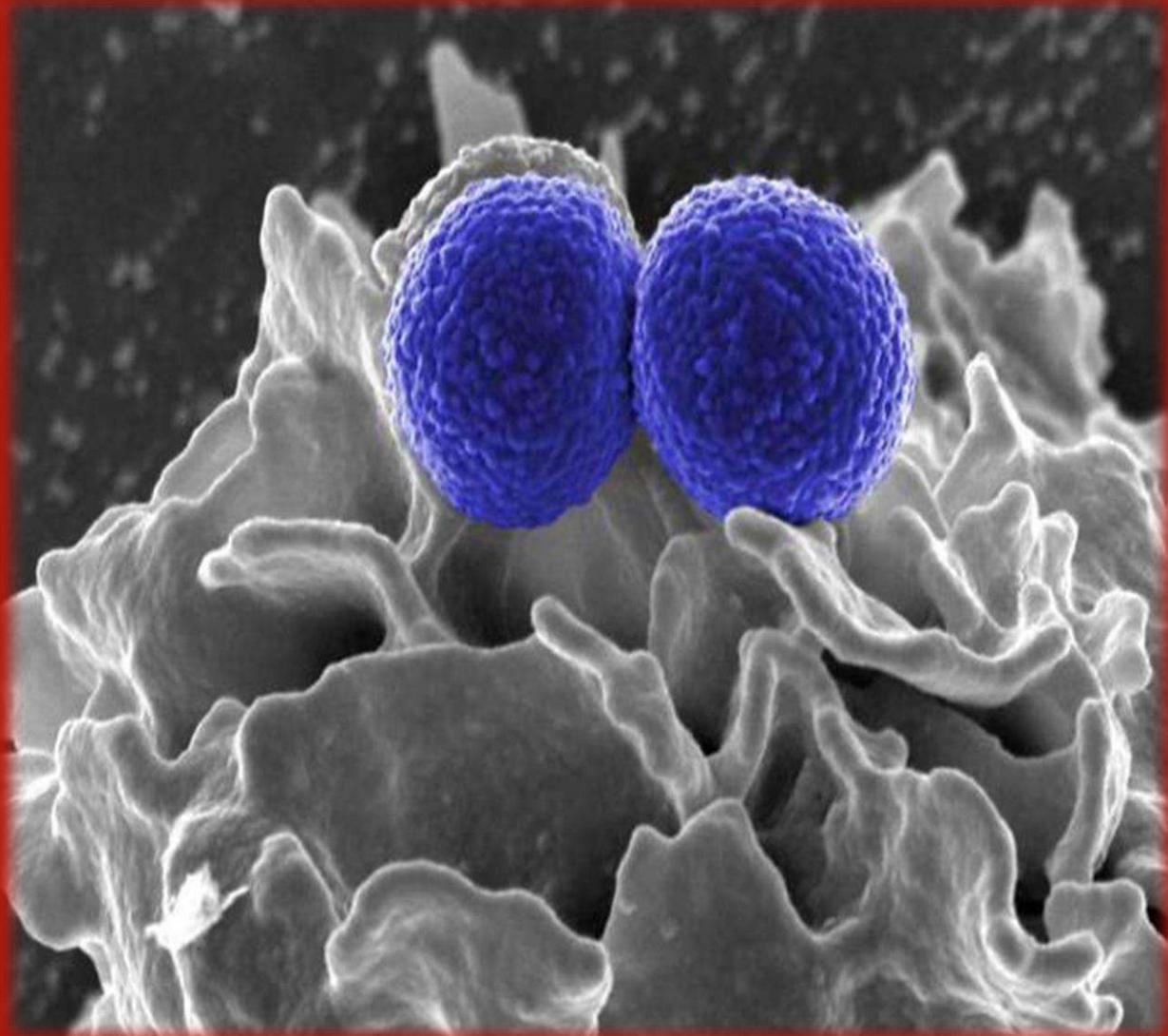


Anales de Medicina

PUCMM



Órgano oficial de expresión de la
Escuela de Medicina

Volumen 11, Número 1, Año 2021

epub ISSN 2074-7039

Anales de Medicina

PUCMM

Órgano oficial de expresión de la Escuela de Medicina

Director General

Nelson Martínez, Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra

Comité Editorial

Isi Ortiz, Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra

José Javier Sánchez, Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra

Descargo de responsabilidad sobre los fármacos: La mención de las marcas, productos u organizaciones comerciales en la revista no implica aprobación por Anales de Medicina PUCMM, sus editores, la junta de editores, la Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra o la organización a la que los autores se encuentren afiliados. Los editores han tomado todas las precauciones razonables para verificar los nombres de los fármacos y sus dosis, los resultados de trabajo experimental y hallazgos clínicos publicados en la revista. La última responsabilidad por el uso y las dosis de las drogas mencionadas en la revista, en base a la interpretación de la literatura actual, recae en el médico practicante y los editores no pueden aceptar responsabilidad por daños producidos por errores u omisiones en la revista. Por favor, informe a los editores cualquier error que encuentre.

Descargo de responsabilidad sobre contenido: Las opiniones expresadas en Anales de Medicina PUCMM son las de los autores y contribuyentes, no reflejan, por necesidad, la de los editores, la Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra o la organización a la que los autores se encuentren afiliados.

Imagen de portada: Imagen de libre acceso de Public Health Image Library (PHIL).

Anales de Medicina PUCMM es el medio oficial de difusión que utiliza la Escuela de Medicina de la Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra, para dar a conocer los trabajos de investigación realizados por sus estudiantes y/o personal docente, así como también las investigaciones llevadas a cabo en otras universidades o instituciones nacionales e internacionales. Esta revista es electrónica, publicada de forma bianual y se encuentra indexada en Latindex. Además, es arbitrada por el sistema de revisión por pares.

Escuela de Medicina
Facultad de Ciencias de la Salud
Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra
Autopista Duarte Km. 1 ½, Santiago, República Dominicana.
Tel: 809-580-1962. Ext. 4231

Los conceptos expresados en esta revista son de la exclusiva responsabilidad de los autores.

Para información de contacto con fines de preguntas, publicaciones o publicidad, favor escribir a: analesdemedicina@pucmm.edu.do

Índice

Reportes de Casos

- 1. Adjunctive and alternative therapies for Disseminated Cryptococcosis infection in an immunocompetent host**
Esmailyn Castillo Santana, Claudio Bautista Branagan, Marcelo Carvalho Gonçalves, Andréa D'Avila Freitas, Fabio Brito, Marcela Ferreira.....4
- 2. Germinoma talámico con invasión al tegmento mesencefálico: a propósito de un caso clínico**
M. Venegas Cruz, S. Díaz Cruz.....13
- 3. Teratoma inmaduro retroperitoneal grado 3 en una lactante menor**
López Bencosme Y, Jiménez Escalante AA.....24

Artículos Originales

- 4. Patrones de susceptibilidad de las MRSA aisladas en hemocultivos en el laboratorio de microbiología del Hospital Metropolitano de Santiago**
Taveras Rodríguez S, Jiménez Castro F, Estrella Morán J, De Luna Paula D.....32
- 5. Prevalencia de síntomas de trastorno de ansiedad en adolescentes que asisten a centros educativos**
Dauris de Jesús Rosario Lora, Priscila Magdalena Fiallo Souffront, Abraham Miguel Tamares Báez, José Joaquín Zouain Cruz, Nelson Leonel Martínez Rodríguez.....46

Artículos de Revisión

- 6. Enfoque renal de las acciones del NHERF2**
Rosario F, Hernández M, Peralta A, Fernández O.....66
- 7. Uso de los KIM-1 en la prevención de la insuficiencia renal aguda**
Freire L, Pérez A, Rodríguez P, Grullón H.....75

Guía para Autores

Case Report

Adjunctive and alternative therapies for Disseminated Cryptococcosis infection in an immunocompetent host

Esmailyn Castillo Santana¹, Claudio Bautista Branagan¹, Marcelo Carvalho Gonçalves¹,

Andréa D'Avila Freitas¹, Fabio Brito¹, Marcela Ferreira¹

¹*Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fiocruz, Río de Janeiro, Brazil.*

Contacto: esmailyncastillo@gmail.com

RESUMEN

Antecedentes: Las infecciones graves por el hongo ambiental *Cryptococcus gattii* usualmente se caracterizan por criptococomas, que a menudo ocurren en pacientes inmunocompetentes.

Caso clínico: Presentamos el caso de una mujer inmunocompetente de 53 años con infección criptocócica diseminada, caracterizada por masas subcutáneas y lesiones pseudotumorales cerebrales por *C. gattii*. La paciente tuvo mejoría clínica con intervención neuroquirúrgica combinada con tratamiento antimicótico alternativo a largo plazo.

Conclusión: El diagnóstico de una infección fúngica atípica en pacientes sanos con afectación subcutánea y cerebral es un desafío, y su manejo debe considerar sugerencias y posibles beneficios de terapias complementarias o alternativas, especialmente para la persistencia de criptococomas cerebrales.

Palabras claves: Infección diseminada, criptococomas, huésped inmunocompetente.

ABSTRACT

Background: Severe infections from the environmental yeast fungus *Cryptococcus gattii* usually are notable for cryptococcomas which often occur in immunocompetent patients.

Case report: We present the case of a 53-year-old immunocompetent woman with a disseminated cryptococcal infection, characterized by subcutaneous masses and pseudotumoral brain lesions due to *C. gattii*. The patient experienced clinical improvement with neurosurgical intervention combined with alternative long-term antifungal treatment.

Conclusion: This case emphasizes the high degree of suspicion for disseminated cryptococcosis as an, in with no apparent predisposing factors, and should be aware of the existence of this clinical scenario and include it as a differential diagnosis for immunocompetent patients with tumors. The diagnosis of an atypical fungal infection in healthy patients with subcutaneous and brain involvement is challenging, and his management has to consider suggestions and possible benefit adjunctive or alternatives therapies especially font persistence of brain cryptococcomas.

Keywords: Disseminated infection, cryptococcomas, immunocompetent host.

INTRODUCTION

Cryptococcosis is an invasive infectious disease, worldwide distributed and caused by an invasive encapsulated yeast fungus, including *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii* (1).

The pathogens mainly in tropical and subtropical regions, the Brazilian data suggest that seems more frequent in northeastern and northern regions associated to different species trees and other environmental sources (2,3).

The infection occurs when the desiccated yeasts and spores are inhaled, frequently present as localized respiratory infection or spreads coursing a systemic chronic inflammation. In the Central Nervous System (CNS) usually cause meningoencephalitis and accumulations of yeast known as cryptococcomas (4,5). Although the reasons remain poorly understood, the CNS *C. gattii* infection is more common in immunocompetent hosts, compared with *C. neoformans* that predominates in immunocompromised hosts (6).

We report an exceptional case of disseminated *C. gattii* infection, mainly subcutaneous and brain involvement in an immunocompetent patient with no apparent risk factors, which required neurosurgical intervention and long-term antifungal therapy.

CASE DESCRIPTION

A 53-year-old woman, housemaid, previously healthy, in July 2019 was admitted to a municipal hospital in a rural area in Rio de Janeiro State, where she was treated empirically for disseminated tuberculosis within two months, due to severe headache, decreased left eye visual acuity, dysarthria, weight loss, cough, and paresis of the left upper limb and lower limbs. She was referred two months later to our institution, a specialist infectious disease center. On admission, she was hemodynamically stable, oriented, bradypsychic, slight facial and left upper limb paresis, asymmetric reflexes greater on the left, preserved sensitivity, left ataxia, and cutaneous-plantar reflex in bilateral flexion, horizontal nystagmus, and an

oval subcutaneous mass (9 x 6 cm) on the right back and other (3 x 5 cm) on the left thigh. Admission laboratory tests no abnormalities, except for a positive serum cryptococcal antigen (CrAg). Serology for HIV 1/2 non-reactive and CD4⁺ T lymphocyte count 776 cells/mm³ (41%). Chest radiography revealed diffuse bilateral interstitial infiltrates and no evidence of tuberculosis diagnosis on sputum microbiological analysis. A cranial computed tomography (CT) scan showed two hypodense lesions: one in the right internal capsule (2.8 x 2.2 cm) with peripheral edema and midline deviation, and another in the posterior fossa (4.8 x 3.5 cm) (Figure-1; A1, A2).

The subcutaneous lesions were addressed, which drained an abundant gelatinous tissue. Histopathological and mycological studies revealed encapsulated fungal forms, yeast cells were evidenced in microscopic examination using 10% KOH test (potassium hydroxide). *Cryptococcus spp.* was isolated in Sabouraud's dextrose agar and Niger seed agar medium, and Vitek2

identification system and *Cryptococcus gattii* was identified by specific Canavanine-Glycine-Bromothymol Blue (CGB) medium.

The treatment was initiated with Amphotericin B lipid complex (ABLC) (5mg/kg/day) and Fluconazole (800mg/day); Dexamethasone IV to reduce cerebral edema for two weeks.

In a neurosurgical intervention, just removed the occipital lesion, which histopathology showed an underlying chronic inflammatory and encapsulated yeast structures by Grocott-Gomori, Periodic Acid-Schiff, and Mucicarmine stains, consistent with *Cryptococcus spp.*

One month after antifungal treatment beginning, the cerebrospinal fluid (CSF) analysis reported 14 cells/mm³ (range <5 cells/mm³) (99% mononuclear), glucose 59 mg/dl (range 10-70 mg/dl), proteins 86 mg/dl (range 15-45mg/dl); VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) non-reactive; Ziehl-Neelsen stain and molecular test (Cepheid GeneXpert

System MTB/RIF) for *Mycobacterium tuberculosis* were negative; CSF-CrAg positive and India ink showed encapsulated yeast, but negative fungal cultures. Two months later, CSF analysis for India ink stain and fungal cultures were negatives.

After 23 weeks of hospitalization, she was discharged due to clinical improvement and to continue the treatment with Fluconazole daily and ABLC 3 times per week at the "Day hospital".

One month after discharge, she was readmitted for recurrence of back subcutaneous lesion that involuted with ABLC (5mg/kg/day) plus 5-FC (100mg/kg/day) for 3 weeks. She was discharged to follow-up with Fluconazole (800 mg/day) and added Sertraline (200mg/day), due to fungicidal activity in vitro against *Cryptococcus spp.* (7).

In the 8th month of treatment, the cranial CT proved that the internal capsule lesion on the right had dimensions (2.8 x 2.2 cm) and mass

effect similar to the first CT, but showed volumetric reduction in the left cerebellar hemisphere because occipital lesion exeresis (Figure-1; B1, B2). However, 10 months later, the cranial CT improved: reduction of the internal capsule lesion (2.3 x 1.8 cm), compression of the right ventricle and without change on posterior cranial fossa (Figure-1; C1, C2). The CSF analysis revealed high levels of protein (62 mg/dl), India ink stain, and fungal cultures were negative.

Her clinical condition remains stable, motor deficit improved with important autonomy to do daily routines. However, the weakness in the left upper limb and lower limbs have not completely resolved, still doing physiotherapies. The evaluation by the neurosurgical team decided to do not new interventions. She hasn't presented recurrences of the subcutaneous lesions, and the drugs therapies with Fluconazole and Sertraline were discontinued after two years of treatment beginning. She continues on clinical and radiographic brain lesion follow-up annually.

DISCUSSION

Cryptococcus gattii infection in immunocompetent patients tends to be severe CNS involvement and causes neurological sequelae, neediness neurosurgical interventions, and a delayed response to therapy. Most cases of cryptococcosis in which there are subcutaneous and skin lesions arise as the result of secondary spread from systemic infection (8).

C. gattii is an emerging pathogen, affecting patients living in tropical and subtropical zones. The Brazilian epidemiological data suggest that seems more frequent in northeastern and northern Brazilian regions (10/11 *C. gattii* vs. 9/10 *C. neoformans* in the southern region), but in the southeast region, predominates cryptococcosis by *C. neoformans* in immunocompromised hosts (4).

The 2010 Infectious Diseases Society of America guideline describes the management for cerebral cyptococomas: antifungal induction therapy with ABLC plus 5-FC for at

least 6 weeks, consolidation and maintenance therapy with Fluconazole for 6–18 months (9). In our case, Fluconazole was an alternative adjunct to ABLC for induction therapy (10). As well we have been using Sertraline with Fluconazole for 20 months, which had shown to improve cryptococcal clearance from the CSF when used as adjunct treatment for the maintenance phase. (11,12).

Adjunctive therapies include surgical resection for multiples and large cryptococcomas, the persistent of brain lesions is attributed to delayed response to treatment, and prolonged courses of antifungal are recommended (9,13).

In a series case, described 3 patients followed at least 10 years, each had cryptococcomas, the duration of maintenance therapy with fluconazole was within 8 to 43 months, and follow-up MIR and CFS analysis, the activity disease diminished slowly or remained unchanged over this period (14).

This case emphasizes the high index of suspicion for disseminated cryptococcosis in immunocompetent hosts with no apparent predisposing factors. Clinicians should be aware of this scenario and include it as a differential diagnosis for subcutaneous lesions or CNS tumor-like.

