como un perfil inmunológico específico en la mujer.⁵⁻⁷

El COVID-19 y el cáncer comparten algunas características comunes. En la presente revisión nos enfocaremos en esas características compartidas entre las dos enfermedades. Puesto que se han descrito una gran variedad de características compartidas entre el COVID-19 y el cáncer que se han revisado recientemente por otros autores⁸, en la presente revisión nos enfocaremos en la interleucina 6 (IL-6), el interferón 1 (IFN-I) y los andrógenos.

BASES MOLECULARES DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS SARS-COV-2

Mucho de lo que conocemos del SARS-CoV-2⁹ proviene del estudio de dos virus estructuralmente relacionados: el SARS-CoV causante del síndrome respiratorio agudo grave que apareció en China en 2002¹⁰ y el MERS-CoV que fue el responsable del síndrome respiratorio de Oriente Medio en 2013¹¹.

Los coronavirus reciben este nombre debido a la apariencia de una corona que le da la proteína S (espiga)⁹. En la fase inicial de la infección por el SARS-CoV-2, la proteína S interactúa con la carboxipeptidasa ACE2 membranar (enzima 2 convertidora de angiotensina)¹². Posteriormente, la serinproteasa 2 transmembranar (TMPRSS2), hidroliza a la proteína S en dos fragmentos: el dominio S1 de unión a ACE2 y el fragmento S2 que fusiona las membranas del SARS-CoV-2 y la célula huésped¹³. Por ello, tanto ACE2 como TMPRSS2 son esenciales para la interacción eficiente del virus SARS-CoV-2 con sus células blanco que incluyen los neumocitos y las células del epitelio nasal¹³⁻¹⁵. Una vez dentro, el RNA viral es traducido en dos poliproteínas denominadas ORF1a y ORF1b, las cuales, al ser hidrolizadas por las dos proteasas virales producen 16 proteínas no estructurales (nsp1-16) esenciales para la replicación viral y la transcripción¹⁶. En la fase tardía, las proteínas accesorias 3a, 6, 7a, 7b, 8 y 9b y las proteínas estructurales E, M, N y S son ensambladas para producir nuevas partículas infecciosas¹⁶.

RELACIÓN ENTRE EL COVID-19 Y EL CÁNCER

Desde el foco inicial del COVID-19 en China; se observó mayor incidencia de la enfermedad en pacientes oncológicos¹⁷⁻¹⁹. Las formas severas del COVID-19 se presentan más frecuentemente en pacientes con metástasis y con grados avanzados de cáncer¹⁹. También se ha informado que los tratamientos oncológicos con quimioterapia incrementan el riesgo de muerte en pacientes con COVID-19²⁰. El cáncer y el COVID-19 comparten características comunes como son la excesiva producción de citocinas (tormenta de citocinas)²¹ y las respuestas alteradas al IFN-I (22). Se han documentado varias conexiones entre el COVID-19 con el cáncer como las vías de señalización por diversas citocinas como la IL-6, el IFN-I y la señalización por el receptor de andrógenos (AR).

SEÑALIZACIÓN POR EL RECEPTOR DE ANDRÓGENOS EN EL COVID-19 Y EL CÁNCER

Los hombres tienen mayor riesgo de presentar cuadros graves de COVID-19 respecto a las mujeres y una explicación para ello son los andrógenos^{2, 23}. Los andrógenos son hormonas

esteroides que, al interactuar con sus receptores, controlan la expresión de genes andrógeno-regulados²⁴. Uno de tales genes andrógeno-regulados es TMPRSS2, la proteasa que procesa a la proteína S²⁵ en tejidos blanco de los andrógenos como la próstata y los pulmones^{25, 26}. Por otra parte, también ACE2 es blanco transcripcional de los andrógenos en los pulmones y su expresión se incrementa en hombres fumadores mayores de 70 años²⁷. Considerando lo anterior, en los hombres, los andrógenos promueven la infección de las células pulmonares por el virus SARS-CoV-2 a través del incremento de la expresión de las proteínas críticas para la infección viral.

Con respecto al cáncer, tanto ACE2 como TMPRSS2 se expresan en tumores colorrectales, los cuales también se presentan con mayor incidencia en hombres^{28,29}. De manera individual, ACE2 se encuentra altamente expresada en cáncer de endometrio y de riñón³⁰. Particularmente en este último, los hombres muestran significativamente más incidencia y peor pronóstico³¹. Sin embargo, existen tumores donde el gen ACE2 se encuentra reprimido como es el caso del cáncer de mama³² y de manera global, se considera que ACE2 tiene una función protectora en el cáncer³³. Por su parte, TMPRSS2 se encuentra elevada en el cáncer de próstata dependiente de andrógenos²⁵. Interesantemente, se ha descrito un rearrreglo cromosómico entre el gen TMPRSS2 y el gen codificante para el factor de transcripción ETS (ERG) en más de la mitad de los casos de cáncer de próstata, y cuya expresión depende del AR³⁴. Tanto TMPRSS2 como la fusión TMPRSS2-ERG favorecen la metástasis en el cáncer de próstata^{35, 36}. En conjunto, estas evidencias indican que los andrógenos, a través de ACE2 y TMPRSS2, son agentes promotores del cáncer.

LA INTERLEUCINA 6, EL COVID-19 Y EL CÁNCER

Otro hallazgo frecuente en la sangre de pacientes con formas graves de COVID-19 es un incremento de diversas citocinas que incluye a la IL-6 y algunos IFNs³⁷. Tal incremento en las citocinas circulantes, resulta dañino para muchos órganos y se ha determinado que la mayoría de las muertes debido al COVID-19 cursaron previamente con tormenta de citocinas³⁸. Entre las citocinas incrementadas, una de las más

importantes es la IL-6, una molécula mediadora de la respuesta aguda a infecciones³⁹.

La vía clásica de acción por la que actúa la IL-6, involucra la unión a sus receptores específicos en la membrana, posteriormente la activación de las cinasas Janus (JAK) y finalmente, la activación de las proteínas transductoras de señales y activadoras de la transcripción (STAT, **figura 1**). Al ser activadas, las proteínas STAT modifican el transcriptoma celular necesario para establecer cambios dinámicos en procesos inmunitarios, de proliferación y diferenciación celular⁴⁰. La hiperactivación de la vía STAT en el COVID-19 correlaciona con la carga viral, el daño pulmonar, la falla multiorgánica, las secuelas graves y la muerte⁴¹.

Interesantemente, la señalización por la IL-6 también se encuentra incrementada en la mayoría de los tumores⁴². Tal elevación de la IL-6 se encuentra dada por la secreción mediada por monocitos, macrófagos, linfocitos T y células tumorales⁴³. La alta producción de IL-6 está relacionada con la inflamación crónica que se observa en el cáncer⁴². La IL-6 protege a las células tumorales del daño al DNA inducido por la quimioterapia, el estrés oxidante y la apoptosis. Adicionalmente, la IL-6 dispara la producción excesiva de citocinas proinflamatorias en el microambiente tumoral⁴⁴ (**figura 1**).

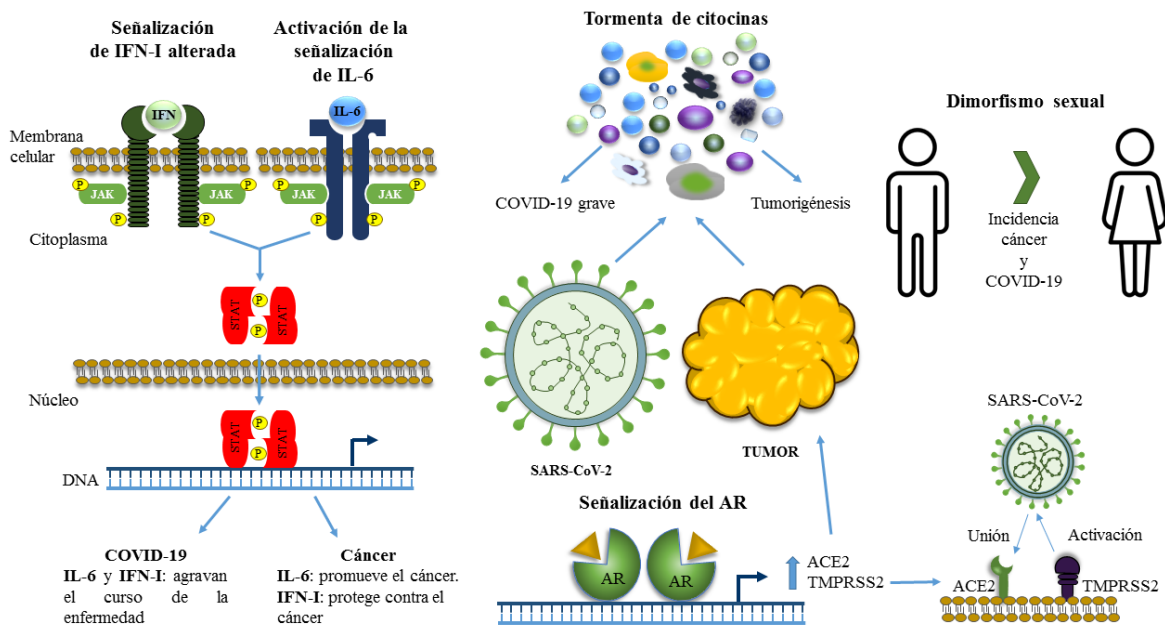
Cabe mencionar que el receptor de estrógenos, reduce la actividad proinflamatoria y tumorigénica mediada por macrófagos, mientras que el AR hace lo contrario, favoreciendo un ambiente inflamatorio, ya que es requerido para la producción de citocinas en ciertos tumores⁷.

EL INTERFERÓN I, EL COVID-19 Y EL CÁNCER

La función principal de los IFNs es orquestar las acciones del sistema inmunitario para el combate de agentes patógenos⁴⁵. En el COVID-19 se encuentra alterado el IFN-1. El IFN-I actúa de manera similar a la IL-6, ya que al activar a su receptor específico inicia una cascada de señales que enciende la vía JAK/STAT y con ello, modula un gran número de genes interferón-regulados que son mediadores de respuestas innatas antivirales e inflamación⁴⁶. Durante la infección por el virus SARS-CoV-2 se han observado pobres respuestas

**ASPECTOS CONVERGENTES ENTRE COVID-19 Y CÁNCER:
DIMORFISMO SEXUAL, INTERLEUCINA 6, INTERFERÓN 1 Y RECEPTOR DE ANDRÓGENOS**

Figura 1. Características que comparten el COVID-19 y el cáncer. La disregulación y activación de las vías de señalización del interferón tipo 1 (IFN-I) y de la interleucina 6 (IL-6) se han observado en ambas enfermedades. La tormenta de citocinas es una característica tanto de la infección por SARS-CoV-2 como del cáncer. La incidencia en la COVID-19 y el cáncer es mayor en hombres que en mujeres. La señalización del receptor de andrógenos (AR) incrementa la expresión de las proteínas críticas para la infección viral como la serinproteasa 2 transmembranal (TMPRSS2) y la enzima 2 convertidora de angiotensina (ACE2), que también se han relacionado como promotoras del cáncer. Proteínas transductoras de señales y activadoras de la transcripción (STAT); cinasas Janus (JAK), fosforilación (P)



al IFN-I⁴⁷. Adicionalmente, las formas severas de COVID-19 cursan con bajas concentraciones sanguíneas del IFN-I⁴⁸. Sin embargo, en otros pacientes con COVID-19 también se han encontrado respuestas inflamatorias excesivas promovidas por el IFN-1 que agravan el curso del COVID-19^{49,50}. Por otro lado, el IFN-I es un agente protector contra el cáncer actuando como un bloqueador de la progresión a través del ciclo celular, como inhibidor de la proliferación y como activador de la muerte celular⁵¹.

¿EL SARS-COV-2 ES CAUSANTE DE CÁNCER?

Como último punto de esta revisión, queremos retomar evidencias recientes que conectan directamente al virus SARS-CoV-2 y otros coronavirus relacionados como posibles agentes cancerígenos⁵².

Entre las proteínas codificadas por el SARS-CoV-2 y SAR-COV, se encuentra la proteína no

estructural 15 (NSP15)⁵³, la cual contiene un motivo LXCXE dentro de su estructura que le permite interactuar con la proteína supresora tumoral Retinoblastoma (PRB)⁵⁴. Esto es muy interesante porque la proteína PRB es el blanco molecular principal de E7, una de las proteínas oncogénicas de los virus de papiloma de alto riesgo causantes de varios tipos de tumores^{55,56}. En términos mecánicos, E7 se une a PRB a través de un motivo LXCXE y con ello favorece la degradación proteosómica de PRB⁵⁷. Dado que la proteína PRB mantiene secuestrado al factor de transcripción E2F en la fase G1 del ciclo celular, la falta de PRB activa prematuramente la transcripción de genes de la fase S del ciclo celular⁵⁷. En células que expresan altos niveles de NSP15 del virus SARS-COV se ha detectado la expresión de genes normalmente reprimidos por PRB y una abundancia de células en la fase S del ciclo celular⁵⁴. Puesto que las proteínas NSP15 del SAR-CoV y SARS-CoV-2 tienen parecido estructural, es factible que la infección crónica por el SARS-CoV-2 ejerza un mecanismo similar a la proteína E7 del virus del papiloma humano

de alto riesgo, provocando un descontrol del ciclo celular similar al observado en los inicios del cáncer. Esta idea es apoyada por evidencia bioinformática reciente que sugiere que el dominio S2 de la proteína S del SARS-CoV-2 puede interactuar con el gen supresor tumoral P53 y con BRCA⁵⁸. Otra vez, esta información nos remonta a los efectos carcinogénicos de los virus del papiloma humano, en donde la proteína E6 recluta al supresor maestro P53 facilitando su degradación y ocasionando con ello, la pérdida de control del ciclo celular y la incapacidad de la célula infectada de activar la muerte celular por apoptosis⁵⁹. Por su parte BRCA, otro gen supresor de tumores, tiene un papel esencial en la reparación del DNA⁶⁰. Recientemente se demostró que la proteína S inhibe la reparación del DNA dañado mediante el secuestro de BRCA en genes críticos de la respuesta inmune adaptativa⁶¹. Esta observación explica la pobre respuesta inmunitaria adaptativa que se presenta en pacientes graves con COVID-19. Tomando como base que los tumores generados por los virus de papiloma humano requieren de infecciones crónicas, es poco probable que observemos efectos carcinogénicos por infecciones agudas por el COVID-19 que se resuelven en pocos días. Sin embargo, las interacciones descritas anteriormente de la proteína S requieren ser tomadas en cuenta, sobre todo porque esta proteína es el inmunógeno más utilizado en las vacunas contra el SARS-CoV-2⁶².

CONSIDERACIONES FINALES

A finales de enero de 2022 nos encontramos en el mayor brote de COVID-19 a nivel mundial y una comunicación reciente predice que una vez finalizado el presente brote debido a la variante ómicron del SARS-CoV-2, el COVID-19 dejará de ser pandémico para convertirse en una enfermedad respiratoria estacional⁶³. Sin embargo, aún queda mucho por saber acerca de las secuelas a largo plazo de la enfermedad. En comparación con otros virus en los cuales se ha probado causalidad entre su infección crónica y el cáncer, parece poco probable que en un futuro veamos casos de cáncer asociados a la infección por SARS-CoV-2 y virus relacionados. Por otra parte, las similitudes entre el COVID-19 y el cáncer, incluido el dimorfismo sexual con mayor prevalencia en hombres, pueden ser debidas a factores comunes como la inflamación, la interacción de las hormonas sexuales con células

inmunológicas y la expresión diferencial de genes supresores de tumores. El COVID-19 cursa con inflamación aguda que es deletérea para muchos órganos. En el cáncer, la inflamación crónica es una marca distintiva del inicio de la enfermedad. Así las cosas, no es extraño que se utilicen agentes antiinflamatorios como terapias tanto para el COVID-19 como para el cáncer.

REFERENCIAS

- 1.-Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382:727-33.
- 2.-Jin JM, Bai P, He W, Wu F, Liu XF, Han DM, et al. Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. *Front Public Health* 2020;8:152.
- 3.-Erdal GS, Polat O, Erdem GU, Korkusuz R, Hindilerden F, Yilmaz M, et al. The mortality rate of COVID-19 was high in cancer patients: a retrospective single-center study. *Int J Clin Oncol* 2021;26:826-34.
- 4.-Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71:209-49.
- 5.-Dunford A, Weinstock DM, Savova V, Schumacher SE, Cleary JP, Yoda A, et al. Tumor-suppressor genes that escape from X-inactivation contribute to cancer sex bias. *Nat Genet* 2017;49:10-6.
- 6.-Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. *Cancer Statistics, 2021*. *CA Cancer J Clin* 2021;71:7-33.
- 7.-Clocchiatti A, Cora E, Zhang Y, Dotto GP. Sexual dimorphism in cancer. *Nat Rev Cancer* 2016;16:330-9.
- 8.-Zong Z, Wei Y, Ren J, Zhang L, Zhou F. The intersection of COVID-19 and cancer: signaling pathways and treatment implications. *Mol Cancer* 2021;20:76.
- 9.-Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020;395:565-74.
- 10.-Peiris JS, Yuen KY, Osterhaus AD, Stohr K. The severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003;349:2431-41.

**ASPECTOS CONVERGENTES ENTRE COVID-19 Y CÁNCER:
DIMORFISMO SEXUAL, INTERLEUCINA 6, INTERFERÓN 1 Y RECEPTOR DE ANDRÓGENOS**

- 11.-Assiri A, Al-Tawfiq JA, Al-Rabeeh AA, Al-Rabiah FA, Al-Hajjar S, Al-Barrak A, et al. Epidemiological, demographic, and clinical characteristics of 47 cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus disease from Saudi Arabia: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2013;13;752-61.
- 12.-Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003;426;450-4.
- 13.-Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020;181;271-80 e8.
- 14.-Bertram S, Dijkman R, Habjan M, Heurich A, Gierer S, Glowacka I, et al. TMPRSS2 activates the human coronavirus 229E for cathepsin-independent host cell entry and is expressed in viral target cells in the respiratory epithelium. *J Virol* 2013;87;6150-60.
- 15.-Ziegler CGK, Allon SJ, Nyquist SK, Mbano IM, Miao VN, Tzouanas CN, et al. SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets across Tissues. *Cell* 2020;181;1016-35 e19.
- 16.-Naqvi AAT, Fatima K, Mohammad T, Fatima U, Singh IK, Singh A, et al. Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2020;1866;165878.
- 17.-Yu J, Ouyang W, Chua MLK, Xie C. SARS-CoV-2 Transmission in Patients With Cancer at a Tertiary Care Hospital in Wuhan, China. *JAMA Oncol* 2020;6;1108-10.
- 18.-Bakouny Z, Hawley JE, Choueiri TK, Peters S, Rini BI, Warner JL, et al. COVID-19 and Cancer: Current Challenges and Perspectives. *Cancer Cell* 2020;38;629-46.
- 19.-Robilotti EV, Babady NE, Mead PA, Rolling T, Perez-Johnston R, Bernardes M, et al. Determinants of COVID-19 disease severity in patients with cancer. *Nat Med* 2020;26;1218-23.
- 20.-Park R, Lee SA, Kim SY, de Melo AC, Kasi A. Association of active oncologic treatment and risk of death in cancer patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of patient data. *Acta Oncol* 2021;60;13-9.
- 21.-Turnquist C, Ryan BM, Horikawa I, Harris BT, Harris CC. Cytokine Storms in Cancer and COVID-19. *Cancer Cell* 2020;38;598-601.
- 22.-Melenotte C, Silvin A, Goubet AG, Lahmar I, Dubuisson A, Zumla A, et al. Immune responses during COVID-19 infection. *Oncoimmunology* 2020;9;1807836.
- 23.-Baratchian M, McManus JM, Berk MP, Nakamura F, Mukhopadhyay S, Xu W, et al. Androgen regulation of pulmonary AR, TMPRSS2 and ACE2 with implications for sex-discordant COVID-19 outcomes. *Sci Rep* 2021;11;11130.
- 24.-Davey RA, Grossmann M. Androgen Receptor Structure, Function and Biology: From Bench to Bedside. *Clin Biochem Rev* 2016;37;3-15.
- 25.-Lin B, Ferguson C, White JT, Wang S, Vessella R, True LD, et al. Prostate-localized and androgen-regulated expression of the membrane-bound serine protease TMPRSS2. *Cancer Res* 1999;59;4180-4.
- 26.-Mikkonen L, Pihlajamaa P, Sahu B, Zhang FP, Janne OA. Androgen receptor and androgen-dependent gene expression in lung. *Mol Cell Endocrinol* 2010;317;14-24.
- 27.-Qiao Y, Wang XM, Mannan R, Pitchiaya S, Zhang Y, Wotring JW, et al. Targeting transcriptional regulation of SARS-CoV-2 entry factors ACE2 and TMPRSS2. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2021;118;e2021450118.
- 28.-Yu X, Li S, Xu Y, Zhang Y, Ma W, Liang C, et al. Androgen Maintains Intestinal Homeostasis by Inhibiting BMP Signaling via Intestinal Stromal Cells. *Stem Cell Reports* 2020;15;912-25.
- 29.-Liu C, Wang K, Zhang M, Hu X, Hu T, Liu Y, et al. High expression of ACE2 and TMPRSS2 and clinical characteristics of COVID-19 in colorectal cancer patients. *NPJ Precis Oncol* 2021;5;1.
- 30.-Yang J, Li H, Hu S, Zhou Y. ACE2 correlated with immune infiltration serves as a prognostic biomarker in endometrial carcinoma and renal papillary cell carcinoma: implication for COVID-19. *Aging (Albany NY)* 2020;12;6518-35.
- 31.-Laskar RS, Li P, Ecsedi S, Abedi-Ardekani B, Durand G, Robinot N, et al. Sexual dimorphism in cancer: insights from transcriptional signatures in kidney tissue and renal cell carcinoma. *Hum Mol Genet* 2021;30;343-55.
- 32.-Zhang Q, Lu S, Li T, Yu L, Zhang Y, Zeng H, et al. ACE2 inhibits breast cancer angiogenesis via suppressing the VEGFa/VEGFR2/ERK pathway. *J Exp Clin Cancer Res* 2019;38;173.

- 33.-Zhang Z, Li L, Li M, Wang X. The SARS-CoV-2 host cell receptor ACE2 correlates positively with immunotherapy response and is a potential protective factor for cancer progression. *Comput Struct Biotechnol J* 2020;18;2438-44.
- 34.-Yoo S, Pettersson A, Jordahl KM, Lis RT, Lindstrom S, Meisner A, et al. Androgen receptor CAG repeat polymorphism and risk of TMPRSS2:ERG-positive prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014;23;2027-31.
- 35.-Lucas JM, Heinlein C, Kim T, Hernandez SA, Malik MS, True LD, et al. The androgen-regulated protease TMPRSS2 activates a proteolytic cascade involving components of the tumor microenvironment and promotes prostate cancer metastasis. *Cancer Discov* 2014;4;1310-25.
- 36.-Deplus R, Dellioux C, Marchand N, Flourens A, Vanpouille N, Leroy X, et al. TMPRSS2-ERG fusion promotes prostate cancer metastases in bone. *Oncotarget* 2017;8;11827-40.
- 37.-Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395;497-506.
- 38.-Elezkurtaj S, Greuel S, Ihlow J, Michaelis EG, Bischoff P, Kunze CA, et al. Causes of death and comorbidities in hospitalized patients with COVID-19. *Sci Rep* 2021;11;4263.
- 39.-Liu B, Li M, Zhou Z, Guan X, Xiang Y. Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)? *J Autoimmun* 2020;111;102452.
- 40.-Loh CY, Arya A, Naema AF, Wong WF, Sethi G, Looi CY. Signal Transducer and Activator of Transcription (STATs) Proteins in Cancer and Inflammation: Functions and Therapeutic Implication. *Front Oncol* 2019;9;48.
- 41.-Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang HH, Beckmann ND, Nirenberg S, Wang B, et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat Med* 2020;26;1636-43.
- 42.-Kumari N, Dwarakanath BS, Das A, Bhatt AN. Role of interleukin-6 in cancer progression and therapeutic resistance. *Tumour Biol* 2016;37;11553-72.
- 43.-Fisher DT, Appenheimer MM, Evans SS. The two faces of IL-6 in the tumor microenvironment. *Semin Immunol* 2014;26;38-47.
- 44.-Chang Q, Bournazou E, Sansone P, Berishaj M, Gao SP, Daly L, et al. The IL-6/JAK/Stat3 feed-forward loop drives tumorigenesis and metastasis. *Neoplasia* 2013;15;848-62.
- 45.-McNab F, Mayer-Barber K, Sher A, Wack A, O'Garra A. Type I interferons in infectious disease. *Nat Rev Immunol* 2015;15;87-103.
- 46.-Mazewski C, Perez RE, Fish EN, Platanius LC. Type I Interferon (IFN)-Regulated Activation of Canonical and Non-Canonical Signaling Pathways. *Front Immunol* 2020;11;606456.
- 47.-Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC, Uhl S, Hoagland D, Moller R, et al. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell* 2020;181;1036-45 e9.
- 48.-Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, Corneau A, Boussier J, Smith N, et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science* 2020;369;718-24.
- 49.-Lee JS, Park S, Jeong HW, Ahn JY, Choi SJ, Lee H, et al. Immunophenotyping of COVID-19 and influenza highlights the role of type I interferons in development of severe COVID-19. *Sci Immunol* 2020;5.
- 50.-Lucas C, Wong P, Klein J, Castro TBR, Silva J, Sundaram M, et al. Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19. *Nature* 2020;584;463-9.
- 51.-Arico E, Castiello L, Capone I, Gabriele L, Belardelli F. Type I Interferons and Cancer: An Evolving Story Demanding Novel Clinical Applications. *Cancers (Basel)* 2019;11.
- 52.-Alpalhao M, Ferreira JA, Filipe P. Persistent SARS-CoV-2 infection and the risk for cancer. *Med Hypotheses* 2020;143;109882.
- 53.-Pillon MC, Frazier MN, Dillard LB, Williams JG, Kocaman S, Krahn JM, et al. Cryo-EM structures of the SARS-CoV-2 endoribonuclease Nsp15 reveal insight into nuclease specificity and dynamics. *Nat Commun* 2021;12;636.
- 54.-Bhardwaj K, Liu P, Leibowitz JL, Kao CC. The coronavirus endoribonuclease Nsp15 interacts with retinoblastoma tumor suppressor protein. *J Virol* 2012;86;4294-304.
- 55.-Duensing S, Munger K. Mechanisms of genomic instability in human cancer: insights from studies with human papillomavirus oncoproteins. *Int J Cancer* 2004;109;157-62.

**ASPECTOS CONVERGENTES ENTRE COVID-19 Y CÁNCER:
DIMORFISMO SEXUAL, INTERLEUCINA 6, INTERFERÓN 1 Y RECEPTOR DE ANDRÓGENOS**

- 56.-Diaz L, Ceja-Ochoa I, Restrepo-Angulo I, Larrea F, Avila-Chavez E, Garcia-Becerra R, et al. Estrogens and human papilloma virus oncogenes regulate human ether-a-go-go-1 potassium channel expression. *Cancer Res* 2009;69;3300-7.
- 57.-Boyer SN, Wazer DE, Band V. E7 protein of human papilloma virus-16 induces degradation of retinoblastoma protein through the ubiquitin-proteasome pathway. *Cancer Res* 1996;56;4620-4.
- 58.-Singh N, Bharara Singh A. S2 subunit of SARS-nCoV-2 interacts with tumor suppressor protein p53 and BRCA: an in silico study. *Transl Oncol* 2020;13;100814.
- 59.-Scheffner M, Takahashi T, Huibregtse JM, Minna JD, Howley PM. Interaction of the human papillomavirus type 16 E6 oncoprotein with wild-type and mutant human p53 proteins. *J Virol* 1992;66;5100-5.
- 60.-Wu J, Lu LY, Yu X. The role of BRCA1 in DNA damage response. *Protein Cell* 2010;1;117-23.
- 61.-Jiang H, Mei YF. SARS-CoV-2 Spike Impairs DNA Damage Repair and Inhibits V(D)J Recombination In Vitro. *Viruses* 2021;13.
- 62.-Heinz FX, Stiasny K. Distinguishing features of current COVID-19 vaccines: knowns and unknowns of antigen presentation and modes of action. *NPJ Vaccines* 2021;6;104.
- 63.-Murray CJL. COVID-19 will continue but the end of the pandemic is near. *Lancet* 2022.

VARIANTES Y GENOVARIANTES DE CHLAMYDIA TRACHOMATIS EN MÉXICO Y SU IMPACTO EN EL DIAGNÓSTICO

Fernando M. Guerra-Infante^{1,2}, Marcela López-Hurtado¹

RESUMEN

Con la aparición de las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (TAAN) se ha logrado identificar nuevas genovariantes y variantes plasmídicas de *Chlamydia trachomatis* en todo el mundo. El uso de la técnica de tipificación de secuencias multilocus (MLST) que analiza genes de mantenimiento ha sugerido la existencia de 16,000 secuencias tipo, lo cual expone la gran variabilidad y recombinación genética que tiene *C. trachomatis* con sus diferentes serovares. Esta revisión tiene como objetivo el de comentar que tipo de genovariantes y variantes plasmídicas de *C. trachomatis* existen en México y su importancia en el diagnóstico.