Consequently, we highlight the importance of the microbiological analysis and the dilemma challenging with different alternative long-term antifungals for the presence cyptococcomas therapy that had a beneficial influence on the actual status recovery. Betweenwhiles, our focus on follow-up clinical findings and neuroimaging control.

Acknowledgments

The authors thank to Anderson Suarez Rodríguez for his collaboration in the language revision of this text.

REFERENCES

- 1) Damasceno-Escoura AH, Souza ML, Oliveira Nunes F, Pardi TC, Castro Gazotto F, Florentino DH, Mora DJ, Silva-Vergara ML. Epidemiological, Clinical and Outcome Aspects of Patients with Cryptococcosis Caused by *Cryptococcus gattii* from a Non-endemic Area of Brazil. *Mycopathologia*. 2019; 184: 65-71. doi: 10.1007/s11046-018-0304-3.
- 2) Trilles L, Lazéra Mdos S, Wanke B, Oliveira RV, Barbosa GG, Nishikawa MM, Morales BP, Meyer W. Regional pattern of the molecular types of *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii* in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2008; 103: 455-462. doi: 10.1590/s0074-02762008000500008. PMID: 18797758.
- 3) Ellis DH, Pfeiffer TJ. Natural habitat of *Cryptococcus neoformans* var. *gattii*. *J Clin Microbiol*. 1990; 28:1642-1644. doi: 10.1128/jcm.28.7.1642-1644.1990.
- 4) Moreira TA, Ferreira MS, Ribas RM, Borges AS. Criptococose: estudo clínicoepidemiológico, laboratorial e das variedades do fungo em 96 pacientes. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2006; 39: 255–258.
- 5) Amburgy JW, Miller JH, Ditty BJ, Vande Lune P, Muhammad S, Fisher WS 3rd. *Cryptococcus gattii* in an Immunocompetent Patient in the Southeastern United States. *Case Rep Infect Dis*. 2016;2016:8280915. doi: 10.1155/2016/8280915.
- 6) Schoffelen T, Illnait-Zaragozi MT, Joosten LA, Netea MG, Boekhou T, Meis JF, Sprong T. *Cryptococcus gattii* induces a cytokine pattern that is distinct from other cryptococcal species. *PLoS One*. 2013; 8: e55579.
- 7) Treviño-Rangel Rde J, Villanueva-Lozano H, Hernández-Rodríguez P, Martínez-Reséndez MF, García-Juárez J, Rodríguez-Rocha H, González GM. Activity of sertraline against *Cryptococcus neoformans*: in vitro and in vivo assays. *Med Mycol*. 2016; 54:280-286. doi: 10.1093/mmy/myv109.
- 8) McMullan BJ, Sorrell TC, Chen SC. *Cryptococcus gattii* infections: contemporary aspects of epidemiology, clinical manifestations and management of infection. *Future Microbiol*. 2013; 8: 1613-1631. doi: 10.2217/fmb.13.123. PMID: 24266360.
- 9) John R. Perfect, William E. Dismukes, Françoise Dromer, David L. Goldman, John R. Graybill, Richard J. Hamill, Thomas S. Harrison, Robert A. Larsen, Olivier Lortholary, Minh-Hong Nguyen, Peter G. Pappas, William G. Powderly, Nina Singh, Jack D. Sobel, Tania C. Sorrell, Clinical Practice Guidelines for the Management of Cryptococcal Disease: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2010; 50: 291-322. doi: 10.1086/649858.
- 10) Pappas PG, Chetchotisakd P, Larsen RA, Manosuthi W, Morris MI, Anekthananon T, Sungkanuparph S, Supparatpinoy K, Nolen TL, Zimmer LO, Kendrick AS, Johnson P, Sobel JD, Filler SG. A

- phase II randomized trial of amphotericin B alone or combined with fluconazole in the treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis.* 2009; 48: 1775-1783. doi: 10.1086/599112.
- 11) Rhein J, Morawski BM, Hullsiek KH, Nabeta HW, Kiggundu R, Tugume L, et al. Efficacy of adjunctive sertraline for the treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis: an open-label dose-ranging study. *Lancet Infect Dis.* 2016 Jul; 16(7):809-818.
- 12) Rhein J, Morawski BM, Hullsiek KH, Nabeta HW, Kiggundu R, Tugume L, Musubire A, Akampurira A, Smith KD, Alhadab A, Williams DA, Abassi M, Bahr NC, Velamakanni SS, Fisher J, Nielsen K, Meya DB, Boulware DR; ASTRO-CM Study Team. Efficacy of adjunctive sertraline for the treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis: an open-label dose-ranging study. *Lancet Infect Dis.* 2016; 16:809-818. doi: 10.1016/S1473-3099(16)00074-8
- 13) Mitchell DH, Sorrell TC, Allworth AM, Heath CH, McGregor AR, Papanoum K, Richards MJ, Gottlieb T. Cryptococcal disease of the CNS in immunocompetent hosts: influence of cryptococcal variety on clinical manifestations and outcome. *Clin Infect Dis.* 1995 Mar; 20(3):611-6. doi: 10.1093/clinids/20.3.611. PMID: 7756484.
- 14) Hospenthal DR, Bennett JE. Persistence of cryptococcomas on neuroimaging. *Clin Infect Dis.* 2000; 31: 1303-1306. doi: 10.1086/317434.

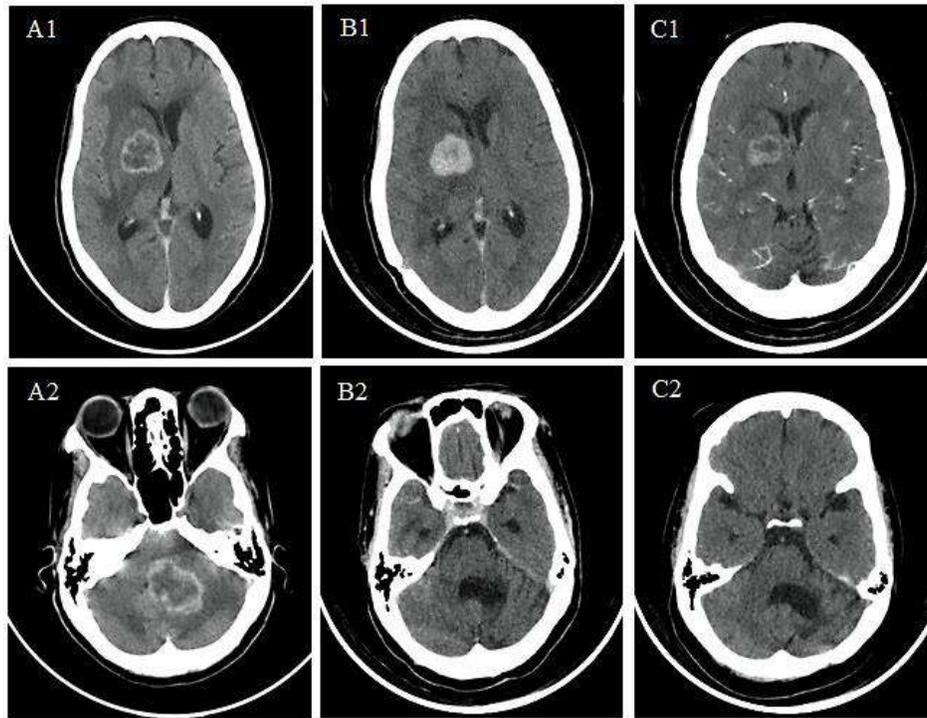


Figure 1 - Cranial CT without contrast, revealing a cryptococcoma in the anterior limb of (A1) and in the posterior cranial fossa (A2). Follow-up CT scan, 8 (B1, B2) and 18 (C1, C2) months of treatment with improving progressive changes on the right internal capsule lesion density and dimension, and volumetric reduction in the right cerebellar hemisphere due to occipital lesion removed.

Reporte de Caso

Germinoma talámico con invasión al tegmento mesencefálico: a propósito de un caso clínico

M. Venegas Cruz¹, S. Díaz Cruz²

¹*Departamento de Neurocirugía, Clínica Corominas, Santiago de los Caballeros, República Dominicana. Contacto: dr.miguelvenegas@gmail.com*

²*Egresada, Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra.*

RESUMEN

La literatura científica actual evidencia el hecho de que la localización talámica y a nivel de núcleos basales en el sistema nervioso central, es poco común en el caso de los tumores de origen germinal, traduciéndose a una tasa de incidencia aproximada del 0.5-2% del total de tumores primarios. A continuación, se presenta el caso clínico de un paciente masculino de 14 años con diagnóstico de germinoma talámico con invasión mesencefálica, incluyendo su historia clínica, manejo médico quirúrgico, retos presentados durante el tratamiento y evolución postquirúrgica, además de una revisión extensa de la información científica en torno a la patología disponible en la actualidad.

Palabras claves: Germinoma, tálamo, núcleos basales, Alfa-fetoproteína, Beta Gonadotropina Coriónica Humana, mesencéfalo.

ABSTRACT

The current scientific literature evidences the fact that the thalamic location and at the level of the basal ganglia in the central nervous system is uncommon in the case of tumors of germinal origin, translating to an approximate incidence rate of 0.5-2% of the total of primary tumors. In the present investigative job, we expand the clinical case of a 14-year-old male patient with a diagnosis of thalamic germinoma with midbrain invasion, including his clinical history, clinical-surgical management, challenges presented during treatment and postsurgical evolution, in addition to an extensive review of the scientific information around the pathology available nowadays.

Keywords: Germinoma, basal ganglia, Alpha-fetoprotein, Beta Human Chorionic Gonadotropin, midbrain.

INTRODUCCIÓN

Es de conocimiento actual que los tumores provenientes de células germinales son de las lesiones neoplásicas intracraneales menos frecuentes, y dentro de su baja incidencia, en los germinomas las localizaciones más comúnmente vistas oscilan entre la región supraselar y pineal a nivel de línea media en más de un 90% de casos, mientras que a nivel de núcleos de la base y tálamo la incidencia desciende a menos del 10%, con predominancia del sexo masculino en estos últimos, con un grupo etario que oscila entre 12-40 años y una media de 10-19 años (7) (4).

Los germinomas intracraneales propiamente dichos suponen un reto para el personal clínico-quirúrgico, ya que, estos suelen presentarse con negatividad del perfil hormonal tanto en sangre como en líquido cefalorraquídeo, específicamente de la Beta Gonadotropina Coriónica Humana (β-HCG) y la Alfa-fetoproteína (AFP), lo cual puede significar un factor de mal pronóstico en el caso de una lesión con positividad leve para β-HCG en líquido cefalorraquídeo, más no en sangre (4).

La ambigüedad en la presentación clínica de estos tumores supone también un reto para el diagnóstico de germinomas ectópicos (germinomas talámicos y de núcleos de la base), ya

que, su localización atípica, curso clínico de progresión lenta y neuroimágenes poco concluyentes los hace más complejos que los germinomas de línea media (4). Dentro del espectro de síntomas clínicos que pueden presentar los pacientes con este diagnóstico figura comúnmente la alteración neurocognitiva, paresia con progresión a plejía, cefaleas, náuseas y vómitos, además de alteraciones hormonales que pueden ser los primeros hallazgos de la enfermedad, tales como pubertad precoz, diabetes insípida central y retraso en el crecimiento pondoestatural, los cuales serán proporcionales a la localización del tumor (7) (1).

Las distinciones imagenológicas de los germinomas talámicos le describen como un tumor sólido con dimensiones variables en concordancia con su crecimiento, que puede parecer bien circunscrito en el caso de un germinoma típico, o por el contrario puede tener carácter infiltrativo en el contexto de un germinoma ectópico. También presentan captación homogénea del contraste e hiperintensidad moderada en la secuencia ponderada T2, presencia de degeneración quística, zonas hemorrágicas y calcificadas, edema perilesional importante y hemiatrofia característica a nivel de tallo cerebral (4) (5). Sin embargo, en términos prácticos resulta poco común

que estas lesiones presenten la totalidad de características de imagen que se le atribuyen, o incluso pueden no presentar ninguna, constituyendo más aún un reto a la hora del diagnóstico oportuno.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Se trata de un paciente masculino de 14 años, sin antecedentes mórbidos conocidos, que inicia su padecimiento actual hace un año, con cuadro progresivo de déficit cognitivo notado por sus familiares, el cual comenzó por dificultar y luego impedir la realización de sus actividades cotidianas. Aunado a esto, el referido presentaba disimetría de miembro superior derecho, estrabismo convergente con disartria importante, diplopía, disfonía, disfagia para sólidos y líquidos, cefalea holocraneana, incapacitante, con incremento de frecuencia, valorada en 7/10 en la escala visual análoga, que cedía parcialmente a medicación analgésica de venta libre, para luego reaparecer; incontinencia urinaria con ausencia de control de esfínter anal y uretral, además de monoparesia de miembro inferior derecho de dos semanas de aparición al momento del examen. El paciente en cuestión había sido previamente evaluado y tratado con terapia antihelmíntica al inicio de la sintomatología por sospecha de neurocisticercosis no confirmada por imagenología ni estudios de extensión.

Al examen físico se evalúa paciente consciente, orientado en las tres esferas del sensorio, pupilas isocóricas, fotorreactivas, con presencia de estrabismo convergente de ojo derecho, asociado a diplopía, así como nistagmo horizontal y rotacional, además de alteración del sexto par craneal y borramiento leve del disco óptico bilateral en la fundoscopia. Fuerza muscular conservada en miembros superiores, valorada en 5/5 bilateral en la escala de Daniels, 4/5 en miembro inferior izquierdo y 2/5 en miembro inferior derecho, reflejos osteotendinosos aumentados proporcionalmente en miembros superiores e inferiores, para un valor de 3/4.

Los estudios de resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral sin contraste disponibles al momento de la evaluación evidencian presencia de una lesión sólida, expansiva e infiltrante, de carácter heterogéneo, de bordes irregulares, con dimensiones aproximadas de 5x4 cm de longitud y anchura, respectivamente. La misma presentaba involucramiento de región talámica izquierda y compresión del tercer ventrículo, con extensión hacia el mesencéfalo, específicamente con alcance a la región tegmentaria y con importante desplazamiento del tallo cerebral e hidrocefalia secundaria con datos clínicos e imagenológicos de hipertensión endocraneana.

Con los hallazgos rescatados en la resonancia magnética sin contraste, se decide indicar resonancia magnética nuclear de cráneo contrastada con protocolo para toma de biopsia, y a su vez se ofrece la opción de colocar una válvula de derivación ventriculoperitoneal derecha, a fin de aliviar la sintomatología provocada por la hipertensión endocraneana (Fig. 1, 1.1 y 1.2). Previo a esto, se realiza tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo en fase simple, que corrobora los hallazgos antes descritos de lesión hiperdensa a nivel talámico izquierdo, con extensión mesencefálica y con efecto de masa sobre las estructuras adyacentes, además de la presencia de hidrocefalia comunicante (Fig. 2 y 2.1).

Posterior a la colocación de la válvula de derivación ventriculoperitoneal se observa mejoría del cuadro de cefalea y se logra obtener mejoría importante del déficit motor, por lo que se ofrece realizar toma de biopsia por neuronavegación, con la finalidad de disminuir el margen de error dada la localización del tumor (Fig. 2.2). Durante el ingreso se realiza protocolo diagnóstico para tumor de células germinales (©-HCG, fosfatasa alcalina placentaria, lactato deshidrogenasa y AFP) como uno de los diagnósticos diferenciales, sin resultados concluyentes en sangre ni líquido cefalorraquídeo. En el análisis histopatológico obtenido a partir de la

toma de biopsia por neuronavegación se observa, a nivel macroscópico, una muestra de coloración café claro con fragmentos oscuros, con aspecto friable, fibroelástico, de fácil aspiración. A nivel microscópico se analiza muestra formada por neoplasia que contenía células de citoplasma amplio y eosinófilo, con núcleo de membrana irregular, cromatina granular y nucleolo prominente. Del mismo modo se destaca infiltrado inflamatorio abundante compuesto por linfocitos maduros contenidos en septos fibrosos, sin tejido glial asociado, con diagnóstico definitivo de germinoma del sistema nervioso central (Fig. 3 y 3.1)

Una vez establecido el diagnóstico el paciente es derivado al departamento de Oncología Pediátrica y Radioterapia, con la finalidad de dar continuidad al tratamiento y conseguir la remisión de la enfermedad. Para estos fines se opta por realizar inmunohistoquímica previa al inicio del esquema de radioterapia y quimioterapia, la cual revela la presencia de una neoformación atípica de aspecto germinal, con crecimiento sólido. Las células tienen aspecto poligonal, grandes y ocasionalmente claras, con núcleos ovoides, con presencia de pleomorfismo leve y atipia celular y mitosis. El estroma se describe como laxo y edematoso, con áreas de

necrosis. Se observa presencia de abundante infiltrado inflamatorio con predominancia linfoide, y finalmente se confirma positividad para los marcadores tumorales CD117, PLAP y Ki67 en la totalidad de las células estudiadas. Se realiza punción lumbar ulterior con medición de presión de apertura, así como citología del líquido cefalorraquídeo la cual arrojó un valor de 16 mmHg y presencia de un fondo seroso y limpio, con salpicado linfoide discreto. Estos últimos con aspecto maduro, pequeños y dispersos.

Actualmente el paciente se encuentra en protocolo de radioterapia con radiación craneoespinal bajo la dosis de 40 Gy (2). El protocolo de quimioterapia ha debido ser diferido porque el paciente presenta datos de edema de zonas declives y plétora facial, así como aparición de movimientos anormales distónicos a nivel de miembro superior derecho en tratamiento actual con medidas antiedema y risperidona 3 mg, respectivamente, refiriendo mejoría de la sintomatología y disminución subjetiva de los movimientos.

DISCUSIÓN

Como se describe en el trabajo de investigación propuesto por Yeo et al, los germinomas hacen referencia a lesiones que traducen alteraciones de la migración celular durante la organogénesis, específicamente en la

formación del tubo neural, y actualmente suponen tumores de rara aparición en el sistema nervioso central. La baja incidencia antes mencionada se reduce a menos del 20% cuando se trata de germinomas a nivel de núcleos de la base y tálamo, haciéndolos aún más excepcionales (9).

El espectro de presentación clínica puede ser variable y proporcional a la localización de la lesión (8), lo cual fue confirmado en el caso anteriormente descrito, donde se evidenciaba alteración motora y neurocognitiva. Del mismo modo, en concordancia con la literatura se observa que los germinomas talámicos no se encuentran comúnmente vinculados a alteraciones hormonales, como es el caso del paciente, quien no presentó desequilibrios hormonales, salvo ginecomastia no asociada a galactorrea al momento de la evaluación clínica, así como valores normales de alfa-fetoproteína y beta gonadotropina coriónica humana.

Las dianas terapéuticas actuales para este tipo de lesiones tumorales componen radioterapia y quimioterapia, cuya modalidad dependerá de la localización del tumor. Los germinomas típicos han sido tratados con terapia farmacológica en conjunción con radiación al sistema ventricular o por campo envuelto, logrando así una tasa

de sobrevida que rebasa el 95% (3). En el contexto de los germinomas atípicos, como es el caso actual, se opta por radiación cerebral global o radiación craneoespinal, siendo esta última la opción aplicada en el paciente descrito anteriormente. En este tenor es de importancia destacar que las investigaciones actuales han vinculado el uso de radioterapia craneoespinal o cerebral global con una mayor incidencia en los desequilibrios hormonales y secuelas neuropsicológicas a largo plazo, respecto a la radioterapia de dosis fraccionada (9).

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Ann Child Neurol 2021;29(1):40-42
<https://doi.org/10.26815/acn.2020.00269>
2. Byun, Hwa Kyung; Yoon, Hong In; Cho, Jaeho; Shim, Kyu-Won; Han, Jung Woo; Lyu, Chuhl Joo; Kim, Dong-Seok; Suh, Chang-Ok (2020). Optimization of intracranial germinoma treatment: A single-institution experience with 213 patients supports the use of radiotherapy alone with reduced volume and dose. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, (), S0360301620311433-.
[doi:10.1016/j.ijrobp.2020.05.019](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.05.019)
3. Chung SY, Han JW, Kim D-S, Yoon HI, Suh C-O (2019) Treatment outcomes based on radiation therapy fields for bifocal germinoma: Synchronous or disseminated disease? *PLoS ONE* 14(10): e0223481.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223481>
4. Huang ZC, Dong Q, Song EP, Chen ZJ, Zhang JH, Hou B, Lu ZQ, Qin F. Germinomas of the basal ganglia and thalamus: Four case reports. *World J Clin Cases* 2020; 8(19): 4558-4564 [PMID: 33083418 DOI: 10.12998/wjcc.v8.i19.4558]
5. Khairy, S., Khubrani, R., Al-Dandan, S., & Alobaid, A. (2018). Thalamic germinoma: a challenging diagnosis, case report and literature review. *Journal of Surgical Case Reports*, 2018(7).
[doi:10.1093/jscr/rjy154](https://doi.org/10.1093/jscr/rjy154)
6. Sami Khairy, Reham Khubrani, Sadeq Al-Dandan, Abdullah Alobaid, Thalamic germinoma: a challenging diagnosis, case report and literature review, *Journal of Surgical Case Reports*, Volume 2018, Issue 7, July 2018, rjy154,
<https://doi.org/10.1093/jscr/rjy154>
7. Seifert, Kimberly; Huttner, Anita; Malhotra, Ajay (2020). A Rare Case of a Pediatric Medullary Intracranial Germinoma. *World Neurosurgery*, 138(), 137-140.
[doi:10.1016/j.wneu.2020.02.147](https://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.02.147)
8. Tso WWY, Hui ESK, Lee TMC, Liu APY, Ip P, Vardhanabhuti V, Cheng KKF, Fong DYT, Chang DHF, Ho FKW, Yip KM, Ku DTL, Cheuk DKL, Luk CW, Shing MK, Leung LK, Khong PL and Chan GC-F (2021) Brain Microstructural Changes Associated

With Neurocognitive Outcome in Intracranial Germ Cell Tumor Survivors. *Front. Oncol.* 11:573798. doi: 10.3389/fonc.2021.573798

9. Wang, M., Zhou, P., Zhang, S., Liu, X., Lv, L., Wang, Z., ... Jiang, S. (2017). Clinical features, radiologic findings, and treatment of pediatric germ cell tumors involving the basal ganglia and thalamus: a retrospective series of 15 cases at a single center. *Child's Nervous System*, 34(3), 423–430. doi:10.1007/s00381-017-3632-6

10. Yeo, K. K., Kayser, K., Margol, A. S., Wong, K. K., Robison, N., Finlay, J., & Dhall, G. (2019). Clinical and neuropsychological outcome of pediatric non - midline central nervous system germinoma treated with chemotherapy and reduced dose/volume irradiation: The Children's Hospital Los Angeles experience. *Pediatric Blood & Cancer*. doi:10.1002/pbc.27983



Figura 1: Imagen por Resonancia Magnética Nuclear (RMN) contrastada con gadolinio, en corte sagital, con secuencia ponderada T1 a nivel de tálamo, donde se muestra lesión tumoral hiperintensa respecto al parénquima cerebral, de bordes irregulares y con medidas aproximadas de 5x4 cm. Imagen disponible en programa de visualización de imágenes de Clínica Corominas, His Web.

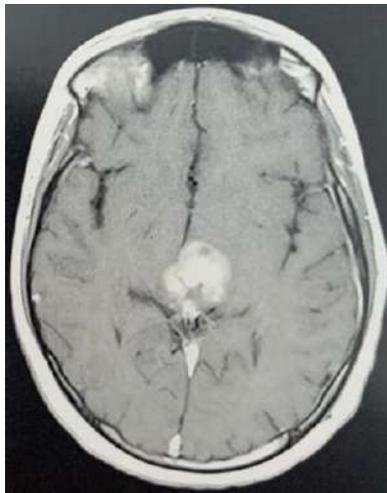


Figura 1.1: Imagen por Resonancia Magnética Nuclear (RMN) contrastada con gadolinio, en corte axial a nivel mesencefálico, con secuencia ponderada T1. Imagen disponible en programa de visualización de imágenes de Clínica Corominas, His Web.



Figura 1.2: Imagen por Resonancia Magnética Nuclear (RMN) contrastada en corte axial a nivel talámico, con secuencia ponderada T1. Imagen disponible en programa de visualización de imágenes de Clínica Corominas, His Web.



Figura 2: Imagen por Tomografía Axial Computarizada (TAC) simple de cráneo con corte a nivel de foramen de Monro, donde se observa lesión talámica iso a hiperdensa respecto al parénquima cerebral, aunado a evidencia de dilatación del sistema ventricular. Imagen disponible en programa de visualización de imágenes de Clínica Corominas, His Web.



Figura 2.1: Imagen por Tomografía Axial Computarizada (TAC) simple de cráneo con corte a nivel de ventrículos laterales. Imagen disponible en programa de visualización de imágenes de Clínica Corominas, His Web.



Figura 2.2: Imagen por Tomografía Axial Computarizada (TAC) simple de cráneo con corte a nivel de foramen de Monro y ventrículos laterales, posterior a la colocación de la válvula de derivación ventriculoperitoneal. Imagen disponible en programa de visualización de imágenes de Clínica Corominas, His Web.

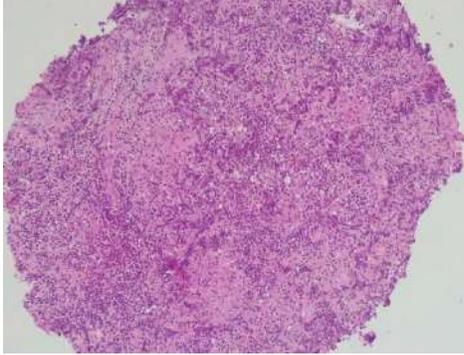


Figura 3: Biopsia excisional obtenida por neuronavegación con muestra proveniente del centro y la periferia de lesión talámica izquierda con aumento de 40x. Imagen reproducida con el permiso de Cases, Laboratorio de Patología, Clínica Corominas.

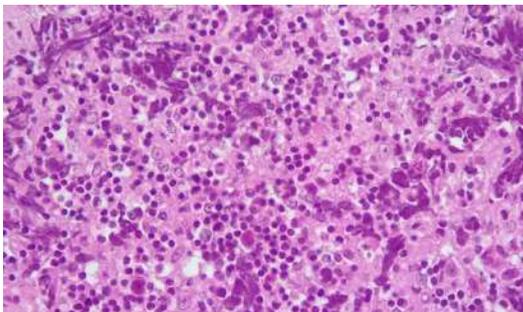


Figura 3.1: Biopsia excisional obtenida por neuronavegación con muestra proveniente del centro y la periferia de lesión talámica izquierda con aumento de 100x. Imagen reproducida con el permiso de Cases, Laboratorio de Patología, Clínica Corominas.

Reporte de Caso

Teratoma inmaduro retroperitoneal grado 3 en una lactante menor

López Bencosme Y¹, Jiménez Escalante AA¹

¹Estudiante de Medicina, Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra (PUCMM), Santiago, República Dominicana.

Contacto: yanelylopezb@gmail.com

RESUMEN

Se trata de un reporte de caso de una paciente femenina de 8 meses de edad que acude al centro referida desde su comunidad, por una masa abdominal de aproximadamente 5 meses de evolución. A la exploración clínica, destaca la presencia de una masa abdominal dura, palpable. La paciente no cuenta con antecedentes personales ni familiares de interés. Se le realiza una radiografía abdominal, seguida de una tomografía abdominal y una biopsia que al examen microscópico reporta: teratoma inmaduro grado 3, según la clasificación de Norris, retroperitoneal mixto. El siguiente caso se presenta debido a que la ubicación retroperitoneal es bastante inusual, representando el 3.5% de los tumores de las células germinales.

Palabras claves: Teratoma inmaduro, retroperitoneal, informe de caso.

ABSTRACT

This is a case report of an 8-month-old female patient who comes to the center referred from her community, due to an abdominal mass of approximately 5 months of evolution. On clinical examination, the presence of a hard, palpable abdominal mass stands out. The patient has no relevant personal or family history. An abdominal X-ray was performed, followed by an abdominal tomography and a biopsy, which on microscopic examination revealed: grade 3 immature teratoma, according to the Norris classification, mixed retroperitoneal. We present the following case because the retroperitoneal location is quite unusual, representing 3.5% of germ cell tumors.

Keywords: Immature teratoma, retroperitoneal, case report.

INTRODUCCIÓN

Los teratomas son un tipo de tumor de células germinativas, estos se componen de elementos procedentes de las 3 capas germinales; ectodermo, mesodermo y endodermo. Su ubicación retroperitoneal es bastante inusual (1,2). Pueden tener distintas localizaciones, generalmente se presentan en los ovarios de la mujer, los testículos del hombre y el hueso coccígeo de los infantes, pero no está limitado a estas áreas. De acuerdo con su examen histológico, los teratomas se subclasifican en maduros, de carácter benigno compuestos por tejidos bien diferenciados similares a los de adultos, e inmaduros, de carácter maligno que contienen tejidos embrionarios (3).

Este caso describe a una femenina lactante menor con una masa abdominal, no depresible, no dolorosa a la palpación, con un perímetro abdominal de 60 cm. Con un diagnóstico de teratoma retroperitoneal inmaduro grado 3 por examen microscópico. Los teratomas constituyen cerca del 3% del total de los tumores en la población pediátrica y son más frecuentes en el sexo femenino (4). Los retroperitoneales son infrecuentes en niños, la mayoría son benignos, pero es necesaria una escisión completa para la curación. Por otro lado, se ha visto que el marcador tumoral más útil en estos casos es la alfafetoproteína en suero, es un

método confiable para detectar la recurrencia (5).

DESCRIPCIÓN DEL CASO

La paciente es la segunda hija de una madre haitiana aparentemente saludable residente de Montecristi, República Dominicana, producto de un embarazo de 38 semanas de gestación, sin antecedentes familiares relevantes, ni información genética conocida por los informantes al momento de la entrevista, con aspecto psicosocial sin datos de interés ni intervenciones previas. Se trata de una lactante menor, de 6 kg con hallazgos al examen físico de murmullo vesicular audible en ambos campos pulmonares, con roncus bilaterales, saturación de oxígeno al 90% a aire ambiente y 99% con oxígeno por cánula al 2%, acompañado de retracción costal, abdomen globoso a expensas de masa abdominal, no depresible (fig. 1), peristalsis presente, no dolorosa a la palpación, con un perímetro abdominal de 60 cms, con lesiones descamativas generalizadas en piel, alerta, activa con escala de Glasgow 15/15.

Ante una masa abdominal de origen a investigar se debe pensar en un neuroblastoma, el nefroma mesoblástico y el tumor de Wilms, ya que son de los tumores retroperitoneales más comunes en la población pediátrica, seguido del teratoma. A la paciente se le realiza

una radiografía de abdomen para investigar masa abdominal, la cual describe una lesión de aspecto quístico que condiciona deformidades de estructuras adyacentes (fig. 2) por lo que se procede a realizar una tomografía abdominal con medio de contraste que reporta: hígado desplazado hacia la izquierda, con masa retroperitoneal de aproximadamente 17.7 x 14 x 12.2 cm, a nivel de flanco derecho se evidencia imagen heterogénea de predominio hipodensa con áreas de mayor densidad, además de calcificaciones en su interior (fig. 3), también cuenta con alfafetoproteína fuera de los valores normales y eritrosedimentación en 30 mm/H, debido a sus resultados de imagen se recomienda toma de biopsia.

Se solicita una evaluación prequirúrgica por el departamento de cardiología, quienes tras su evaluación consideran que posee un corazón estructural y funcionalmente sano, es interconsultada con el departamento de dermatología por lesiones descamativas en cabeza-tronco y extremidades quienes diagnostican escabiosis impetiginizada, observando pápulas, pústulas y lesiones exudativas, la cual es tratada con permetrina en toda la superficie cutánea, desde el cuello hasta las palmas y plantas.

Se le realiza una biopsia que describe un nódulo blando de 3x2.5 cm, la tumoración descrita macroscópicamente corresponde a una proliferación germinal constituida por elementos inmaduros observándose abundante tejido glial hiper celular con aumento del número de mitosis. Además, proliferación vascular en las áreas glial de tipo glomeruloide, cartílago inmaduro y numerosas rosetas neuroepiteliales inmaduras en todos los campos, lo que diagnostica un teratoma inmaduro grado 3 (tabla 1). En el acto quirúrgico se evidencia la imposibilidad de extirpar la masa antes de su reducción con quimioterapia por la localización del tumor y sus relaciones adyacentes. La mayoría de los pacientes diagnosticados con un teratoma inmaduro se curan de su enfermedad, sin embargo, los grados 2 o 3 se asocian con una mayor probabilidad de recurrencia y mayor mortalidad.

Se decide admisión al departamento de oncología como teratoma inmadura grado 3 EC III alto riesgo, y se inicia régimen JEb (carboplatino, etopósido y bleomicina), aunque por esquema le corresponde PEb (cisplatino, etopósido y bleomicina -bleomicina) pero por su condición clínica se inicia JEb, ya que este se relaciona con menos efectos ototóxicos y renales que el uso de cisplatino. Se le administra Carboplatino (20mg/kg) 120 mg en dosis única diluido en D al 5% 100cc a

pasar en 1 hora. Etoposido (4mg/kg) 24 mg cada 24 horas por tres días y Bleomicina (0.5ul/kg) 3 UI en dosis única. Acompañado de Ondansetrón 0.9 mg cada 8 horas, iniciando 30 minutos previos a la quimioterapia.

Al seguimiento en el ingreso la paciente presenta dificultad respiratoria, se presenta quejumbrosa, con roncus bilaterales a la auscultación pulmonar y sibilantes. Se inicia tratamiento con cefepime 100mg cada 8 horas endovenoso, n-acetilcisteína 100mg cada 8 horas endovenoso, hidrocortisona 30 mg cada 6 horas endovenoso y nebulizaciones con salbutamol, bromuro de ipratropio y budesonida. Dos semanas después la paciente se encuentra en condiciones críticas, con vía permeable, oxígeno por punta nasal, con frecuencia cardiaca de 92 lpm, con llenado capilar mayor de 3 segundos, pulsos débiles, piel fría, disminuyendo niveles de saturación de oxígeno a 45% por lo que se acudió a reanimar con presión positiva con bolsa autoinflable pero la paciente continuó disminuyendo signos vitales, se le administró adrenalina a 0.1 mcg/min EV dosis respuesta, por espacio de 45 minutos pero la paciente no responde y fallece con diagnósticos de shock séptico y teratoma inmaduro grado 3.