Palabras clave: *Chlamydia trachomatis*, Nuevas variantes de *Chlamydia*, *Chlamydia* en México, Plásmido de *Chlamydia*.

ABSTRACT

The emergence of nucleic acid amplification techniques (NAAT) have allowed identifying new genovariants and plasmid variants of *Chlamydia trachomatis*. The multilocus sequence typing (MLST) technique, which analyzes housekeeping genes, has suggested the existence of 16,000 type sequences, suggesting the significant variability and genetic recombination that *C. trachomatis* has with its different serovars. This review aims to comment on what types of genovariants and plasmid variants of *C. trachomatis* exist in Mexico and their importance in diagnosis.

Keywords: *Chlamydia trachomatis*, New *Chlamydia* variants, *Chlamydia* in Mexico, *Chlamydia* plasmid.

1.- Laboratorio de Virología del Instituto Nacional de Perinatología. Montes Urales 800, Col Lomas Virreyes CP 11000, Ciudad de México, México.

2.- Departamento de Microbiología de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del Instituto Politécnico Nacional. Prolongación de Carpio y Plan de Ayala S/N, Col. Casco de Santo Tomás, CP 11340, Ciudad de México, México.

Autor para correspondencia: Dr. Fernando M. Guerra Infante.
Montes Urales 800, Col Lomas Virreyes CP 11000.
Correo: fguerra_96@yahoo.com Tel. 55 55 20 99 00 ext 26

Marcela López-Hurtado email: diaclaro2000@yahoo.com.mx.

INTRODUCCIÓN

Chlamydia trachomatis es el patógeno que más frecuentemente se aísla dentro de las infecciones de transmisión sexual (ITS) en el mundo. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó en 2016 que hubo 127 millones de nuevos casos de infección en adultos y adolescentes de entre 15 a 49 años de edad¹.

De acuerdo con las manifestaciones clínicas que desarrolla esta bacteria, se han identificado tres biovariedades o patotipos. La biovariedad del tracoma (serovares A-C), la cual causa ceguera no congénita; la biovariedad genitourinaria que causa enfermedades de transmisión sexual (serovares D-K), y la biovariedad linfogranuloma venéreo (L1-L3), que causa infecciones invasivas en el área urogenital y anorrectal².

El tracoma es una enfermedad endémica en África, Asia, América Central y del Sur, Australia y el Oriente Medio. El tracoma activo afecta a aproximadamente 21 millones de personas con alrededor de 2.2 millones de ciegos o con discapacidad visual severa⁽³⁾. Es necesario destacar que, a partir del 24 de abril del 2017, la OMS avaló que México es libre de tracoma⁴. El linfogranuloma venéreo (LGV) se considera endémico en América, África, y la región Pacífico Occidental, mientras que en Europa se juzgaba como una enfermedad exótica hasta antes del 2003⁵, actualmente es endémica en hombres que tienen sexo con hombres (HSH). En México, los casos existentes de LGV deben ser reportados en el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. En el año 2021 se reportaron 139 nuevos casos de LGV en todo el país, mientras que para la semana 21 del 2022 se reportan 128 casos, lo que sugiere un aumento de esta enfermedad⁶.

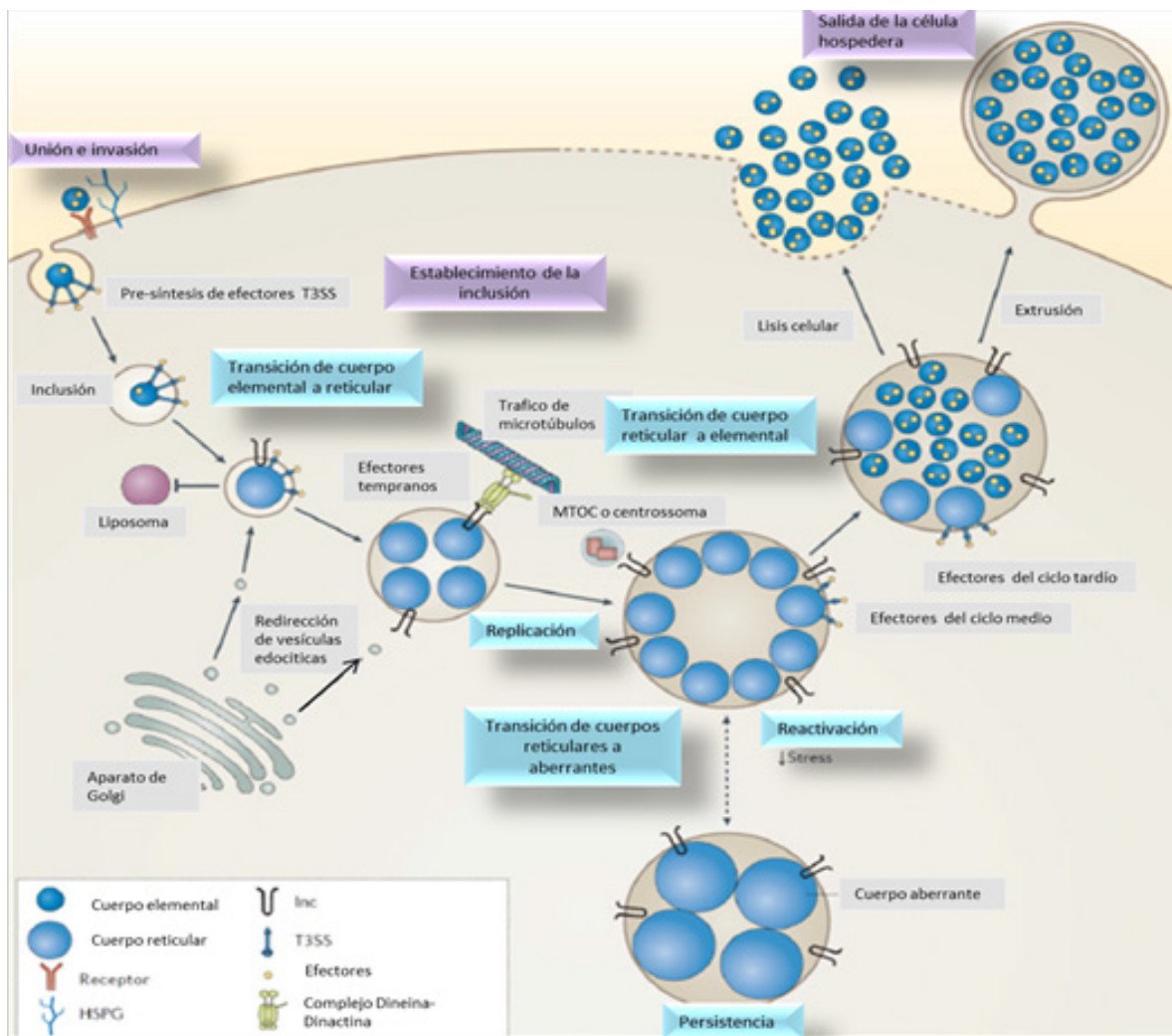
En cuanto a la prevalencia de infección por el biovar genitourinario en el mundo es del 4 al 8% si se realiza por TAAN⁽¹⁾. En México, no se conoce bien la prevalencia debido a que los diversos Institutos de Salud Pública no efectúan la detección de *C. trachomatis* de manera rutinaria. Algunos estudios serológicos reportan una prevalencia de detección de anticuerpos anti-*C. trachomatis* del 11.4% en mujeres y del 7.2% en varones, este porcentaje aumenta hasta en un 70% si son mujeres infértiles y un 37% si son mujeres embarazadas⁷⁻⁹.

La prevalencia de detección del ADN de *C. trachomatis* en infecciones genitourinarias es variable dependiendo de la población examinada y la prueba de diagnóstico que se emplee, por ejemplo, del 20.4% en mujeres que asistieron a la Secretaría de la Defensa Nacional¹⁰, del 14.5% en mujeres que acudieron al Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde"⁽¹¹⁾, del 4.3% en mujeres infértiles y del 6.73% en mujeres embarazadas que se presentaron al Instituto Nacional de Perinatología¹², del 15.9% en trabajadoras sexuales de la Ciudad de Durango y del 11.1% de la Ciudad de México^{13,14}.

CICLO DE VIDA

El Ciclo de vida de *Chlamydia trachomatis* es único y es bifásico, su tiempo de duración es de 48 a 72 horas. Inicia con la infección de la célula epitelial por parte del Cuerpo Elemental (CE), éste se adhiere y entra a la célula del huésped mediante la formación de una endosoma a la cual le llamaremos inclusión. Dentro de la inclusión la bacteria liberará través de su sistema de secreción tipo III una serie de proteínas denominadas, fosfoproteína reclutadora de actina translocada (TARP) y proteínas de inclusión^{2, 15, 16}. La primera de ellas provoca el reacomodo de la actina y por lo tanto el control del citoesqueleto, lo que conlleva el manejo de la internalización de moléculas, de la movilidad de vesículas y del crecimiento celular (**figura 1**). La función de las proteínas de inclusión (Inc) es secuestrar diversas vesículas celulares ricas en lípidos y proteínas (y dirigir las hacia la inclusión) e inhibir la fusión de los lisosomas a la inclusión^{2, 15, 16}. Dos horas después, el CE que mide aproximadamente 300 a 500 nm aumenta su metabolismo, disminuye su capacidad infectiva e inicia una transformación a una partícula de mayor tamaño de 800 a 1200 nm denominado como cuerpo reticular (CR), durante esta etapa se obtienen los requerimientos energéticos de ATP de la célula huésped e inicia la replicación de su ADN (2). Después, los CR se dividen varias veces por fisión binaria y se inicia la diferenciación secundaria de CR a CE. Finalmente, a las 48 h ocurre la exocitosis del CE o a las 72h la lisis celular que liberarán CE y CR en diferentes estados de maduración².

Figura 1. El Ciclo de vida de *C. trachomatis*. La unión de los cuerpos elementales a las células huésped se da mediante la formación de un puente entre adhesinas bacterianas, receptores del huésped y proteoglicanos de sulfato de heparán. Posteriormente, las proteínas efectoras de *Chlamydia* son inyectadas a la célula mediante un sistema de secreción tipo III (T3SS), lo que inicia la remodelación del citoesqueleto, facilita la internalización de la bacteria e inicia la señalización mitogénica para establecer un estado antiapoptótico. El cuerpo elemental es endocitado en un compartimiento membranar (inclusión). Comienza la síntesis de proteínas bacterianas, los cuerpos elementales se convierten en cuerpos reticulados y las proteínas bacterianas promueven la adquisición de nutrientes redirigiendo las vesículas exocíticas del aparato de Golgi hacia la inclusión. La inclusión naciente se dirige a lo largo de los microtúbulos hasta el centro organizador de microtúbulos por una proteína de inclusión (*Inc*). A la mitad del ciclo, los cuerpos reticulados se replican y bajo condiciones de estrés, estos entran a un estado persistente dando a la transición a cuerpos aberrantes, que al disminuir el estado de estrés se reinicia el ciclo de replicación. Durante las últimas etapas, los cuerpos reticulados segregan los efectores del ciclo tardío y específicos para diferenciarse en cuerpos elementales y salir del huésped por lisis o extrusión. Modificado de Elwell C, et al. *Chlamydia cell biology and pathogenesis*. *Nat Rev Microbiol*. 2016;14(6): 385–400.



Los CE liberados infectarán células vecinas y se iniciará nuevamente el ciclo de replicación. Sin embargo, bajo ciertas condiciones de estrés, *C. trachomatis* es capaz de persistir dentro de la célula huésped en un estado de latencia, denominados como cuerpos aberrantes^{2,17}. Las condiciones de estrés que favorecen este estado de persistencia son la presencia de radicales libres de oxígeno, de interferón gamma (INF- γ), de factor de necrosis tumoral (TNF) y antibióticos^{2,17}. El INF- γ y el TNF inducen la activación de la enzima indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO), que reduce los niveles intracelulares de triptófano, aminoácido necesario para la replicación del CR^{2,18}.

GENOMA

El genoma de *C. trachomatis* está constituido por un cromosoma de 1.04 Mb, y un contenido de Guanina y Citosina (GC) del 41%, es altamente conservado entre los diversos patotipos de *C. trachomatis* (tiene 95% de homología con otras especies y del 99% entre los diferentes serotipos), codifica para 894 proteínas y con un plásmido de 7.4 kb^{2,19,20}. El análisis de su genoma ha revelado que muestra un mínimo de genes necesarios para la replicación, transcripción y traducción del ADN. Sin embargo, los sistemas de reparación y recombinación del ADN están ampliamente representados en el genoma, lo que indica que *Chlamydia* tiene una capacidad de recombinación considerable.

Anteriormente se pensaba que por su naturaleza de ser una bacteria intracelular "obligada" su genoma era muy conservado por lo que habría muy poca modificación en su genoma y junto con la amplia separación geográfica de las diferentes cepas, se sugirió que debería haber muy poca variación genética. Sin embargo, los análisis de bioinformática del genoma de los diferentes serotipos han sugerido que la recombinación entre cepas de diferentes serovares es relativamente común²⁰, aunque el marco de tiempo durante el cual estos eventos pueden ocurrir no está claro.

Se ha demostrado experimentalmente, mediante la coinfección de las células HeLa con diferentes serotipos de *C. trachomatis*, las inclusiones de ambos serotipos se pueden fusionar e incluso tener comunicación entre ellas y de esta manera realizar cruces genéticos, como sucedió con la cepa

LGV L2c la cual adquirió un gen de la citotoxina del genotipo D^{21, 22}. Los datos epidemiológicos y de tipificación molecular sugieren que las infecciones "mixtas" en una misma persona con dos "serovares" diferentes de *C. trachomatis* solo ocurre con una frecuencia del 1%²³. Por lo tanto, existe oportunidad in vivo de generarse recombinaciones genéticas entre las diferentes cepas. También se pueden realizar cruces genéticos entre algunas especies diferentes de *C. trachomatis*, es decir una transferencia horizontal de genes^{24,25}.

La genotipificación del gen *ompA* se ha utilizado desde hace 31 años para distinguir los diferentes serovares de *C. trachomatis*. Sin embargo, este método identifica solo un número limitado de subtipos distintos. Varios subtipos pueden persistir durante mucho tiempo dentro de un área geográfica. Los subtipos E, D y F son los de mayor frecuencia identificados en diferentes regiones y países del mundo^{26, 27}. Sin embargo, dadas las dificultades para asociar la infecciones persistentes o recurrentes con los diferentes serovares de *C. trachomatis* (gen *ompA*), se ha requerido utilizar otras técnicas que tienen alta reproducibilidad y discriminación que parecen ser muy prometedoras. Estas técnicas incluyen la técnica de tipificación de secuencias multilocus (MLST) que se basa en la secuencia nucleotídica de genes de mantenimiento^{26, 28} y el método de análisis multilocus de número variable de repeticiones en tándem (VNTR o MLVA), que se basa en la variación del número de repeticiones de un solo nucleótido dentro de tres loci CT1335, CT1299 y CT1291^{26,29}.

El análisis MVLA ha demostrado que dentro de un solo serovar, puede haber más de 10-20 variantes^{20, 26}. Esto sugeriría que probablemente hay al menos 300 subvariantes (15 serovares \times 20 variantes de subserovar) que pueden ser cepas clonales de *C. trachomatis*. En el caso de la técnica de MLST el número de variantes identificadas ha llegado hasta 16,000 dependiendo del número de genes de mantenimiento analizados³⁰. Además, puede haber muchas más variantes menores de *C. trachomatis* generadas por eventos de recombinación. Lo anterior podría favorecer la aparición de genes de resistencia a los antibióticos. A medida que se disponga de más datos de tipificación, será posible realizar

una determinación más precisa de la naturaleza y extensión de la diversidad genética dentro de esta especie.

VARIANTES GENÉTICAS DE LINFOGRANULOMA VENÉREO

Los serovares responsables del LGV son: L1, L2 y L3. Estos serovares son mucho más invasivos que los serovares A-K, porque pueden mantenerse viables dentro de los macrófagos, causar infecciones sistémicas y diseminarse a los ganglios linfáticos inguinales^{31, 32}. La mayor parte de los brotes que ocurrieron en Europa durante el 2003 al 2005 fueron causados por el serovar L2; por ejemplo, en Inglaterra el 100% de los casos ocurridos fueron por el serovar L2³¹. Los estudios serológicos y de secuenciación de aminoácidos habían identificado que la cepa L2 mostraba los subtipos L2' y la L2a³³. Sin embargo, en el 2003 en Ámsterdam se identificó otro subtipo que se le denominó como cepa L2b y que fue la causante del brote de linfogranuloma venéreo en HSH³³. Posteriormente, se conoció que esta cepa L2b había estado circulando en Ámsterdam desde el año 2000 y que su aparición posiblemente ocurrió en la década de los 80's al demostrar su presencia en muestras clínicas obtenidas de Hospitales de San Francisco, California³⁴.

En la actualidad, la genovariante L2b se ha identificado como el principal agente etiológico en la mayor parte de los brotes recientes de LGV en Europa y Canadá^{32, 35}. De hecho, en Francia, entre el 2005 y el 2015, más del 70% de las cepas secuenciadas pertenecieron al tipo L2b^{31, 36}. En Australia también se ha reportado como la principal causa de LGV en HSH³⁷. A pesar de lo anterior, en 2008, en Austria se reportó la presencia de nuevos subtipos diferentes a L2b, denominados: L2c, L2d y L2e³⁸. Las diferencias entre L2b y estas cepas fueron mutaciones puntuales en los dominios variables 1, 2 y 4 del gen *ompA* (Vs1, Vs2 y Vs4)^{31, 38}.

El análisis genómico de la cepa L2c mostró que ésta había adquirido el gen de la citotoxina que produce el serovar D de *C. trachomatis*²². La genovariante L2c se aisló originalmente de un caso con proctitis hemorrágica grave, que mostraba un patrón clínico único, y se describió como una cepa de LGV hipervirulenta que desarrollaba un fenotipo

citotóxico en el cultivo de células HeLa299²². A pesar de esto, no existe evidencia en la literatura que confirme la asociación de esta genovariante con manifestaciones clínicas más severas. Hasta ahora, la genovariante L2c es relativamente rara y solo su aparición se menciona en Europa³⁹.

Las diferencias genómicas que existen entre la cepa L2 y L2b son relativamente pocas, la diferencia más importante está en el gen de la proteína TARP de la cepa L2, ya que tiene una pérdida de 12 bases entre los nucleótidos 718 y 731, e inserción de tres bases entre los nucleótidos 480 y 481 de la cepa y tres bases suprimidas dentro de los nucleótidos 933 y 937^{19, 22, 31}. Estos datos muestran que el aumento de genes o los pequeños cambios mutacionales que presenta el gen de la proteína TARP de la cepa L2b pudieran ser el motor principal para que esta cepa tenga una capacidad de adaptación al huésped y un tropismo al tejido anorrectal^{19, 22, 31}.

Otras variantes de L2 fueron identificadas en el 2009, en Portugal. Éstas fueron denominadas como L2f y L2g⁴⁰. Es importante señalar que la genovariante L2f fue aislada tanto en HSH como en mujeres y hombres heterosexuales que no mostraron síntomas ni signos de LGV⁴⁰. Algunos países han informado del aumento de casos con la variante L2f⁴¹⁻⁴³, así como la aparición de nuevas variantes de L2 denominadas L2bV2 y L2bV4, y de infecciones mixtas con L2/L2b/D-Da^{43, 44}. No se conoce el origen de esta cepa L2f, pero se ha reportado en Portugal, España, Italia y México⁴⁰⁻⁴⁴. Además, el número de casos de infección por LGV asintomática ha ido en aumento en Holanda y recientemente ha aparecido en Canadá y Nigeria^{45, 46}. Sin embargo, estos estudios no han informado si corresponde a la variante L2f o es una nueva genovariante de L2. En México, la cepa L2f se evidenció en dos mujeres, una de ellas mostraba adherencias e infección por *Streptococcus agalactiae*, la otra no mostraba infección por otros patógenos, ambas eran pacientes con infertilidad primaria⁴¹.

PLÁSMIDO CRÍPTICO

En casi todas las cepas de *C. trachomatis* se reporta la presencia de un plásmido de 7500 pb, que se ha sugerido que actúa como un factor de virulencia^{47, 48}. Este plásmido está presente entre 4

y 10 copias por EB y, por lo tanto, ha sido un blanco atractivo para las TAAN por lo que es utilizado ampliamente para el diagnóstico de infección por *C. trachomatis*^{48, 49}. El plásmido codifica para ocho marcos de lectura abiertos o secuencias codificantes⁴⁷, varias características pueden identificarse fácilmente a partir de la secuencia nucleotídica del plásmido (**tabla 1**). La presencia del plásmido está relacionada con la capacidad de *C. trachomatis* para sintetizar glucógeno⁵⁰ (que se ha utilizado para distinguir esta especie).

Tabla 1. Funciones de cada una de las secuencias codificantes (SCD) del plásmido de *Chlamydia trachomatis*. (modificado de Jones CA, et al. *The Nature and Extent of Plasmid Variation in Chlamydia trachomatis*. *Microorganisms*. 2020;8(3):373. doi: 10.3390/microorganisms8030373.

SCD (Pgp)	Función del gen	Función de las proteínas
1 (7)	Replicación del plásmido	Homólogo de integrasa*. Papel en la regulación de la replicación del plásmido.
2 (8)	Replicación de plásmido	Homólogo de recombinasa*. Papel en la regulación de la replicación del plásmido.
3 (1)	Replicación del plásmido	Homología observada con proteínas DnaB helicasa de <i>Escherichia coli</i> y <i>Salmonella typhimurium</i> , helicasa implicada en el desenrollamiento del ADN de doble cadena.
4 (2)	Función desconocida	Requerida para el mantenimiento del plásmido.
5 (3)	Proteína de virulencia	Glicoproteína plasmídica 3 (Pgp3) de 28 kDa se considera como principal factor de virulencia responsable de la inducción de hidrosalpinx en ratones. Presenta fuertes propiedades inmunogénicas, estimula a los macrófagos, se une TLR4.
6 (4)	Regulación transcripcional	Participa en la acumulación de glucógeno.
7 (5)	Regulación de la partición y el número de copias	Homología parcial con el plásmido de <i>E. coli</i> *, incluida la <i>SopA</i> y <i>ParA</i> , que participan en el desarrollo de copias en <i>E. coli</i> .
8 (6)	Regulación de la partición y el número de copias	Se cree que funciona junto con SCD7 de manera similar a la de los operones <i>sopA / B</i> y <i>parA / B</i> en <i>E. coli</i> [17]. La única SCD que tiene un homología con el cromosoma de <i>C. trachomatis</i> , que también está presente en los aislados libres de plásmidos.

SCD = secuencias codificantes; Pgp = glicoproteína de plásmido
*Proteínas codificadas por fagos

El análisis filogenético de los plásmidos de varios aislamientos ha mostrado que los plásmidos probablemente no son móviles y se agrupan con su biotipo respectivo (tracoma, tracto genital o LGV)^{20, 51}. Por lo tanto, el plásmido de *C. trachomatis* está vinculado a su cromosoma análogo^{20, 48, 51}. Un aspecto notable pero poco explorado es la presencia de una o dos copias del plásmido en varias especies de clamidia, y su ausencia en otras cepas^{52, 53}. Aunque la presencia de un plásmido parece ser un rasgo antiguo de las clamidias, por lo que su evolución aún no está resuelta.

Se ha informado que las cepas de *C. trachomatis* que no muestran plásmido es solo en el 1% de los aislamientos^{20, 48, 50, 53}. Sin embargo, en México y en Malasia se han informado en el 11% y 6.5% respectivamente, de cepas de *Chlamydia* que no muestran plásmido y que causan infección endocervical^{54, 55}. Se conoce experimentalmente que la dosis infecciosa de una cepa que no porta plásmido es 400 veces mayor que la dosis de una cepa que porta un plásmido⁵⁶.

Mientras que la mayoría de las cepas de *C. trachomatis* obtenidas de humanos llevan plásmidos, el 54% de las cepas obtenidas de monos no tienen plásmidos⁵⁷, por lo que se ha sugerido que los signos clínicos que muestran los monos y que son menos claros que los observados en humanos, son debido a la carencia de este plásmido⁵⁷. En las clamidias no se han encontrado otros tipos de plásmidos (como los de resistencia a los antibióticos), y, por lo tanto, éste plásmido probablemente se asoció a la familia *Chlamydiaceae* mucho tiempo atrás.

Los estudios realizados recientemente por Jones y Cols.⁴⁸ sobre el polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) en cada una de las ocho secuencias codificantes (SCD) de 524 plásmidos crípticos de los 16 serovares descritos; han mostrado 11,847 SNP lo que equivale a una tasa loci del 2,84% con SNP. La SCD8 tiene la tasa de SNP más alta con un 3,9% mientras que la SCD6 tiene la más baja con un 1,94%. El SCD5 tuvo el mayor número de SNP totales en los 524 plásmidos analizados (2267 SNP), mientras que SCD6 tuvo la menor cantidad con solo 85 SNP. El cálculo de las distancias genéticas identificó al SCD6 como el gen menos variable a nivel de nucleótidos ($d = 0,001$) y al SCD5 como el más variable ($d = 0,007$); sin embargo, a nivel de aminoácidos, SCD2 fue el menos variable ($d = 0,001$), mientras que SCD5 siguió siendo el más variable ($d = 0,013$).

Actualmente, se ha informado de dos variantes de *C. trachomatis* con delección de 377 pb en el plásmido, el primero fue descubierto en Suecia a mediados de septiembre de 2006 y el segundo en México a mediados de agosto de 2017^{54, 58, 59}. La nueva variante sueca de *C. trachomatis* fue identificada como una genovariante E, mientras que la variante mexicana como una genovariante D^{54, 59}. Otras diferencias que muestran estas

nuevas variantes es que la cepa sueca tiene un doble tándem de 44 pb en una región de la SCD3, mientras que la mexicana no lo muestra^{54, 59}.

Cabe señalar que en los sistemas de detección anteriores al 2010, la zona de delección era parte de la secuencia diana que utilizaba dos pruebas comerciales de TAAN, el sistema Abbott m2000 (Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois, EE. UU.) y el sistema Cobas Amplicor / TaqMan 48 (Roche, Branchburg, Nueva Jersey, EE. UU.)⁵⁹. La secuencia eliminada en la variante sueca dio como resultado miles de pruebas falsas negativas⁵⁸⁻⁶⁰ por lo que la variante sueca se propagó sin ser detectada en 14 de los 21 condados suecos que utilizaron estas pruebas para el diagnóstico de infección por *C. trachomatis*⁶⁰.

En el caso de la variante mexicana no se conoce con exactitud qué tan frecuente es, ya que solo se ha reportado en el 1.4% de los casos de infección por *C. trachomatis* que se informan en el Instituto Nacional de Perinatología⁵⁴. A pesar de lo anterior, hay que estar atentos si aumenta su prevalencia, afortunadamente los sistemas actuales pueden detectar esta cepa. Recientemente, nuestro grupo de investigación encontró esta variante mexicana en una mujer con datos clínicos de ITS y que fue atendida en el servicio médico de Ginecología del Hospital General No. 29 del IMSS de la Ciudad de México⁶¹.

El análisis MLST de la variante sueca, que es del serotipo E, mostró una secuencia multilocus, ST 21 (hctB), 19 (CT058), 1 (CT144), 2 (CT172) y 1 (pbpB)⁶², mientras que por el número variable de repeticiones en tándem (VNTR) como tipo 8.7.1 (CT1335, CT1299 y CT1291, respectivamente)⁶³. La aplicación de estos métodos de tipificación múltiple en muchos aislamientos demostró que la variante sueca es clonal y estable. En la cepa mexicana no se han realizado los análisis de MLST ni de VNTR.

No se conocen los efectos biológicos que pueden producir estas mutaciones en el plásmido y no está claro si la delección de 377 pb y la inserción de 44 pb ocurrieron al mismo tiempo, y tampoco se conocía si la aparición de la delección era un evento compensatorio del otro cambio o viceversa, hasta que apareció la cepa mexicana que sugiere que estos eventos son independientes. Sin embargo,

cabe señalar que la cepa mexicana es del serotipo D, lo que sugiere que la delección de 377 pb probablemente ocurrió dentro de una sola célula bacteriana que se expandió clonalmente y que inicialmente coincidió con cepas de tipo salvaje como una coinfección que mostraban doble tándem, esto provocó la aparición de estas nuevas variantes de *C. trachomatis*. Lo anterior pudo ser debido a la oportunidad de recombinación homóloga entre plásmidos y el intercambio de plásmidos entre los aislados⁶². Esto ha sido demostrado con la aparición de una cepa de *C. trachomatis* del serotipo E que muestra en su plásmido una doble delección una de 377 pb y otra de 17 pb en la región CD1 y que fue identificada en Rusia⁶⁴.

No ha sido posible determinar con precisión cuándo surgió la variante sueca. Las únicas dos colecciones de archivos disponibles de *C. trachomatis*, son del condado de Orebro en el centro de Suecia (1999-2000) y del condado de Ska^one (2000-2001) en el sur de Suecia, en ninguna de ellas se encontró a la variante sueca. Por lo que se piensa que esta variante surgió en la región central (Dalarna, Gävleborg, Västernorrland) de Suecia a finales de 2002 o principios de 2003⁶⁰.

Actualmente, en la Ciudad de México el genotipo más frecuente es el F tanto en mujeres infértiles⁴¹ como en varones cuyas parejas son mujeres infértiles²⁷. Los genotipos E y F son los más frecuentes a nivel mundial (65). Los estudios realizados por Eder y Cols⁶⁶, han mostrado que el análisis filogenético del gen *ompA* de los genotipos E y F están ampliamente separados, mientras que el análisis filogenético del genoma completo muestra una gran variabilidad genómica entre las mismas cepas E y F (lo que demuestra la gran recombinación genética entre cepas), esto puede influir en su capacidad patogénica para desarrollar resistencia o no al sistema inmunológico. Aunque, la falta de datos clínicos ha impedido establecer una correlación entre los síntomas clínicos y los genotipos de *C. trachomatis*, el genotipo E se ha asociado más frecuentemente con infecciones asintomáticas^{14, 63, 68}, lo que refuerza la especulación de que los genotipos más prevalentes pueden provocar una respuesta inmune menos vigorosa. Sin embargo, para el genotipo F se han reportado algunas asociaciones con síntomas clínicos, lo que hace suponer que

induce una mejor respuesta inmunológica que el genotipo E. Por lo que, una recombinación genética entre estas dos cepas podría modificar la intensidad de la respuesta inmunológica del huésped y presentar o no síntomas de infección⁶⁵. Además, la recombinación genética entre cepas puede influir en la resistencia a los antimicrobianos o al desarrollo de formas aberrantes.

Finalmente, las manifestaciones clínicas que muestre la paciente con el patotipo genitourinario de *C. trachomatis* no depende del genotipo (D-K) sino de la eficacia de los factores de virulencia (como la producción de las proteínas Tarp, Inc, fosfolipasa D, y citotoxina, solo por mencionar algunas) que muestre esa cepa de *C. trachomatis* causante de la infección.

En conclusión, en México existen cepas de LGV que no desarrollan esta enfermedad y cepas que en su plásmido muestran delección en la región CD1 o que carecen de plásmido. Lo anterior puede favorecer la expansión clonal de estas cepas por un mal diagnóstico, debido a esto será necesario establecer la utilidad de algunas pruebas comerciales para la detección de las cepas de *Chlamydia* que circulan más frecuentemente en México.

REFERENCIAS

- 1.-Rowley J, Vander Hoorn S, Korenromp E, Low N, Unemo M, Abu-Raddad, LJ, et al. Chlamydia, gonorrhoea, trichomoniasis and syphilis: global prevalence and incidence estimates, 2016. Bull World Health Organ. 2019; 97(8):548-562.
- 2.-Elwell C, Mirrashidi K, Engel J. Chlamydia cell biology and pathogenesis. Nat Rev Microbiol. 2016;14(6):385-400. doi: 10.1038/nrmicro.2016.30.
- 3.-Yaghoobi G, Anani Sarab G. The History of Trachoma and Current Prevalence (Spotlight on Iran): A Review Article. Iran J Public Health. 2018;47(10):1458-1465.
- 4.-OPS/OMS. México elimina el tracoma, la principal causa infecciosa de ceguera. (2017). https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=13179:mexico-elimina-trachoma-leading-infectious-cause-blindness&Itemid=1926&lang=es. (consultado el 9 de junio de 2022)
- 5.-de Vries HJC, de Barbeyrac B, de Vrieze NHN, Viset JD, White JA, Vall-Mayans M, Unemo M. 2019 European guideline on the management of lymphogranuloma venereum. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019;33(10):1821-1828. doi: 10.1111/jdv.15729.
- 6.-Secretaria de Salud. Boletín Epidemiológico Semana 21. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Dirección General de Epidemiológica, Ciudad de México, México. 2022;39(21):24. <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/730473/sem21.pdf> (consultado el 9 de junio de 2022)
- 7.-Cravioto M del C, Matamoros O, Villalobos-Zapata Y, Peña O, García-Lara E, Martínez M, et al. Prevalencia de anticuerpos anti-Chlamydia trachomatis y anti-Neisseria gonorrhoeae en poblaciones mexicanas. Salud Publica Mex. 2003; 45 Sup. 5: S681-9.
- 8.-Guerra Infante FM, López Hurtado M. Seroprevalencia de Chlamydia trachomatis entre mujeres mexicanas. Salud Publica Mex. 2004; 46 (2): 100-1. doi: 10.1590/s0036-36342004000200002.
- 9.-Hernández-Trejo M, Herrera-González N, Guerra-Infante FM. Evidencia serológica de infección por tres especies de clamidia en mujeres embarazadas en México. Ginecol Obstet Mex. 2014; 82 (9): 585-90.

- 10.-Sánchez MV, Torres MAE, Villalba MJDA. Diagnóstico de infección por Chlamydia trachomatis mediante PCR en pacientes que acuden a la Clínica de Especialidades de la Mujer de la Secretaría de la Defensa Nacional. *Ginecol Obstet Mex.* 2009; 77 (01): 13-18.
- 11.-Casillas-Vega N, Morfín-Otero R, García S, Llaca-Díaz J, Rodríguez-Noriega E, Camacho-Ortiz A, et al. Frequency and genotypes of Chlamydia trachomatis in patients attending the obstetrics and gynecology clinics in Jalisco, Mexico and correlation with sociodemographic, behavioral, and biological factors. *BMC Womens Health.* 2017;17(1):83. doi: 10.1186/s12905-017-0428-5.
- 12.-López-Hurtado M, García-Romero S, Escobedo-Guerra MR, Bustos-López D, Guerra-Infante FM. Prevalencia de infección genital por Chlamydia trachomatis en mujeres que asisten al Instituto Nacional de Perinatología de la Ciudad de México. *Rev Chilena Infectol.* 2018; 35 (4): 371-376. doi: 10.4067 / s0716-10182018000400371.
- 13.-Sánchez-Anguiano LF, Velázquez-Hernández N, Guerra-Infante FM, Aguilar-Durán M, Pérez-Álamos AR, Estrada-Martínez S, et al. Prevalence of Chlamydia trachomatis Infection Diagnosed by Polymerase Chain Reaction in Female Sex Workers in a Northern Mexican City. *Eur J Microbiol Immunol (Bp).* 2019;9(1):5-8. doi: 10.1556/1886.2018.00034.
- 14.-Uribe-Salas F, Hernández-Avila M, Conde-González CJ, Juárez-Figueroa L, Allen B, Anaya-Ocampo R, et al. Low prevalence of HIV infection and sexually transmitted disease among female commercial sex workers in Mexico City. *Am J Public Health.* 1997 June; 87(6): 1012-1015. doi: 10.2105/ajph.87.6.1012.
- 15.-Bugalhão JN, Mota LJ. The multiple functions of the numerous Chlamydia trachomatis secreted proteins: the tip of the iceberg. *Microb Cell.* 2019;6(9):414-449. doi: 10.15698/mic2019.09.691.
- 16.-Triboulet S, Subtil A. Make It a Sweet Home: Responses of Chlamydia trachomatis to the Challenges of an Intravacuolar Lifestyle. *Microbiol Spectr.* 2019;7(2):1-11. doi: 10.1128/microbiolspec.BAI-0005-2019.
- 17.-Panzetta ME, Valdivia RH, Saka HA. Chlamydia Persistence: A Survival Strategy to Evade Antimicrobial Effects in-vitro and in-vivo. *Front Microbiol.* 2018;9:3101. doi: 10.3389/fmicb.2018.03101.
- 18.-Ziklo N, Huston WM, Taing K, Timms P. High expression of IDO1 and TGF-beta1 during recurrence and post infection clearance with Chlamydia trachomatis, are independent of host IFN-gamma response. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):218. doi: 10.1186/s12879-019-3843-4.
- 19.-Hadfield J, Bénard A, Domman D, Thomson N. The Hidden Genomics of Chlamydia trachomatis. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2018;412:107-131. doi: 10.1007/82_2017_39.
- 20.-Hadfield J, Harris SR, Seth-Smith HMB, Parmar S, Andersson P, Giffard PM, et al. Comprehensive global genome dynamics of Chlamydia trachomatis show ancient diversification followed by contemporary mixing and recent lineage expansion. *Genome Res.* 2017;27(7):1220-1229. doi: 10.1101/gr.212647.116..
- 21.-Cingolani G, McCauley M, Lobley A, Bryer AJ, Wesolowski J, Greco DL, et al. Structural basis for the homotypic fusion of chlamydial inclusions by the SNARE-like protein IncA. *Nat Commun.* 2019;10(1):2747. doi: 10.1038/s41467-019-10806-9.
- 22.-Somboonna N, Wan R, Ojcius DM, Pettengill MA, Joseph SJ, Chang A, et al. Hypervirulent Chlamydia trachomatis clinical strain is a recombinant between lymphogranuloma venereum (L(2)) and D lineages. *mBio.* 2011;2(3):e00045-11. doi: 10.1128/mBio.00045-11.
- 23.-Jurstrand M, Falk L, Fredlund H, Lindberg M, Olcén P, Andersson S, et al. Characterization of Chlamydia trachomatis omp1 genotypes among sexually transmitted disease patients in Sweden. *J Clin Microbiol.* 2001;39(11):3915-9. doi: 10.1128/JCM.39.11.3915-3919.2001.
- 24.-Kim H, Kwak W, Yoon SH, Kang DK, Kim H. Horizontal gene transfer of Chlamydia: Novel insights from tree reconciliation. *PLoS One.* 2018;13(4):e0195139. doi: 10.1371/journal.pone.0195139.
- 25.-Collingro A, Köstlbacher S, Horn M. Chlamydiae in the Environment. *Trends Microbiol.* 2020;28(11):877-888. doi: 10.1016/j.tim.2020.05.020.
- 26.-Rawre J, Juyal J, Dhawan B. Molecular typing of Chlamydia trachomatis: An overview. *Indian J Med Microbiol.* 2017;35(1):17-26. doi: 10.4103/ijmm.IJMM_16_341.

- 27.-López-Hurtado M, Escarcega-Tame MA, Escobedo-Guerra MR, de Haro-Cruz MJ, Guerra-Infante FM. Identification of Chlamydia trachomatis genotypes in Mexican men with infertile women as sexual partners. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2021;En prensa. doi: 10.1016/j.eimc.2021.02.005.
- 28.-Pilo S, Valenci GZ, Rubinstein M, Pichadze L, Scharf Y, Dveyrin Z, et al. High-resolution multilocus sequence typing for Chlamydia trachomatis: improved results for clinical samples with low amounts of C. trachomatis DNA. *BMC Microbiol*. 2021;21(1):28. doi: 10.1186/s12866-020-02077-y.
- 29.-Manning C, O'Neill C, Clarke IN, Rebec M, Cliff PR, Marsh P. High-resolution genotyping of Lymphogranuloma Venereum (LGV) strains of Chlamydia trachomatis in London using multi-locus VNTR analysis-ompA genotyping (MLVA-ompA). *PLoS ONE*. 2021;16(7):e0254233.
- 30.-Herrmann B, Isaksson J, Ryberg M, Tångrot J, Saleh I, Versteeg B, et al. Global Multilocus Sequence Type Analysis of Chlamydia trachomatis Strains from 16 Countries. *J Clin Microbiol*. 2015;53(7):2172-9. doi: 10.1128/JCM.00249-15.
- 31.-Guerra-Infante FM, López-Hurtado M, Villagrana-Zesati R. Nuevas genovariantes del serovar L2 de Chlamydia trachomatis causantes de proctitis. *Ginecol Obstet Mex*. 2012; 80 (3): 208-17.
- 32.-de Vries HJC, de Barbeyrac B, de Vrieze NHN, Viset JD, White JA, Vall-Mayans M, et al. 2019 European guideline on the management of lymphogranuloma venereum. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(10):1821-1828. doi: 10.1111/jdv.15729.
- 33.-Spaargaren J, Fennema HS, Morré SA, de Vries HJ, Coutinho RA. New lymphogranuloma venereum Chlamydia trachomatis variant, Amsterdam. *Emerg Infect Dis* 2005;11:1090-1092. doi: 10.3201/eid1107.040883.
- 34.-Spaargaren J, Schachter J, Moncada J, de Vries HJ, et al. Slow epidemic of lymphogranuloma venereum L2b strain. *Emerg Infect Dis* 2005;11:1787-1788. doi: 10.3201/eid1111.050821.
- 35.-Kropp RY, Wong T, Canadian LGV Working Group. Emergence lymphogranuloma venereum in Canada. *CMAJ* 2005;172:1674-1676. doi: 10.1503/cmaj.050621
- 36.-Peuchant O, Touati A, Sperandio C, Hénin N, Laurier-Nadalié C, Bébéar C, et al. Changing Pattern of Chlamydia trachomatis Strains in Lymphogranuloma Venereum Outbreak, France, 2010–2015. *Emerg Infect Dis*. 2016; 22(11): 1945–1947. doi: 10.3201/eid2211.160247.
- 37.-Stark D, van Hal S, Hillman R, Harkness J, Marriott D. Lymphogranuloma venereum in Australia: Anorectal Chlamydia trachomatis serovar L2b in men who have sex with men. *J Clin Microbiol* 2007;45:1029-103. doi: 10.1128/JCM.02389-06.
- 38.-Stary G, Meyer T, Bangert C, Kohrgruber N, et al. New Chlamydia trachomatis L2 strains identified in a recent outbreak lymphogranuloma venereum in Vienna, Austria. *Sex Transm Dis* 2008;35:377-382. doi: 10.1097/OLQ.0b013e31815d6df8.
- 39.-Petrovay F, Balla E, Erd si T. Emergence of the lymphogranuloma venereum L2c genovariant, Hungary, 2012 to 2016. *Euro Surveill*. 2017; 22(5): 30455. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.5.30455.
- 40.-Gomes JP, Nunes A, Florindo C, Ferreira MA, Santo I, Azevedo J. et al. Lymphogranuloma venereum in Portugal: unusual events and new variants during 2007. *Sex Transm Dis* 2009;36(2):88-91. doi: 10.1097/OLQ.0b013e31818b1e27.
- 41.-de Jesús De Haro-Cruz M, Deleón-Rodríguez I, Escobedo-Guerra MR, López-Hurtado M, Arteaga-Troncoso G, Ortiz-Ibarra FJ, Guerra-Infante FM. Genotyping of Chlamydia trachomatis from endocervical specimens of infertile Mexican women. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(2):102-8. doi: 10.1016/j.eimc.2010.08.014.
- 42.-Rodríguez-Domínguez M, Puerta T, Menéndez B, González-Alba JM, Rodríguez C, Hellín T, et al. Clinical and epidemiological characterization of a lymphogranuloma venereum outbreak in Madrid, Spain: co-circulation of two variants. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(3):219-25. doi: 10.1111/1469-0691.12256.
- 43.-Marangoni A, Foschi C, Tartari F, Gaspari V, Re MC. Lymphogranuloma venereum genovariants in men having sex with men in Italy. *Sex Transm Infect*. 2020; 0: 1-5. doi: 10.1136/sextrans-2020-054700.
- 44.-Borges V, Cordeiro D, Salas AI, Lodhia z, Correia C, Isidro J, et al. Chlamydia trachomatis: when the virulence-associated genome backbone imports a prevalence-associated major antigen signature. *Microb Genom*. 2019;5(11):e000313. doi: 10.1099/mgen.0.000313.

- 45.-Charest L, Fafard J, Greenwald ZR. Asymptomatic urethral lymphogranuloma venereum: a case report. *Int J STD AIDS*. 2018;29(8):828-830. doi: 10.1177/0956462417751813.
- 46.-Crowell TA, Hardick J, Lombardi K, Parker Z, Kokogho A, Amusu S. et al. Asymptomatic lymphogranuloma venereum among Nigerian men who have sex with men. *Sex Transm Infect*. 2018;94(8):578-581. doi: 10.1136/sextrans-2017-053414.
- 47.-Comanducci M, Ricci S, Ratti G. The structure of a plasmid of *Chlamydia trachomatis* believed to be required for growth within mammalian cells. *Molecular microbiology*, 1988;2(4):531-8. doi: 10.1111/j.1365-2958.1988.tb00060.x.
- 48.-Jones CA, Hadfield J, Thomson NR, Cleary DW, Marsh P, Clarke IN, et al. The Nature and Extent of Plasmid Variation in *Chlamydia trachomatis*. *Microorganisms*. 2020;8(3):373. doi: 10.3390/microorganisms8030373.
- 49.-Sweeney EL, Bletchly C, Gupta R, Whiley DM. False-negative *Chlamydia* polymerase chain reaction result caused by a cryptic plasmid-deficient *Chlamydia trachomatis* strain in Australia. *Sex Health*. 2019;16(4):394-396. doi: 10.1071/SH18205.
- 50.-Zhong G. *Chlamydial Plasmid-Dependent Pathogenicity*. *Trends Microbiol*. 2017; 25(2): 141–152. doi: 10.1016/j.tim.2016.09.006.
- 51.-Seth-Smith HMB, Harris SR, Persson K, Marsh P, Barron A, Bignell A, et al. Co-evolution of genomes and plasmids within *Chlamydia trachomatis* and the emergence in Sweden of a new variant strain. *BMC Genomics*. 2009; 10: 239. doi: 10.1186/1471-2164-10-239.
- 52.-Pickett MA, Everson JS, Pead PJ, Clarke IN. The plasmids of *Chlamydia trachomatis* and *Chlamydia pneumoniae* (N16): accurate determination of copy number and the paradoxical effect of plasmid-curing agents. *Microbiology*. 2005; 151:893–903. doi: 10.1099/mic.0.27625-0.
- 53.-Miyashita N, Matsumoto A, Matsushima T. In vitro susceptibility of 7.5-kb common plasmid-free *Chlamydia trachomatis* strains. *Microbiol Immunol*. 2000;44 (4):267–269. doi:10.1111/j.1348-0421.2000.tb02493.x
- 54.-Escobedo-Guerra MR, Katoku-Herrera M, Lopez-Hurtado M, Villagrana-Zesati JR, de Haro-Cruz MJ, Guerra-Infante FM. Identification of a new variant of *Chlamydia trachomatis* in Mexico. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2019;37(2):93-99. doi: 10.1016/j.eimc.2018.02.008.
- 55.-Yeow TC, Wong WF, Sabet NS, Sulaiman S, Shahhosseini F, Tan GM, et al. Prevalence of plasmid-bearing and plasmid-free *Chlamydia trachomatis* infection among women who visited obstetrics and gynecology clinics in Malaysia. *BMC Microbiol*. 2016;16:45. doi: 10.1186/s12866-016-0671-1.
- 56.-Carlson JH, Whitmire WM, Crane DD, Wicke L, Virtaneva K, Sturdevant DE, et al. The *Chlamydia trachomatis* plasmid is a transcriptional regulator of chromosomal genes and a virulence factor. *Infect Immun*. 2008; 76(6): 2273–2283.
- 57.-Karaulov A, Aleshkin V, Slobodenyuk V, Grechishnikova O, Afanasyev S, Lapin B, et al. Identification of phylogenetic position in the *Chlamydiaceae* family for *Chlamydia* strains released from monkeys and humans with chlamydial pathology. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2010;2010:130760. doi: 10.1155/2010/130760.
- 58.-Ripa T, Nilsson P. A variant of *Chlamydia trachomatis* with deletion in cryptic plasmid: implications for use of PCR diagnostic tests. *Euro. Surveill*. 2006;11: E061109.10.2807/esw.11.45.03076-en.
- 59.-Unemo M, Clarke IN. The Swedish new variant of *Chlamydia trachomatis*. *Curr Opin Infect Dis*. 2011;24(1): 62–69. doi: 10.1097/QCO.0b013e32834204d5.
- 60.-Smid JH, Althaus CL, Low N, Unemo M, Herrmann B. Rise and fall of the new variant of *Chlamydia trachomatis* in Sweden: mathematical modelling study. *Sex Transm Infect*. 2020;96(5):375-379. doi: 10.1136/sextrans-2019-054057.
- 61.-61. Escobedo-Guerra MR, López-Hurtado M, Gutiérrez-Trujillo R, Guerra-Infante FM. Prevalencia de *Chlamydia trachomatis* en mujeres del Hospital General de Zona No. 29. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2021;59(4):163-171.
- 62.-Harris SR, Clarke IN, Seth-Smith HM, Solomon AW, Cutcliffe LT, Marsh P, et al. Whole-genome analysis of diverse *Chlamydia trachomatis* strains identifies phylogenetic relationships masked by current clinical typing. *Nat. Genet*. 2012;44(4):413–419. doi: 10.1038/ng.2214.
- 63.-Labiran C, Clarke IN, Cutcliffe LT, Wang Y, Skilton RJ, Persson K, et al. Genotyping markers used for multi locus VNTR analysis with *ompA* (MLVA-*ompA*) and multi sequence typing (MST) retain stability in *Chlamydia trachomatis*. *Front Cell Infect Microbiol*. 2012;2:68. doi: 10.3389/fcimb.2012.00068. eCollection 2012.

**VARIANTES Y GENOVARIANTES DE CHLAMYDIA TRACHOMATIS EN MÉXICO
Y SU IMPACTO EN EL DIAGNÓSTICO**

- 64.-Feodorova VA, Zaitsev SS, Saltykov YV, Sultanakhmedov ES, Bakulev AL, Ulyanov SS, et al. An Asymptomatic Patient with Fatal Infertility Carried a Swedish Strain of Chlamydia trachomatis with Additional Deletion in The Plasmid orf1 that Belonged to A Different MLST Sequence Type. *Microorganisms*. 2019;7(7):187. doi: 10.3390/microorganisms7070187.
- 65.-Nunes A, Borrego MJ, Nunes B, Florindo C, Gomes JP. Evolutionary dynamics of ompA, the gene encoding the Chlamydia trachomatis key antigen. *J Bacteriol*. 2009;191(23):7182-92. doi: 10.1128/JB.00895-09.
- 66.-Eder T, Kobus S, Stallmann S, Stepanow S, Köhrer K, Hegemann JH, Rattei T. Genome sequencing of Chlamydia trachomatis serovars E and F reveals substantial genetic variation. *Pathog Dis*. 2017;75(9):ftx120. doi: 10.1093/femspd/ftx120.

ALTERACIONES EN PRUEBAS TIROIDEAS DE PACIENTES CON VITILIGO

María Argelia Eng Luna¹

RESUMEN

Introducción: El vitiligo es un trastorno de la pigmentación, crónico que se manifiesta por máculas acrómicas. Su prevalencia es de 0.1% a 2% de la población mundial. Su etiopatogenia es de origen impreciso, se asocia con factores genéticos, ambientales y autoinmunes.

Objetivo: Determinar las alteraciones en las pruebas serológicas tiroideas en pacientes con diagnóstico de vitiligo en la consulta dermatológica privada del sur de Tamaulipas.

Material y métodos: Es un estudio observacional, descriptivo y transversal. Se realizó el presente estudio para observar la prevalencia de alteraciones tiroideas en pacientes con vitiligo de la consulta privada del servicio de Dermatología en sur de Tamaulipas, en pacientes de entre 10 y 30 años, ambos sexos con diagnóstico de vitiligo clínico en período comprendido entre 01 marzo 2020 al 01 diciembre 2021.

Resultados: Se incluyeron un total de 43 pacientes, 26 mujeres y 19 hombres, entre 10 y 30 años. Con una media de edad de 19.38 años. El tipo de vitiligo segmentario fue en el que se observó el mayor número de alteraciones de laboratorio con un 48.14%, seguido del vitiligo generalizado con un 37.03% y el de tipo focal en un 14.81%.

Conclusiones: El tipo de vitiligo segmentario fue en el que se observó el mayor número de alteraciones de laboratorio.

Palabras clave: Vitiligo, alteración, pruebas tiroideas.

ABSTRACT

Background: Vitiligo is a chronic pigmentation disorder manifested by achromic macules. Its prevalence is 0.1% to 2% of the world population. Its etiopathogenesis is of imprecise origin, it is associated with genetic, environmental and autoimmune factors.

Objective: To describe the alterations in thyroid serological tests in patients diagnosed with vitiligo in the private dermatological clinic in southern Tamaulipas.

Material and method: It is an observational, descriptive and cross-sectional study. The present study was carried out to observe the prevalence of thyroid alterations in patients with vitiligo from the private practice of the Dermatology service in southern Tamaulipas, in patients between 10 and 30 years of age, both sexes.

Results: A total of 43 patients were included, 26 women and 19 men, between 10 and 30 years old. With an average age of 19.38 years. The type of segmental vitiligo was the one in which we observed the greatest number of laboratory alterations. 9 patients were positive for antithyroid antibodies.

Conclusions: Vitiligo is a multifactorial dermatosis, in which autoimmunity, genetics and the environment play an important role. Its relationship with thyroid disorders is present.

Keywords: Vitiligo, altered thyroid tests.

1. Especialista en Dermatología. Egresada de Centro Dermatológico Ladislao de la Pascua

INTRODUCCIÓN

El vitiligo es un trastorno pigmentario adquirido, autoinmune crónico caracterizado clínicamente por el desarrollo de máculas hipocrómicas o acrómicas causadas por la ausencia o incapacidad de los melanocitos de producir melanina. En términos inmunohistoquímicos se ha identificado su destrucción selectiva, y en caso de estar presentes, están en estado indiferenciado sin actividad melanogénica^{1,2}. Histológicamente las lesiones cutáneas muestran hipopigmentación basal y aumento de la inflamación en dermis en relación con la piel perilesional, con pérdida completa o casi completa de melanocitos en la capa basal de la epidermis^{3,4}. Constituye el trastorno pigmentario más frecuente con una prevalencia mundial aproximada del 0.5% al 8%, sin embargo, su prevalencia varía considerablemente entre las poblaciones analizadas, en Rusia se estima en 0.14% y de 1 a 2.5% en Estados Unidos y Japón. No obstante, la mayor prevalencia se ha descrito en México con 4% y la India con 8.8%^{1,5-8}.

El vitiligo puede aparecer a cualquier edad, pero en casi la mitad de los casos la mayor incidencia es entre los 10 y 30 años⁶, afecta ambos sexos y fototipos cutáneos por igual³, sin embargo, existen publicaciones que reportan predominio en las mujeres^{1,3}.

La causa del vitiligo no es del todo conocida, pero existen varias hipótesis para explicar la etiopatogenia, la teoría autoinmune es la más acreditada^{3,9}; varios estudios arrojan su asociación con una variedad de otras enfermedades autoinmunes que incluyen afecciones de tiroides, alopecia areata, diabetes mellitus tipo 1, anemia perniciosa, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal, lupus eritematoso sistémico, entre otras^{4,10-11}. Aproximadamente el 20% de los pacientes con vitiligo tiene al menos una enfermedad autoinmune asociada; entre estas, la enfermedad autoinmune tiroidea es la más común con una prevalencia de hasta el 34% de los pacientes con vitiligo¹²⁻¹⁵. En el desarrollo

de la autoinmunidad se han propuesto dos grandes mecanismos patogénicos: en el vitiligo generalizado una respuesta predominantemente humoral y en el vitiligo localizado una respuesta celular. El vitiligo generalizado, es el subtipo más frecuente y se asocia a una enfermedad autoinmunitaria en aproximadamente 20-30% de los casos. En base a la teoría de la autoinmunidad y en los muchos estudios realizados hasta el momento, se ha reportado que las enfermedades tiroideas autoinmunes y trastornos de la función tiroidea, estarían asociados al vitiligo. Ambas patologías son enfermedades mediadas por células T. En muchos de los estudios se ha visto que el vitiligo generalizado es el subtipo más frecuentemente vinculado a enfermedades tiroideas autoinmunes con mayor proporción de anticuerpos antitiroideos positivos ya sea anticuerpos antitiroglobulina (anti TG) o anticuerpos antiperoxidasa (anti TPO). Los anticuerpos anti TPO son más sensibles para la detección temprana de enfermedades tiroideas autoinmunes subclínicas¹⁶⁻¹⁸.

Varios estímulos exógenos y endógenos se han relacionado con la aparición de la enfermedad. Los factores exógenos incluyen radiaciones ultravioletas, traumatismos, estrés, infecciones graves, neoplasias malignas, anomalías neurales, vacunas, embarazo, desequilibrio del calcio, determinados fármacos, hormonas y exposición a compuestos citotóxicos. Entre los factores endógenos se encuentran la síntesis de melanina, el metabolismo celular, la proliferación, la diferenciación, apoptosis y reacciones inmunes. Se cree que todos estos inducen estrés oxidativo en los melanocitos, como lo indican los altos niveles de especies reactivas de oxígeno, principalmente peróxido de hidrógeno y peroxinitrito que se encuentran en la piel lesionada^{2,3,19}.