DISCUSIÓN

Los teratomas en neonatos y lactantes tienen mayor incidencia de

malignidad que en los niños mayores. El modo de presentación generalmente es asintomático o de distensión abdominal y una masa palpable (6). Los teratomas inmaduros tienen células con un aspecto muy diferente al de las células normales, suelen ser malignos y pueden diseminarse con mayor frecuencia. El neuroepitelio inmaduro es el tejido inmaduro predominante que se encuentra y se usa para la clasificación del tumor en los grados de 0 a 3(7). Los teratomas retroperitoneales son lesiones infrecuentes en niños y pueden tener estrecha relación con los riñones y grandes vasos en la cavidad retroperitoneal, lo que dificulta su extirpación e incrementa las complicaciones intraoperatorias.

Dentro del protocolo de rutina, la primera imagen utilizada es una sonografía abdominal seguida de una radiografía abdominal, que suele revelar la presencia de calcificación o tejido óseo. Sin embargo, la sonografía tiene sus propias limitaciones, como lo es ser diagnosticado erróneamente con obstrucción de la unión pieloureteral. Entre el 2010 y 2015, se evaluaron siete casos de teratoma retroperitoneal histopatológicamente diagnosticados en niños para observar los protocolos diagnósticos y tratamientos utilizados determinando que lo ideal es una simple radiografía abdominal y la extirpación del tumor si se demuestra una calcificación característica, así

como también la presencia de huesos o dientes en la radiografía se considera útil para el diagnóstico de teratomas (8).

Los teratomas retroperitoneales benignos se pueden curar mediante escisión quirúrgica completa, la malignidad es poco usual en estos casos, pero cuando se presenta debe optarse por un abordaje similar, intentando la escisión completa incluso en lesiones que afectan a ambos lados del abdomen e incluir quimioterapia postoperatoria. Sin embargo, en este reporte de caso la intervención quirúrgica sólo fue posible para la toma de muestra, debido al tamaño del tumor y sus relaciones adyacentes de alto compromiso. Por lo que se inició régimen JEB, que incluye carboplatino, etopósido y bleomicina, y es el esquema indicado para los tumores malignos extragonadales y extracraneales de células germinativas en niños prepúberes, al igual que PEB que incluye cisplatino (estadios I-IV).

Se ha visto que el régimen JEB tiene una supervivencia sin complicaciones por sitio y estadio similar a la de PEB en niños menores de 16 años. El uso de JEB se ha relacionado con menos efectos ototóxicos y nefrotóxicos, por eso se prefiere su uso en el caso actual, considerando la delicadeza del cuadro clínico (9,10). No se ha observado eficacia de la quimioterapia en niños

con teratomas inmaduros en estadios avanzados (II-IV), sin embargo, la función de la quimioterapia para estos pacientes no se ha estudiado de forma sistemática.

El pronóstico es generalmente bueno y curativo, ya que la mayoría son benignos y completamente extirpables por lo que el factor más importante en el pronóstico es la posibilidad de una extirpación completa. En el caso de teratomas inmaduros, se recomienda escisión más quimioterapia postoperatoria, su pronóstico se rige por el grado y el estadio.

En definitiva, los teratomas retroperitoneales son infrecuentes, pero debe sospecharse su diagnóstico cuando se investiga una masa abdominal de origen desconocido. Su diagnóstico puede realizarse por imágenes y su tratamiento es quirúrgico y, a veces, acompañado de quimioterapia con diferentes regímenes, en base a las condiciones del paciente. El pronóstico es bueno, sobre todo en los estadios más iniciales, por lo que se precisa un diagnóstico a tiempo.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Abad P, Melo M, Obiols P, Aldecoa V, Bou R, Orellana R. Teratoma retroperitoneal toracoabdominal neonatal: Abordaje transdiafragmático. *Pediatr Catalana*. 2008;68:208-11.

2. DiSaia PJ, Creasman WT. Germ cell, stromal and other ovarian tumors. *Clinical Gynecologic Oncology*, 5. St Louis: Mosby Year Book; 1997 p. 351
3. Donadio CA, Motzer JR, Bajorin FD, Kantoff WP, Sheinfeld J, Houldsworth J. Chemotherapy for teratoma with malignant transformation. *J Clin Oncol*. 2003;21:4285
4. Cortes Caballero C, Duarte Vergara LM, Parada Álvarez MF, Vega García JM, Vera Campos JA. Teratoma retroperitoneal en niños: revisión del tema a propósito de un caso. *Iatreia* [Internet]. 27 de marzo de 2014 [citado 29 de septiembre de 2021];27(2):189-97. Disponible en: <https://revistas.udea.edu.co/index.php/iatreia/article/view/14517>
5. Chaudhary A, Misra S, Wakhlu A, Tandon RK, Wakhlu AK. Retroperitoneal teratomas in children. *Indian J Pediatr*. 2006 Mar;73(3):221-3. doi: 10.1007/BF02825485. PMID: 16567916.
6. Nguyen CT, Kratovil T, Edwards MJ. Retroperitoneal teratoma presenting as an abscess in childhood. *J Pediatr Surg* 2007; 42:21–23.
7. Sánchez Andrés, Valdés Diéguez, Marco Macián y Carrasco Moreno. Teratoma inmaduro de ovario y miocardiopatía dilatada *An Pediatr(Barc)*.2010;73(6):347–351.
8. Rattan K, Yadav H, Srivastava D, Rattan A. Childhood retroperitoneal teratomas. *Annals of Pediatric Surgery*. 2016;12(4):158-161.
9. Mann JR, Raafat F, Robinson K, et al.: The United Kingdom Children's Cancer Study Group's second germ cell tumor study: carboplatin, etoposide, and bleomycin are effective treatment for children with malignant extracranial germ cell tumors, with acceptable toxicity. *J Clin Oncol* 18 (22): 3809-18, 2000. [PUBMED Abstract]
10. Stern JW, Bunin N: Prospective study of carboplatin-based chemotherapy for pediatric germ cell tumors. *Med Pediatr Oncol* 39 (3): 163-7, 2002. [PUBMED Abstract]

FIGURA 1. Abdomen y retracción costal



Figura 1. perímetro abdominal de 60 cms y retracción costal.

FIGURA 2. Radiografía de abdomen



Figura 2. Radiografía de abdomen: Lesión de aspecto quístico que desplaza estructuras adyacentes.

FIGURA 3. Tomografía axial computarizada de abdomen

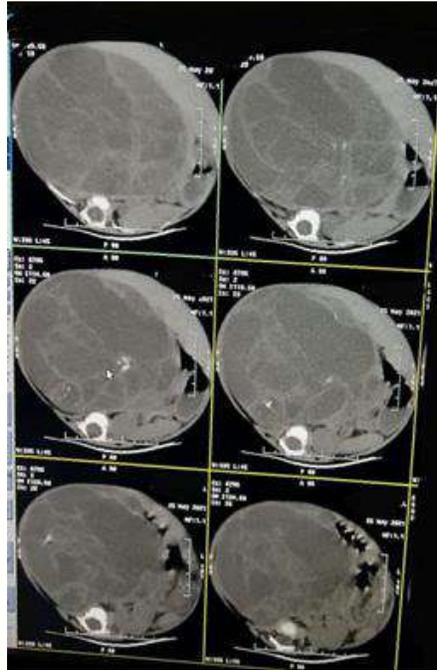


Figura 3. Tomografía de abdomen donde se constata tumoración quística en retroperitoneo que comprime órganos adyacentes.

TABLA 1. Clasificación de los Teratomas Inmaduros

Clasificación de los Teratomas Inmaduros	
Grado 1 (G I)	Cantidad de neuroepitelio inmaduro ocupa \leq de 1 campo de magnificación de baja potencia (4x objetivo).
Grado 2 (G II)	Cantidad de neuroepitelio inmaduro ocupa > 1 pero ≤ 3 campos de magnificación de baja potencia (4x objetivo).
Grado 3 (G III)	Cantidad de neuroepitelio inmaduro ocupa > 3 campos de magnificación de baja potencia (4x objetivo).

Fuente: Kurman R, Hedrick L, Ronnett B. Patología Del Tracto Genital Femenino De Blaustein.

Tumores De Células Germinales De Ovario. 7ma Edición. 2014. 2: 869- 872.

Artículo Original

Patrones de susceptibilidad de las MRSA aisladas en hemocultivos en el laboratorio de microbiología del Hospital Metropolitano de Santiago

Taveras Rodríguez S¹, Jiménez Castro F¹, Estrella Morán J¹, De Luna Paula D²

¹Estudiante, Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad

Católica Madre y Maestra, Santiago, República Dominicana. Contacto:

sharina_taveras22@hotmail.com

²Docente, Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad Católica

Madre y Maestra, Santiago, República Dominicana.

RESUMEN

Objetivos. Valorar los patrones de susceptibilidad de las MRSA identificando el perfil de sensibilidad frente a antibióticos de primera línea y a alternativos contra MRSA valorándose además variables sociodemográficas relacionándolas con el índice de Charlson.

Métodos y técnicas. Se realizó un estudio retrospectivo con una población conformada por un total de 14,002 pacientes con bacteriemia, cuyos hemocultivos reportaran infección por *S. aureus* en el Hospital Metropolitano de Santiago (HOMS). Se obtuvo un tamaño muestral de 119 hemocultivos. Según los criterios de inclusión se acogían todos los hemocultivos donde se aislará MRSA y que provengan del laboratorio de microbiología del HOMS. Los criterios de exclusión fueron: identificar Staph. coagulasa negativos, muestras contaminadas e inóculos provenientes de otros tejidos que no sea sanguíneo. Los métodos utilizados para evaluar los patrones de susceptibilidad de las MRSA consistieron en un cuestionario realizado por los investigadores y completados con los datos pertinentes del hemocultivo para luego cruzarlos con las variables de susceptibilidad, origen, y características sociodemográficas del paciente y relacionada con el índice de Charlson. Se utilizó el paquete estadístico de SPSS.

Resultados. Se observó un perfil de sensibilidad de un 75.6% a la vancomicina, restando un 24.4% resistente. El perfil de susceptibilidad del linezolid es de un 87.4%; un 83.2% a TMP-SMX; 56.3% a Clindamicina, y una resistencia de 12.6%, 16.8%, 43.7%, respectivamente. La relación entre susceptibilidad de antibiótico de primera línea y clindamicina arrojó un resultado de $p=0.006$; linezolid $p=0.000$; y TMP-SMX $p=0.943$. La relación entre el origen de la cepa y el sexo se obtuvo un resultado de $p=0.020$; entre el origen de la cepa e índice de Charlson $p=0.694$; y entre cepa y tipo de paciente $P=0.662$.

Conclusión. Se demuestra que, a pesar de que la resistencia de MRSA frente a vancomicina sigue su curso, es posible aplacar bacteriemias por *S. aureus* resistente a metilina con terapias combinadas de antibióticos de primera y segunda línea expuestos en el estudio considerando la relación de resistencia entre susceptibilidad de antibiótico de primera línea y alternativos. No obstante, las demás variables no tuvieron significancia estadística.

Palabras clave: *Stafilococcus aureus* resistente a metilina, patrones de susceptibilidad, bacteriemia, hemocultivo, vancomicina, terapia alternativa.

ABSTRACT

Objective. Assess the susceptibility patterns of MRSA by identifying the sensitivity profile against first-line antibiotics and alternatives against MRSA, also assessing sociodemographic variables, relating them to the Charlson index.

Methods and techniques. A retrospective study was carried out with a population made up of a total of 14,002 patients with bacteremia, whose blood cultures reported *S. aureus* infection at the Hospital Metropolitano de Santiago (HOMS). A sample size of 119 blood cultures was obtained. According to the inclusion criteria, all blood cultures where MRSA will be isolated and that come from the HOMS microbiology laboratory were accepted. Exclusion criteria were identified *Staph. coagulase negatives*, contaminated samples and inoculate from tissues other than blood. The methods used to evaluate the susceptibility patterns of MRSA consisted of a questionnaire carried out by the researchers and completed with the pertinent blood culture data and then crossed them with the variables of

susceptibility, origin, and sociodemographic characteristics of the patient and related to the index of Charlson. The SPSS statistical package was used.

Results. A sensitivity profile of 75.6% to vancomycin was observed, subtracting 24.4% resistant. The susceptibility profile of linezolid is 87.4%; 83.2% to TMP-SMX; 56.3% to Clindamycin, and a resistance of 12.6%, 16.8%, 43.7%, respectively. The relationship between first-line antibiotic susceptibility and clindamycin yielded a result of $p = 0.006$; linezolid $p = 0.000$; and TMP-SMX $p = 0.943$. The relationship between the origin of the strain and sex was obtained a result of $p = 0.020$; between the origin of the strain and the Charlson index $p = 0.694$; and between strain and type of patient $P = 0.662$.

Conclusion. It is demonstrated that, despite the fact that MRSA resistance against vancomycin continues its course, it is possible to alleviate bacteremia caused by methicillin-resistant *S. aureus* with combined therapies of first and second-line antibiotics exposed in the study, considering the resistance relationship between susceptibility to first-line and alternative antibiotics. However, the other variables were not statistically significant.

Key words. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, susceptibility patterns, bacteremia, blood culture, vancomycin, alternative therapy.

INTRODUCCIÓN

Staphylococcus aureus es un patógeno oportunista capaz de producir enfermedades de alta mortalidad en el huésped inmunosuprimido o con comorbilidades y de desarrollar a su vez resistencia a múltiples fármacos; lo que dificulta el tratamiento y aumenta la prevalencia de infecciones por este microorganismo¹. Por lo que se han

sugerido tratamientos alternativos en los casos resistentes a vancomicina (VRSA)^{2,3}. Las MRSA son la segunda causa más frecuente de bacteriemias en las últimas dos décadas, siendo estos adquiridos en más de un 90% de manera nosocomial, donde los focos principales de infección son los dispositivos intravasculares^{4,5}. La resistencia antimicrobiana varían según la población a estudiar, sin embargo, en

todas las poblaciones estudiadas existe un incremento persistente de estas a vancomicina; cierto autores relatan que la resistencia a vancomicina en las bacteriemias se encuentra entre el 32.7% al 34.4%^{6,7}, sin embargo, este es una variable para seguir estudiando en todos los centros de forma continua.

El uso de tratamientos alternativos, tales como daptomicina, linezolid, Trimetropin Sulfametaxona y la clindamicina; han presentado tener buenos resultados en terapia adyuvante como también en la alternativa contra las VRSA. Ya que existen estudios donde se recomienda el uso de estos fármacos por la tasa de resistencias que tienen las MRSA; por ejemplo, tuvieron 98% de susceptibilidad a daptomicina e incluso 100% ante linezolid⁸.

Otros estudios recomiendan la terapia adyuvante en las VRSA con TMP-SMX o clindamicina al favorecer la inhibición del crecimiento colonial⁹. Dicho todo esto, surge la cuestionante a estudiar ¿Cuáles son los patrones de susceptibilidad de las

MRSA aisladas en bacteriemias en el laboratorio de microbiología del HOMS? Con el fin de valorar e identificar el comportamiento de las MRSA ante la vancomicina como tratamiento de primera línea y el linezolid, clindamicina, TMP-SMX y ceftriaxona como tratamientos alternativos.

MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo con una población conformada por un total de 14,002 pacientes con bacteriemia, cuyos hemocultivos reportaran infección por *S. aureus* en el Hospital Metropolitano de Santiago (HOMS). Se obtuvo un tamaño muestral de 119 hemocultivos. Según los criterios de inclusión se acogían todos los hemocultivos donde se aislará MRSA y que provengan del laboratorio de microbiología del HOMS.

Los criterios de exclusión fueron: identificar *Staph. coagulasa* negativos, muestras contaminadas e inóculos provenientes de otros tejidos que no sea sanguíneo. Los métodos utilizados para evaluar los patrones de susceptibilidad de

las MRSA consistieron en un cuestionario realizado por los investigadores y completados con los datos pertinentes del hemocultivo para luego cruzarlos con las variables de susceptibilidad, origen, y características sociodemográficas del paciente y relacionada con el índice de Charlson. Se utilizó el paquete estadístico de SPSS. Esta investigación fue aprobada por el Comité de Bioética de la Facultad de Ciencias de la Salud, de la Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra.

RESULTADOS

En el siguiente acápite se mostrarán los resultados de las diversas variables estudiadas durante este trabajo de investigación, los datos de estadística inferencial se detallarán en las siguientes tablas. Fueron relacionadas las variables de susceptibilidad y origen, al mismo tiempo con índice de Charlson, sexo y tipo de paciente y las susceptibilidades entre sí. Dentro de las características de los pacientes (Tabla 1) en los cuales se diagnosticó dicha patología se encontró que la población más afectada es la del sexo masculino con un 63.9% del total de la

muestra. En cuanto al origen, 60.5% de los *S. aureus* eran de origen comunitario, dando como resultado que para este centro hospitalario la realidad es que es más frecuente las afecciones comunitarias. El tipo de paciente en su gran mayoría fue ingreso representando un 96.6% del total de la muestra, esto dice la gravedad de dicho microorganismo en el cual se decide ingreso en más del 95% de los casos. Por último, el índice de Charlson, tenemos que un 42% presente ausencia de comorbilidad mientras que un 18.5% y 39.5% presentan comorbilidad baja y comorbilidad alta respectivamente.

De las 119 muestras de *S. aureus* un 75.6% presento sensibilidad a la vancomicina, 56.3% presentaron sensibilidad a clindamicina, 87.4% presentaron sensibilidad a linezolid y un 83.2% presento sensibilidad a TMP-SMX (tabla 3). En cuanto a resistencia, un 24.4% fueron resistentes a vancomicina, 43.7% resistente a clindamicina, 12.6% resistente a linezolid y 16.8% resistente a TMP-SMX. Las cepas de origen comunitario y hospitalario presentaron sensibilidad en un 47.9% y un

27.7% respectivamente mientras que la resistencia fue de 12.6% para las cepas comunitarias y 11.7% para las cepas hospitalarias (tabla 4). Para determinar si existe o no relación entre el origen del microorganismo y su perfil de susceptibilidad a la primera línea de antibiótico se decide utilizar la prueba X2 en la cual se obtiene un valor p de 0.266 demostrando así que no existe significancia estadística.

Las cepas presentaron sensibilidad a clindamicina y vancomicina en un 47.9%, sensibilidad a clindamicina, pero resistencia a vancomicina un 8.4%, sensibilidad a vancomicina, pero resistencia a clindamicina en un 27.7% y resistencia a ambos antibióticos en un 16%. Para determinar si existe o no relación entre la susceptibilidad de la primera línea y los alternativos se decide utilizar la prueba X2 en la cual se obtiene un valor p de 0.006 demostrando así que existe significancia estadística. Las cepas presentaron sensibilidad a linezolid y vancomicina en un 73.1%, sensibilidad a linezolid, pero resistencia a vancomicina

un 14.3%, sensibilidad a vancomicina, pero resistencia a linezolid en un 2.5% y resistencia a ambos antibióticos en un 10.1%. Para determinar si existe o no relación entre la susceptibilidad de la primera línea y los alternativos se decide utilizar la prueba X2 en la cual se obtiene un valor p de 0.000 demostrando así que existe significancia estadística (tabla 5). En las tablas 2, 6 y 7 se presentan los antecedentes patológicos personales de los pacientes, relación entre origen de la cepa y sexo, índice de Charlson y tipo de paciente y relación entre patrones de susceptibilidad de la cepa y sexo, índice de Charlson y tipo de paciente.

DISCUSIÓN

El perfil de sensibilidad a la vancomicina es de un 75.6% en la muestra estudiada, arrojando el restante resistente un 24.4%. Significando esto que, sigue existiendo una persistencia en el comportamiento de las variantes MRSA, las cuales se trataban con vancomicina desde sus inicios y sin preocuparse al desarrollo de resistencias al utilizarla, según Cesar. Arias, et. Al¹⁰.

Otros estudios, como el de Clemens EC¹¹ obtuvieron resistencias a vancomicina en un 29% de la muestra estudiada, y en la investigación dirigida por Han, JH⁵ la resistencia fue de un 31.4% mediante Etest⁶. En el 2016, Marisa Holubar, et. Al¹² expresaron que el aumento de las VRSA no debería causar temor a los profesionales de la salud porque existen terapias alternativas que pueden llenar las expectativas¹². En esta investigación el 56.3% de la muestra era susceptible a clindamicina, el 87.4% susceptible al linezolid y el 83.2% a TMP-SMX, dicho fármacos alternativos fueron propuestos por la Guía de Prácticas Clínicas de Enfermedades Infecciosas de America⁹ desde el 2011, donde el comportamiento bacteriano era similar. Añadiendo a esto, al comparar el perfil de los antibiogramas se puede entender que el uso de los antibióticos alternativos en combinación de la vancomicina podría ser el pilar terapéutico de las bacteriemias por MRSA/VRSA.

La relación entre la susceptibilidad de las MRSA con su origen no tiene significancia

estadística en este estudio, por lo que el comportamiento que tuvieron las cepas no debe ser tomado en cuenta. Sin embargo, Otto M¹³ y Gajdács M¹⁴ describieron que las HA-MRSA pueden ser identificadas por su resistencia a las fluoroquinolonas, macrólidos, aminoglucósidos y clindamicina, por lo que se puede decir que son MDR de manera más frecuente que las CA-MRSA. En el 2005, Kaplan SL¹⁵ en su artículo explicó que las CA-MRSA se delimitaban a infecciones de tejidos blandos y piel, que es lo contrario a esta investigación, porque el 60.5% eran de origen comunitario. Sin embargo, cuando llevamos los cálculos comparativos en base a la resistencia antimicrobiana, se evidencia que 20% de las CA-MRSA tienen resistencia a vancomicina, mientras que el 29.79% de las HA-MRSA son resistentes. Esto quiere decir que, aunque la significancia estadística sea $P = 0.266$, se confirma que en proporción poblacional las HA-MRSA tienen más resistencias al tratamiento de primera línea que las de origen comunitario.

En conclusión, el perfil de sensibilidad al tratamiento de primera línea, vancomicina, es mayor a un 75%, siendo resistente aproximadamente el 25%, esta última cifra aumentado exponencialmente. Dato sumamente interesante encontrado y por el cual recomendamos ampliar la investigación con diferentes centros es que un 83.2% de las muestras presentaron susceptibilidad a TMP-SMX, más sensible al antibiótico de primera línea, por lo tanto,

esto nos deja incógnitas de cuáles pueden ser los usos de dicho antibiótico para las infecciones por dicha bacteria y en qué etapa de la infección este antibiótico tiene un rol determinante del curso de la enfermedad.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de interés con la publicación de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Webster D1, R. R. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin in Canada. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2007 Feb;57(2):177-81.
2. Mohammed J, Ziwa MH, Hounmanou YMG, Kisanga A, Tuntufye HN. Molecular Typing and Antimicrobial Susceptibility of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolated from Bovine Milk in Tanzania. *Int J Microbiol.* 2018 Mar 12;2018:4287431.
3. Liu WL, Hung YL, Lin SH, Lee PI, Hsueh PR. (2010). Fatal bacteraemia and infective endocarditis due to methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) with rapid emergence of rifampicin resistance during vancomycin/rifampicin combination treatment. *Int J Antimicrob Agents.* 2010 Jun;35(6):615-6.
4. Jason W. Bennett, C. K. Diminished vancomycin and daptomycin susceptibility during prolonged bacteremia with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2008 Apr;60(4):437-40.
5. Lewis T, Chaudhry R, Nightingale P, Lambert P, Das I. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: epidemiology, outcome, and laboratory characteristics in a tertiary referral center in the UK. *Int J Infect Dis.* 2011 Feb;15(2):e131-5.
6. Han JH, Bilker WB, Edelstein PH, Mascitti KB, Lautenbach E. Derivation and validation of clinical prediction rules for reduced vancomycin susceptibility in *Staphylococcus aureus* bacteraemia.

- Epidemiol Infect. 2013 Jan;141(1):165-73.
7. McNeil JC, Kok EY, Forbes AR, Lamberth L, Hulten KG, Vallejo JG, et al. Healthcare-associated Staphylococcus aureus Bacteremia in Children: Evidence for Reverse Vancomycin Creep and Impact of Vancomycin Trough Values on Outcome. *Pediatr Infect Dis J*. 2016 Mar;35(3):263-8.
 8. Kao TM, Wang JT, Weng CM, Chen YC, Chang SC. In vitro activity of linezolid, tigecycline, and daptomycin on methicillin-resistant Staphylococcus aureus blood isolates from adult patients, 2006-2008: stratified analysis by vancomycin MIC. *J Microbiol Immunol Infect*. 2011 Oct;44(5):346-51
 9. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Infections in Adults and Children. *Clin Infect Dis*. 2011 Feb 1;52(3):e18-55.
 10. Cesar A. Arias, Jinnethe Reyes, Lina Paola Carvajal, Sandra Rincon, Lorena Diaz, Diana Panesso, et al. A Prospective Cohort Multicenter Study of Molecular Epidemiology and Phylogenomics of Staphylococcus aureus Bacteremia in Nine Latin American Countries. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017 Sep 22;61(10). pii: e00816-17
 11. Clemens EC, Chan JD, Lynch JB, Dellit TH. Relationships between vancomycin minimum inhibitory concentration, dosing strategies, and outcomes in methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteremia. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2011 Dec;71(4):408-14
 12. Marisa Holubar, Lina Meng, Stan Deresinski. Bacteremia due to Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus New Therapeutic Approaches. *Infect Dis Clin North Am*. 2016 Jun;30(2):491-507.
 13. Gajdács M. The Continuing Threat of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus. *Antibiotics (Basel)*. 2019 May 2;8(2). pii: E52
 14. Otto M. Community-associated MRSA: what makes them special?. *Int J Med Microbiol*. 2013 Aug;303(6-7):324-30.
 15. L. Kaplan MD, S. Implications of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus as a Community-Acquired Pathogen in Pediatric Patients. *Infect Dis Clin North Am*. 2005 Sep;19(3):747-5.

Tabla 1. Características de los participantes

Sexo		No. (%)
	Masculino	76 (63.9%)
	Femenino	43 (36.1%)
Origen		
	Comunitario	72 (60.5%)
	Hospitalario	47 (39.5%)
Tipo de paciente		
	Ingreso	115 (96.6%)
	Ambulatorio	4 (3.4%)
Índice de Charlson		
	Ausencia de comorbilidad	50 (42%)
	Comorbilidad baja	22(18.5%)
	Comorbilidad alta	47 (39.5%)

Fuente: Instrumento de recolección de datos de la tesis patrones de susceptibilidad de las MRSA aisladas en hemocultivos del laboratorio de microbiología del Hospital Metropolitano de Santiago (HOMS).

Tabla 2. Antecedentes patológicos personales más frecuentes

ANTECEDENTES PATOLÓGICOS PERSONALES	No. (%)
Negados	44 (37%)
DM tipo II	29 (24.4%)
HTA	17 (14.3%)
IRC	14 (11.8%)
EVC	5 (4.2%)
Cardiopatía Isquémica	2 (1.7%)

Fuente: Instrumento de recolección de datos de la tesis patrones de susceptibilidad de las MRSA aisladas en hemocultivos del laboratorio de microbiología del Hospital Metropolitano de Santiago (HOMS).

Tabla 3. Susceptibilidad a antibiótico de primera línea y antibióticos alternativos

Susceptibilidad			Sensible No. (%)	Resistente No. (%)
	Primera línea			
		Vancomicina	90 (75.6%)	29 (24.4%)
	Alternativos			
		Clindamicina	67 (56.3%)	52 (43.7%)
		Linezolid	104 (87.4%)	15 (12.6%)
		TMP-SMX	99 (83.2%)	20 (16.8%)

Fuente: Instrumento de recolección de datos de la tesis patrones de susceptibilidad de las MRSA aisladas en hemocultivos del laboratorio de microbiología del Hospital Metropolitano de Santiago (HOMS).

Tabla 4. Relación entre susceptibilidad de antibiótico de primera línea y el origen del microorganismo

		No. (%)	No. (%)	p
Origen		Sensibilidad	Resistencia	
	Comunitario	57 (47.9%)	15 (12.6%)	.266
	Hospitalario	33 (27.7%)	14 (11.7%)	

Fuente: Instrumento de recolección de datos de la tesis patrones de susceptibilidad de las MRSA aisladas en hemocultivos del laboratorio de microbiología del Hospital Metropolitano de Santiago (HOMS).

Tabla 5. Relación entre susceptibilidad de antibiótico de primera línea y los antibióticos alternativos

			No. (%)	No. (%)	p
Susceptibilidad			Vancomicina		
	Clindamicina		Sensible	Resistente	
		Sensible	57 (47.9%)	10 (8.4%)	.006
		Resistente	33 (27.7%)	19 (16%)	
	Linezolid				
		Sensible	87 (73.1%)	17 (14.3%)	.000
		Resistente	3 (2.5%)	12 (10.1%)	
	TMP-SMX				
		Sensible	75 (63%)	24 (20.2%)	.943
		Resistente	15 (12.6%)	5 (4.2%)	

Fuente: Instrumento de recolección de datos de la tesis patrones de susceptibilidad de las MRSA aisladas en hemocultivos del laboratorio de microbiología del Hospital Metropolitano de Santiago (HOMS).

Tabla 6. Relación entre origen de la cepa y sexo, índice de Charlson y tipo de paciente

		No. (%)	No. (%)	p
		Origen		
Sexo		Comunitario	Hospitalario	
	Masculino	40 (33.6%)	36 (30.2%)	.020
	Femenino	32 (26.9%)	11 (9.2%)	
Índice de Charlson				
	Ausencia de comorbilidad	30 (25.2%)	20 (16.8%)	.694
	Comorbilidad baja	15 (12.6%)	7 (5.9%)	
	Comorbilidad alta	27 (22.7%)	20 (16.8%)	
Tipo de paciente				
	Ingreso	70 (58.8%)	45 (37.8%)	.662
	Ambulatorio	2 (1.7%)	2 (1.7%)	

Fuente: Instrumento de recolección de datos de la tesis patrones de susceptibilidad de las MRSA aisladas en hemocultivos del laboratorio de microbiología del Hospital Metropolitano de Santiago (HOMS).

Tabla 7. Relación entre patrones de susceptibilidad de la cepa y sexo, índice de Charlson y tipo de paciente

		No (%)	No (%)	P	No (%)	No (%)	P	No (%)	No (%)	P	No (%)	No (%)	P
		Vancomicina			Clindamicina			Linezolid			TMP-SMX		
Sexo		Sensible	Resistente		Sensible	Resistente		Sensible	Resistente		Sensible	Resistente	
	Masculino	59 (49.6%)	17 (14.3%)	.499	46 (38.7%)	30 (25.2%)	.217	69 (58%)	7 (5.9%)	.138	65 (54.6%)	11 (9.2%)	.366
	Femenino	31 (26%)	12 (10.1%)		21 (17.6%)	22 (18.5%)		35 (29.4%)	8 (6.7%)		34 (28.5%)	9 (7.5%)	
Índice de Charlson													
	Ausencia de comorbilidad	37 (31.1%)	13 (11%)	.938	26 (21.8%)	24 (20.2%)	.201	42 (35.3%)	8 (6.7%)	.627	39 (32.8%)	11 (9.2%)	.042
	Comorbilidad baja	17 (14.3%)	5 (4.2%)		10 (8.4%)	12 (10.1%)		20 (16.8%)	2 (1.7%)		16 (13.4%)	6 (5%)	
	Comorbilidad alta	36 (30.3%)	11 (9.2%)		31 (26%)	16 (13.4%)		42(35.3%)	5 (4.2%)		44 (37%)	3 (2.5%)	
Tipo de paciente													
	Ingreso	87 (73.1%)	28 (23.5%)	.976	63 (53%)	52 (43.7%)	.073	100 (84%)	15 (12.6%)	.440	95 (79.9%)	20 (16.8%)	.360
	Ambulatorio	3 (2.5%)	1 (0.8%)		4 (3.4%)	0 (0%)		4 (3.4%)	0 (0%)		4 (3.4%)	0 (0%)	

Fuente: Instrumento de recolección de datos de la tesis patrones de susceptibilidad de las MRSA aisladas en hemocultivos del laboratorio de microbiología del Hospital Metropolitano de Santiago (HOMS).

Artículo Original

Prevalencia de síntomas de trastorno de ansiedad en adolescentes que asisten a centros educativos

Dauris de Jesús Rosario Lora¹, Priscila Magdalena Fiallo Souffront¹, Abraham Miguel Tamares Báez¹, José Joaquín Zouain Cruz[†], Nelson Leonel Martínez Rodríguez²

¹Estudiante, Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra. Contacto: dauris.rosario@gmail.com

²Profesor, Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra.

RESUMEN

Introducción: La ansiedad es un trastorno mental infradiagnosticado y poco tratado en los adolescentes, especialmente en América Latina.

Objetivo: Determinar la prevalencia de los síntomas de trastornos de ansiedad en adolescentes que asisten a centros educativos, asociando los resultados con factores sociodemográficos, funcionalidad familiar y acoso escolar.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo, de tipo transversal y fuente primaria, entre enero-abril 2018, con muestra de > 600 adolescentes pertenecientes a centros educativos. El instrumento utilizado consistió en 4 secciones: 1) características sociodemográficas; 2) SCARED, para síntomas de ansiedad y sus tipos; 3) escala de CISNEROS, para detectar acoso escolar; 4) APGAR familiar, para evaluar funcionalidad familiar.