El vitiligo se considera una enfermedad con susceptibilidad genética con rasgos poligénicos y es más frecuente en los familiares de primer grado de los pacientes con vitiligo. Por estudios de asociación del genoma se han identificado más de 50 locus de susceptibilidad para el

vitiligo, alrededor de 90% involucran inmunidad innata y adaptativa y 10% están relacionados con los antígenos de melanocitos y las vías de respuesta al estrés biológico²⁰.

Debido a sus efectos antiestéticos, el vitiligo puede tener un impacto perjudicial en la calidad de vida y la salud mental de los pacientes, las mujeres más que los hombres, las casadas, en los jóvenes más que en los ancianos y las personas de piel oscura más que los blancos, demostrándose además que los pacientes con vitiligo tienen más probabilidad de sufrir depresión⁴.

En la Dermatología mundial está muy reconocida la asociación del vitiligo y la patología relacionada con tiroides: hipotiroidismo, hipertiroidismo, enfermedad de Graves y Tiroiditis de Hashimoto hasta en 30-40%^{16,21-24}.

El objetivo general de este estudio fue determinar las alteraciones en las pruebas serológicas tiroideas en pacientes con diagnóstico de vitiligo en la consulta dermatológica privada del sur de Tamaulipas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Es un estudio observacional, descriptivo y transversal. Se incluyeron a pacientes con diagnóstico clínico de vitiligo, de entre 10 y 30 años, ambos géneros, que acudieron a la consulta privada del servicio de Dermatología en una clínica del sur de Tamaulipas, en el período comprendido entre 01 marzo del 2020 al 01 diciembre 2021. Se trabajó con una muestra de conveniencia. El vitiligo se clasificó en base a su extensión, en focal, segmentario y generalizado según diversos autores^{3,7}.

La variable alteraciones en las pruebas serológicas tiroideas se consideró una variable compuesta, integrada por el resultado de las pruebas del perfil tiroideo que incluyeron la concentración sérica de TSH, captación T3, T3 libre, T4 libre, T4 total, Tiroxina libre, Yodo proteico y Anticuerpos antitiroideos (Ac antiperoxidasa y Ac antitiroglobulina) y cuyos

resultados se interpretaron para determinar la presencia o no de la alteración.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio un total de 43 pacientes de los cuales, 26 fueron mujeres y 19 correspondieron al género masculino (**ver cuadro 1**), con edades entre 10 y 30 años, y con un promedio de 19 años.

En el **cuadro número 2**, se observan los datos descriptivos de cada uno de los parámetros de laboratorio medidos.

En las **tablas de la 3 a la 9**, se describen los hallazgos cruzados entre el tipo de vitiligo y la alteración de laboratorio.

En la **tabla 3**, se observa que de los pacientes con alteraciones en prueba de TSH, el tipo de vitiligo segmentario y generalizado fue el más frecuente con 44.4% en ambos tipos.

En la **tabla 4**, las alteraciones en captación de T3 fue igual en pacientes con vitiligo segmentario y generalizado (50% en ambos tipos de vitiligo).

En el **cuadro 5**, se puede apreciar que los pacientes que presentaron T3 total fuera de los valores normales fue idéntico en el tipo de vitiligo focal y segmentario (ambos 40%).

En el **cuadro 6, 7 y 8**, se distingue que las alteraciones en determinación de T4 total, Tiroxina libre y Yodo se observó solamente en el tipo de vitiligo segmentario.

La presencia de Anticuerpos tiroideos del tipo TG fue más alta en pacientes con vitiligo generalizado (57.1%)

ALTERACIONES EN PRUEBAS TIROIDEAS DE PACIENTES CON VITILIGO

Cuadro 1. Distribución porcentual del género de los participantes estudiados.

	Frecuencia	Porcentaje
Mujer	26	57.8
Hombre	19	42.2
Total	45	100.0

Cuadro 2. Estadísticos descriptivos de los hallazgos de laboratorio de los participantes.

n=45	TSH	CAPT T3	T3 TOTAL	T3 LIBR	T4 TOT	T4 LIBR	TIROX LIBR	YODO	TPO	ANTI TG
Media	3.21	27.37	117.45	3.24	7.96	1.27	2.67	5.73	1.04	1.16
DE	2.27	5.43	37.85	1.05	2.93	.70	.88	1.87	.20	.36
Mínimo	0.06	1.30	1.20	1.32	4.51	0.41	2.90	2.90	1	1
Máximo	13.60	43.00	205.10	5.70	19.40	4.50	12.60	12.60	2	2

Cuadro 3. Frecuencia de alteración de la TSH según tipo de vitiligo.

Tipo de vitiligo	TSH					
	Normal		Alterado		Total	
	Absolutos	%	Absolutos	%	Absolutos	%
Focal	14	38.9	1	11.1	15	33.3
Segmentario	10	27.8	4	44.4	14	31.1
Generalizado	12	33.3	4	44.4	16	35.6
Total	36	100.0	9	100.0	45	100.0

Cuadro 4. Frecuencia de alteración de la CAPT T3 según tipo de vitiligo.

Tipo de vitiligo	CAPT T3					
	Normal		Alterado		Total	
	Absolutos	%	Absolutos	%	Absolutos	%
Focal	15	34.9	0	0.0	15	33.3
Segmentario	13	30.2	1	50.0	14	31.1
Generalizado	15	34.9	1	50.0	16	35.6
Total	43	100.0	2	100.0	45	100.0

Cuadro 5. Frecuencia de alteración de la T3 TOT según tipo de vitiligo.

Tipo de vitiligo	T3 TOT					
	Normal		Alterado		Total	
	Absolutos	%	Absolutos	%	Absolutos	%
Focal	13	32.5	2	40.0	15	33.3
Segmentario	12	30.0	2	40.0	14	31.1
Generalizado	15	37.5	1	20.0	16	35.6
Total	40	100.0	5	100.0	45	100.0

Cuadro 6. Frecuencia de alteración de la T4 TOT según tipo de vitiligo.

Tipo de vitiligo	T4 TOT					
	Normal		Alterado		Total	
	Absolutos	%	Absolutos	%	Absolutos	%
Focal	15	34.1	0	0.0	15	33.3
Segmentario	13	29.5	1	100.0	14	31.1
Generalizado	16	36.4	0	0.0	16	35.6
Total	44	100.0	1	100.0	45	100.0

Cuadro 7. Frecuencia de alteración de la Tiroxina libre según tipo de vitiligo.

Tipo de vitiligo	TIROXINA LIBRE					
	Normal		Alterado		Total	
	Absolutos	%	Absolutos	%	Absolutos	%
Focal	15	34.1	0	0.0	15	33.3
Segmentario	13	29.5	1	100.0	14	31.1
Generalizado	16	35.4	0	0.0	16	35.6
Total	42	100.0	1	100.0	45	100.0

Cuadro 8. Frecuencia de alteración de Yodo según tipo de vitiligo.

Tipo de vitiligo	CAPT T3					
	Normal		Alterado		Total	
	Absolutos	%	Absolutos	%	Absolutos	%
Focal	15	34.9	0	0.0	15	33.3
Segmentario	12	27.9	2	100.0	14	31.1
Generalizado	16	37.2	0	0.0	16	35.6
Total	43	100.0	2	100.0	45	100.0

Cuadro 9. Frecuencia de alteración de ANTI TG según tipo de vitiligo.

Tipo de vitiligo	ANTI TG					
	Normal		Alterado		Total	
	Absolutos	%	Absolutos	%	Absolutos	%
Focal	14	36.8	1	14.3	15	33.3
Segmentario	12	31.6	2	28.6	14	31.1
Generalizado	12	31.6	4	57.1	16	35.6
Total	38	100.0	7	100.0	45	100.0

DISCUSIÓN

El presente trabajo se basa en el conocimiento de la asociación del vitiligo con alteraciones de laboratorio de la función tiroidea, por tanto, la búsqueda de dichas alteraciones se justifica en pacientes con vitiligo y así poder detectar enfermedades subclínicas con el apoyo del servicio de Endocrinología.

El origen del vitiligo ha sido estudiado en forma extensa en los últimos años y se encuentra que su etiopatogenia es multifactorial, por lo cual su causa exacta se desconoce, sin embargo, la autoinmunidad es la más aceptada.

El vitiligo es una patología que se presenta con mayor frecuencia en el sexo femenino, debido a que se cree que los estrógenos juegan un papel importante en la inmunidad^{2,6}.

Se han documentado múltiples enfermedades autoinmunes asociadas con vitiligo tales como enfermedad de la tiroides, diabetes mellitus, psoriasis, etc., siendo la afección asociada de la cual se notifica con más frecuencia la enfermedad tiroidea autoinmune¹².

Existen diversos reportes en los que se menciona la prevalencia del vitiligo a nivel mundial, con reportes variados y muchos de ellos realizados hace décadas, sin embargo, en México los datos son escasos u obsoletos. Si bien los resultados obtenidos en este estudio no reflejan lo presente a nivel nacional puesto que se realizó en consulta dermatológica del sur de Tamaulipas, la población estudiada corresponde al tipo de vitiligo segmentario lo cual coincide con otros reportes de la literatura⁷.

La presencia de positividad de anticuerpos tiroideos en el presente estudio se observó en el 15.55% de los casos lo cual corresponde a lo reportado por varios autores (15.69 % al 47.11%)^{9,12,13}.

La prevalencia de anticuerpos específicamente anti TG es de 19.4%, la cual es similar en nuestro estudio (15.55%).

CONCLUSIÓN

En el presente estudio encontramos alteración en niveles de TSH en el 20% de los pacientes, seguido de alteración en niveles de T3 total, mientras que los parámetros alterados de T4 y Tiroxina libre fueron similares en el número de pacientes.

El tipo de vitiligo segmentario presentó el mayor número de alteraciones de laboratorio.

El hecho de que el vitiligo pueda ser considerada una enfermedad autoinmune no niega el importante papel del resto de los factores involucrados en su etiopatogenia, sino que los reafirma; pues la mayoría de las enfermedades autoinmunes tienen un origen multifactorial con participación de factores genéticos, inmunológicos y ambientales.

El vitiligo podría ser un marcador clínico cutáneo de enfermedades tiroideas subyacentes lo que permitiría hacer la detección temprana y brindar un tratamiento adecuado y oportuno de las mismas. El diseño de un plan de trabajo y protocolo nos ayudaría al correcto diagnóstico y tratamiento conjunto con Endocrinología para darle un adecuado seguimiento a los pacientes.

REFERENCIAS

- 1.-Salinas SM, Sánchez DC, Cantú SC. Vitiligo: factores asociados con su aparición en pacientes del noreste de México. *Dermatol Rev Mex* 2014;58:232-238.
- 2.-Alikhan A, Felsten L, Daly M. Vitiligo: a comprehensive overview Part I. Introduction, epidemiology, quality of life, diagnosis, differential diagnosis, associations, histopathology, etiology, and work-up
- 3.-Baldini Enke, Odorisio T, Sorrenti S. Vitiligo and Autoimmune Thyroid Disorders. *Front Endocrinol* 2017;8:290.
- 4.-Kroon M, Vrijman C, Chandeeck C, Wind B, Wolkerstorfer A, Luiten RM, et al. High Prevalence of Autoimmune Thyroiditis in Children and Adolescents with Vitiligo. *Horm Res in Paediatr* 2013;79(3):137-44.
- 5.-Leonhardt J, Heymann W. Thyroid disease and the skin. *Dermatol Clin* 2002;20:473-481.
- 6.-González RR, Jimenez EI, Gutiérrez CP. Asociación de vitiligo y tiroiditis crónica autoinmune en adolescente masculino con obesidad. *Rev Cient Cienc Med* 2018;20(1):118-121.
- 7.-Boniface K, Seneschal J, Picardo M. Vitiligo: Focus on clinical aspects immunopathogenesis and therapy. *Clinic Review in Allergy Immunology* 2018;54(1):52-67.
- 8.-Zhang Y, Cai Y, Shi M. The prevalence of Vitiligo: A meta analysis. *Plos One* 2016;11(9): 1-17.
- 9.-Hegedus L, Heidenheim M, Gervil M. High frequency of thyroid dysfunction in patients with vitiligo. *Acta Derm Venereol* 1994;74(2):120-3.
- 10.-Yuan J, Sun C, Jiang S, Lu Y, Zhang Y, Gao XH, Wu Y, Chen HD. The Prevalence of Thyroid Disorders in Patients With Vitiligo: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol.* 2019;15:9:803.

**ALTERACIONES EN PRUEBAS TIROIDEAS
DE PACIENTES CON VITILIGO**

- 11.-Sandru F, Carsote M, Albu S. Vitiligo and chronic autoimmune thyroiditis. *J Med Life*. 2021; 14(2):127-130.
- 12.-Vachiramom V, Harnchoowong S, Onprasert W, Chanprapaph K. Prevalence of Thyroid Abnormalities in Thai Patients with Vitiligo. *Biomed Res Int*. 2017;2017:7502935
- 13.-Zuluaga M, Jiménez S. Síndrome poliglandular autoinmune asociado a vitiligo. *Rev CES Med* 2013;27(2):227-233.
- 14.-Cunliffe WJ, Hall R, Newell DJ, Stevenson CJ. Vitiligo, thyroid disease and autoimmunity. *Brit J Dermatol*. 1968;80:135-9.
- 15.-Gey A, Diallo A, Seneschal J, Léauté-Labrèze C, Boralevi F, Jouary T, et al. Autoimmune thyroid disease in vitiligo: multivariate analysis indicates intricate pathomechanisms. *Br J Dermatol*. 2013;168(4):756-61.
- 16.-Fiorella S. Vitiligo y patología tiroidea asociada. Presentación de postgrado Hospital Nacional Edgardo Rebagliati. Lima, Perú. 2013-2016.
- 17.-Dash R, Mohapatra A, Manjunathswamy BS. Anti-thyroid peroxidase antibody in vitiligo: a prevalence study. *J Thyroid Res*. 2015;2015:192736.
- 18.-Zúñiga R, González H, Miyares D. Vitiligo: hipótesis autoinmune. *Rev Biomed* 2014;24(3):145-155.
- 19.-Gong K, Li X, Gong Q. Hashimoto's thyroiditis could be secondary to vitiligo: the possibility of antigen crossover and oxidative stress between the two diseases *Archives of Dermatological Research* 2016;(308):277-281.
- 20.-Guerrero G, Trejo X, Peralta M. Patogénesis del vitiligo. Teoría autoinmune. *Rev Cent Dermatol Pascua* 2020;29(2-3):61-76.
- 21.-Colucci R, Lotti F, Dragoni M. High prevalence of circulating autoantibodies against thyroid hormones in vitiligo and correlation with clinical and historical parameters of patients. *B J Dermatol* 2014; (171):786-798.
- 22.-Daneshpazhooh M, Mostofizadeh G M, Behjati J, Akhyani M, Robati R. Antithyroid peroxidase antibody and vitiligo: a controlled study. *BMC Dermatology* 2006;6(1).
- 23.-Gómez S, Campana R. Manifestaciones cutáneas en pacientes con hipotiroidismo. *Dermatol Argent* 2008;14:196-199.
- 24.-Li D, Liang G, Calderone R, Bellanti JA. Vitiligo and Hashimoto's thyroiditis: Autoimmune diseases linked by clinical presentation, biochemical commonality, and autoimmune/oxidative stress-mediated toxicity pathogenesis. *Med Hypotheses*. 2019;128:69-75.

REPORTE DE CASO CLÍNICO DE FIBROADENOMA AXILAR

Medellín del Ángel Luis Gerardo¹, Cruz Gordillo Anilu²

RESUMEN

Antecedentes: La incidencia de Fibroadenoma axilar es muy rara fluctuando del 1 al 28 % y su prevalencia del 1 al 6%.⁶ La Incidencia de carcinoma en el seno de un Fibroadenoma de 0.1 a 0.3% en mujeres de 40 años en adelante. El diagnóstico diferencial sería contra lipoma, hidrosadenitis, adenopatía axilar, quiste sebáceo o glándula mamaria ectópica, tumor filoides^{6,8}.

El Fibroadenoma mamario es el tumor sólido benigno más frecuente en mujeres jóvenes. Generalmente es único, encapsulado no doloroso móvil que crece hacia 2 a 4 cm, al corte es blanco y nacarado., Aunque su localización Axilar es muy poco frecuente.⁶

Caso clínico: El diagnóstico de este nódulo mamario se realiza basándose en un interrogatorio intencionado y exploración clínica, apoyado en ultrasonido mamario para la confirmación y complementado con el reporte histopatológico de punción con aguja fina o biopsia excisional de acuerdo con el tamaño, edad de la paciente, factores de riesgo, características clínicas e imagenología.

Conclusión: El Fibroadenoma axilar es muy poco frecuente, actualmente sugerimos un tratamiento conservador con vigilancia clínica y ultrasonografía sin datos de malignidad en nódulos de menos de 1 cm de diámetro en mama y en tejido axilar menos de 2 cm en mujeres jóvenes menores de 25 años y de manejo quirúrgico en nódulos mayor de 2.5 cm en mujeres mayores de 26 años, sintomáticas o rápido crecimiento del nódulo determinado o células atípicas obtenidas por punción con aguja fina.

Palabras clave: Fibroadenoma, axila, diagnóstico, cirugía.

SUMMARY

Background: The incidence of axillary Fibroadenoma is very rare, ranging from 1 to 28% and its prevalence from 1 to 6%. The incidence of carcinoma in a Fibroadenoma of 0.1 to 0.3% in women aged 40 and over. The differential diagnosis would be against lipoma, hidradenitis, axillary adenopathy, sebaceous cyst or ectopic mammary gland, phyllodes tumor.

Fibroadenoma mammary is the most frequent benign solid tumor in young women. Generally it is unique, mobile, non-painful encapsulation that grows to 2 to 4 cm, the cut is white and pearly., But its Axillary location is very rare.

Clinical case: The diagnosis of these mammary nodules is made based on an intentional questioning and clinical examination, supported by breast ultrasound for confirmation and complemented with the histopathological report of the fine needle puncture or excision biopsy according to size, age of the patient, risk factors, clinical characteristics and imaging.

Conclusion: Axillary Fibroadenoma is very rare and currently we suggest a conservative treatment with clinical monitoring and ultrasonography without malignancy data in nodules less than 1 cm in diameter in breast and in axillary tissue less than 2 cm in young women under 25 years and of surgical management in nodules greater than 2.5 cm in women over 26 years of age, symptomatic or rapid growth of the determined nodule or atypical cells obtained by fine needle aspiration.

Keywords: Fibroadenoma, axilla, diagnosis, surgery.

1.- Gineco-Obstetra IMSS Hospital General Regional N°6 Cd Madero Tamaulipas.

2.- Coautor. Patóloga Adscrita al IMSS Hospital General Regional N°6.

Autor para correspondencia: Medellín del Ángel Luis Gerardo.
Av. Cuauhtémoc 2105 Col. Tolteca, Tampico Tamps. C.P. 89160
Correo: igmedellin67@gmail.com

ANTECEDENTES

Se define clínicamente a la polimastia como la existencia de más de 2 glándulas mamarias donde su incidencia va del 0.4 al 6% de la población general.^{1,2,6} El Fibroadenoma es un tumor fibroepitelial benigno de la mama y corresponde del 80 al 90 % de las lesiones solidas de la mama en mujeres jóvenes.^{3,9} Sin embargo, el Fibroadenoma en la Axila es Excepcional.⁶

El desarrollo de la glándula mamaria inicia en la cuarta semana de gestación y se debe a un engrosamiento del ectodermo o cresta mamaria que se extiende a cada lado de la pared corporal ventral. Este engrosamiento producirá la línea mamaria donde se originan los esbozos mamarios en número de 8 en cada línea. La mama adulta se desarrolla a partir de los 4 esbozos mamarios y los restantes se atrofian.¹

La historia natural del Fibroadenoma es de crecimiento en un periodo de 3 a 12 meses llegando a 3 a 4 cm., con periodo de estabilización y o regresión más rara. Aparecen habitualmente durante la adolescencia, edad reproductiva hasta la 4 década de la vida.⁸ Es más frecuente en el cuadrante superior externo de la mama y su tamaño fluctúa generalmente entre 1 a 3 cm diámetro. Encapsulado móvil no doloroso. Cuando su diámetro supera los 5 cm o con un peso mayor de 500 grs. Esta variedad es conocida como Fibroadenoma gigante.^{3,6}

El rol del estrógeno, progesterona y sus receptores en el desarrollo de la patología mamaria benigna apoya el hecho que son hormono dependiente.⁹

Los Fibroadenomas se clasifican en 3 formas histológicas: Adenoma en el que predomina el crecimiento tubular con escaso estroma. Pericanalicular en el que predomina el crecimiento conjuntivo y formaciones lobulillares y el Intracanicular que es el más frecuente en donde el estroma y los ductos están muy desarrollados.^{7,9}

El ultrasonido de alta resolución mamario es el método de elección actualmente para el diagnóstico diferencial de nódulos mamarios quísticos contra solidos además de características ultrasonograficas más finas, ya que en la región

axilar aumenta su complejidad diagnostica y debe ser valorada por un médico radiólogo competente. En relación a las limitantes que se refieren a otras literaturas años atrás.^{4,7,9}

La patología mamaria maligna en la adolescencia es extremadamente rara menos el 1 % de cáncer infantil y menos del 0.1% del cáncer de mama.

El manejo se divide en observación y vigilancia y en quirúrgico dependiendo del tamaño del nódulo, de su rapidez de crecimiento, de las características por ultrasonido y del reporte histopatológico por punción de aguja fina de hacer sido necesario como apoyo diagnóstico.^{4,6}

CASO CLÍNICO

Femenino de 20 años doncella soltera estudiante universitaria. Sin antecedentes heredo familiares ni personales patológicos de importancia. Menarca 12 años. Ritmo 30x4 días.

Referida de su clínica familiar de adscripción Instituto Mexicano del Seguro Social a consulta externa de ginecología hospital general regional #6 Cd. Madero por presentar aumento de volumen en región axilar derecha de 5 cm diámetro de un año de evolución que ha ido aumentado de tamaño, acompañado de dolor cíclico. A la exploración física: Consciente bien orientada e hidratada aceptable coloración de piel y tegumentos con signos vitales en parámetros normales con tumoración palpable en región axilar derecha de 4 cm de diámetro aproximadamente, móvil, multilobulada, de consistencia firme bordes regulares con dolor leve a la palpación moderada. Glándulas mamarias sin nódulos palpables pequeñas solo sistematización. Resto de exploración sin datos de importancia para su padecimiento actual. Resultados de laboratorio preoperatorio: Biometría hemática Leucocitos 8.7 K/uL, Eritrocitos 4.5M/uL Hemoglobina 13.8 g/dl, Hematocrito 41.7%, Vol. Corpuscular medio 90.8fL, Hemoglobina corpuscular media 30pg, Concentración de hemoglobina corp. media 33 g/dl, Neutrófilos 47.6%, Linfocitos 35, Monocitos 6.2, Eosinofilos 9.8, Basofilos 1.0, Plaquetas 234.700. TPT 36 seg Testigo de TTPA 27.2 seg, TP 14.6 seg testigo 11-15 seg. Fibrinógeno 480mg/dl. VDRL negativo, HIV negativo, HBsAg Negativo, HCV3 negativo, Glucosa 84mg/dl,

Urea 17mg/dl, Creatinina 0.60 mg/dl, Nitrógeno de la urea 8 mg/dl.

Ultrasonido mamario: Probable. Fibroadenoma mamario axilar. Describe nódulo solido en axila derecha sin más especificaciones.

Diagnostico probable Fibroadenoma axilar derecho.

Plan. Biopsia excisional.

Fig. 1. Nódulo Axilar derecho de 4cm de diámetro.



Fig. 2. Especimen post fijación en formalina 15%.

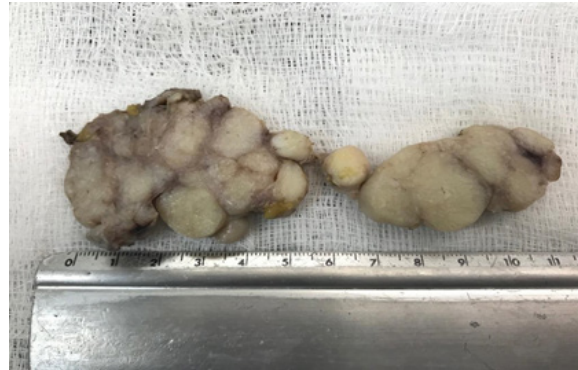
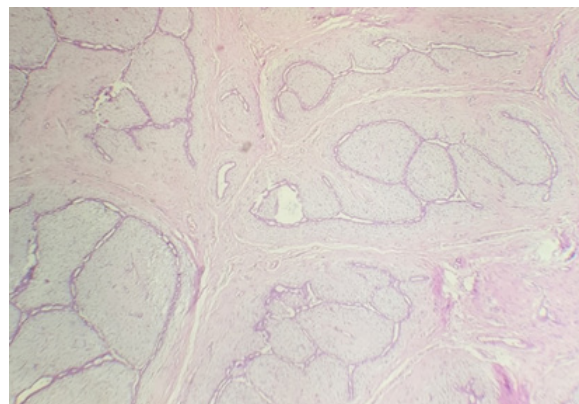


Fig. 3. Al corte está compuesto por múltiples lesiones nodulares, la mayor de 6 cm de eje, unidas por tejido friboconectivo de manera laxa. Todas ellas de superficie fasciculada, color blanco grisáceo y consistencia ahulada.



REPORTE DE TÉCNICA QUIRÚRGICA

Bajo anestesia general. Previa asepsia y antisepsia de región quirúrgica. Se realiza incisión en región axilar derecha, se procede a realizar disección cuidadosa instrumental de tejido, obteniéndose un tumor solido multilobulado de aproximadamente de 6x 3 cm en su totalidad. Se realiza hemostasia y cierre de tejido celular subcutáneo con vicril 2 00 y piel con nylon 2 00 dejando Penrose y salida por la misma herida sin complicaciones. Sangrado mínimo. Cuenta completa de gasas. Entregando pieza de manera personal a patóloga para su estudio histopatológico.

En los cortes histológicos teñidos con hematoxilina y eosina, se observan múltiples neoplasias benignas rodeadas de escaso tejido adiposo. Dichas neoplasias se encuentran conformadas por espacios glandulares comprimidos y rodeados por estroma fibroblástico delicado; ambos de componentes de características histológicas benignas. Con lo anterior se concluyó el diagnóstico de Fibroadenomas intracanaliculares (6cm el de mayor tamaño), con evidencia de escaso tejido mamario adyacente.

DISCUSIÓN

El tejido mamario ectópico es un tipo de polimastia donde la axila es el lugar más frecuente. Sin embargo, el Fibroadenoma axilar es muy poco frecuente, pero puede aparecer a partir de la adolescencia hasta la quinta década de la vida y su diagnóstico diferencial más frecuente debe ser con adenomegalias, polimastia ectópica, lipoma.^{6,8}

Debido a su baja incidencia, el diagnóstico se retrasa si no hay un adecuado protocolo de exploración médico clínico, lo que dificultara el tratamiento adecuado.

En el caso que aquí se reporta el apoyo ultrasonográfico de alta resolución actualmente fue muy útil para el diagnóstico diferencial clínico diferente a lo reportado en otras bibliografías.^{4,7,9}. Sin embargo su diagnóstico definitivo y de certeza lo dará su estudio histopatológico.⁶

Consideramos Fundamental asesorar a nuestros pacientes en la historia natural de benignidad de esta patología y de las alternativas de manejo médico conservador y vigilancia contra quirúrgica dependiendo de variables como el tamaño del Tumor Axilar, sintomatología clínica, edad de la paciente y características ultrasonograficas y reporte citológico de Biopsia por punción con aguja fina en su protocolo de estudio.^{4,5} Siendo este último método de diagnóstico el de mayor certeza previo al tratamiento quirúrgico excisional.⁶

CONCLUSIONES

Nuestro caso confirma la importancia de un manejo interdisciplinario y colaborativo médico, fundamentado en la historia y exploración clínica apoyado en ultrasonido de alta resolución mamario ,punción con aguja fina y laboratorio es suficientemente confiable para tener una conducta conservadora o realizar un manejo quirúrgico con biopsia excisional de ser necesario, qué sugerimos siempre y cuando el tumor sea igual o mayor de 2.5 cm diámetro, de crecimiento rápido o células atípicas, identificado por punción con aguja fina y de ser más pequeña la tumoración deberá realizarse biopsia guiada por ultrasonido para determinar conducta médica.

REFERENCIAS

- 1.-Fibroadenoma en mama axilar supernumeraria; reporte de un caso. DRA. NUVIA ALIAGA M. (1), DR. ALVARO IBARRA V. (2), DRA. PAULINA NEIRA V. (3), DR. LUIS CONTRERAS M. (3). 2010, REV. MED. CLIN. CONDES, págs. 329,330,331,332,333.
- 2.-Fibroadenoma gigante juvenil: reporte de un caso. Oscar de la Garza-Lozano, 1 Víctor Díaz-Manjarrez,2 Mario Paz-Salinas,1 Jocelyn Pamela Rodríguez-Arredondo,3 Irasema Apodaca-Ramos3. 2018, Ginecología y Obstetricia de Mexico , pág. 5.
- 3.-Evolución inusual de fibroadenomas mamarios múltiples en adolescente con metrorragia disfuncional. Marcela Menéndez A.1, Claudio Berríos G.2 Claudia Zajera A.1, Carolina Pastene S.1. 2015, REV CHIL OBSTET GINECOL, págs. 193,198.
- 4.-Diagnóstico y manejo de fibroadenomas en la mama adolescente. Felecia Cerrato, MPH 1 y Brian I. Labow , MD 1. 2013, Seminars in Plastic Surgery, págs. 23-25.
- 5.-Fibroadenoma axilar: reporte de un caso y revisión de la literatura. Suryapratap Singh, Anuj Bhargava1. 2014, SaudiJMedMed, págs. 207-209.
- 6.-Fibroadenoma de tejido mamario ectópico axilar: informe de tres casos y revisión de la bibliografía. Ortiz-Mendoza*, Carlos Manuel. 2012, Ginecología y Obstetricia de Mexico , págs. 99-103.
- 7.-Giant Fibroadenoma in the Axilla: A Common Entity of Uncommon Size in a Rare Location. Bommie Florencia Seo, Sang Wook Park, Deuk joven Oh. 2015, Archives of Plastic Surgery, págs. 793-795.
- 8.-Fibroadenoma en Glándula Mamaria Supernumeraria Axilar: Presentación De Un Caso . Bohigas, Pedro Manuel Bustamante y Villalba, Gloria Eugenia Camargo. 2012, Global Journal of Medical research: E Gynecology and Obstetrics, págs. 34-38.
- 9.-Evolución inusual de fibroadenomas mamarios múltiples en adolescente con metrorragia disfuncional. Marcela Menéndez A.1, Claudio Berríos G.2 Claudia Zajera A.1, Carolina Pastene S.1. 2014, REV CHIL OBSTET GINECOL, págs. 193-198.

ARTÍCULO DE REVISIÓN LA ENFERMEDAD RENAL POLIQUÍSTICA (PKD): UNA PATOLOGÍA POCO EXPLORADA

Claudia J. Bautista¹, Cristino Cruz² y Victoria Ramírez³

RESUMEN

La enfermedad renal poliquística (PKD) *por sus siglas en inglés* es una enfermedad de tipo hereditario e incurable, se caracteriza por el desarrollo de múltiples quistes principalmente dentro de los riñones, esto provoca un incremento del tamaño renal lo que generara la pérdida de la función renal. En general se ha observado que los quistes son estructuras redondas no cancerosas que contienen líquido y varían de tamaño; dependiendo de la variante genética, estos pueden desarrollarse en el hígado, así como en otras partes del cuerpo; y podrían causar complicaciones graves, como la presencia de hipertensión arterial e insuficiencia renal. Hay dos tipos de PKD: la PKD autosómica dominante (ADPKD) y la PKD autosómica recesiva (ARPKD) *por sus siglas en inglés*. La ADPKD produce quistes solo en los riñones y también es conocida como "PKD del adulto", ya que las personas que lo padecen a menudo no tienen síntomas y son diagnosticados entre los 30 y 50 años de edad. La ARPKD tiene como característica el crecimiento de quistes no solo en los riñones sino también en el hígado y además es conocida como "PKD infantil" porque los bebés pueden mostrar signos de la enfermedad en sus primeros meses de vida, o incluso antes de nacer.

Desafortunadamente hoy en día, se ha observado que la detección, la prevención, el diagnóstico temprano y el tratamiento de estos pacientes no es oportuno y adecuado, y dado que esta enfermedad es hereditaria, sería de suma importancia establecerlo dentro del tamiz del recién nacido como una prueba rutinaria, sin embargo, no solo en México sino a nivel mundial esto no se hace, cabe mencionar que hoy en día 1 de cada 400 a 1 de cada 1,000 individuos la padecen en su variante dominante y 1 de cada 20,000 a 1 de cada 40,000 individuos nacidos vivos la presentan en su variante recesiva lo que resulta alarmante, ya que la tasa de mortalidad es muy alta, si no se diagnóstica a tiempo. En publicaciones a nivel mundial, hemos visto que la muerte de estos pacientes se debe a que no hay el suficiente respaldo científico en investigación epidemiológica y básica. En México hasta el momento no tiene proyectos o publicaciones epidemiológicas acerca de este tema, además existe mucho sesgo en los mecanismos de diagnóstico de la enfermedad, intervención oportuna y tratamiento que permitan una mejor calidad de vida a estos individuos. Por lo que esta revisión se enfoca a dar un panorama general de la enfermedad desde la etiología, prevalencia, así como las características genéticas y nuevos genes relacionados; además estudiaremos su fisiopatología y diagnóstico, así como los nuevos estudios y las alternativas terapéuticas actuales para proporcionar bienestar al paciente

Palabras clave: Daño renal, enfermedad, genética, mecanismos moleculares y tratamiento.

- 1.- Departamento de Biología de la Reproducción de INCMNSZ; Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Ciudad de México, México.
- 2.- Departamento de Nefrología de INCMNSZ; Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Ciudad de México, México.
- 3.- Departamento de Cirugía Experimental de INCMNSZ. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Ciudad de México, México

Autor para correspondencia: Victoria Ramírez.
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Vasco de Quiroga 15, Sección XVI, Tlalpan, 14080, Ciudad de México, México | Tel: (52) 55-5487-0900 Ext. 2501 | Correo: victoria.ramirezg@incmnsz.mx

ABSTRACT

Polycystic kidney disease (PKD) is a hereditary and incurable disease, and it is characterized by the development of multiple cysts in the kidneys, which causes an increase in kidney size which will induce a loss of renal function. In general, cysts have been observed to be non-cancerous round sacs that contain fluid of different sizes; depending on the genetic variant, a cyst can be in the liver. Cyst presence induces severe complications like high blood pressure and kidney failure. There are two types of PKD: Autosomal dominant PKD (ADPKD) and Autosomal recessive PKD (ARPKD). It was described that ADPKD causes cysts only in the kidneys and is known as "adult PKD" since people with it often have no symptoms and are diagnosed between 30 and 50 years old. On the other hand, ARPKD has cysts present not only in the kidneys but also in the liver and is also known as "infantile PKD" because babies can show signs of the disease in their first months of life or even before birth with severe complications.

Until today, these patients' detection, prevention, early diagnosis, and treatment did not occur timely and adequately. Since this disease is hereditary, it would be of the utmost importance to establish newborn screenings as a routine test; however, not only in Mexico but worldwide, this is not done. It is worth mentioning that today 1 in 400 to 1 in 1,000 individuals suffer from it in its dominant variant, and 1 in 20,000 to 1 in every 40,000 individuals born alive present it in its recessive variant, which is alarming since the mortality rate is high when is not diagnosed in time. Statistics worldwide have shown that the death of these patients is high as a consequence of insufficient scientific support in epidemiological and basic research. In Mexico, so far, it seems that there is no project or epidemiological publication in the area; in addition, there is much bias in the diagnosis of the disease, timely intervention, and treatment that allow a better quality of life for these individuals. Therefore, this review focuses on giving an overview of the disease from the etiology, prevalence, genetic characteristics, and new related genes. We will also describe its pathophysiology and diagnosis, new studies, and current therapeutic alternatives to provide well-being to the patient.

Keywords: Kidney damage, disease, genetics, molecular mechanisms and treatment.

ETIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD POLIQUÍSTICA RENAL

La PKD, es una enfermedad genética sin cura, ni tratamiento específico, se caracteriza por la proliferación descontrolada de las células epiteliales que conduce a la acumulación de líquido y matriz extracelular lo cual genera la formación de quistes, estos últimos producirán moléculas que causaran daño renal progresivo y finalmente podrían favorecer el desarrollo de daño renal crónico e incluso la muerte. Esta enfermedad puede dañar otros órganos como el hígado y el corazón y también los vasos sanguíneos, aunque con menor frecuencia¹⁻³.

La PKD es una enfermedad monogénica con dos variantes mayormente conocidas; la primera es la más frecuente y menos grave que se presenta en la edad adulta, conocida como enfermedad poliquística autosómica dominante ADPKD. La cual es causada por mutaciones en los genes policistina 1 (*PKD1* o *PC1*) y policistina 2 (*PKD2* o *PC2*). La segunda se denominó enfermedad renal poliquística autosómica recesiva ARPKD ésta, es una enfermedad rara y grave que afecta a personas antes del nacimiento o en la infancia, es la consecuencia de mutaciones en el gen de la fibrocistina o poliquistosis renal y hepática (*PKHD1*). Ambas enfermedades se caracterizan por la presencia de enfermedad renal crónica terminal y en algunos casos estos pacientes requerirán de diálisis o incluso trasplante de riñón⁴⁻⁷. En los últimos años se ha descrito 3 genes adicionales que están relacionados con el desarrollo de PKD y son los siguientes: GANAB que codifica a la subunidad alfa de la glucosidasa II, DNJB11 cuyo producto es la glucoproteína del retículo endoplásmico y DZIP1L codifica a una proteína de dedos de zinc. Las mutaciones en estos últimos tres genes producen manifestaciones clínicas similares con alguna de las dos variantes antes mencionadas.⁵

La mayoría de los pacientes con ADPKD presentan mutaciones de un alelo *PKD1* y *PKD2* en las células germinales y de estas, una gran parte son llamadas truncadas, es decir, el gen carece de un segmento y la proteína no es procesada correctamente. Se ha descrito que la gravedad de la enfermedad depende directamente del tipo de mutación presente,

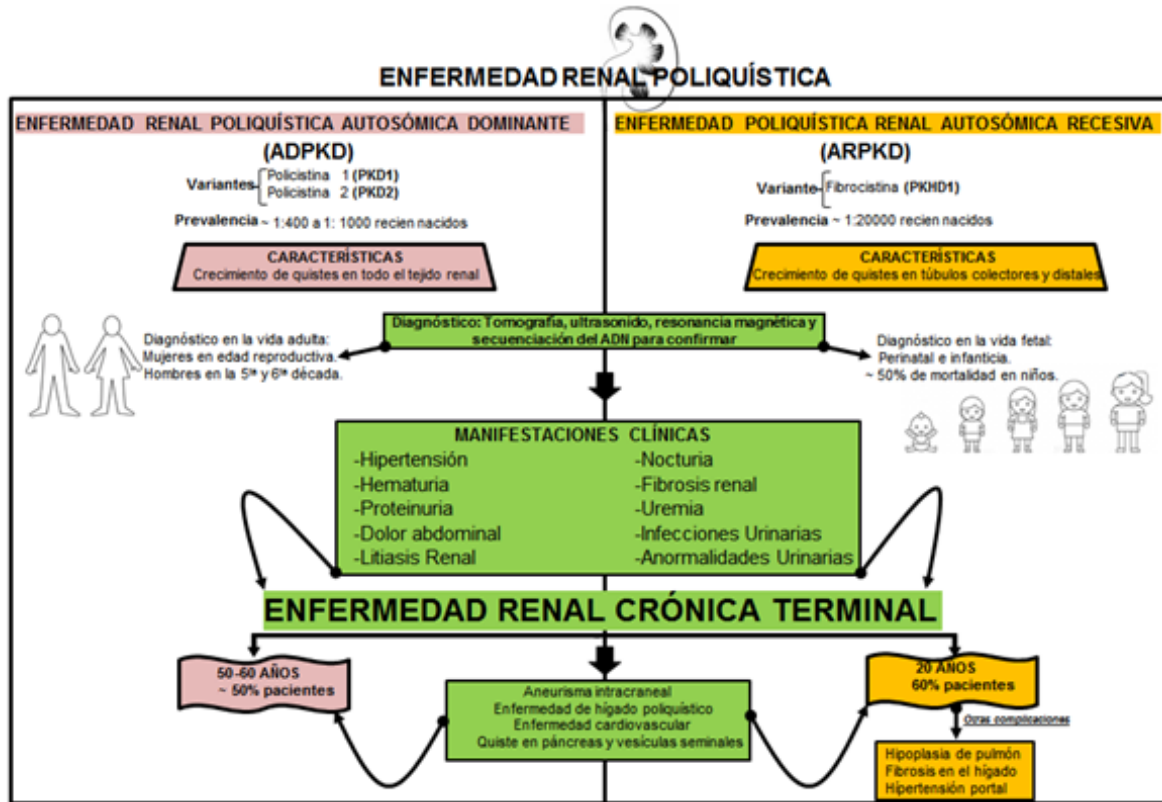
por ejemplo las personas con mutaciones en el gen *PKD1* desarrollarán enfermedad renal crónica terminal a edad temprana, mientras que los que presentan mutaciones en el gen *PKD2* tendrán enfermedad menos severa y podrían ser diagnosticadas a partir de los 60 años, es por ello que se ha considerado como enfermedad menos severa y con lenta progresión⁸. Existen mutaciones de estos genes denominadas inactivantes o hipomórficas también llamadas como mutaciones de pérdida de función ya sea total o parcial⁹, por lo cual la proteína que es el producto del gen no funciona correctamente y dependiendo de la región de la mutación, éstas generan enfermedad con progresión diferente, es decir enfermedad leve, moderada o severa. Las mutaciones de ambos alelos de *PKD1* y/o *PKD2* son letales en la embriogénesis, por otro lado individuos que portan mutaciones en un alelo de *PKD1* y en un alelo de *PKD2* desarrollarán enfermedad más severa en comparación de los que presenten mutación en un solo gen, aunado a ello, mutaciones en un alelo de alguna policistina acompañado de mutaciones en genes relacionados con proliferación y daño renal como por ejemplo el gen HNF-1 β , o factor nuclear de hepatocitos 1 beta se ha asociado con mayor rapidez de crecimiento de los quistes presentando enfermedad más severa⁵. Se ha descrito que incluso en miembros de la misma familia podremos observar diferentes grados de desarrollo y progresión de la enfermedad y podría ser explicado por el mosaicismo genético donde el mismo individuo posee una proporción de células que tienen la mutación y otra proporción de células que no tiene mutación^{5, 10, 11}

Figura 1.

Finalmente la edad y las hormonas podrían tener un papel esencial en la progresión de la ADPKD, en un meta-análisis donde se estudió el efecto del género en la progresión de la enfermedad se observó que las mujeres desarrollan hipertensión arterial o enfermedad renal crónica (ERC) en la sexta década de vida y su progresión es más lenta con una media de 59.8 años, mientras que los hombres la presentan casi 10 años antes con una media de 52.6 años, los autores sugieren que este efecto podría deberse a la protección que confieren los estrógenos, ya que se conoce que estos modulan la señalización en las células mesangiales y estas tienen efecto directo en

el desarrollo y progresión de enfermedades renales^{12, 13}

Fig. 1. Resumen de la etiología de la enfermedad, así como detalle de sus variantes, síntomas y diagnóstico.



PREVALENCIA

La prevalencia de la PKD es controversial debido a la falta de un criterio estándar de diagnóstico o síntomas, por tanto, los datos que se presentan a continuación solo son un estimado de los diferentes reportes que a nivel mundial se han publicado. Otro inconveniente presente para establecer la epidemiología, es la ubicación geográfica y el origen étnico, mientras que algunos grupos de investigación reportan discrepancia por estos factores, otros investigadores dicen que la prevalencia es igual a nivel mundial¹⁴.

Finalmente, también resulta ser un factor importante el tipo de herramienta sistemática o analítica que se haya utilizado para determinar la sensibilidad y el resultado de la prueba.

ENFERMEDAD RENAL POLIQUÍSTICA AUTOSÓMICA DOMINANTE.

Se ha estimado que la ADPKD afecta entre 1 de cada 400 a 1 de cada 1,000 recién nacidos¹⁵⁻¹⁸. En el 2015 la Encuesta Nacional de Atención Médica Ambulatoria (NAMCS) en los EE. UU. reportó

que en 170 millones de pacientes registrados la prevalencia estimada fue de 4.3 por cada 100,000 personas, mientras que la incidencia anual fue de 0.62 por cada 10,000; cabe mencionar que en el caso de las mujeres su diagnóstico fue temprano asociado a su edad reproductiva, y en los hombres se diagnóstica en promedio a los 65 años por la presencia de comorbilidades o complicaciones propias de la enfermedad^{19, 20}. Por otro lado, en Modena Italia, se reportó que la prevalencia es de 4.6 por cada 10,000 personas²¹ y adicionalmente un estudio retrospectivo realizado en Minnesota EE. UU del 2020 demostró en una cohorte estudiada desde 1980 hasta el 2016 que la incidencia fue de 3.06 personas con ADPKD por cada 100,000 personas lo que muestra que no hay cifras exactas de su incidencia neta a nivel mundial; ya que esta depende del tipo de diagnóstico utilizado, como lo muestra el estudio de secuenciación sistemática en bases de datos públicos disponibles como gnomAD y BRAVO donde incluyeron sujetos de diferentes etnias y se observó mayor incidencia reportando hasta 9.3 casos de ADPKD por cada 10,000 individuos; esta herramienta nos ha permitido observar que existe un gran número de mutaciones nuevas, no caracterizadas, que podrían tener implicaciones clínicas¹⁶. De acuerdo a los diferentes reportes, se ha descrito que el 85 % de casos de PKD, se atribuyen a la mutación *PKD1* y el otro 15 % a la mutación *PKD2*^{22, 23}, por lo tanto mientras que la incidencia de la enfermedad a nivel mundial en las personas adultas no es exacta, en el caso de la población infantil resulta ser desconocida, ya que ésta es diagnosticada únicamente cuando hay antecedentes familiares o algún síntoma relacionado donde sean necesarios estudios adicionales. Un estudio Turco reportó la presencia de ADPKD en niños menores de diez años, que fueron estudiados debido a sus antecedentes familiares, se realizaron diferentes pruebas y mediante secuenciación automatizada se confirmó la presencia de la enfermedad, además se observó que a esa edad había una baja formación de quistes y preservación de la función renal, es importante resaltar que la mayoría de los casos se debieron a mutaciones en el gen *PKD1*²⁴.

La epidemiología nos ha permitido establecer el perfil diagnóstico de los pacientes, los cuales presentan: formación de quistes en riñón, hígado, bazo o páncreas, siendo estos más frecuentes

en adultos que en niños y que la mayoría de los pacientes con ADPKD cursan con hipertensión, hematuria, proteinuria, enfermedades cardiovasculares, cálculos renales, aneurismas intracraneales, defectos vasculares, dolor retroperitoneal en ambos flancos y pérdida de la función renal^{21, 25}. Además del 5 al 10 % de los pacientes desarrollarán enfermedad renal crónica terminal (ERCT) y necesitarán terapia de reemplazo renal o trasplante^{4, 5, 9, 26}. Es fundamental destacar que las mujeres son diagnosticadas durante su primer embarazo²².

Por otro lado, se ha descrito que pacientes con ADPKD desarrollaran ERCT y su progresión dependerá de la edad, pues el 25% de los pacientes de 45 años la padecerán, y el 40 al 50 % de los pacientes de 60 años presentará dicha patología. Finalmente, el 75 % de la población adulta mayor con ADPKD desarrollará ERCT^{1, 10, 22, 27}. En consecuencia, la ADPKD es la cuarta causa de presencia ERC en adultos²⁰. El costo estimado de gastos médicos para el tratamiento de esta enfermedad como consecuencia de ADPKD supera los \$200 millones USD por año según un informe publicado en NEJM en 1993²⁸.

ENFERMEDAD RENAL POLIQUÍSTICA AUTOSÓMICA RECESIVA.

La prevalencia de la ARPKD es aún más compleja de estimar por el rango de edad en la que se presenta (perinatal o niñez) se considera la primera causa de morbimortalidad en neonatos y niños, además tiene alta mortalidad en población joven²⁹. Se estima que ocurre en 1 de cada 20,000 a 1 de cada 40,000 nacidos vivos en todo el mundo con una alta frecuencia de 1 en 70 afectando a todas las etnias^{4, 5, 9}. Un estudio hecho en la población finlandesa, demostró que la incidencia fue de 1 paciente por cada 8,000 y en el caso de los niños fue de 1 de cada 100,000^{30, 31}.

La ARPKD se caracteriza por la formación temprana de quistes no obstructivos en los conductos colectores; además puede ser unilateral o bilateral y la tasa de mortalidad es del 30 al 40 % debida a diferentes complicaciones como hiperplasia pulmonar, oligohidramnios, hiponatremia, defectos de concentración urinaria y síndrome de Potter, es importante

mencionar que en la ARPKD, la enfermedad poliquística hepática siempre está presente³² y con mayor frecuencia estos pacientes primero muestran complicaciones hepáticas antes de ser diagnosticados como pacientes con ARPKD²⁹. La supervivencia infantil después de los diez años se acerca al 82 %; sin embargo, se estimó que cerca del 50 % de los niños supervivientes con ARPKD desarrollarán ERCT en la segunda década de vida, necesitando terapia de remplazo o trasplante renal antes que la población ADPKD^{9, 32, 33}.

CARACTERÍSTICAS GENÉTICAS DE LA PKD

Existen diferentes bases de datos que recopilan las mutaciones reportadas hasta el día de hoy, las cuales se describieron después de la secuenciación sistemática de familias portadoras o en los pacientes con sospecha de la enfermedad, muchas de estas solo han sido identificadas en un individuo. En el caso de la ADPKD se conoce al menos 2323 mutaciones para el gen *PKD1* siendo 1273 reportadas altamente patogénicas y las restantes no están clínicamente caracterizadas. Para el gen *PKD2* se describieron 278 mutaciones y lamentablemente la patogenicidad fue mayor, ya que 202 de ellas se han relacionado con el desarrollo o presencia de la enfermedad^{34, 35}. Finalmente, *PKHD1* es uno de los genes más grandes del genoma humano y por tanto poco estudiado; la base de datos de genes humanos ha informado de la presencia de 522 mutaciones y mostraron que la mayoría de ellas podrían estar asociadas a un mal pronóstico³⁶.

GEN DE LA POLICISTINA 1

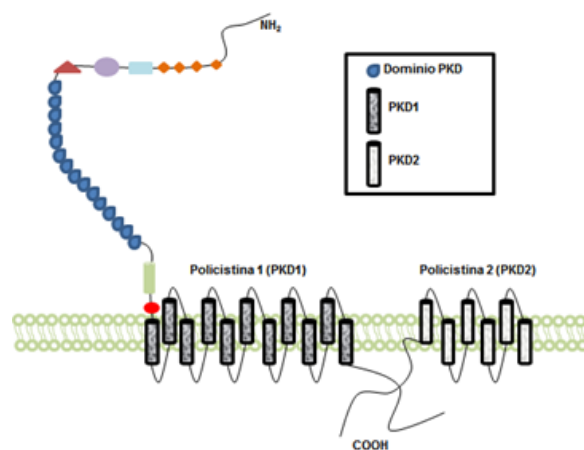
El gen *PKD1* o *PC1* conocido como policistina 1, codifica una glucoproteína de 11 pases trans-membranales ubicada principalmente en los cilios de las células epiteliales renales, aunque también hay evidencia de la presencia de este mecano sensor en la membrana basolateral, las uniones comunicantes y los desmosomas. El gen de *PKD1* se localiza en la región cromosómica 16p13.3 que corresponde a una secuencia de ADN de 53Kb, contiene 46 exones generando una proteína de 4303 amino ácidos con un peso molecular de 462 KDa^{37, 38} y se ha reportado que hay al menos seis pseudogenes con una alta homología, lo que complica su estudio³⁵. La proteína tiene un extremo amino terminal

largo con varios dominios que facilitan las interacciones, el tráfico y la adhesión celular, además tiene un extremo carboxilo terminal corto, además presenta múltiples dominios de unión que interactúan con proteínas G, policistina, lipooxigenasa, toxina alfa (PLAT), involucrados en la unión de lípidos, interacciones proteicas y factores de transcripción hélice asa hélice^{23, 37-39} **Figura 2.**

GEN DE LA POLICISTINA 2

El gen *PKD2* está ubicado en la región cromosómica 4q21 es un gen de 15 exones con un marco de lectura de 2907 pb y codifica una proteína de 968 amino ácidos, es significativamente más pequeño que *PKD1*; el peso molecular estimado es de 110 KDa^{40, 41}. La proteína *PKD2* o *PC2* se localiza en la membrana plasmática apical y basolateral, en el retículo endoplásmico, aparato de Golgi, en el eje y los cuerpos basales de los cilios de las células epiteliales y en los exosomas urinarios²⁸. La *PKD2* es una proteína de seis pases trans-membrana con un extremo amino intracelular largo y un extremo carboxilo terminal corto. La principal función de *PKD1* es la de transporte de calcio al interior de la célula formando un dímero con *PKD1*. La *PKD2* también es considerada una proteína mecano sensora que promueve el re-arreglo del citoesqueleto^{11, 42, 43} **Figura 2.**

Fig. 2. Esquema representativo de las proteínas policistina 1 y 2.



GEN DE LA FIBROCISTINA O POLIDUCTINA

El gen *PKHD1* también conocido como fibrocistina o poliductina, se encuentra en la región cromosómica 6p21.1-p12 con una longitud de 470 Kb y contiene 67 exones ubicándose dentro de los genes humanos más grandes. La proteína tiene un tamaño de 4074 amino ácidos con un peso molecular de 447 KDa, se clasifica como una proteína trans-membranal tipo I de una sola región transmembrana, que contiene un dominio extracelular NH₂ altamente glicosilado, además contiene un carboxilo terminal corto que tiene varios sitios potenciales de fosforilación por la proteína cinasa A (PKA) y una secuencia de orientación ciliar que controla el tráfico de cilios^{41, 44, 45}. La *PKHD1* se localiza principalmente en los cilios de las células epiteliales y co-localiza con las proteínas *PKD1* y *PKD2*, su función principal es la de mecano sensor y organizador de microtúbulos, así como de mediar la adhesión celular, proliferación y diferenciación de los conductos colectores renales^{9, 41, 45, 46}.

NUEVOS GENES RELACIONADOS CON PKD

En los últimos años más genes se relacionaron con el desarrollo de la enfermedad PKD, sin embargo, sus funciones son poco conocidas, a continuación, una breve descripción de ellos.

GANAB es la subunidad alfa de la glucosidasa II; esta proteína se localiza en el retículo endoplásmico y está principalmente involucrada en el procesamiento y plegamiento de proteínas; se ha demostrado que las mutaciones en este gen se asocian con una mala maduración y localización de *PKD1*^{5, 11, 47, 48}, las mutaciones en *GANAB* fueron clasificadas como fenotipo de ADPKD ya que hay desarrollo discreto de quistes, lo cual se asoció con enfermedad menos grave, su prevalencia es del 1 al 2 % y el mecanismo patogénico no se conoce por completo, por lo que hay muy poca evidencia epidemiológica⁴⁹.

DNAJB11 es una glucoproteína del retículo endoplásmico que es propiamente una co-chaperona de *Gpr78*, las mutaciones de *DNAJB11*, al igual que *GANAB* están incluidas en el genotipo ADPKD, ambos están involucrados en el procesamiento, plegamiento y tráfico de proteínas en el retículo endoplásmico, las

mutaciones en este gen se reportaron en casi el 7% de los casos de los individuos con ADPKD, todos los pacientes portadores de esta mutación tienen síntomas leves de ADPKD y desarrollan enfermedad renal en etapa terminal en la sexta década de vida con presencia de fibrosis intersticial y desarrollo de micro quistes. El mecanismo de la enfermedad se ha relacionado con el tráfico defectuoso de *PKD1*^{47, 48}.

DZIP1L es una proteína de dedos de zinc 1 que se localiza en los cilios, ésta se ha involucrado recientemente en el desarrollo de ARPKD, la incidencia es muy baja. Las manifestaciones clínicas se describieron prenatalmente o en la infancia; estos pacientes desarrollan enfermedad poliquística renal y hepática con síntomas moderados^{11, 47}. La función de *DZIP1L* es mantener la barrera de difusión de los cilios y conservar la estabilidad y el tráfico de *PKD1*; sin embargo, el mecanismo fisiopatológico o las interacciones aún no se conocen^{9, 30}.




FISIOPATOLOGÍA

Como mencionamos previamente PKD se da a partir del desarrollo y aumento en el tamaño de quistes renales de manera progresiva, que conducen a ERC en la edad adulta^{45, 50}.

Debido a la formación de quistes, los pacientes con ADPKD refieren dolor abdominal persistente puede ser unilateral o bilateral, éste se asocia con la compresión de órganos que puede ser acompañado por la presencia de vómito. Los quistes generan incremento de volumen renal. En la práctica clínica este último se emplea como un indicador de factor de riesgo de progresión de la PKD⁴⁸.

Además de las manifestaciones directas de crecimiento renal y disminución de la tasa de filtrado glomerular, las personas afectadas pueden presentar manifestaciones extra renales.