Resultados: Los resultados reportan un 57% de prevalencia de síntomas de ansiedad. Hubo asociación entre síntomas de ansiedad y sexo ($p = .001$), rango de edad ($p = .024$), grado cursado ($p = .018$), ser víctima de acoso escolar ($p = .001$) y la funcionalidad familiar ($p = .023$). Se identificaron como variables predictoras: ser víctima de acoso escolar (OR = 4.20), pertenecer al 5to grado de secundaria (OR = 2.73), ser del sexo femenino (OR = 2.39) y tener 13-15 años (OR = 1.92).

Conclusiones: La prevalencia de síntomas de trastornos de ansiedad fue alta en los adolescentes, especialmente en el sexo femenino. El acoso escolar y la disfuncionalidad familiar se asocian a presencia de síntomas de ansiedad. Se recomienda alertar a profesionales de la salud mental acerca de estos datos y aumentar las medidas prevención de trastornos de ansiedad en adolescentes.

Palabras clave: Trastornos de ansiedad, adolescentes, escuela, acoso, familia.

ABSTRACT

Introduction: Anxiety is an underdiagnosed and undertreated mental disorder in adolescents, especially in Latin America, where is there a glaring lack of literature on the topic.

Objective: To determine the prevalence of symptoms of anxiety disorders in adolescents who attend educational centers, associating the results with sociodemographic factors, family functionality and school bullying

Methods: A descriptive, transversal, and primary source study took place between January-April 2018 in a sample of more than 600 adolescents from educational centers. The instrument used consisted of 4 sections: 1) sociodemographic factors; 2) SCARED, to measure symptoms of anxiety disorders; 3) CISNEROS scale, to detect bullying; 4) family APGAR, for family functionality.

Results: The results report a 57% prevalence of anxiety symptoms. An association found between symptoms of anxiety and gender ($p = .001$), age range ($p = .024$), school grade ($p = .018$), being a victim of bullying ($p = .001$) and family functionality ($p = .023$). The following variables were identified as predictors: being a victim of bullying (OR = 4.20), being in 5th grade of secondary school (OR = 2.73), being female (OR = 2.39), and being 13-15 years of age (OR = 1.92).

Conclusions: It is recommended to alert mental health professionals about these data, as well as to increase measures aimed at the prevention of anxiety disorders in adolescents.

Keywords: Anxiety disorders, adolescent, schools, bullying, family.

INTRODUCCIÓN

Los trastornos de ansiedad se definen como alteraciones psiquiátricas que se presentan como miedo excesivo, ansiedad descontrolada y otros cambios en el comportamiento de quienes lo padecen. Se pueden clasificar los trastornos de ansiedad en varios tipos, entre ellos trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, trastorno de ansiedad por separación, fobia social, fobia específica y agorafobia (1).

Por lo general, estos trastornos suelen presentarse en etapas tempranas de la vida, especialmente en la adolescencia, etapa más vulnerable del desarrollo humano. Asimismo, se ha visto relación de presentar trastornos de ansiedad con otros trastornos psiquiátricos, pudiendo causar importantes secuelas para el resto de la vida del individuo (2, 3).

Algunos estudios (4,5) presentan elevadas cifras de prevalencia de trastorno de ansiedad en adolescentes a nivel global, alcanzando cifras de hasta 28% en países asiáticos y africanos. Por otro lado, se ha

visto que el trastorno de ansiedad generalizada y el de fobia social son los más prevalentes a nivel mundial, datando altas cifras a nivel global (6-8). En República Dominicana, no se han hallado datos recientes que especifiquen una prevalencia general de trastornos de ansiedad en la población, mas, un estudio hecho en el 2015, sí presentó resultados de una encuesta (9) realizada en adolescentes, donde el 19% de los encuestados presentaban fobia social y 53% trastorno de ansiedad por separación. Sin embargo, estos datos no son suficientes para conocer el estado nacional frente a los trastornos de ansiedad.

Por otro lado, se han visto factores asociados de manera significativa con el hecho de desarrollar trastornos de ansiedad. Varios estudios presentan el sexo femenino, como incluso, un factor de riesgo para presentar ansiedad (10-12). Del mismo modo, se ha visto que factores como pertenecer a una familia disfuncional y ser víctima de acoso escolar, aumentan las probabilidades de padecer de ansiedad (13-15).

En países desarrollados, como Estados Unidos, donde la prevalencia de trastornos de ansiedad alcanza un 18%, genera gastos de hasta 42mil millones de dólares (16). En República Dominicana, el porcentaje del presupuesto interno bruto empleado para enfermedades de salud mental es muy bajo, probablemente porque se desconoce la prevalencia de las mismas (17). Del mismo modo, estudios avalan que un diagnóstico temprano puede prevenir y fortalecer una mejor calidad de vida de aquellos individuos con riesgo a desarrollar o que presenten trastornos de ansiedad (18).

En este estudio se encuestaron adolescentes de la ciudad de Santiago, República Dominicana, con el fin de conocer la prevalencia de trastornos de ansiedad, así como los tipos predominantes en la población estudiada. Además, se analizó la relación de presentar trastornos de ansiedad con factores sociodemográficos, funcionalidad familiar y acoso escolar.

MATERIALES Y MÉTODOS

El presente estudio es de tipo transversal descriptivo de fuente primaria, donde se aplicó una encuesta a adolescentes de 13 a 18 años de edad que asisten a centros educativos en la ciudad de Santiago de los Caballeros, República Dominicana en el periodo enero – abril 2018. Se realizó un muestreo probabilístico por conglomerados, seleccionando los centros educativos de manera aleatoria y atendiendo a una lista de todos los centros de la ciudad que estuviesen dentro de los distritos 03, 04, 05 y 06, 3 por cada distrito para un total de 12. Una vez elegidos los centros educativos, de los cursos segundo de secundaria a sexto de secundaria, se seleccionaban 15 estudiantes de manera aleatoria por cada curso. Se incluyeron en el estudio un total de 679 estudiantes, atendiendo a los criterios de inclusión y exclusión.

Dentro de los criterios de inclusión se encontraban pertenecer al rango de edad de 13 – 18 años, asistir al centro educativo seleccionado y entregar un consentimiento informado y asentimiento informado

debidamente firmados. No entender el idioma español y no querer participar fueron los criterios de exclusión.

Instrumentos

La encuesta aplicada consistía de 103 preguntas conferidas en 4 secciones. *Datos sociodemográficos.* La sección de datos sociodemográficos busca evaluar datos generales del encuestado mediante 7 preguntas y de manera anónima. Se busca determinar el sexo, edad, grado, religión y zona de residencia. Dicha sección fue realizada por los autores.

Síntomas de trastorno de ansiedad y tipos de trastorno de ansiedad. Se evaluó la presencia de síntomas de trastorno de ansiedad y la determinación del tipo de trastorno de ansiedad mediante una versión en español del *Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED)* de 41 preguntas. El cuestionario SCARED, se desarrolló en base a los criterios del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-IV)*. Las posibles respuestas y sus puntuaciones son “casi nunca o nunca es cierto” (0), “es cierto algunas veces” (1)

y “casi siempre o siempre es cierto” (2). Esta puntuación permite saber si existe presencia o no de síntomas de trastorno de ansiedad y cuál es el tipo predominante en el individuo encuestado. Los puntos de corte son 25 para presencia de síntomas de trastornos de ansiedad, 7 para los ítems de trastorno de pánico, 9 para los de trastorno de ansiedad generalizada, 5 para los ítems de trastorno de ansiedad por separación, 8 para los de trastorno de fobia social, y 3 para los de fobia escolar. Según Su et al. (19) el punto de corte utilizado, 25, posee una sensibilidad de 79% y una especificidad de 82% para detectar la presencia de síntomas de ansiedad en general. Este cuestionario ha sido validado numerosas veces y en varios países, siempre presentando de buenos a excelentes resultados en cuanto a consistencia, fiabilidad, validez interna y externa, especificidad y sensibilidad. (20-22)

Acoso escolar. La victimización de acoso escolar se analizó mediante el *Cuestionario Individual sobre Psicoterror, Negación, Estigmatización y Rechazo en Organizaciones*

Sociales (CISNEROS) de 50 preguntas. El cuestionario está desarrollado en base al test CISNEROS para valorar mobbing (23). Dentro de las preguntas, las respuestas pueden ser “nunca” con puntuación de 1, “pocas veces” 2 y “muchas veces” 3. Dicha puntuación, facilita conocer si el individuo es o no es víctima de acoso escolar. El punto de corte es un índice global (IG) >1.5 puntos que se obtiene al realizar un promedio del puntaje en todas las respuestas; alcanzar un IG mayor o igual a 1.5 habla de victimización de acoso escolar (24).

Funcionalidad familiar. Para la variable de funcionalidad familiar se empleó el cuestionario de Adaptación, Participación, Gradiente de recurso personal, Afecto, y Recursos familiar (APGAR familiar). Este cuestionario evalúa 5 preguntas, en las cuales se obtienen datos donde se clasifica mediante grados si el paciente habita en una familia funcional, disfuncional leve, disfuncional moderada o disfuncional severa. Las posibles respuestas y sus puntuaciones son “nunca” (0), “casi nunca” (1), “algunas veces” (2), “casi

siempre” (3), “siempre” (4). Los puntos de corte son 17-20 puntos para funcionalidad familiar normal, 13-16 puntos para disfunción familiar leve, 10-12 puntos para disfunción familiar moderada, y 9 puntos o menos para disfunción familiar grave (25). El instrumento tiene una alfa de Cronbach de 0.84 (26).

Análisis estadístico

Se seleccionaron de manera aleatoria, por conglomerados la muestra empleada. Una vez encuestada se procedió a utilizar International Business Machines - **Statistical Package for the Social Sciences Statistics** (IBM SPSS Statistics) versión 20, para realizar el análisis. Tomando en cuenta que todas las variables empleadas son cualitativas, se empleó el método de Chi Cuadrado (X^2) para determinar la presencia y la relación entre variables como sexo, edad, zona de residencia, religión, acoso escolar y funcionalidad familiar con trastornos de ansiedad. Del mismo modo, se realizó un análisis por medio de regresión logística binaria, donde se obtuvo el valor predictor de las variables previamente mencionadas. Se

trabajó con un índice de confianza de 95% y un error alfa de 5%. Esta investigación fue aprobada por el Comité de Bioética de la Facultad de Ciencias de la Salud, de la Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra.

RESULTADOS

Se encuestaron 679 adolescentes escolares de 13-18 años de edad. Las características sociodemográficas de estos últimos se muestran en el cuadro 1. La mayoría de los encuestados, un 59.5%, eran del sexo femenino. El rango de edad de mayor prevalencia fue de 16-18 años con un 52.1%. 75.3% de los estudiantes fueron de centros escolares privados, y un 89.4% de ellos residían en zonas urbanas. La religión católica fue la predominante entre los adolescentes. La prevalencia de síntomas de uno o más trastornos de ansiedad fue de 57% [IC al 95% 53.3%-60.7%] (figura 1). Las prevalencias de los tipos de ansiedad se muestran en la figura 2. El trastorno de ansiedad generalizada fue el tipo más predominante, con un 51.1% [IC al 95% 47.3-54.9%], seguido de un 49.2% para trastorno de ansiedad por

separación [IC al 95% 45.4%-53%] y 42.3% para trastorno de pánico [IC al 95% 38.6%-46%].

Al realizar un cruce de variables (cuadro 2), se destaca que un 66.8% de las mujeres presentan sintomatología de trastornos de ansiedad ($p<0.001$). Aquellos entre 13-15 años presentaron mayor prevalencia de síntomas de ansiedad ($p=0.024$). Dentro del quinto grado de secundaria se encontraron la mayor prevalencia de sintomatología de ansiedad ($p=0.018$). Se destaca que, el 83.1% de aquellos adolescentes víctimas de acoso escolar, padecen de síntomas de trastornos de ansiedad ($p<0.001$). El 68.4% de aquellos adolescentes que reportaron formar parte de una familia severamente disfuncional sufren de síntomas de trastornos de ansiedad ($p=0.023$). Mayor prevalencia de sintomatología de ansiedad se encontró en estudiantes de centros públicos de zonas rurales, y no creyentes. En ninguno de estos últimos casos se encontró significancia estadística ($p>0.05$).

Al elaborar el modelo de regresión logística binaria (cuadro 3), se

identificaron las siguientes variables predictoras: ser víctima de acoso escolar (OR=4.20), pertenecer a quinto grado de secundaria (OR=2.73), ser mujer (OR=2.39), y tener 13-15 años de edad (OR=1.92).

DISCUSIÓN

Más de la mitad de los participantes en el estudio presentó síntomas de trastornos de ansiedad, encontrándose una prevalencia de 57%. Una investigación realizada en adolescentes españoles (27) determinó que el 46.7% de los individuos presentaba ansiedad, empleando también el instrumento SCARED. Dicho estudio, a diferencia de este, incluyó una muestra de mayor tamaño, además, se debe considerar que existen diferencias evidentes en el estilo de vida, ambiente, sistema educativo, y nivel socioeconómico de España en comparación con República Dominicana, condiciones que pueden haber influido en el contraste entre los resultados de ambos estudios. Sin embargo, Mohapatra et al. (7), utilizando también el SCARED, obtuvo una prevalencia de 4.6% en adolescentes de la India que asistían a consulta de psiquiatría.

La razón más relevante que podría explicar la discrepancia tan marcada entre los resultados de estas investigaciones es que al haberse realizado en ámbito clínico la presencia de individuos con ansiedad pudo ser menor, ya que la mayor parte de las personas con ansiedad no buscan ayuda médica.(28) Por otro lado, en adolescentes de Uganda se observó una prevalencia de ansiedad de un 26.7% mediante el uso del Mini-International Neuropsychiatric Interview for Children and Adolescents (MINI-KID), siendo esta cifra también elevada.(4)

Hubo una alta prevalencia de trastorno de ansiedad generalizada (TAG), 51.1% de la muestra, que en comparación con otros estudios es elevada. Hubo prevalencias menores como 1.4% en adolescentes de Uganda (4) y 14.29% en adolescentes de India (7). No obstante, un resultado similar fue el de una investigación realizada en una ciudad española (27) encontró que 44.4% de los adolescentes presentaba TAG. Podría atribuirse al empleo de instrumentos diferentes al SCARED, esta aclaración es de importancia en el caso del

estudio realizado en India, ya que, aunque en primera instancia se utilizó este mismo cuestionario para medir ansiedad mas no para determinar qué tipo de trastorno predominaba en los individuos.

Para fobia social se obtuvo una prevalencia de 29.3%, muy parecido a la encontrada en adolescentes de Etiopía. (8) En una revisión sistemática (6) la prevalencia encontrada en adolescentes españoles fue mucho menor (4.6%), sin embargo, se debe notar que el instrumento empleado y las características de la población abordada son diferentes a las de este estudio. Del mismo modo, aunque los resultados de la investigación en Etiopía sean similares a los presentados aquí, también existen diferencias en las muestras e instrumentos utilizados.

El sexo femenino se ha visto relacionado anteriormente con una mayor prevalencia de ansiedad en varias ocasiones. En este estudio se encontró que el 66.8% de las mujeres tenía síntomas de ansiedad ($p < 0.001$). Para hacer un contraste se pueden citar los resultados de Pantis et al.

(11), donde la mitad de las mujeres del estudio presentaba ansiedad. Los estudios sugieren que no solo es un factor de riesgo para presentar ansiedad, sino que también puede estar ligado a trastornos de ánimo (12). Hay quienes sugieren que una de las razones detrás de estos hallazgos se encuentra en la neurotransmisión y el estado hormonal de las féminas, que fluctúa constantemente y provoca labilidad de su psique (28). Cabe destacar que República Dominicana es un país donde existe desigualdad de género, imperando una sociedad machista, lo que podría relacionarse con el desarrollo de ansiedad en mujeres.

Se encontró una mayor prevalencia de síntomas en quienes se encontraban en 5to de secundaria existiendo relación entre estas ($p = 0.018$). Hubo una alta prevalencia entre quienes asisten a centros públicos (59.5%) y quienes viven en zonas urbanas (67.6%), no obstante, el tipo de centro educativo ($p = 0.696$) y la zona de residencia ($p = 0.099$) no presentaron relación con padecer síntomas de trastornos de ansiedad. Generalmente en los centros

educativos públicos impera un ambiente más desorganizado que en los privados, lo que podría ser la causa de que la prevalencia de ansiedad en estos sea mayor, sin embargo, tienen menos exigencias hacia sus estudiantes, haciendo que estos se sientan menos presionados. En cuanto a la zona de residencia, a pesar de que en las ciudades se lleve un estilo de vida más acelerado y el ambiente que rodee a las personas sea más caótico, entre otras circunstancias, puede que en esto interfieran otros factores que, de alguna manera, influyan positivamente en los adolescentes y disminuyan el riesgo de presentar síntomas de ansiedad, como el acceso a una mayor variedad de actividades recreativas, más esto no los excluye de desarrollarlos en otro momento o padecer algún otro trastorno mental. La revisión de la literatura no mostró antecedentes con respecto a estas variables.

La prevalencia de síntomas en los individuos entre 13-15 años fue de 62.7%, observándose relación entre la edad y presentar síntomas de trastornos de

ansiedad. Aunque en la revisión de la literatura hay referencias sobre esto, se debe tomar en cuenta que durante el inicio de la adolescencia los individuos todavía luchan de cierto modo para adaptarse a los cambios que experimentan en los distintos ámbitos de su vida, lo que podría conferirles mayor vulnerabilidad a desarrollar sintomatología de ansiedad.