La **Tabla 1** muestra algunas de las características y alteraciones fisiopatológicas de la PKD en el riñón además de las manifestaciones extra renales^{50, 51, 52, 53, 54, 11, 47, 51, 55}.

Las características patológicas de ADPKD y ARPKD	
Anomalías directas en el riñón. 	-Incremento del volumen renal total.
	-Proliferación celular anormal.
	-Apoptosis.
	-Alteración de la polaridad celular.
	-De-diferenciación.
	-Mayor secreción de líquido trans-epitelial.
	-Remodelación de la matriz extracelular.
	-Desarrollo de fibrosis intersticial.
	-Albuminuria.
	-Hematuria.
	-Litiasis renal.
	-Infecciones recurrentes de vías urinarias por <i>E. coli</i> y <i>S. aureus</i> .
	-Incremento de la matriz extracelular.
-Inestabilidad de ADN incrementa el riesgo para desarrollar cáncer.	
Daño cardiovascular 	-Hipertensión.
	-Complicaciones cardiovasculares.
	-Hipertrofia cardiovascular.
	-Lesiones valvulares cardíacas.
Daño a nivel extra renal 	-Fibrosis hepática.
	-Enfermedad poliquística hepática.
	-Diverticulosis colónica.
	-Aneurismas intracraneales.
	-Hernias abdominales.
-Disfunción endotelial.	

La PKD es una enfermedad crónica de lenta progresión e incluso llegan a pasar varias décadas antes de perder la función renal por el proceso de hiperfiltración compensatoria la cual permite que hasta después de la sexta década de vida se desarrolle la ERCT, sin embargo, cuando la tasa de filtrado glomerular cae, la progresión podría ser más rápida. El volumen renal total se considera un marcador potencial de progresión de la enfermedad renal, aunque algunos pacientes con quistes grandes aún conservan la función renal^{52, 56}.

Estudios epidemiológicos sugieren que la población caucásica presenta una progresión más rápida de la ERCT en comparación con otras poblaciones, lo cual fue demostrado en diversos

estudios donde se observó que los pacientes con ADPKD que presentan hipertensión antes de los 35 años tienen un cociente de riesgo (HR) de 3.1[(2.6-3.8) IC del 95%] de desarrollo de ERCT, que aquellos que no presentan hipertensión o complicaciones urológicas, así mismo, en estudios en población afroamericana se observó que la edad para el desarrollo de ERCT fue de 43.2 Vs. 55.4 años en caucásicos y un estudio adicional mostró que la población asiática con ADPKD presento HR de 0.67 [(0.67-1.05) IC del 95%] en todas las causas de muerte en comparación con la población caucásica, la población asiática presento en edad temprana la ERC pero de progresión lenta y menor mortalidad^{57,58,59,60}.

Se sabe que la hipertensión en la PKD se asocia con la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)^{52, 53}, la elevación de los niveles plasmáticos de aldosterona desencadena la señalización de vías de remodelación vascular, proliferación, hipertrofia y vasoconstricción renal. La vasoconstricción induce isquemia renal, lo que estimulará la inflamación, el estrés oxidativo y la apoptosis, dañando aún más el tejido renal y acelerando la pérdida de la función renal⁶¹, además el SRAA también aumenta los factores de transcripción como el factor de crecimiento endotelial (EGF), la endotelina 1, la PKA, la PKC y las MAPK que participan en la proliferación y formación de quistes^{54, 61}.

Las anomalías urinarias son muy comunes en la ADPKD; los pacientes presentan bajo volumen urinario, descenso del pH, baja excreción de amoníaco, menor concentración de magnesio, fosfato, potasio, hipocitruuria, hiperuricosuria e hiperoxaluria, lo cual favorece la formación de litos compuestos por ácido úrico y oxalatos⁶², algunas personas también refirieren nocturia y poliuria⁶³. Desde hace más de 4 décadas estudios epidemiológicos han demostrado que la osmolalidad urinaria es menor en pacientes con ADPKD en comparación con la población general⁶⁴, pero con una función renal similar; además los niveles plasmáticos de vasopresina son más altos en los pacientes con ADPKD sin cambios en el sodio plasmático, sin embargo, los pacientes con ADPKD tienen un aumento del 40 % en la concentración de urea plasmática, lo cual es un factor de riesgo para desarrollar cálculos renales o ERC^{65, 66}.

DIAGNÓSTICO

La ecografía es la prueba más utilizada para el diagnóstico de PKD por su amplia disponibilidad, bajo costo y no invasividad, pero hay que tomar en cuenta que la limitante de la ecografía es que solo detecta quistes de más de 10 mm; mientras que el ultrasonido de alta definición puede detectar quistes desde 2 a 3 mm, lo cual lo hace más eficiente. Aunado a ello la resonancia magnética nuclear o la tomografía computarizada con contraste poseen mayor sensibilidad para detectar quistes de menor tamaño y se ha establecido que la presencia de 10 quistes son suficientes para establecer la patología, por lo que ésta herramienta es de mayor confianza y certeza en el diagnóstico oportuno de ADPKD ya que cuenta con una especificidad y sensibilidad del 100 %^{47, 67}, desafortunadamente este estudio es más costoso, por lo que restringe su uso. Por otro lado, cuando se cuenta con antecedentes familiares, la primera elección son las pruebas genéticas para confirmar el diagnóstico de ADPKD.

La secuenciación sistemática del genoma permite identificar la presencia de mutaciones en genes involucrados, tipo de variantes, así como la presencia de pseudogenes, actualmente es considerada la prueba diagnóstica más sensible y específica que permite la clasificación y el análisis de múltiples genes asociados con PKD^{68, 69}. No obstante, otros autores han reportado que la detección de mutaciones de PKD1 con esta prueba es un desafío, debido al gran número de ellas haciendo su estudio costoso y laborioso⁶⁹.

Grupos de investigación están interesados en dilucidar el diagnóstico, la fisiopatología y la sintomatología de PKD, además conocer la historia genética, los factores ambientales, las condiciones familiares y los cambios genéticos que contribuyen a la enfermedad. Zhang J y sus colaboradores demostraron que hay incremento de marcadores de respuesta al daño del ADN, así como, vías de proliferación en pacientes con ADPKD, estos estudios concluyen que la activación de estas vías promueve la supervivencia de las células mutadas contribuyendo al crecimiento de quistes⁷⁰. Otros autores como Chao Zhang et al. estudiaron los mecanismos de la enfermedad; demostrado en ratones que la

pérdida de la regulación de la ciclina dependiente de cinasa 1 (Cdk1) promueve la proliferación de células favoreciendo la formación de quistes mediado por la inactivación de PKD1⁷⁰. Hoy en día aproximadamente el 85 % de las mutaciones de PKD se detectan mediante secuenciación directa^{71, 72}.

NUEVOS ESTUDIOS Y TRATAMIENTOS

Como mencionamos anteriormente la PKD es una enfermedad muy compleja que no tiene cura; los profesionales de la salud se enfocan en el manejo de los diversos síntomas presentes con el fin de reducir la progresión de la enfermedad y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Existen múltiples investigaciones que buscan implementar terapias farmacológicas que puedan ayudar a reducir los síntomas de personas con PKD. En la **Tabla 2** se muestran algunos tratamientos descritos en animales de experimentación, así como ensayos clínicos finalizados o en desarrollo que pretenden reducir los síntomas y la progresión de la ADPKD^{73, 74}.

Tabla 2. Tratamientos utilizados en pacientes con ADPKD.

Tipo de fármaco para el tratamiento	Modelo Básico o Epidemiológico	Efectos
Ciclopiroxolamine (CPX-O) ⁷¹ .	Ratones ^(Pkd1^{RC/RC};Pkd2^{+/-}) con administración de CPX-O intraperitoneal de (10 mg/kg) desde el día 21 al 49 de vida postnatal.	-Inhibió el crecimiento del quiste. -Disminuye la progresión en el ciclo celular. -Reduce el área del quiste. -Disminuye el volumen renal total.
Quinomycina A ⁶² .	Ratones ^(Pkd1^{RC/RC};Pkd2^{+/-}) de 21 días de edad, fueron tratados con (10 µg/kg) de quinomicina durante 27 días.	-Disminuyó el peso del riñón -Redució el área del quiste renal y la fibrosis. -Reduce los marcadores de proliferación. -Reduce los marcadores de transdiferenciación. -Incrementa el índice de apoptosis. -Normaliza la longitud de los cilios.
Metformina ⁹³ .	Pacientes con ADPKD de 18-60 años con enfermedad crónica terminal 1-5 Dosis Metformina 500mg/día 21 meses, y seguido de 1000mg/día 24 meses.	-No hay cambios en la tasa del filtrado glomerular. -No hay presencia de acidosis láctica. -No hay cambios en el índice de masa corporal.
Tolvaptán ⁹⁴ .	Pacientes con ADPKD que estuvieran en un rango de edad 42 ± 8.3 años, GFR (33-51) ml/min/1.73 m ² . tolvaptan en una relación 3:4 45mg mañana/15 mg noche 1mes. Posteriormente se ajusta a 60/30 mg por otro mes y finalmente una dosis de90/30 mg por otro mes. Este fue un estudio prospectivo y observacional.	-Poliuria. -Incremento de la osmolalidad en plasma. -Alcalosis metabólica. -Incremento en Na ⁺ y Cl ⁻ en plasma. -Ligera caída de la tasa del filtrado glomerular. -Incremento de la reabsorción de HCO ₃ ⁻

Tolvaptán ²⁹ .	Pacientes con ADPKD en un rango de edad de 18 a 24 años. Grupos de estudio: Tolvaptán vs Placebo. Dosis de Tolvaptán: 45mg mañana/15 mg noche 1mes. Posteriormente se ajusta a 60/30 mg por otro mes y finalmente una dosis de 90/30 mg por otro mes. 3 años de seguimiento Estudio doble ciego post hoc.	-Menor volumen renal total por año. -Sin cambios en la tasa de filtrado glomerular. -Sin cambios en el marcador de daño hepático. -Sin signos de toxicidad hepática.
Cinacalcet ⁷⁶ .	Pacientes con ADPKD en hemodiálisis con enfermedad renal en etapa terminal Grupos de estudio: Cinacalcet vs Placebo. No se informó dosis, pero se realizó 1 año de seguimiento.	-Reducción del volumen renal total. -Disminuye la PTH intacta. -Disminuye el Ca ²⁺ y el PO ₄ .
Pioglitazona ⁷⁷ .	Pacientes con ADPKD a los que se administró 15 mg/día de pioglitazona durante un año, dos semanas de lavado y cambio de medicación. Estudio doble ciego cruzado con placebo.	-Disminución del agua corporal total determinada por bioimpedancia. -Sin cambios en el volumen total renal. -Sin cambios en el crecimiento de los quistes.
Sirolimus ⁸⁵ .	Pacientes con ADPKD de 18 a 40 años. Filtrado glomerular > 70ml/min Grupos de estudio: Sirolimus vs Placebo. Dosis de Sirolimus: 2 mg/día, 18 meses de seguimiento. Ensayo controlado abierto.	-Sin cambios en volumen total renal. -Sin cambios en el filtrado glomerular. -Aumento de la excreción de albúmina.
Pravastatina ⁹⁸ .	Niños y adultos jóvenes con ADPKD. Filtrado glomerular >80ml/min 8-12 años: 20 mg de pravastatina. 13-23 años 40 mg pravastatina. Duración del estudio 3 años	↓Reducción de ciclooxigenasa y lipoxigenasa en plasma.

En general se ha demostrado que el control de la presión arterial es un factor crítico para reducir la excreción urinaria de albúmina, las complicaciones cardiovasculares y retrasar la progresión de la ERCT en pacientes con PKD, el uso de antihipertensivos como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II (ECA II) (enalapril, ramipril o lisinopril) y los bloqueadores de los receptores de angiotensina II se han relacionado con éxito para controlar la presión arterial y retrasar la enfermedad crónica en esta población⁶¹. El uso de lisinopril y telmisartán en estos pacientes que ya presentan enfermedad renal en estadio III muestran control de la presión arterial y reducción de la aldosterona plasmática; sin embargo, una combinación de ambas terapias no mostró mejora adicional⁷⁵. Sumado a esto, se observó que el uso de inhibidores de los receptores de angiotensina II se asoció con una disminución de la excreción urinaria de albúmina y un menor riesgo de desarrollar complicaciones

cardiovasculares, sin tener cambios en la tasa de filtrado glomerular o el volumen renal total⁷⁶.

Con el paso de los años se han empleado diferentes tratamientos para detener el progreso de la enfermedad; por ejemplo las tiazolidinedionas en dosis bajas, como la pioglitazona, fue eficaz para disminuir el crecimiento del quiste en modelos de roedores con PKD⁷⁷, se ha documentado que un modulador alostérico del receptor sensor de calcio (cinacalcet), reduce el monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) un factor importante para la formación de quistes en la PKD. Estudios en pacientes con ADPKD en hemodiálisis donde se administró cinacalcet, demostró que se reduce la tasa anual de aumento del volumen renal total de manera significativa después del tratamiento de un $3.3 \pm 2.8\%$ durante antes del inicio de cinacalcet a $-4.7 \pm 6.4\%$ después de 3 años de tratamiento ($p=0,047$), estos resultados le permitieron al autor concluir que cinacalcet podría ser una herramienta terapéutica novedosa para reducir el crecimiento de quistes renales en los pacientes con ADPKD en hemodiálisis⁷⁸. Otros autores sugirieron que la señalización alterada de calcio y AMPc podría ser la clave que media la patogénesis de ADPKD, ya que, en las células proliferantes de los quistes, el $[Ca^{2+}]_i$ citosólico y los niveles de AMPc se encuentra significativamente más altos⁷⁹.

Otros tratamientos alternativos son los análogos de la somatostatina, los cuales han demostrado ser eficientes en la disminución de la tasa de crecimiento del riñón e hígado poliquístico. La somatostatina es un péptido endógeno que tiene acciones endocrinas y paracrinas, su señalización se produce a través de los cinco receptores conocidos y su inhibición baja los niveles de AMPc al disminuir la actividad de la adenilato ciclase⁸⁰ y se ha relacionado con la mejora de la enfermedad poliquística hepática al reducir la proliferación celular. En ensayos clínicos como ALADIN 1 y ALADIN 2 relacionados con el uso de los análogos de somatostatina como octreotide, lanreotide y pasireotide han demostrado tener efectos positivos sobre la reducción de la proliferación celular en pacientes con ADPKD^{80,81}, sumado a esta información se demostró que los pacientes con ADPKD en estadios avanzados de la enfermedad renal que son tratados con octreotide mostraron menor volumen renal total después de uno y tres

años de seguimiento sin tener cambios en la tasa de filtrado glomerular⁸⁰. El uso de pasireotide otro análogo de la somatostatina mostró resultados similares, reducción ligera del volumen total anual renal o hepático en pacientes con ADPKD con respecto a los pacientes sin ADPKD, demostrando también que no había cambios en la tasa de filtrado glomerular, la excreción de albúmina o la presión arterial⁸². Desafortunadamente el principal efecto secundario fue que el 79 % del grupo de pasireotide tuvo un aumento significativo en los niveles de glucosa y de A1C después de un año de tratamiento⁸²; finalmente un meta-análisis muestra que el principal efecto de los análogos de la somatostatina es sobre la enfermedad hepática sin mejoría terapéutica en el riñón poliquístico⁸³.

Hoy en día los receptores acoplados a proteínas G se consideran el objetivo más importante para tratar un gran número de enfermedades humanas incluyendo la PKD por su alta producción de AMPc, se ha observado que hay más de 134 receptores acoplados a proteínas G, entre ellos se encuentran los receptores de vasopresina V2 y los de somatostatina, estudios en modelos de nefroptosis en roedores demostraron que mozavaptán y tolvaptán, dos antagonistas de los receptores V2 de vasopresina atenúan el desarrollo y la progresión de la PKD^{71, 84}.

Recientemente se aprobó el uso tolvaptan un antagonista del receptor de vasopresina V2 para el tratamiento de la ADPKD⁸⁵, este fue el primer fármaco aprobado por las agencias reguladoras para el tratamiento de la PKD. Los resultados de los estudios TEMPO 3:4, TEMPO 4:4 y REPRIS demostraron que tolvaptán inhibe la proliferación celular, restaura el balance electrolítico e inhibe la proliferación de los quistes retrasando la progresión del daño renal⁸⁶⁻⁸⁸. En conclusión tolvaptán reduce el volumen renal total y la disfunción renal en 3 años; sin embargo, los pacientes presentaron efectos secundarios como sed, poliuria y nocturia^{86, 87}, además de referir una buena tolerancia de los paciente hacia el tolvaptán, los autores sugieren estrecha vigilancia para prevenir la toxicidad e insuficiencia hepática⁸⁹. Actualmente se están realizando algunos ensayos clínicos para probar nuevos fármacos análogos o combinaciones de fármacos que podrían retardar o reducir la progresión de la PKD, como análogos

del receptor V2 de vasopresina, los análogos de la somatostatina, la metformina, los inhibidores de cinasas y suplementos vitamínicos^{11, 89}. También es importante resaltar que el manejo adecuado de la dieta será un factor esencial para reducir o controlar los principales síntomas y complicaciones de la enfermedad poliquística renal, mejorando su calidad de vida. Finalmente y como última alternativa para los pacientes con PKD que presentan volumen renal total alto, infecciones urinarias persistentes, dolor insoportable, ruptura de quistes y formación repetida de cálculos renales, se ha establecido a la nefrectomía como una terapia de urgencia; de acuerdo a las condiciones del paciente los médicos sugerirán nefrectomía unilateral o bilateral por laparoscópica para aquellos pacientes con volumen renal total de menos de 1.5 kg y en caso de presentar quistes de gran tamaño se recomienda la cirugía abierta⁹⁰. Estos procedimientos se utilizan con mayor frecuencia en: niños portadores de ARPKD durante los primeros años de vida²⁹, pacientes adultos con ADPKD en estadio V de ERCT han sido sometidos a nefrectomía simultáneamente con trasplante renal o hepático; sin embargo, los riesgos son mayores a medida que aumenta el tiempo de cirugía incrementando también el tiempo de recuperación. Actualmente los médicos optan por la nefrectomía y una segunda intervención para realizar el trasplante; los riesgos asociados que se establecen son sangrado, hernia incisional, embolia pulmonar y muerte. El uso de esta alternativa debe discutirse claramente con el paciente y la familia indicando todos los riesgos involucrados^{7, 26, 73, 90}.

CONCLUSION

Como revisamos aquí la PKD es una enfermedad muy compleja e incurable, generalmente se acompaña de síntomas múltiples debido a la activación de numerosas vías de señalización; cabe mencionar que el mecanismo fisiopatológico es complicado y poco estudiado, además, su diagnóstico preciso está limitado por el costo de las pruebas o por la falta de tecnología de imagen y secuenciación, su tratamiento requiere el manejo adecuado de cada una de sus complicaciones lo cual representa un gran problema a los centros de salud, debido al alto costo no solo para las dependencias de salud,

sino también para los pacientes. Es importante mencionar que se realizan muchos esfuerzos para mejorar la calidad de vida de los pacientes, tratando de establecer un diagnóstico para su atención oportuna, además de encontrar fármacos que tengan mayor eficacia para tratar los principales síntomas, con menos efectos colaterales y que haya alta disponibilidad de ellos. Es importante decir que el tratamiento de las complicaciones renales es fundamental para retrasar en la medida de lo posible el desarrollo de ERCT y evitar los requerimientos de nefrectomía, terapia sustitutiva o trasplante.

No solo los médicos tienen un enorme trabajo por hacer, al tener que mantener un estrecho seguimiento de los pacientes con PKD debido a la presencia de múltiples síntomas y comorbilidades, si no también, es de suma importancia que los gobiernos, instituciones y organismos se involucren, además de implementar grupos de investigación, no solo básicos, epidemiológicos, si no también sociales y geográficos, que nos permitan tener mayor conocimiento de la enfermedad, que ayuden a tratar a estos individuos. Cada paciente debe de ser evaluado cuidadosamente y de manera oportuna para establecer un plan de tratamiento adecuado que satisfaga todas sus necesidades, debido a la gran diversidad de signos clínicos y diversos estados de estratificación. Con suerte algunos de estos esfuerzos serán beneficiosos para el bienestar de los pacientes con **"ENFERMEDAD RENAL POLIQUÍSTICA"**.

REFERENCIAS

- 01.-Aukema HM. Prostaglandins as potential targets for the treatment of polycystic kidney disease. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2021; 164: 102220.
- 02.-Kalatharan V, McArthur E, Nash DM, et al. Diagnostic accuracy of administrative codes for autosomal dominant polycystic kidney disease in clinic patients with cystic kidney disease. *Clin Kidney J*. 2021; 14: 612-6.
- 03.-Xue C and Mei CL. Polycystic Kidney Disease and Renal Fibrosis. *Adv Exp Med Biol*. 2019; 1165: 81-100.
- 04.-Bergmann C. Early and Severe Polycystic Kidney Disease and Related Ciliopathies: An Emerging Field of Interest. *Nephron*. 2019; 141: 50-60.
- 05.-Bergmann C, Guay-Woodford LM, Harris PC, Horie S, Peters DJM and Torres VE. Polycystic kidney disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2018; 4: 50.
- 06.-Gallagher AR, Germino GG and Somlo S. Molecular advances in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2010; 17: 118-30.
- 07.-Liebau MC. Early clinical management of autosomal recessive polycystic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2021.
- 08.-Losekoot M, Meijer E, Hagen EC, et al. Polycystic Kidney Disease Caused by Bilineal Inheritance of Truncating PKD1 as Well as PKD2 Mutations. *Kidney Int Rep*. 2020; 5: 1828-32.
- 09.-Bergmann C. Genetics of Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease and Its Differential Diagnoses. *Front Pediatr*. 2017; 5: 221.
- 10.-Arroyo J, Escobar-Zarate D, Wells HH, et al. The genetic background significantly impacts the severity of kidney cystic disease in the Pkd1(RC/RC) mouse model of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int*. 2021.
- 11.-Cornec-Le Gall E, Alam A and Perrone RD. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *The Lancet*. 2019; 393: 919-35.
- 12.-Neugarten J, Acharya A and Silbiger SR. Effect of gender on the progression of nondiabetic renal disease: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol*. 2000; 11: 319-29.
- 13.-Chapman AB. Cystic disease in women: clinical characteristics and medical management. *Adv Ren Replace Ther*. 2003; 10: 24-30.
- 14.-Carlos RPJ and Rosser TB. Poliquistosis Renal Autosómica Dominante. Disponible en: *Nefrología día* 321. 2020.
- 15.-Baliga MM, Klawitter J, Christians U, et al. Metabolic profiling in children and young adults with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Sci Rep*. 2021; 11: 6629.
- 16.-Lanktree MB, Haghghi A, Guiard E, et al. Prevalence Estimates of Polycystic Kidney and Liver Disease by Population Sequencing. *J Am Soc Nephrol*. 2018; 29: 2593-600.
- 17.-Lanktree MB, Iliuta IA, Haghghi A, Song X and Pei Y. Evolving role of genetic testing for the clinical management of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2019; 34: 1453-60.
- 18.-Ekinci I, Buyukkaba M, Cinar A, et al. Endothelial Dysfunction and Atherosclerosis in Patients With

**LA ENFERMEDAD RENAL POLIQUÍSTICA (PKD):
UNA PATOLOGÍA POCO EXPLORADA**

- Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Cureus*. 2021; 13: e13561.
- 19.-Willey C, Kamat S, Stellhorn R and Blais J. Analysis of Nationwide Data to Determine the Incidence and Diagnosed Prevalence of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease in the USA: 2013-2015. *Kidney Dis (Basel)*. 2019; 5: 107-17.
- 20.-Willey CJ, Blais JD, Hall AK, Krasa HB, Makin AJ and Czerwiec FS. Prevalence of autosomal dominant polycystic kidney disease in the European Union. *Nephrol Dial Transplant*. 2017; 32: 1356-63.
- 21.-Solazzo A, Testa F, Giovanella S, et al. The prevalence of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): A meta-analysis of European literature and prevalence evaluation in the Italian province of Modena suggest that ADPKD is a rare and underdiagnosed condition. *PLoS One*. 2018; 13: e0190430.
- 22.-Suwabe T, Shukoor S, Chamberlain AM, et al. Epidemiology of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease in Olmsted County. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020; 15: 69-79.
- 23.-Su Q, Hu F, Ge X, et al. Structure of the human PKD1-PKD2 complex. *Science*. 2018; 361.
- 24.-Kasap Demir B, Mutlubas F, Soyaltin E, et al. Demographic and clinical characteristics of children with autosomal dominant polycystic kidney disease: a single center experience. *Turk J Med Sci*. 2021; 51: 772-7.
- 25.-Ibraghimov-Beskrovnya O and Bukanov N. Polycystic kidney diseases: from molecular discoveries to targeted therapeutic strategies. *Cell Mol Life Sci*. 2008; 65: 605-19.
- 26.-Spithoven EM, Kramer A, Meijer E, et al. Renal replacement therapy for autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) in Europe: prevalence and survival--an analysis of data from the ERA-EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant*. 2014; 29 Suppl 4: iv15-25.
- 27.-Gorriz JL, Arroyo D, D'Marco L, et al. Cardiovascular risk factors and the impact on prognosis in patients with chronic kidney disease secondary to autosomal dominant polycystic kidney disease. *BMC Nephrol*. 2021; 22: 110.
- 28.-Paul BM and Vanden Heuvel GB. *Kidney: polycystic kidney disease*. Wiley Interdiscip Rev Dev Biol. 2014; 3: 465-87.
- 29.-Raina R, DeCoy M, Chakraborty R, et al. Renal cystic diseases during the perinatal and neonatal period. *J Neonatal Perinatal Med*. 2021; 14: 163-76.
- 30.-Lu H, Galeano MCR, Ott E, et al. Mutations in DZIP1L, which encodes a ciliary-transition-zone protein, cause autosomal recessive polycystic kidney disease. *Nat Genet*. 2017; 49: 1025-34.
- 31.-McConnachie DJ, Stow JL and Mallett AJ. Ciliopathies and the Kidney: A Review. *Am J Kidney Dis*. 2021; 77: 410-9.
- 32.-Verghese P and Miyashita Y. Neonatal polycystic kidney disease. *Clin Perinatol*. 2014; 41: 543-60.
- 33.-Adeva M, El-Youssef M, Rossetti S, et al. Clinical and molecular characterization defines a broadened spectrum of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Medicine (Baltimore)*. 2006; 85: 1-21.
- 34.-foundation P. *Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Mutation Database*. 2021.
- 35.-Ranjzad F, Aghdami N, Tara A, Mohseni M, Moghadasali R and Basiri A. Identification of Three Novel Frameshift Mutations in the PKD1 Gene in Iranian Families with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Using Efficient Targeted Next-Generation Sequencing. *Kidney Blood Press Res*. 2018; 43: 471-8.
- 36.-Stelzer G, Rosen N, Plaschkes I, et al. The GeneCards Suite: From Gene Data Mining to Disease Genome Sequence Analyses. *Curr Protoc Bioinformatics*. 2016; 54: 1 30 1-1 3.
- 37.-Hardy E and Tsiokas L. Polycystins as components of large multiprotein complexes of polycystin interactors. *Cell Signal*. 2020; 72: 109640.
- 38.-Streets A and Ong A. Post-translational modifications of the polycystin proteins. *Cell Signal*. 2020; 72: 109644.
- 39.-Douquet D, Patel A and Honore E. Structure and function of polycystins: insights into polycystic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2019; 15: 412-22.
- 40.-Song X, Haghghi A, Iliuta IA and Pei Y. Molecular diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Expert Rev Mol Diagn*. 2017; 17: 885-95.
- 41.-Adamiok-Ostrowska A and Piekielko-Witkowska A. *Ciliary Genes in Renal Cystic Diseases*. *Cells*. 2020; 9.
- 42.-Kim DY and Park JH. Genetic Mechanisms of ADPKD. *Adv Exp Med Biol*. 2016; 933: 13-22.
- 43.-Mochizuki T, Wu G, Hayashi T, et al. PKD2, a gene for polycystic kidney disease that encodes an integral membrane protein. *Science*. 1996; 272: 1339-42.
- 44.-Bitarafan F and Garshasbi M. Molecular Genetic Analysis of PKHD1 Mutations in Pedigrees With Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease. *Iran J Kidney Dis*. 2018; 12: 350-8.
- 45.-Ma M. Cilia and polycystic kidney disease. *Semin Cell Dev Biol*. 2021; 110: 139-48.
- 46.-Guay-Woodford LM. Renal cystic diseases: diverse phenotypes converge on the cilium/centrosome complex. *Pediatr Nephrol*. 2006; 21: 1369-76.

- 47.-Cornec-Le Gall E, Olson RJ, Besse W, et al. Monoallelic Mutations to DNAJB11 Cause Atypical Autosomal-Dominant Polycystic Kidney Disease. *Am J Hum Genet.* 2018; 102: 832-44.
- 48.-Colbert GB, Elrggal ME, Gaur L and Lerma EV. Update and review of adult polycystic kidney disease. *Dis Mon.* 2020; 66: 100887.
- 49.-Porath B, Gainullin VG, Cornec-Le Gall E, et al. Mutations in GANAB, Encoding the Glucosidase IIalpha Subunit, Cause Autosomal-Dominant Polycystic Kidney and Liver Disease. *Am J Hum Genet.* 2016; 98: 1193-207.
- 50.-Higashihara E, Horie S, Muto S, Mochizuki T, Nishio S and Nutahara K. Renal disease progression in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin Exp Nephrol.* 2012; 16: 622-8.
- 51.-Li M, Qin S, Wang L and Zhou J. Genomic instability in patients with autosomal-dominant polycystic kidney disease. *J Int Med Res.* 2013; 41: 169-75.
- 52.-Meijer E, Rook M, Tent H, et al. Early renal abnormalities in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5: 1091-8.
- 53.-Srivastava A and Patel N. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am Fam Physician.* 2014; 90: 303-7.
- 54.-McEneaney V, Harvey BJ and Thomas W. Aldosterone rapidly activates protein kinase D via a mineralocorticoid receptor/EGFR trans-activation pathway in the M1 kidney CCD cell line. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007; 107: 180-90.
- 55.-Pirson Y. Extrarenal manifestations of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2010; 17: 173-80.
- 56.-Chapman AB, Devuyst O, Eckardt KU, et al. Autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): executive summary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2015; 88: 17-27.
- 57.-Ryu H, Park HC, Oh YK, et al. RAPID-ADPKD (Retrospective epidemiological study of Asia-Pacific patients with rapid Disease progression of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease): study protocol for a multinational, retrospective cohort study. *BMJ Open.* 2020; 10: e034103.
- 58.-Cornec-Le Gall E, Audrezet MP, Rousseau A, et al. The PROPKD Score: A New Algorithm to Predict Renal Survival in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2016; 27: 942-51.
- 59.-Schrier RW, Brosnahan G, Cadnapaphornchai MA, et al. Predictors of autosomal dominant polycystic kidney disease progression. *J Am Soc Nephrol.* 2014; 25: 2399-418.
- 60.-Barbour SJ, Er L, Djurdjev O, Karim M and Levin A. Differences in progression of CKD and mortality amongst Caucasian, Oriental Asian and South Asian CKD patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25: 3663-72.
- 61.-Hian CK, Lee CL and Thomas W. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Antagonism and Polycystic Kidney Disease Progression. *Nephron.* 2016; 134: 59-63.
- 62.-Bargagli M, Dhayat NA, Anderegg M, et al. Urinary Lithogenic Risk Profile in ADPKD Patients Treated with Tolvaptan. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020; 15: 1007-14.
- 63.-Grampsas SA, Chandhoke PS, Fan J, et al. Anatomic and metabolic risk factors for nephrolithiasis in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2000; 36: 53-7.
- 64.-Ho TA, Godefroid N, Gruzon D, et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease is associated with central and nephrogenic defects in osmoregulation. *Kidney Int.* 2012; 82: 1121-9.
- 65.-Bankir L and Bichet DG. Polycystic kidney disease: An early urea-selective urine-concentrating defect in ADPKD. *Nat Rev Nephrol.* 2012; 8: 437-9.
- 66.-Zittema D, Boertien WE, van Beek AP, et al. Vasopressin, copeptin, and renal concentrating capacity in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease without renal impairment. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012; 7: 906-13.
- 67.-Pei Y, Obaji J, Dupuis A, et al. Unified criteria for ultrasonographic diagnosis of ADPKD. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20: 205-12.
- 68.-Mallawaarachchi AC, Lundie B, Hort Y, et al. Genomic diagnostics in polycystic kidney disease: an assessment of real-world use of whole-genome sequencing. *Eur J Hum Genet.* 2021; 29: 760-70.
- 69.-Lanktree MB, Haghighi A, di Bari I, Song X and Pei Y. Insights into Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease from Genetic Studies. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021; 16: 790-9.
- 70.-Zhang JQ, Saravanabavan S, Chandra AN, et al. Up-Regulation of DNA Damage Response Signaling in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Am J Pathol.* 2021; 191: 902-20.
- 71.-Torres VE, Harris PC and Pirson Y. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *The Lancet.* 2007; 369: 1287-301.
- 72.-Irazabal MV and Torres VE. Experimental therapies and ongoing clinical trials to slow down progression of ADPKD. *Curr Hypertens Rev.* 2013; 9: 44-59.
- 73.-El Chediak A, Degheili JA and Khauli RB. Genitourinary Interventions in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Clinical Recommendations for Urologic and Transplant Surgeons. *Exp Clin Transplant.* 2021; 19: 95-103.

- 74.-Collini A, Benigni R, Ruggieri G and Carmellini PM. Laparoscopic Nephrectomy for Massive Kidneys in Polycystic Kidney Disease. *JSLs*. 2021; 25.
- 75.-Torres VE, Abebe KZ, Chapman AB, et al. Angiotensin blockade in late autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med*. 2014; 371: 2267-76.
- 76.-Schrier RW, Abebe KZ, Perrone RD, et al. Blood pressure in early autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med*. 2014; 371: 2255-66.
- 77.-Blazer-Yost BL, Bacallao RL, Erickson BJ, et al. A randomized phase 1b cross-over study of safety of low-dose pioglitazone for treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clinical Kidney Journal*. 2021.
- 78.-Nakatani S, Nishide K, Okuno S, et al. Cinacalcet may suppress kidney enlargement in hemodialysis patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Sci Rep*. 2021; 11: 10014.
- 79.-Di Mise A, Tamma G, Ranieri M, et al. Activation of Calcium-Sensing Receptor increases intracellular calcium and decreases cAMP and mTOR in PKD1 deficient cells. *Sci Rep*. 2018; 8: 5704.
- 80.-Perico N, Ruggenenti P, Perna A, et al. Octreotide-LAR in later-stage autosomal dominant polycystic kidney disease (ALADIN 2): A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *PLoS Med*. 2019; 16: e1002777.
- 81.-Caroli A, Perico N, Perna A, et al. Effect of longacting somatostatin analogue on kidney and cyst growth in autosomal dominant polycystic kidney disease (ALADIN): a randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet*. 2013; 382: 1485-95.
- 82.-Hogan MC, Chamberlin JA, Vaughan LE, et al. Pansomatostatin Agonist Pasireotide Long-Acting Release for Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney or Liver Disease with Severe Liver Involvement: A Randomized Clinical Trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020; 15: 1267-78.
- 83.-Griffiths J, Mills MT and Ong AC. Long-acting somatostatin analogue treatments in autosomal dominant polycystic kidney disease and polycystic liver disease: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2020; 10: e032620.
- 84.-Wang X, Gattone V, 2nd, Harris PC and Torres VE. Effectiveness of vasopressin V2 receptor antagonists OPC-31260 and OPC-41061 on polycystic kidney disease development in the PCK rat. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16: 846-51.
- 85.-Sussman CR, Wang X, Chebib FT and Torres VE. Modulation of polycystic kidney disease by G-protein coupled receptors and cyclic AMP signaling. *Cell Signal*. 2020; 72: 109649.
- 86.-Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med*. 2012; 367: 2407-18.
- 87.-Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. Multicenter, open-label, extension trial to evaluate the long-term efficacy and safety of early versus delayed treatment with tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: the TEMPO 4:4 Trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2018; 33: 477-89.
- 88.-Reif GA, Yamaguchi T, Nivens E, Fujiki H, Pinto CS and Wallace DP. Tolvaptan inhibits ERK-dependent cell proliferation, Cl(-) secretion, and in vitro cyst growth of human ADPKD cells stimulated by vasopressin. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2011; 301: F1005-13.
- 89.-Testa F and Magistroni R. ADPKD current management and ongoing trials. *J Nephrol*. 2020; 33: 223-37.
- 90.-Lubennikov AE, Petrovskii NV, Krupinov GE, et al. Bilateral Nephrectomy in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease and End-Stage Chronic Renal Failure. *Nephron*. 2021; 145: 164-70.
- 91.-Radadiya PS, Thornton MM, Puri RV, et al. Ciclopirox olamine induces ferritinophagy and reduces cyst burden in polycystic kidney disease. *JCI Insight*. 2021; 6.
- 92.-Radadiya PS, Thornton MM, Daniel EA, et al. Quinomycin A reduces cyst progression in polycystic kidney disease. *FASEB J*. 2021; 35: e21533.
- 93.Sorohan BM, Ismail G, Andronesi A, et al. A single-arm pilot study of metformin in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *BMC Nephrol*. 2019; 20: 276.
- 94.-Heida JE, Gansevoort RT and Meijer E. Acid-Base Homeostasis During Vasopressin V2 Receptor Antagonist Treatment in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Patients. *Kidney Int Rep*. 2021; 6: 839-41.
- 95.-Serra AL, Poster D, Kistler AD, et al. Sirolimus and kidney growth in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med*. 2010; 363: 820-9.
- 96.-Klawitter J, McFann K, Pennington AT, et al. Pravastatin Therapy and Biomarker Changes in Children and Young Adults with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015; 10: 1534-41.

NIVEL DE CONOCIMIENTO DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

Tobías Iván Zalapa Farías¹, Brenda Berenice Pérez Martínez², Ruth Keren Fernández Mancilla³, Gloria Navarrete Floriano⁴, Juan Carlos Romo Salazar⁵

RESUMEN

Introducción: Las enfermedades cardiovasculares se han convertido en la mayor causa de muerte a nivel mundial. La población de pacientes con diabetes mellitus tiene un conocimiento inadecuado sobre sus factores de riesgo cardiovascular, y es muy importante explorarlo por ser considerados un grupo de alto/muy alto riesgo cardiovascular.

Objetivo: Identificar el nivel de conocimiento de los factores de riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional descriptivo, transversal; evaluamos el conocimiento de los factores de riesgo cardiovascular en pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2, con un cuestionario validado de 10 preguntas. Se calculó el riesgo cardiovascular con el método de la OMS/ISH calibrado para México.

Resultados: Se incluyeron 344 pacientes, con edad promedio de 56.76 años \pm 8.69, 63.1% de género femenino, 70.1% con historia de hipertensión, 58.7% con buen control glucémico, 57.6% con dislipidemia. El conocimiento fue valorado como adecuado en 94 (27.3%) de los pacientes. El riesgo cardiovascular fue valorado como: bajo en (80.2%), moderado (12.5%), alto (4.7%), muy alto (1.7%) y riesgo crítico (0.9%). Se encontró asociación estadísticamente significativa entre el conocimiento con el nivel educativo alto ($p=0.000$).

Conclusiones: Solo un 27.3% de los pacientes tiene un conocimiento adecuado sobre los factores de riesgo cardiovascular. Dicho conocimiento se relaciona con un mayor nivel educativo. La asociación entre conocimiento y riesgo cardiovascular bajo no fue estadísticamente significativa.

Palabras clave: Conocimiento, Diabetes Mellitus, Riesgo Cardiovascular.

ABSTRACT

Introduction: Cardiovascular diseases have become the leading cause of death worldwide. The population of patients with diabetes mellitus has an inadequate knowledge about their cardiovascular risk factors, and it is very important to explore this because they are considered a high / very high cardiovascular risk group.

Objective: Identify the level of knowledge of cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus.

Material and methods: A descriptive, cross-sectional, observational study was carried out; We evaluated the knowledge of cardiovascular risk factors in patients diagnosed with Type 2 Diabetes Mellitus, with a validated questionnaire of 10 questions. Cardiovascular risk was calculated with the WHO / ISH method calibrated for Mexico.

Results: 344 patients were included, with a mean age of 56.76 \pm 8.69 years, 63.1% female, 70.1% with a history of hypertension, 58.7% with good glycemic control, 57.6% with dyslipidemia.

Knowledge was assessed as adequate in 94 (27.3%) of the patients. Cardiovascular risk was assessed as: low in (80.2%), moderate (12.5%), high (4.7%), very high (1.7%) and critical risk (0.9%). A statistically significant association was found between knowledge and high educational level ($p=0.000$).

Conclusions: Only 27.3% of patients have adequate knowledge about cardiovascular risk factors. This knowledge is related to a higher educational level. The association between knowledge and low cardiovascular risk was not statistically significant.

Keywords: Knowledge, Diabetes Mellitus, Cardiovascular Risk.

1. Residente de Medicina Familiar del Instituto Mexicano del Seguro Social, Sede UMF. 64
2. Especialista en Medicina Familiar. Profesora Titular de la Residencia de Medicina Familiar HGZ/MF No. 6 del Instituto Mexicano del Seguro Social
3. Médico especialista en medicina familiar, Máster en Ciencias Médicas, Profesor adjunto de la residencia de Medicina Familiar de la UMF No. 64 del Instituto Mexicano del Seguro Social
4. Especialista en Medicina Familiar, Máster en Educación, Coordinadora de Educación e Investigación en Salud UMF. No 64
5. Especialista en Medicina Familiar. Máster en Educación. Profesor Titular de la Residencia de Medicina Familiar de la UMF. No. 64, del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Autor para correspondencia: Ruth Keren Fernández Mancilla.
Unidad de Medicina Familiar No. 64 Instituto Mexicano del Seguro Social.
Dirección: Manuel Ordoñez s/n. Col. Balcones de Santa Catarina. Santa Catarina Nuevo León México
Correo: rkdex22@hotmail.com | Teléfono: +52 (81) 17996356.

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 son de alto/muy altos riesgos cardiovascular y comúnmente presentan otros factores de riesgo asociados (tabaquismo, hipertensión, obesidad, sedentarismo y dislipidemia).¹

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de morbimortalidad en esta población. El riesgo cardiovascular (RCV) se define como la probabilidad de desarrollar una enfermedad cardiovascular (ECV) como enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular o arteriopatía periférica en un periodo de tiempo definido, usualmente 10 años.^{2,3}

En la última década, las enfermedades cardiovasculares se han convertido en la mayor causa de muerte a nivel mundial, pues representan casi el 30% de todas las muertes, y alrededor del 50% de las muertes de las enfermedades no transmisibles.⁴

En el mundo cada 4 segundos ocurre un ataque cardíaco, en los Estados Unidos de Norteamérica cada 26 segundos y en México se estima que cada 3 minutos.⁴ Alrededor de 5.1 millones de personas de entre 20 y 79 años murieron a causa de la diabetes en el año 2013, representando 1 defunción cada 6 segundos a causa de esta enfermedad.⁵

En este estudio realizado en España sobre conocimiento sobre FRCV, reportan que un 39% de los pacientes tienen un conocimiento inadecuado (puntajes inferiores a 6 sobre 10), autores que realizaron y validaron el cuestionario aplicado.⁶ Otro estudio realizado en Colombia, se encontró que, de los 138 pacientes, 60 (43.5%) presentaron conocimiento adecuado sobre RCV y 78 (56.5%) conocimiento inadecuado.⁷ Estudio realizado en Venezuela, más de la mitad de los participantes mostraron bajo nivel de conocimiento de FRCV (59%).⁸

El conocimiento de los pacientes sobre los factores de RCV y ECV son deficientes, y las actividades preventivas podrían incremen-

tarse, si se mejora el conocimiento de los pacientes sobre la ECV. Según la literatura existe un bajo conocimiento de los pacientes, por lo cual sobreestiman su riesgo de sufrir un infarto agudo al miocardio o un evento vascular cerebral.⁶

En nuestro país no se han llevado a cabo estudios de investigación recientes, que valoren el conocimiento de los pacientes en cuanto a sus factores de riesgo, por lo cual es importante investigarlo para implementar estrategias para mejorar el conocimiento y a su vez modificar el riesgo cardiovascular.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de tipo observacional, descriptivo y transversal no comparativo, prospectivo. La población comprendida en el presente fueron los pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 que acuden a su control en la Unidad de Medicina Familiar. Se calculó el tamaño de muestra sobre el total de pacientes con diabetes tipo 2 adscritos a la unidad, con la fórmula de proporciones obteniendo una muestra de 344.

Previo autorización por el comité de investigación se procedió a identificar a los pacientes de 40 a 79 años, con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2, y que acuden a su control a la Unidad de Medicina Familiar No. 64 del IMSS. Se les explicó en qué consistía el proyecto de investigación y se les invitó a participar en el mismo, solicitando la firma del consentimiento informado en caso de aceptar participar.

Posteriormente se aplicó el cuestionario para valorar conocimiento sobre factores de riesgo y enfermedad cardiovascular el cual fue desarrollado por Amariles et al., el cual se encuentra validado con un alfa Cronbach de 0.88, y consta de 10 preguntas, de las cuales una calificación:

- 0-5 se considera inadecuado
- 6-10 adecuado.⁹

Se calculó el riesgo cardiovascular de cada paciente una vez obtenido los datos tanto de la cédula de recolección de datos como del expediente electrónico, mediante las tablas de la OMS/ISH.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se determinaron medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas, así como medidas de proporciones y razones para las variables cualitativas.

Asimismo, se estimaron los intervalos de confianza de 95% para dichos datos.

Se empleó la prueba Chi-cuadrada para muestras independientes para comparación de proporciones. Se consideró significancia estadística cuando $p < 0.05$.

RESULTADOS

Se evaluaron 344 pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2. La edad promedio fue de 56.76 años \pm 8.69, la gran mayoría del género femenino con 217 (63.1%), presentaron un estado civil casada(o) en 262 (76.2%) de los pacientes, con una escolaridad promedio de primaria en 131 (38.1%), con respecto a la ocupación 169 (49.1%) dedicadas al hogar, del total de los pacientes solo 188 (54.7%) realizaban alguna actividad física, y de estos solo 95 (27.6%) realizan 150 minutos de actividad física a la semana recomendada (**Tabla 1**).

En los pacientes que participaron en el estudio, obtuvieron una media de grado de índice de masa corporal de 31.13 \pm 5.56, 128 (37.2%) de los pacientes con un sobrepeso al momento del estudio, 306 (89%) de los pacientes no presentan tabaquismo. Respecto a la hipertensión arterial 147 (42.7%) pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial estuvieron en control y 94 (27.4%) presentaban un descontrol en sus cifras de presión arterial. En cuanto a control de Diabetes Mellitus tipo 2, 202 (58.7%) de los pacientes presentaban un buen control glucémico, referente a la dislipidemia, 198 (57.6%) de los participantes presentaban descontrol en cifras de colesterol

o triglicéridos (**Tabla 2**).

En lo que respecta al conocimiento de los factores de riesgo cardiovascular, se encontró que, de los 344 pacientes, 250 (72.7%) presentaron un conocimiento inadecuado y solo 94 (27.3%) conocimiento adecuado (**Tabla 3**). En cuanto al riesgo cardiovascular, en 276 (80.2%) fue valorado como bajo, 43 (12.5%) moderado, 16 (4.7%) alto, 6 (1.7%) muy alto y 3 (0.9%) riesgo crítico, al momento de la evaluación (**Tabla 4**).

Al evaluar la proporción de pacientes con conocimiento adecuado y las variables socio-demográficas, se encontró una diferencia significativa al realizar la asociación con el nivel educativo. Se observó un mayor conocimiento en los pacientes con nivel educativo alto ($p=0.000$) en comparación con aquellos que se ubicaron en la categoría de conocimiento inadecuado (**Tabla 5**).

No se observó relación estadísticamente significativa entre conocimiento y las variables clínicas, así mismo la proporción de pacientes con conocimiento adecuado fue mayor en el grupo de pacientes con un riesgo cardiovascular bajo (27.2%), la cual no fue estadísticamente significativa ($p=0.811$) (**Tabla 6**).

TABLA 1. Variables sociodemográficas **N: 344**

EDAD	56.76 \pm 8.69
GÉNERO	
Femenino	217 (63.1%)
Masculino	127 (36.9%)
ESTADO CIVIL	
Casada(o)	262 (76.2%)
Viuda(o)	30 (8.7%)
Divorciada(o)	23 (6.7%)
Unión libre	15 (4.4%)
Soltera (o)	14 (4.1%)
RELIGIÓN	
Católica	275 (79.9%)
Cristiana	45 (13.1%)
Otra	14 (4.1%)
Testigo de Jehová	10 (2.9%)
ESCOLARIDAD	
Primaria	131 (38.1%)
Secundaria	119 (34.6%)
Bachillerato	67 (19.5%)
Licenciatura	27 (7.8%)
OCUPACIÓN	
Hogar	169 (49.1%)
Empleada(o)	111 (32.3%)
Jubilada(o)	41 (11.9%)
Obrera(o)	19 (5.5%)
SEDENTARISMO	
Realizan actividad física	188 (54.7%)
No realizan actividad física	156 (45.3%)
ACTIVIDAD FÍSICA	
Realiza < 150 min. a la semana	249 (72.4%)
Realiza > 150 min. a la semana	95 (27.6%)

NIVEL DE CONOCIMIENTO DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

TABLA 2. Factores de riesgo cardiovascular

N: 344

Variable	N (%)
GRADO DE IMC	31.13 ± 5.56
ÍNDICE DE MASA CORPORAL	
Peso bajo	3 (0.9%)
Normal	33 (9.6%)
Sobrepeso	128 (37.2%)
Obesidad grado I	103 (29.9%)
Obesidad grado II	54 (15.7%)
Obesidad grado III	23 (6.7%)
TABAQUISMO	
No	306 (89%)
Si	38 (11.0%)
HIPERTENSIÓN ARTERIAL	
Controlada	147 (42.7%)
No hipertensos	103 (29.9%)
Grado I	78 (22.7%)
Grado II	15 (4.4%)
Grado III	1 (0.3%)
DIABETES MELLITUS TIPO 2	
Control (Glucemia <130 mg/dl o HBA1C <7%)	202 (58.7%)
Descontrol (Glucemia >130 mg/dl o HBA1C >7%)	142 (41.3%)
DISLIPIDEMIA	
Colesterol y triglicéridos normal	146 (42.4%)
Dislipidemia mixta	94 (27.3%)
Hipertrigliceridemia >150 mg/dl	78 (22.7%)
Hipercolesterolemia >200 mg/dl	26 (7.6%)

TABLA 3. Conocimiento factores de riesgo cardiovascular

N: 344

NIVEL DE CONOCIMIENTO	N (%)
Inadecuado	250 (72.7%)
Adecuado	94 (27.3%)

TABLA 4. Evaluación del riesgo cardiovascular

N: 344

RIESGO CARDIOVASCULAR	N (%)
Bajo	276 (80.2%)
Moderado	43 (12.5%)
Alto	16 (4.7%)
Muy alto	6 (1.7%)
Crítico	3 (0.9%)

TABLA 5. Relación entre proporción de pacientes (n=344) con conocimiento adecuado e inadecuado y sus variables sociodemográficas.

Variable	Con conocimiento adecuado n=94	Con conocimiento inadecuado n=250	(p)
GÉNERO			
Mujer	53 (24.4%)	164 (75.6%)	0.114
Hombre	41 (32.3%)	86 (67.7%)	
EDAD			
40-50 años	25 (27.2%)	67 (72.8%)	0.954
51-60 años	40 (28.8%)	99 (71.2%)	
61-70 años	22 (25.3%)	65 (74.7%)	
71-79 años	7 (26.9%)	19 (73.1%)	
ESTADO CIVIL			
Soltera (o)	3 (21.4%)	11 (78.6%)	0.142
Casada (o)	79 (30.2%)	183 (69.8%)	
Viuda (o)	8 (28.7%)	22 (71.3%)	
Divorciada (o)	3 (13%)	20 (87%)	
ESCOLARIDAD			
Primaria	26 (19.8%)	105 (80.2%)	0.000*
Secundaria	24 (20.2%)	95 (79.8%)	
Bachillerato	29 (43.3%)	38 (56.7%)	
Licenciatura	15 (55.6%)	12 (44.4%)	
ACTIVIDAD FÍSICA			
<150 minutos a la semana	31 (32.6%)	64 (67.4%)	0.173
>150 minutos a la semana	63 (25.3%)	186 (74.7%)	

* Nivel de significancia: p<0.05; Prueba de chi cuadrada (χ²).

TABLA 6. Relación entre proporción de pacientes (n=344) con conocimiento adecuado e inadecuado y factores de riesgo cardiovascular.

Variable	Con conocimiento adecuado N=94	Con conocimiento inadecuado N=250	(p)
RIESGO CARDIOVASCULAR			
Bajo	75 (27.2%)	201 (72.8%)	0.811
Moderado	14 (32.6%)	29 (67.4%)	
Alto	3 (18.8%)	13 (81.3%)	
Muy alto	1 (16.7%)	5 (83.3%)	
Crítico	1 (33.3%)	2 (66.7%)	
TABAQUISMO			
Si	12 (31.6%)	26 (68.4%)	0.533
No	82 (26.8%)	224 (73.2%)	
ÍNDICE DE MASA CORPORAL			
Bajo peso	1 (33.3%)	2 (66.7%)	0.393
Normal	8 (34.2%)	25 (75.8%)	
Sobrepeso	43 (33.6%)	85 (66.4%)	
Obesidad grado I	23 (22.3%)	80 (77.7%)	
Obesidad grado II	15 (27.8%)	39 (72.2%)	
Obesidad grado III	4 (17.4%)	19 (82.6%)	
HIPERTENSIÓN ARTERIAL			
No hipertensos	31 (30.1%)	72 (69.9%)	0.873
Controlada	39 (28.5%)	108 (73.5%)	
Grado I	21 (26.9%)	57 (73.1%)	
Grado II	3 (20%)	12 (80%)	
Grado III	0 (0%)	1 (100%)	
DIABETES MELLITUS TIPO 2			
Controlada	61 (30.2%)	141 (69.8%)	0.154
Descontrolada	33 (23.2%)	109 (76.8%)	
DISLIPIDEMIA			
Colesterol y triglicéridos normal	38 (26%)	108 (74%)	0.418
Hipercolesterolemia >200 mg/dl	6 (23.1%)	20 (76.9%)	
Hipertrigliceridemia >150 mg/dl	27 (34.6%)	51 (65.4%)	
Dislipidemia mixta	23 (24.5%)	71 (75.5%)	

* Nivel de significancia: p<0.05; Prueba de chi cuadrada (χ²).

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en este estudio muestran que un porcentaje de 73% de los participantes, tenía un conocimiento inadecuado sobre los factores de riesgo cardiovascular. En el ámbito internacional el estudio de Amariles, et al.⁶, en 2005 en España sobre conocimiento y riesgo cardiovascular, realizado con 257 personas, reportó resultados inferiores en el que 39.7% de su población estudiada obtuvieron un conocimiento inadecuado, esta diferencia podría deberse al tipo de población de los estudios, población mexicana versus española, con un nivel educativo superior.

A nivel Latinoamérica, en Colombia Areiza, et al.⁷, en su estudio Conocimiento y riesgo cardiovascular en pacientes ambulatorios, estudiaron a 138 pacientes, el 56.5% de su población mostró un conocimiento inadecuado.

En una comunidad de Venezuela, Querales, et al.⁸, en su estudio incluyeron a 205 pacientes, el 41% de los participantes afirmó no conocer los factores de riesgo cardiovascular, en nuestro estudio obtuvimos un porcentaje mayor de participantes con conocimiento inadecuado,

siendo similar la escolaridad en estos dos últimos estudios. A nivel nacional y local no se había explorado este conocimiento en nuestros pacientes con factores de riesgo cardiovascular.

Al explorar el riesgo cardiovascular en los pacientes, se encontró que, al momento de evaluación, casi la mayoría de los pacientes, 276 (80.2%) presentaron un riesgo bajo, 43 (12.5%) moderado, 16 (4.7%) alto y 6 (1.7%) muy alto riesgo. Amariles, et al.⁶, evidenció también una proporción mayor en los pacientes con riesgo cardiovascular bajo (66.3%), respecto a los de riesgo cardiovascular intermedio o alto (57.6%), Areiza, et al.⁷, encontraron un mayor número de pacientes con riesgo cardiovascular bajo (47.8%), alto (32.6%) y moderado (19.6%). En Cuba, Vicente et al.⁽¹⁰⁾, en 2012, evaluaron el RCV en 180 pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2, utilizaron las Tablas OMS/ISH igual que en nuestro estudio, encontrando que (64.4%) de su población, se clasifica como bajo riesgo, (9.4%) como alto y el (12.2%) muy alto riesgo.

En nuestro estudio se encontró que la mayoría de participantes obtuvieron un riesgo cardiovascular bajo, similar al de los estudios anteriores, aunque en mayor porcentaje, debido a que se utilizó las tablas de la OMS/ISH versus Framingham en los otros estudios mencionados.^{6,7}

En la asociación de conocimiento adecuado con las variables sociodemográficas, Amariles, et al.⁶, encontraron asociación significativa entre el conocimiento adecuado de los pacientes sobre los factores de RCV con una menor edad, alto nivel educativo, práctica de actividad física, pero no con el RCV absoluto.