Según estudios (12, 13), las alteraciones en la funcionalidad familiar se relacionan con la presencia de síntomas de trastornos de ansiedad, siendo considerado un factor de riesgo. Los resultados muestran que aquellos con disfunción familiar severa tienen una mayor prevalencia de síntomas, con 68.4% ($p=0.023$). Dado que la adolescencia conlleva cambios físicos y emocionales constantes, en esta etapa la vulnerabilidad a situaciones difíciles en la familia podría afectar el equilibrio mental de los jóvenes y hacer que desarrollen síntomas o trastornos de ansiedad.

En el caso de acoso escolar, la prevalencia de síntomas de trastornos de ansiedad encontrada en víctimas de acoso fue de

83.1% ($p < 0.001$). Acorde a tales hallazgos, estudios anteriores (14, 15) muestran que este guarda relación con padecer ansiedad, en adolescentes del Reino Unido se ha evidenciado que ser víctima de acoso escolar supone un factor de riesgo para este fenómeno.

Los datos arrojados por la regresión logística binaria realizada en este proyecto mostraron que el sexo femenino aumenta 2.39 veces las probabilidades de padecer síntomas de trastornos de ansiedad. Estos hallazgos son consistentes con un estudio de cohortes en una población danesa (12) donde se vio que las mujeres tenían un riesgo de tener ansiedad 2.29 veces mayor. Por otro lado, las víctimas de acoso escolar tienen un riesgo aumentado de presentar los síntomas ($OR=4.2$, IC de 95% = 2.008-8.768). Se observa una tendencia similar en un estudio (15) con jóvenes de Reino Unido, donde se encontró también una probabilidad de ansiedad elevada ($OR: 2.81$, IC de 95% = 2.09-3.78). Se debe resaltar que los autores de dicha investigación emplearon una muestra mucho mayor a la incluida en este

proyecto y realizaron un estudio de cohorte, lo que podría ser la causa de las diferencias entre los resultados.

Entre las fortalezas de este estudio se encuentra la escasa literatura local y nacional acerca de trastornos de ansiedad tanto en estudiantes como en adolescentes, revistiendo de importancia los resultados aquí expuestos. El diseño del estudio permitió su ejecución en corto tiempo y a bajos costos, haciéndolo fácilmente reproducible. Además, el empleo de un instrumento simple, comprensible, y con buenas propiedades psicométricas como el SCARED hace que la información aportada sea valiosa. Del mismo modo, la regresión logística binaria realizada permitió identificar factores predictores para el desarrollo de síntomas de trastornos de ansiedad.

No obstante, se encontraron ciertas limitantes con respecto a la investigación. En un principio se planteó medir más variables de las que se tomaron para el estudio final, entre ellas algunas comorbilidades psiquiátricas y el

desempeño académico de los individuos. Igualmente, tener una proporción mucho mayor de mujeres pudo haber influido en que la prevalencia encontrada se inclinara hacia el sexo femenino. Además, debido al diseño del estudio no hubo balance entre la cantidad de centros educativos públicos y privados, siendo estos últimos más numerosos. Aunado a esto, a pesar de que se encontraron algunos factores predictores para presentar la sintomatología, no es posible establecer relación causal entre los mismos mediante este estudio de tipo transversal.

La realización de esta investigación conlleva implicaciones para la salud pública. En primera instancia, expone la situación actual de los adolescentes de Santiago ante la posibilidad de desarrollar trastornos de ansiedad, lo que debe ser tomado en cuenta por los profesionales de salud mental, personal de los centros educativos, y el Ministerio de Salud Pública, a que tomen medidas para manejar a tiempo a los afectados e implementen estrategias de prevención, diagnóstico y tratamiento enfocadas estos

trastornos y su sintomatología. Como se han mostrados algunos factores asociados a la problemática, podrían implementar también medidas dirigidas al mejoramiento y control de estos.

Aunque este proyecto puede haber dado respuesta a algunas de las interrogantes sobre el tema, se debe seguir investigando más sobre trastornos de ansiedad en los adolescentes de República Dominicana y toda Latinoamérica. De ser posible, se debería abordar como influyen estos en el rendimiento académico de los jóvenes y sobre sus repercusiones a largo plazo, también, acerca de las comorbilidades psiquiátricas que pueden presentarse con estos trastornos y otros factores que no se hayan tomado en cuenta con esta investigación pero que sean útiles para dilucidar más sobre la problemática.

Se debe alertar a los profesionales de salud mental sobre la situación actual y la vulnerabilidad de la población ante los síntomas de trastornos de ansiedad. Los organismos estatales encargados de velar por la salud pública deben aumentar los

esfuerzos para prevenir, diagnosticar y tratar estos trastornos, ya sea aumentando la inversión en salud mental y distribuyendo los recursos actuales de forma eficiente, o empleando nuevas estrategias para actuar sobre la población en riesgo. Se debe exhortar al personal de los centros educativos a que tomen más medidas para prevenir y frenar el acoso escolar; podrían realizar actividades en las que se fomente el compañerismo, la cooperación, la aceptación y la tolerancia hacia los demás. El núcleo familiar también debe ser abordado, emplear más tiempo de convivencia, intentar resolver los problemas en comunión y permitir que todos los miembros tengan participación en los asuntos familiares ayudaría a reforzar los vínculos entre los miembros.

CONCLUSIONES

Con este estudio se pretendía determinar la prevalencia de síntomas de trastornos de ansiedad en la población adolescente de Santiago. Los resultados encontrados muestran una alta prevalencia de estos síntomas, estando afectada 57% de la muestra. Entre estos, los tipos de ansiedad

más frecuentes fueron el trastorno de ansiedad generalizada con 51.1%, trastorno de ansiedad por separación con 49.2%, y el trastorno de pánico con 42.3%. Se observó que la presencia de tales síntomas se encontraba relacionada con ciertas de las características de los adolescentes, como su sexo, su edad y el grado que cursaban. La disfunción familiar y la victimización de acoso escolar también se encuentran asociada a una mayor prevalencia de síntomas, además, estas situaciones aumentan el riesgo de padecer la sintomatología.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. National Institute of Mental Health (NIMH). Anxiety Disorders. 2018. Disponible en: <https://www.nimh.nih.gov/health/topics/anxiety-disorders/index.shtml>
2. Essau C, Lewinsohn P, Olaya B, Seeley J. Anxiety disorders in adolescents and psychosocial outcomes at age 30. *Journal of Affective Disorders*. 2014;163:125-132.
3. Craske M, Stein M, Eley T, Milad M, Holmes A, Rapee R et al. Anxiety disorders. *Nature Reviews Disease Primers*. 2017;3:17024.

4. Abbo C, Kinyanda E, Kizza R, Levin J, Ndyabangi S, Stein D. Prevalence, comorbidity and predictors of anxiety disorders in children and adolescents in rural north-eastern Uganda. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health*. 2013;7:21.
5. Chan S, Leung C. Factor Structure of the Screen for Child Anxiety-Related Emotional Disorders (SCARED) in a Community Sample of Hong Kong Chinese Adolescents. *Child Psychiatry & Human Development*. 2014; 46(5): 671-682.
6. Orgilés M, Méndez X, Espada J, Carballo J, Piqueras J. Síntomas de trastornos de ansiedad en niños y adolescentes: Diferencias en función de la edad y el sexo en una muestra comunitaria. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*. 2012; 5(2): 115-120.
7. Mohapatra S, Agarwal V, Sitholey P, Arya A. A clinical study of anxiety disorders in children and adolescents from North Indian children and adolescents clinic. *Asian Journal of Psychiatry*. 2014;8:84-88.
8. Mekuria K, Mulat H, Derajew H, Mekonen T, Fekadu W, Belete A et al. High Magnitude of Social Anxiety Disorder in School Adolescents. *Psychiatry Journal*. 2017;2017:1-5.
9. González Infante AM, Rosario López, JR, Domínguez Polonia VA. Prevalencia de Trastornos Mentales, Uso de Sustancias y su comorbilidad en los niños y adolescentes infractores de la ley, ingresados en los centros de atención integral [Tesis]. Santiago de los Caballeros. Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra; 2015.
10. García-Batista Z, Cano-Vindel A, Herrera-Martínez S. Estudio comparativo de ansiedad entre muestras de estudiantes dominicanos y españoles. *Escritos de Psicología / Psychological Writings*. 2014;7(3):25-32
11. Pantiş E, Şipoş R, Predesceu E, Micluția I. ASSESSMENT OF THE RISK FACTORS INVOLVED IN THE ONSET OF ANXIETY DISORDERS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS. *Acta Medica Transilvanica*. 2015; 20(4): 19-22.
12. Hyland P, Shevlin M, Elklit A, Christoffersen M, Murphy J. Social, familial and psychological risk factors for mood and anxiety disorders in childhood and early adulthood: a birth cohort study using the Danish Registry System. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. 2016;51(3):331-338.
13. Blanco C, Rubio J, Wall M, Wang S, Jiu C, Kendler K. RISK FACTORS FOR ANXIETY DISORDERS: COMMON AND SPECIFIC EFFECTS IN A NATIONAL SAMPLE. *Depression and Anxiety*. 2014;31(9):756-764.
14. Stapinski L, Araya R, Heron J, Montgomery A, Stallard P. Peer victimization during adolescence: concurrent and prospective impact

- on symptoms of depression and anxiety. *Anxiety, Stress, & Coping*. 2014;28(1):108,115.
15. Stapinski L, Bowes L, Wolke D, Pearson R, Mahedy L, Button K et al. PEER VICTIMIZATION DURING ADOLESCENCE AND RISK FOR ANXIETY DISORDERS IN ADULTHOOD: A PROSPECTIVE COHORT STUDY. *Depression and Anxiety*. 2014;31(7):575,576,579.
 16. Anxiety Disorders Association of America (ADAA) [Internet]. Facts & Statistics. [citado 18 junio 2017]. Disponible en: <https://adaa.org/about-adaa/press-room/facts-statistics>
 17. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Informe sobre el Sistema de Salud Mental en la República Dominicana. 2011 p. 8,15. Disponible en: http://www.who.int/mental_health/dominican_republic_who_aims_spanish.pdf
 18. Bayer J, Beatson R. Early Intervention and Prevention of Anxiety and Depression. Murdoch Childrens Research Institute. 2013. Disponible en: <http://www.child-encyclopedia.com/sites/default/files/textes-experts/en/550/early-intervention-and-prevention-of-anxiety-and-depression.pdf>
 19. Su L, Wang K, Fan F, Su Y, Gao X. Reliability and validity of the screen for child anxiety related emotional disorders (SCARED) in Chinese children. *Journal of Anxiety Disorders*. 2008;22(4):613-616.
 20. Weitkamp K, Romer G, Rosenthal S, Wiegand-Grefe S, Daniels J. German Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED): reliability, validity, and cross-informant agreement in a clinical sample. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health*. 2010;4(1):2-7.
 21. Arab A, El Keshky M, Hadwin J. Psychometric Properties of the Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED) in a Non-Clinical Sample of Children and Adolescents in Saudi Arabia. *Child Psychiatry & Human Development*. 2015;47(4):554-558.
 22. Birmaher B, Khetarpal S, Brent D, Cully M, Balach L, Kaufman J et al. The Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED): Scale Construction and Psychometric Characteristics. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 1997;36(4):545-553.
 23. Fidalgo Á, Piñuel I. La escala Cisneros como herramienta de valoración del mobbing. *Psicothema*. 2017;16(4):615-624.
 24. Hernández-Carrillo M, Gutiérrez-Martínez, MI. Factores de riesgo asociados a la intimidación escolar en instituciones educativas públicas de cuatro municipios del departamento del Valle del Cauca. Año 2009. *Revista Colombiana de Psiquiatría*. 2013; 42 (3): 238-247.

25. Suarez Cuba Miguel A., Alcalá Espinoza Matilde. APGAR FAMILIAR: UNA HERRAMIENTA PARA DETECTAR DISFUNCIÓN FAMILIAR. Rev. Méd. La Paz 2014; 20 (1): 53-57.
26. Bellón JA, Delgado A, Luna JD, Lardelli P. Validez y fiabilidad del cuestionario de función familiar Apgar-familiar. Aten Primaria 1996;18 (6): 289-295.
27. Voltas N, Hernandez-Martinez C, Arijá V, Canals J. The natural course of anxiety symptoms in early adolescence: factors related to persistence. Anxiety Stress Coping. 2017; 30 (6): 671-686
28. Anxiety Disorders Association of America (ADAA) [Internet]. Facts. [citado 18 junio 2017]. Disponible en: <https://adaa.org/about-adaa/press-room/facts-statistics>

Cuadro 1. Características sociodemográficas de adolescentes escolares de 13-18 años de edad incluidos en el estudio (n=679): Santiago (República Dominicana), 2018.

	No.	%
Sexo		
Femenino	404	59.5
Masculino	273	40.2
No información	2	.3
Rango de edad		
13-15	325	47.9
16-18	354	52.1
Grado		
2do	141	20.8
3ro	127	18.7
4to	136	20
5to	137	20.2
6to	138	20.3
Centros educativos		
Públicos	168	24.7
Privados	511	75.3
Zona de residencia		
Urbana	607	89.4
Rural	66	9.7
No información	6	.9
Religión		
Cristiana-Católica	405	59.6
Cristiana-Evangélica	153	22.5
Adventista	5	.7
Ninguna	84	12.4
Otra	26	3.8
No información	6	.9

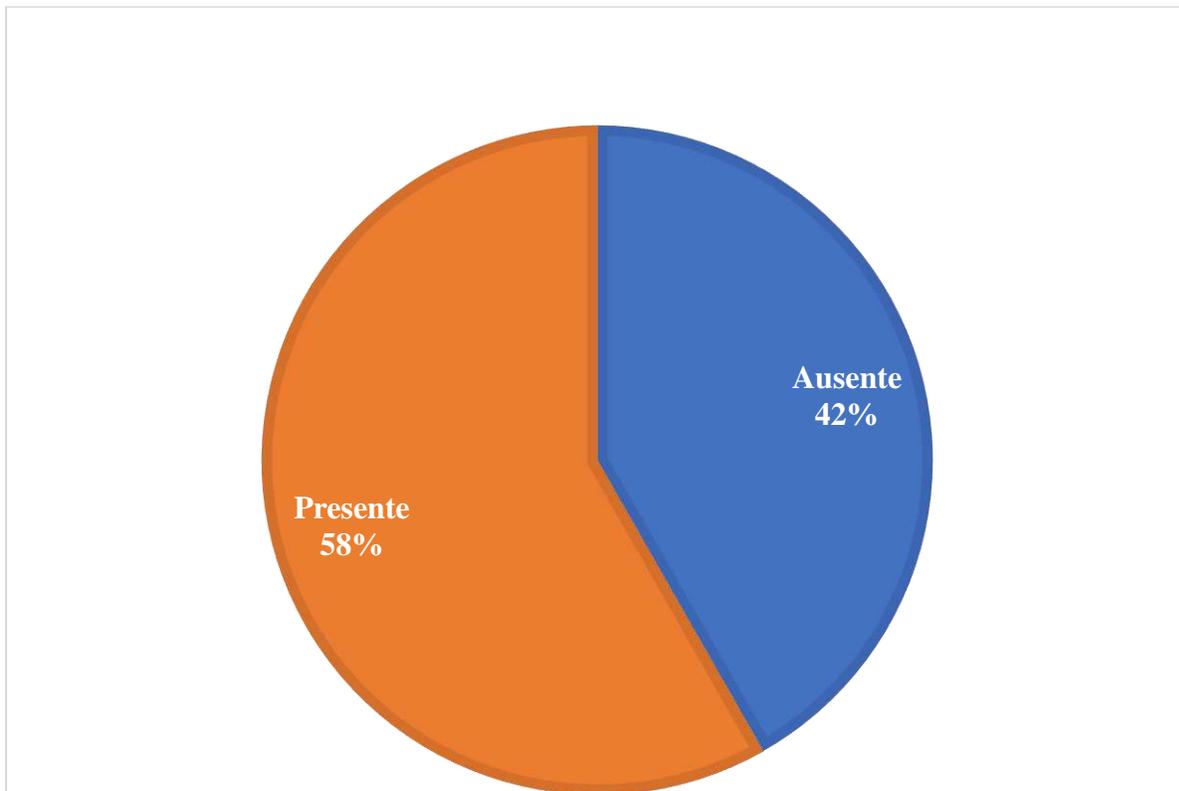
Cuadro 2. Factores asociados a síntomas de Trastorno de Ansiedad: Santiago (República Dominicana), 2018

Síntomas de Trastorno de Ansiedad	No	Sí
Sexo		
Femenino	132 (33.2)	266 (66.8)
Masculino	145 (54.7)	120 (45.3)
Rango de Edad		
13-15	119 (37.3)	200 (62.7)
16-18	159 (46.0)	187 (54.0)
Grado		
2do	54 (39.4)	83 (60.6)
3ro	49 (39.5)	75 (60.5)
4to	57 (42.2)	78 (57.8)
5to	45 (33.8)	88 (66.2)
6to	73 (53.7)	63 (46.3)
Centros educativos		
Público	66 (40.5)	97 (59.5)
Privado	212 (42.2)	290 (57.8)
Zona de residencia		
Urbana	255 (42.9)	339 (57.1)
Rural	21 (32.3)	44 (67.6)
Religión		
Cristiana-Católica	164 (41.2)	234 (58.8)
Cristiana-Evangélica	66 (44.0)	84 (56.0)
Adventista	2 (40.0)	3 (60.0)
Ninguna	29 (35.4)	53 (64.6)
Otra	12 (50.0)	12 (50.0)
Acoso escolar		
No	262 (44.6)	326 (55.4)
Sí	11 (16.9)	54 (83.1)
Funcionalidad familiar		
Normal	115 (47.9)	125 (52.1)
Disfunción leve	68 (41.2)	97 (58.8)
Disfunción moderada	48 (42.9)	64 (57.1)
Disfunción severa	43 (31.6)	93 (68.4)

Cuadro 3. Factores predictivos de sintomatología de trastornos de ansiedad: Santiago (República Dominicana), 2018.