Areiza, et al.⁷, de igual manera obtuvieron una asociación significativa entre el conocimiento con el nivel educativo medio y alto, y la realización de actividad física regular, nosotros en nuestro estudio solo encontramos asociación estadísticamente significativa con un nivel educativo alto.

CONCLUSIÓN

En este grupo de pacientes, se identifica un porcentaje muy bajo (27.3%) con un conocimiento adecuado de los factores de riesgo cardiovascular, además, de una asociación significativa entre el conocimiento adecuado con un mayor nivel educativo.

Se evidencia una relación positiva entre conocimiento y riesgo cardiovascular, estadísticamente no significativa: en el grupo de pacientes con conocimiento inadecuado, la mayoría tiene riesgo cardiovascular bajo.

REFERENCIAS

- 01.-Pedro Botet J, Chillarón JJ, Benaiges D, Flores Le Roux JA. La prevención cardiovascular en la diabetes mellitus: Un reto multifactorial. Clin Invest Arterioscler [Internet] 2015;2016: 28(3);154-163. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2015.10.003>
- 02.-Martínez RJ. Estratificación de riesgo cardiovascular. Arch Cardiol Méx [Internet] 2006: 76(2). Disponible en http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1405-99402006000600024
- 03.-Vega Abascal J, Guimará Mosqueda M, Vega Abascal L. Cardiovascular risk, a useful tool for prevention of cardiovascular diseases. Rev Cubana Med Gen Integr [Internet] 2011: 27(1);91-97. Disponible en http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-21252011000100010&script=sci_arttext&lng=en
- 04.-Rosas Peralta M, Arizmendi Uribe E, Borrayo Sanchez G. ¿De qué fallecen los adultos en México?. Rev Med Inst Mex Seguro Soc [Internet] 2017: 55(1);98-103. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=457749297023>
- 05.-Pimentel Jaimes JA, Sanhueza Alvarado O, Gutiérrez Valverde JM, Gallegos Cabriales EC. Evaluación del efecto a largo plazo de intervenciones educativas para el autocuidado de la Diabetes. Cienc Enfer [Internet] 2014: 20(3);59-68. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-95532014000300006>
- 06.-Amariles P, Baena MI, Faus MJ, Machuca M, Tudela J, Barris D, et al. Conocimiento y riesgo cardiovascular en pacientes en tratamiento con medicamentos cardiovasculares. Ars Pharm [Internet] 2005: 46(3);279-300. Disponible en: <https://revistaseug.ugr.es/index.php/ars/article/view/5080/4900>

**NIVEL DE CONOCIMIENTO DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR
EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2**

- 07.-Areiza M, Osorio E, Ceballos M, Amariles P. Conocimiento y factores de riesgo cardiovascular en pacientes ambulatorios. *Rev Colomb Cardiol* [Internet] 2018; 25(2);162-168. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rccar.2017.07.011>
- 08.-Querales M, Ruiz N, Rojas S, Espinoza M. Nivel de conocimiento sobre factores de riesgo cardiovascular en una comunidad de Naguanagua, Venezuela. *Rev Salud Pública* [Internet] 2011; 13(5);759- 771. Disponible en: <https://www.scielo.org/pdf/rsap/2011.v13n5/759-771/es>
- 09.-Amariles P, Pino Marín D, Sabater Hernández D, García Jiménez E, Roig Sánchez I, Faus MJ. Reliability and external validity of a questionnaire to assess the knowledge about risk and cardiovascular disease and in patients attending Spanish community pharmacies. *Aten Primaria* [Internet] 2016; 48(9);586-595. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27142591/>
- 10.-Vicente Sánchez B, Vicente Peña E, Costa Cruz M. Estimation of Cardiovascular Risk in Patients with Type 2 Diabetes: a Necessary Explanation. *Rev. Finlay* [Internet] 2015; 5(3);178-189. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S2221-24342015000300005&script=sci_arttext&tlng=en
- 11.-Vignolo W, Layerle B. Prevención cardiovascular en el diabético. *Rev Urug Cardiol* [Internet] 2016; 31(3);477-504. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-04202016000300011&lng=es&tlng=es
- 12.-American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* [Internet] 2019; 42(1);13-28. Disponible en: <http://fmdiaabetes.org/wp-content/uploads/2019/01/ada-2019.pdf>
- 13.-Núñez Rocha GM, López EI, Ramos Hernández SR, Ramos Peña EG, Guevara Valtier MC, González Treviño IM. Riesgo cardiovascular en pacientes de primer nivel de atención. *Rev Salud Pública Nutr* [Internet]. 2015; 14(1):1-8. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revsalpubnut/spn-2015/spn151a.pdf>
- 14.-Piniés JA, Gonzalez Carril F, Arteagoitia JM. Escalas de cálculo del riesgo cardiovascular para pacientes con diabetes. ¿Qué son y de qué nos sirven?. *Av Diabetol* [Internet] 2015; 31(3);102-112. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.avdiab.2015.02.001>
- 15.-Arrieta F, Iglesias P, Botet JP, Tábar FJ, Ortega E, Nubiola A, et al. Diabetes mellitus y riesgo cardiovascular: Recomendaciones del grupo de trabajo diabetes y enfermedad cardiovascular de la sociedad española de diabetes (SED, 2015). *Aten Primaria* [Internet] 2016; 48(5);325-336. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2014.12.003>
- 16.-Garza López EP, Silva Ruiz R, Rodríguez Pérez CV. Factores de riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 atendidos en consulta externa. *Salud Pública Méx* [Internet] 2017; 59(6);604-605. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.21149/8511>
- 17.-Ochoa Agüero A, García Duménigo G. Estimación del riesgo enfermedad cardiovascular en el contexto de la Atención Primaria de Salud. *Cuba y Salud* [Internet] 2016; 11(1);47-57. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/cubaysalud/pcs-2016/pcs161h.pdf>
- 18.-Organización Mundial de la Salud. Prevención de las enfermedades cardiovasculares. Guía de bolsillo para la estimación y el manejo del riesgo cardiovascular. Ginebra. Organización Mundial de la Salud [Internet] 2008. Disponible en: https://www.who.int/publications/list/PocketGL_spanish.pdf
- 19.-Vicente Sánchez B, Vicente Peña E, Costa Cruz M. Estimation of Cardiovascular Risk in Patients with Type 2 Diabetes: a Necessary Explanation. *Rev. Finlay* [Internet] 2015; 5(3);178-189. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S2221-24342015000300005&script=sci_arttext&tlng=en
- 20.-Villar ÁF, Maiques GA, Brotons CC, Torcal LJ, Ortega SPR, Vilaseca CJ, et al. Guía de prevención cardiovascular en atención primaria. Barcelona: Semfyc; 2003. 15-20. Disponible en: <https://www.semfyc.es/wp-content/uploads/2016/07/cardio.pdf>
- 21.-Herrero A, Garzón G, Gil A, García I, Vargas E, Torres N. Control of cardiovascular risk factors among patients with diabetes with and without cardiovascular disease. *Semergen* [Internet] 2015; 41(7);354-361. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.semereg.2014.07.005>
- 22.-Banegas JR. Control de la diabetes mellitus tipo 2 y otros factores de riesgo cardiovascular: Un desafío en la prevención de las enfermedades cardiovasculares. *Hipertens Riesgo Vasc* [Internet] 2012; 29(1);4-7. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1889-1837\(12\)70005-3](https://doi.org/10.1016/S1889-1837(12)70005-3)

PREVALENCIA DE ESTEATOSIS HEPÁTICA EN NIÑOS CON SOBREPESO Y OBESIDAD

Sánchez Eng Lucía¹, Campos Martínez Graciela²

RESUMEN

Introducción: El sobrepeso y la obesidad en la infancia han sufrido un incremento importante en México y el mundo, las complicaciones asociadas a éste fenómeno hace aparecer una serie de patologías que previamente no se apreciaban con tanta frecuencia en los niños, tales como la esteatosis hepática con el consecuente deterioro del funcionamiento del hígado y cirrosis en etapas cada vez más tempranas en la edad adulta. La detección de hígado graso, cuya prevalencia se desconoce en la edad pediátrica, representa la oportunidad de detener el deterioro hepático.

Objetivo: Determinar la prevalencia de esteatosis hepática en niños con sobrepeso y obesidad, de la consulta externa del ISSSTE.

Material y métodos: Se realizó un estudio epidemiológico para cálculo de prevalencia, descriptivo y transversal, realizado durante seis meses en la consulta externa del hospital general "B" Tampico del ISSSTE. La población objetivo fue los niños con sobrepeso y obesidad determinados a partir del índice de masa corporal calculada con la fórmula peso/ talla² (expresada en metros) igual o mayor a valor Z de 1 de acuerdo a las curvas de índice de masa corporal publicadas en el 2007 por la organización mundial de la salud. Se realizó ultrasonografía de abdomen superior enfocada al hígado para determinar la presencia de infiltración grasa y se hizo un análisis estadístico para cálculo de frecuencias y prevalencia.

Resultados: Con el sistema SPSS *statics versión 21 se obtuvieron frecuencias y prevalencia, de una muestra de 62 niños con una media de edad de 8 años cuya distribución por sexo fueron 38.8% femeninos y 61.2% masculinos. El cálculo del índice de masa corporal (IMC) tuvo una media de 24.89 y al aplicar el valor Z de acuerdo a IMC por edad se reportó 5 niños con sobrepeso y 57 con obesidad. Se encontró esteatosis hepática en 43 pacientes lo que indica una prevalencia del 69.3%.

Conclusiones: Los niños con sobrepeso y obesidad tienen una alta prevalencia de esteatosis hepática. Se requieren mayores estudios para asociar severidad de obesidad y grado de esteatosis hepática.

Palabras clave: Esteatosis hepática, Prevalencia, niños, sobrepeso, obesidad.

ABSTRACT

Background: Overweight and obesity in childhood had a significant increase in Mexico and the world, the complications associated with this phenomenon make appear a series of pathologies that previously were not seen with such frequency in children, such as hepatic steatosis. with the consequent deterioration of liver function and cirrhosis at increasingly early stages in adulthood. The detection of hepatic steatosis, whose prevalence is unknown in children, represents the opportunity to stop liver deterioration.

Objective: To determine the prevalence of hepatic steatosis in overweight and obese children from the ISSSTE outside consultation.

Material and methods: An epidemiological study descriptive and cross-sectional was carried out to calculate prevalence, for six months in the outpatient clinic of the general hospital "B" Tampico of the ISSSTE. The target population was overweight and obese children determined from the body mass index calculated with the formula weight/height² (expressed in meters) equal to or greater than a Z value of 1 according to the body mass index curves published in in 2007 by the world health organization. Ultrasonography of the upper abdomen focused on the liver was performed to determine the presence of fatty infiltration and a statistical analysis was made to calculate frequencies and prevalence.

Results: With the SPSS *statics version 21 system, frequencies and prevalence were obtained from a sample of 62 children with a mean age of 8 years, whose distribution by sex was 38.8% females and 61.2% males. The calculation of the body mass index (BMI) had a mean of 24.89 and when applying the Z value according to BMI for age, 5 overweight children and 57 with obesity were reported. Hepatic steatosis was found in 43 patients, indicating a prevalence of 69.3%.

Conclusion: Overweight and obese children have a high prevalence of hepatic steatosis. Further studies are required to associate the severity of obesity and the degree of hepatic steatosis.

Keywords: Hepatic steatosis, Prevalence, children, overweight, obesity.

1. Profesor de la Escuela de Medicina "Dr. José Sierra Flores". Médico Pediatra Adscrito, ISSSTE, Hospital General, Tampico
2. Médico Radiólogo y adscrito, ISSSTE, Hospital General, Tampico

INTRODUCCIÓN

A nivel mundial la obesidad y el sobrepeso representan un reto importante para la salud debido al riesgo de padecer enfermedades crónicas no transmisibles y su carga potencial a los sistemas de atención a la salud.¹

Desde hace aproximadamente 20 años se ha informado que estas entidades representan el trastorno nutricional más frecuente durante la infancia y la pubertad en las sociedades desarrolladas e industrializadas² debido a su peligrosa y elevada tasa de crecimiento y al igual que en la etapa adulta, puede acompañarse de trastornos que preceden a la diabetes mellitus tipo 2, enfermedades vasculares, alteraciones cerebrales, que son debidas en parte a fenómenos relacionados con el incremento en el tejido graso *per se*,³⁻⁴ el cual si bien es un reservorio energético, tiene funcionamiento endócrino, secretando una serie de productos entre ellos ácidos grasos no esterificados, que estimulan la acetilación, hormonas (leptina, adiponectina entre otras) y principios activos como la interleukina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral que a través de acciones o señales locales y a distancia, regulan el metabolismo energético, influyen la secreción y acción de la insulina y estimulan la síntesis y producción de sustancias pro-inflamatorias (proteína C reactiva) entre otros.⁵⁻⁶

El aumento del tejido adiposo lleva a una entrega de los productos antes mencionado en cantidades suprafisiológicas lo que explica parte de la fisiopatología de la resistencia a la insulina y el efecto pro-inflamatorio sobre diferentes órganos y sistemas entre ellos el hígado.⁷

La esteatosis hepática tiene su origen en la falla del metabolismo graso tanto por un defecto de la célula hepática como por un aumento de la cantidad de grasa, ácidos grasos o hidratos de carbono transportados hasta el hepatocito que supera su capacidad secretora de lípidos (Teli et al. 1995) la prevalencia aún no se ha definido, sin embargo, se ha estimado que

afecta del 10% al 24 % de la población general adulta de Estados Unidos², mientras que en México a partir del consenso de la enfermedad por hígado graso se considera una prevalencia aproximada de hasta 50% en población general, aunque no se especifica en edad pediátrica.⁸

Hasta ahora el estándar de oro para determinar la presencia y el grado esteatosis hepática era la biopsia, lo que en el paciente pediátrico resulta en un método invasivo de riesgo mayor, por lo que algunas series han tratado de correlacionar los hallazgos de aumento de ecogenicidad ultrasonográfica con la infiltración grasa, mostrando una sensibilidad del 60 al 96% y una especificidad del 85 al 100% con la limitante de ser operador dependiente.⁷⁻⁹

En revisiones sistemáticas de información de esteatosis hepática no alcohólica en niños, no hay datos que apoyen la extrapolación de la enfermedad en adultos a la población pediátrica y su incidencia y prevalencia aún es desconocida¹⁰.

Se ha observado progresión del hígado graso en niños obesos que por patologías específicas requirieron biopsias hepáticas, encontrándose desde fases tempranas como esteatosis simple o con inflamación sin lesión hepatocelular hasta la progresión de fibrosis y cirrosis en pocos años¹¹⁻¹². Estos hallazgos resaltan la importancia de evidenciar la presencia de esteatosis hepática en niños con sobrepeso y obesidad,¹²⁻¹³ implicando establecer medidas multidisciplinarias, tempranas y protocolizadas con vigilancia más estrecha y mayor sensibilización al paciente y su familia ante la necesidad de un cambio en su estilo de vida que repercuta en menores complicaciones durante la infancia y la edad adulta temprana.

El objetivo general del estudio fue determinar la prevalencia de esteatosis hepática en la población pediátrica con sobrepeso y obesidad y el objetivo secundario identificar a los niños con sobrepeso y obesidad que acuden a la consulta externa de pediatría.

MATERIAL Y MÉTODOS

En un estudio prolectivo, descriptivo y de corte transversal realizado en la consulta externa del hospital general tipo B de Tampico del ISSSTE durante seis meses. Se incluyeron a niños con edad de 3 a 14 años, a los cuales se les midió peso y talla, de acuerdo a estándares internacionales, sin zapatos y de frente considerando las líneas de orientación del plano de Frankfort, en báscula con estadímetro convencional, exclusiva para éste fin, y se les calculó el índice de masa corporal (IMC) a partir de la fórmula peso/ talla².

De acuerdo al valor del IMC y la edad del niño, se determinó el valor Z según las tablas publicadas por la organización mundial de la salud en 2007, considerando como sobrepeso valores Z de 1 a 2 y obesidad a mayores de 2.

Se excluyeron aquellos a los que no se pudieron pesar y/o medir por estar en silla de ruedas, con incapacidad para mantenerse en pie o por uso de aparatos de fijación externa o de yeso que incrementen externamente el peso y aquellos con historia conocida de enfermedad hepática viral, metabólica, genética y/o autoinmune o con historia de ingesta de drogas hepatotóxicas (p. ejem valproato de magnesio, tetraciclina, metotrexato, prednisona, etc.).

La esteatosis hepática considerada la variable de interés se identificó con la realización de ultrasonografía (USG) de abdomen superior, por médico radiólogo con amplia experiencia en ultrasonido hepático en pacientes pediátricos, que desconocía las características de sobrepeso u obesidad del paciente evaluado, utilizando un aparato marca Phillips con transductor convexo de 3.5 Hz, enfocado a hígado para determinar la existencia o no de infiltración grasa, basándose en la heterogeneidad y características de la imagen.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se cumplieron los principios básicos de bioética y se clasificó el estudio como sin riesgo de

acuerdo a la ley general de salud relativa a investigación por lo que no se agregó carta de consentimiento informado. pero se respetó y cumplió con los principios básicos de la bioética (autonomía, beneficencia, no-maleficencia y justicia) además de asegurar la confidencialidad de los resultados.

El análisis descriptivo de los resultados fue con frecuencias y prevalencias, usando el sistema IBM SPSS *Statistics versión 21.

RESULTADOS

Con el propósito de conocer la prevalencia de esteatosis hepática, detectada por ultrasonografía en los niños con sobrepeso y obesidad que acudieron a la consulta externa del hospital general "B" Tampico del ISSSTE en Tamaulipas, en un período de seis meses, se estudiaron a 62 niños cuya media de edad fue de 8 años, con un rango de 3 a 14 años, de los cuales 38.8 % fueron niñas y 61.2% niños.

El IMC de la muestra estudiada tuvo una media de 24.8 kg/m² SC, DS de 3.2 y un mínimo y máximo de 18.8 y 39.9 Kg/m² SC respectivamente.

De acuerdo a la determinación del valor Z para identificación de sobrepeso y obesidad, 5 niños tuvieron sobrepeso y 57 registraron obesidad. Por ultrasonografía de abdomen superior con foco en hígado se analizó la heterogeneidad del ultrasonido, compatible con infiltración grasa observándose que 43 niños presentaban datos compatibles con esteatosis, de los cuales 40 eran obesos y 3 tenían sobrepeso.

Se calculó la prevalencia de esteatosis hepática en la muestra en 69.3%.

En las **tablas 1 y 2** se observan la frecuencia de esteatosis hepática en niños con sobrepeso u obesidad, determinados por sexo, así como la prevalencia calculada de esteatosis.

PREVALENCIA DE ESTEATOSIS HEPÁTICA EN NIÑOS CON SOBREPESO Y OBESIDAD

Tabla 1. Prevalencia de esteatosis hepática en niñas.

	ULTRASONIDO		TOTAL DE NIÑAS	PREVALENCIA DE ESTEATOSIS
	ESTEATOSIS	NORMAL		
SOBREPESO	2	1	3	3.2%
OBESIDAD	18	3	21	29%
TOTAL	20	4	24	32.2%

Tabla 2. Prevalencia de esteatosis hepática en niños.

	ULTRASONIDO		TOTAL DE NIÑOS	PREVALENCIA DE ESTEATOSIS
	ESTEATOSIS	NORMAL		
SOBREPESO	1	1	2	1.6%
OBESIDAD	22	14	36	35.4%
TOTAL	23	15	38	37%

DISCUSIÓN

El objetivo general del estudio es determinar la prevalencia de esteatosis hepática en la población pediátrica con sobrepeso y obesidad, la cual fue de 69.3%. Esta prevalencia es mayor a la reportada en otras series nacionales e internacionales hasta el momento¹⁻³, aunque dichas series no incluyen a los niños con sobrepeso como en este caso.

Desde 1999 de acuerdo a la encuesta nacional de nutrición las cifras de prevalencia de obesidad en la etapa pediátrica han ido en aumento de un 25% hasta un 30 % en Tamaulipas¹, lo cual parece indicar que se asocia a un mayor número de niños con hígado graso³ de ahí la importancia de conocer la prevalencia en éste grupo.

La presencia de hígado graso en la edad pediátrica se estima en torno a un 9%. La media de edad en el momento del diagnóstico es de 11-13 años, y es más frecuente en varones. Su presencia está estrechamente relacionada con ciertas alteraciones metabólicas, como la obesidad, la dislipemia y la resistencia a la insulina¹⁵.

Tomando en cuenta lo anterior nuestro estudio se enfocó en la edad escolar y se analizó de acuerdo al sexo, sin que se encontrara una marcada diferencia, ya que el porcentaje de esteatosis hepática en niños fue de 37% y 32.2% en niñas representando una diferencia de apenas el 5% a pesar de que el 61.2% de los incluidos en el estudio fueron varones.

Tominaga *et al*, en Japón reporta apenas del 2% de prevalencia de esteatosis, aunque en su estudio la prevalencia de obesos es mucho menor¹⁷.

En nuestro estudio la prevalencia de esteatosis hepática reportó un 52%, lo cual coincide con lo reportado por Franzase y col. en una serie italiana de niños¹⁶, pero en nuestro caso, al incluir los niños con sobrepeso la prevalencia de hígado graso aumenta a un 69% sin que hasta el momento haya estudios que complementen la información obtenida.

Si bien la ecografía de hígado tiene ventajas, como la seguridad para el paciente, la disponibilidad y el bajo costo, una de sus mayores limitantes es la dependencia del operador ya que no es fácil de diferenciar esteatosis hepática de fibrosis.¹⁰

En el estudio contamos con un médico radiólogo competente en el diagnóstico y fue quien realizó el ultrasonido a toda la serie de pacientes, con lo cual se limitó el problema operativo dependiente que esto genera.

En las revisiones sistemáticas de información de esteatosis hepática no alcohólica en niños, relacionada a obesidad, no hay datos que apoyen la extrapolación de la enfermedad en adultos a la población pediátrica y su incidencia y prevalencia exacta aún es desconocida lo cual da la relevancia a los resultados encontrados en nuestro estudio.

En conclusión, los pacientes obesos presentan una prevalencia del 52% de esteatosis hepática, sin predominio de sexo, que incrementa hasta el 69.3% si se incluyen los niños con sobrepeso,

lo que es importante ya que implica que probablemente hay mayor riesgo de hígado graso desde que inicia el incremento ponderal e involucra a ambos sexos por igual, sin embargo tomando en cuenta el tamaño de la muestra nos queda claro que se requiere una muestra mayor y mayores estudios al respecto para poder establecer las asociaciones adecuadas.

REFERENCIAS

- 1.-Gómez O, Becerril VM, Knaul FM. Sistema de salud de México. 2011;53 (supl 2): S220-S232.
- 2.-Yunes Z, Cornejo B, Ilanas R, Et al. Prevalencia de sobrepeso y obesidad en escolares y adolescentes que asisten a la clínica del ISSSTE en Cd. Victoria Tamaulipas. Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas 2006; 11(2): pp. 55-61.
- 3.-Comité nacional de nutrición. Acuerdo nacional para la salud alimentaria estrategia contra el sobrepeso y la obesidad. Arch Argent Pediatr 2011; 109(3):256-266.
- 4.-Vernon G, Baranova A, Younossi M. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. Aliment pharmacol ther. 2011;34: 274-285.
- 5.-González B, Salas R. Esteatosis hepática en niños obesos. Revista de Endocrinología y Nutrición. 2008;16(2):74-82.
- 6.-Raquel Burrows. Síndrome metabólico en niños y adolescentes. Arch. Latin.Nefr.Ped. 2008; 8(1):1-11.
- 7.-Gaviria G, Uzcátegui L, Gómez R. Frecuencia de hígado graso no alcohólico en pacientes con síndrome metabólico: estudio poblacional en el municipio Libertador del estado de Mérida. MédULA 2012; 21 (1): 18- 25.
- 8.-Consenso mexicano de la enfermedad por hígado graso no alcohólico. Revista de gastroenterología de México. 2019; 84(1):66-69. Disponible desde: <https://doi.org/10.1016/j.rgm.2018.11.007>
- 9.-Bojórquez-Ramos. Enfermedad por hígado graso no alcohólico en pediatría. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2014;52(Supl 1): S110-S114.
- 10.-Saadettin H, Giray S, Gülten M, et al col. Non-alcoholic steatohepatitis with normal aminotransferase values. World J Gastroenterol.2009 April 21; 15(15): 1863-1868.
- 11.-Kelishadi R, Cook S, Adibi A, et al. Association of the components of the metabolic syndrome with non-alcoholic fatty liver disease among normal-weight, overweight and obese children and adolescents. Diabetology & Metabolic syndrome. 2009; 1:29-39.
- 12.-Rafeey M, Mortazavi F, Mogaddasi M, et al. Fatty liver in children. Ther clin risk management 2009; 5: 371-374.

- 13.-González-Pérez B, Salas-Flores R. Esteatosis hepática en niños obesos. Revista de Endocrinología y Nutrición 2008;16(2):74-82.
- 14.-De Campos Moreira L, Teixeira de Oliveira J, Tochetto S, et al. Análise da elastografia por ultrassonografia em pacientes com esteatose hepática. Radiol Bras. 2020;53(1):47-55.
- 15.-Vaquero-Sosa E, Aranda-Cazón C, Bodas-Pinedo A, et al. Hígado graso no alcohólico: prevalencia y factores de riesgo en niños obesos. Acta Pediatr Esp. 2017; 75(7-8): e113-6.
- 16.-Franzese A, Vajro P, Argenziano A, et al. Liver Involvement in Obese Children Ultrasonography and Liver Enzyme Levels at Diagnosis and During Follow-up in an Italian Population. Digestive Diseases and Sciences 1997; 42(7): 1428 – 32.
- 17.-Tominaga K, Kurata J, Yang K, et al. Prevalence of Fatty Liver in Japanese Children and Relationship to Obesity An Epidemiological Ultrasonographic Survey. Digestive Diseases and Sciences.1995;40 (9): 2002-9.

INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

La Revista de la Escuela de Medicina "Dr. José Sierra Flores" de la Universidad del Noreste, es una publicación oficial de la Escuela de Medicina y tiene una periodicidad semestral. Esta indexada en LATINDEX, PERIÓDICA e IMBIOMED.

La Revista de la Escuela de Medicina "Dr. José Sierra Flores" tiene como propósito difundir información de investigaciones clínico epidemiológicas y de tipo educativa de su personal docente y de otras instituciones públicas y privadas. Publica artículos previamente aprobados por expertos y su Cuerpo Editorial, los cuales se distribuyen en las secciones: Editoriales, Artículos originales, Artículos de revisión, Casos clínicos e información general. Además, cuando se justifique, existe una sección de Cartas al Editor para responder a las inquietudes de los lectores.

Los artículos originales deben tener el siguiente orden:

- Título, autores, descripción de los autores y dirección electrónica del autor responsable de la correspondencia.
- Resumen en español con un máximo de cinco palabras claves al final del mismo.
- Resumen en inglés
- Introducción
- Material y métodos
- Resultados
- Discusión
- Agradecimientos
- Referencias
- Tablas

La Revista de la Escuela de Medicina "Dr. José Sierra Flores" acepta en términos generales las indicaciones establecidas en *Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journal del International Committee of Medical Journal Editors* publicadas el 1 de enero de 1997 en *Annals of Internal Medicine* [Ann Intern Med 1997; 126 (1): 36-47].

Los manuscritos enviados a la Revista deberán acompañarse de una carta firmada por todos los autores del trabajo en el que se haga constar que éste es un trabajo aún no publicado, excepto en forma de resumen, y que no será enviado simultáneamente a ninguna otra revista. Una vez aceptado para publicación, los derechos serán transferidos a la Revista de la Escuela de Medicina "Dr. José Sierra Flores" de la Universidad del Noreste.

Los autores autorizan, dado el caso a que su documento sea incluido en medios electrónicos y modificado para esos fines. Los manuscritos deberán estar escritos a doble espacio, con letra Arial, tamaño 12 y numerados en la parte inferior de cada hoja, incluyendo la del título.

Los manuscritos aceptados serán propiedad de La Revista de la Escuela de Medicina "Dr. José Sierra Flores" y no podrán ser publicados (no completos, ni parcialmente) en ninguna otra parte sin consentimiento escrito del editor.

Los artículos deberán enviarse vía internet al editor de la revista cuya dirección electrónica es luis.cerda@une.edu.mx

Se enviará por esta misma vía, acuse de recibo al autor y en su momento, informe del dictamen del Consejo Editorial.

3RA. DE FORROS



UNIVERSIDAD DEL NORESTE

AUTORIZACIÓN GOBIERNO DEL ESTADO DECRETO NO. 359 DICIEMBRE 14 DE 1977

Campus: Prolongación Avenida Hidalgo No. 6315
Colonia Nuevo Aeropuerto C.P. 89337, Tampico. Tamps. México
Tel. (833) 230 3830 Ext. 1107 y 1135
Lada sin costo nacional: 800 719 3054
informes@une.edu.mx | www.une.edu.mx

Dirección Postal en EE.UU.
P.O. Box 130 Mc Allen Tx 78505-0130