	B	S.E	Wald	df	Sig.	OR
Sexo (femenino)	.87	.178	23.792	1	0	2.388
Rango de edad (13-15 años)	.653	.31	4.444	1	.035	1.922
2do grado de secundaria			13.314	4	.01	
3r grado de secundaria	.059	.277	.046	1	.831	1.061
4to grado de secundaria	.372	.305	1.48	1	.224	1.45
5to grado de secundaria	1.004	.401	6.279	1	.012	2.73
6to grado de secundaria	.108	.401	.072	1	.788	1.114
Asistir a centro educativo público	.013	.209	.004	1	.952	1.013
Residir en zona urbana	-.502	.3	2.795	1	.095	.605
Religión Cristiana-Católica			3.097	4	.542	
Religión Cristiana- Evangélica	-.078	.211	.138	1	.71	.925
Religión Adventista	.121	.964	.016	1	.9	1.129
No religión	.398	.287	1.916	1	.166	1.488
Otra religión	-.342	.45	.578	1	.447	.71
Víctima de acoso escolar	1.434	.376	14.539	1	0	4.196
Funcionalidad familiar normal			3.929	3	.269	
Disfunción familiar leve	.279	.224	1.55	1	.213	1.322
Disfunción familiar moderada	.125	.249	.251	1	.617	1.133
Disfunción familiar severa	.463	.249	3.457	1	.063	1.589
Constante	-.647	.508	1.624	1	.203	.523

Figura 1. Prevalencia de síntomas de trastorno de ansiedad (n = 679)



Artículo de Revisión

Enfoque renal de las acciones del NHERF2

Rosario F¹, Hernández M¹, Peralta A¹, Fernández O¹

¹Profesor, Área Ciencias Fisiológicas, Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra. Contacto: micheleh2710@gmail.com

RESUMEN

El cofactor regulador de intercambio Na⁺/H⁺(NHERF2) es una proteína perteneciente a la familia de NHERF. Este puede tener varias funciones que colaboran con el mantenimiento de la homeostasis renal mediante la interacción con varias moléculas. Generalmente se encarga de regular el intercambiador de sodio e hidrógeno NHE3 que se encuentra en el túbulo proximal de la nefrona por medio de su inhibición, y puede regular la actividad del canal de potasio ROMK que se encuentra en el túbulo colector promoviendo su actividad. Además de regular canales o contranportadores, este puede tener una función importante en cuanto a la esencia de la Podocalixina y al igual que esta, puede mantenerse fijo en el podocito. Asimismo, puede tener un papel en cuanto a la proliferación celular en los vasos sanguíneos, ya que al NHERF2 ser silenciada en el endotelio puede conllevar a una serie de efectos. Por último, es debido a estas relaciones que una deficiencia de la molécula NHERF2, conlleva consecuencias.

Abreviaturas

AMPc (adenosine monophosphate cyclic), EFC (endothelial growth factor), ERKs (extracellular signal-regulated kinases), ERM (ezrin, Radixin, Moesin), GMPc (guanosine monophosphate cyclic), IP3 (inositol 1,4,5- trisphosphate), Kd (dissociation constant), NHE3 (sodium-hydrogen exchanger 3), NHERF1 (sodium-hydrogen exchange regulatory cofactor 1), NHERF2 (sodium-hydrogen exchange regulatory cofactor 2), NHERF1-KD (sodium-hydrogen exchange regulatory cofactor 1 dissociation constant), NHERF2-KD (sodium-hydrogen exchange regulatory cofactor 2 dissociation constant), PC (podocalyxin), PDGF-R (Platelet-derived growth factor receptors), PDZ (postsynaptic density protein, drosophila disc large tumor suppressor and zonula occludens-1 protein), PKC (protein kinase C), ROMK (renal outer medullary potassium channel), VEGF (vascular endothelial growth factor), VEGFR- 2 (receptors of vascular endothelial growth factor 2).

INTRODUCCIÓN

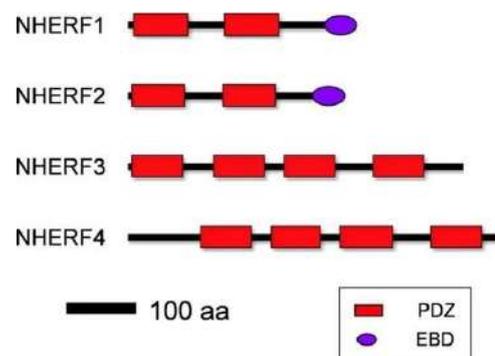
Las proteínas NHERF forman parte del anclaje de proteínas de membrana que contienen motivos de reconocimiento del dominio PDZ para formar complejos de señalización de multiproteínas¹. Entre ella tenemos, la NHERF2 que se conoce como un factor regulador del intercambiador Na^+/H^+ . A su vez este se define como una proteína con capacidad de adaptación que regula el transporte de electrolitos renales e interactúa con los PDGF-R². Esta proteína suele encontrarse en el riñón, específicamente en el glomérulo, en túbulo tanto colector como túbulo proximal, pero este último en menor medida. El NHERF2 se encarga de interactuar con la podocalixina, con el fin de retener la misma en la superficie apical del podocito y proporcionar un mecanismo que permita vincular esta superficie de sialomucina con el citoesqueleto de actina². Además, el NHERF2 tiene un papel primordial en la inhibición de NHE3 por AMPc, generando un mecanismo que eleva los niveles de calcio intracelular³.

FUNCIONES DEL NHERF2

Las funciones del NHERF2 en el riñón pueden ser más evidentes fuera del túbulo proximal, debido a que este cofactor es primordialmente expresado en el glomérulo, lugar donde interactúa con la podocalixina. En el túbulo colector, debido a una interacción con los canales ROMK⁴. Asimismo, el NHERF2 juega un papel significativo a nivel funcional en la regulación de NHE3 por AMPc. Esto fue evidente en un estudio donde

Weinman³ define el NHERF2 como un mediador fundamental en las señales hormonales que inhiben la actividad de NHE3 en las células epiteliales renales; en este estudio se sugiere que la proteína quinasa A cataliza la fosforilación de NHERF y promueve una asociación con NHE3, de este modo inhibiendo el intercambiador Na^+/H^+ . A su vez, se considera que el cofactor NHERF2 regula otras proteínas, puesto a que investigaciones mostraron su interacción con los receptores β_2 adrenérgicos en proteínas distintas².

Figura 1.1



Representación esquemática de proteínas NHERF.

Ardura JA, Friedman PA. Regulation of G Protein-Coupled Receptor Function by Na^+/H^+ Exchange Regulatory factors. Pittsburgh, Pennsylvania. The American Society For Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2011.

El NHERF2 funciona como un medio para permitir la dimerización del receptor PDGF. Debido a que en el estudio realizado por Weinman se ha

afirmado que, “la asociación entre el terminal-C del PDGF-R y el dominio PDZ-I de NHERF1 y de NHERF2 promueven la dimerización, lo que prosigue con una activación de la actividad de la tirosina quinasa y un evento de señalización donde se activan las señales mitogénicas”², traducidas por quinasas reguladas por señal extracelular (ERKs)³. Como es el caso de la activación de la ruta de proteína quinasa activada por mitógeno que resulta en una proliferación de las células glomerulares, en la producción de material de matriz y en el remodelado celular².

Una de las principales funciones del NHERF2 es su relación directa con algunas proteínas. Entre ellas podemos apreciar el complejo que forman NHERF2 y la ezrina en la regulación de NHE3 por AMPc. Debido a esto se creó un modelo donde el NHERF2, la ezrina y la proteína quinasa A forman un complejo multiproteico. Este complejo se caracteriza por permitir la unión del citoesqueleto de actina con el NHE3. Para de este modo facilitar la fosforilación y la regulación negativa de NHE3².

COMPARACIÓN ENTRE NHERF1 y NHERF2

Al comparar el NHERF1 y el NHERF2, lo primero que se observa es que ambas son dos proteínas de andamiaje,

homólogas estructuralmente, que están conformadas de dos dominios PDZ, y que se pueden encontrar en los bordes en cepillo del túbulo proximal, intestino delgado, intestino grueso y en menor cantidad en las vías aéreas⁵. Sin embargo, de manera más específica, el NHERF1 está externamente a las microvellosidades, mientras que el NHERF2 se encuentra dentro de las microvellosidades. Estos dos cofactores participan en la regulación de la actividad de NHE3 (proteína implicada en la absorción del cloruro de sodio en el intestino y en el tubo proximal renal, que representa una gran parte de sodio que se ha absorbido) al formar parte en la inhibición de AMPc, de GMPc y de calcio, aunque lo hacen de distintas formas, pero con la misma efectividad. Resulta importante señalar que un cofactor depende del otro, ya que la constante de disociación (KD) no tiene efecto en la inhibición de AMPc por sí solo, se necesita el KD de ambos para poder abolir el efecto de AMPc, de esta manera se puede ver que ambas trabajan en conjunto. Una diferencia existente entre estas dos proteínas es el coeficiente de difusión, puesto que NHERF1 posee un coeficiente de difusión más alto que el NHERF2¹.

En cuanto a la motilidad, se ha demostrado que el NHERF1 se mueve más rápido que el NHERF2. Este movimiento más lento del NHERF2 está dado por el ERM, que son

proteínas de actina que poseen una función de estabilización de los microtúbulos, necesaria para distintas funciones en la mitosis. Dicha diferencia en la velocidad sucede en el dominio Cterminal único en una zona no conservada del enlace dominio¹. Sin embargo, se ha demostrado que la sobreexpresión de NHE3 no altera la movilidad de ninguno de los cofactores. También, se ha podido comprobar que el efecto del factor de crecimiento endotelial (EFC) en NHE3 fue suprimido en las células NHERF1-KD, mientras que en las células NHERF2KD, el EFC sucede sin problemas. En adición, se ha observado una diferencia en la regulación de la señalización, ya que se ha fosforilado el NHERF1 en condiciones basales, y aumentado esta fosforilación con el PKC y el AMPc, mientras que el NHERF2 no presenta dicha característica⁵.

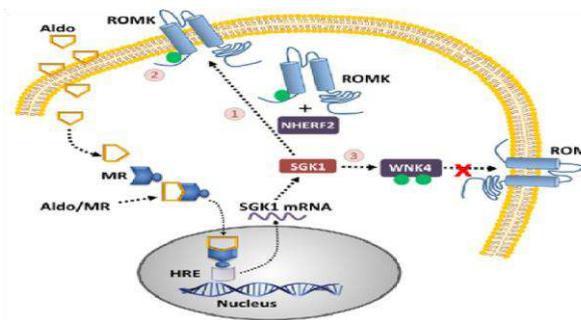
REGULACIÓN DEL CANAL DE ROMK POR MEDIO DE LA NHERF2

El canal de ROMK es aquel que se encarga de secretar la molécula de K⁺ hacia la luz del túbulo de la nefrona, especialmente en el túbulo colector. Este canal puede ser regulado por el cofactor de NHERF2 mediante la asociación de proteínas y señales de transducción que pueda hacer que este canal ejerza su función en la nefrona. En el capítulo 14 del libro *The Kidney Physiology and Pathophysiology*, enuncia que, "Se ha reportado que

NHERF2 puede sinergizar con SGK1 para aumentar la expresión de la superficie celular de ROMK"⁴, en cuanto a esto, se debe recordar que la SGK1 es una molécula importante de quinasa que actúa en señales de transducciones. Por lo tanto, NHERF2 podrá ser capaz de crear un complejo entre SGK1 y ROMK, mediante su unión en el primer dominio de PDZ (Fig.2). En el capítulo se explica que, "La formación de ese complejo podrá permitir una fosforilación eficiente de un residuo que es requerido para la distribución del canal en la superficie celular."⁴. De manera que se puede observar la estrecha relación que posee el NHERF2 con el canal ROMK.

Por consiguiente, se puede inferir la importancia que conllevaría el descenso del cofactor NHERF2 en cuestión. Un descenso de NHERF2, ya sea por enfermedad o situación genética, llevará a una disfunción del canal de potasio. Por lo tanto, si la nefrona recibe señales externas de que debe de secretar potasio, ese mensaje no podrá ser traducido por la SGK1, debido a la falta de NHERF2. De manera que, el canal de potasio no podrá ser distribuido en la superficie celular del túbulo y no será secretado K⁺. Es debido a esto que la relación entre estos dos es de gran importancia, ya que el canal depende del cofactor y sin esto se verá comprometida la secreción de la sustancia.

Figura 1.2

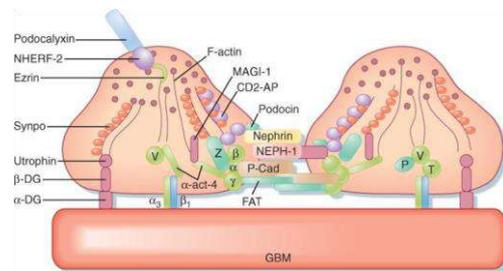


Representación de regulación del canal de ROMK por medio de la NHERF2. Valinsky WC, Touyz RM, Shrier A. Aldosterone, SGK1, and ion channels in the kidney. Clinical Science [Internet], 2018

RELACIÓN ENTRE NHERF2 Y LA MOLÉCULA DE PODOCALIXINA

La podocalixina(PC) es una proteína de transmembrana y esta se puede encontrar en la superficie de los podocitos que recubren el glomérulo renal⁴. Esta proteína es una sialoglicoproteína, es decir, una combinación de glucoproteína y ácido sialico, y posee una carga negativa. Por lo tanto, al poseer una carga negativa y formar parte del aparato de filtración glomerular, esta ayudará a repeler aquellas moléculas negativas, tales como otras proteínas, de manera que no podrán filtrarse. Cómo esta molécula se encuentra en las células epiteliales del glomérulo, puede que se encuentre una relación entre esta y el cofactor NHERF2.

Figura 1.3



Representación de relación entre NHERF2 con la Podocalixina por medio de la ezrina. Koepfen B, Stanton B. Berne and Levy Physiology. 6th ed. Philadelphia, PA: Mosby/Elsevier, 2010.

La NHERF2 ayuda a regular la molécula podocalixina, debido a que esta se une a la actina del citoesqueleto por medio de la ezrina, un componente importante de la NHERF2, la cual posee dos dominios de PDZ⁷, y esto se puede observar en la Figura 1.3. La PC contiene una cola citoplasmática la cual posee un C-terminal que tiene un motivo de unión para PDZ(DTHL) y esta se une al segundo dominio PDZ del NHERF2⁷. De esta manera, se puede inferir cómo, además de las otras funciones de la NHERF2, está tiene su papel en junto a la PC y cómo ayudaría en mantener la esencia de las células glomerulares epiteliales. En el capítulo 14 del libro The Kidney Physiology and Pathophysiology, establece que, “La NHERF2 ayuda a retener la podocalixina en la superficie del podocito, además de que la ayuda a enlazarse a la actina del

citoesqueleto”⁴. Por lo tanto, se puede inferir que la disminución de NHERF2 provocará efectos negativos en cuanto a la relación mencionada, debido a que puede haber pérdida de la PC en el podocito, ya que no podrá estar sujeto al citoesqueleto por medio del NHERF2. En consecuencia, no habrá una barrera electrostática que ayude a impedir el filtro de proteínas con carga negativa y habrá un aumento de filtración de estas en el aparato de filtrado glomerular. Además, en los túbulos que componen la nefrona, no podrá ser reabsorbido el agua, debido a que las proteínas filtradas van a retener el agua por presión oncótica, llevando a una mayor cantidad de volumen en la orina junto a proteinuria e incluso al síndrome nefrótico.

PAPEL DE NHERF2 EN LA PROLIFERACIÓN CELULAR ENDOTELIAL

El endotelio es la capa interna que reviste a los vasos sanguíneos, y, debe ser homeostático, dado que, si este equilibrio no se encuentra presente en el mismo, puede provocar inflamación, trombosis, y una producción excesiva de vasos sanguíneos⁶. Se ha podido observar que el cofactor NHERF2 se expresa en distintas estructuras vasculares, por lo que se ha especulado que este posee una notable función de regulador de la homeostasis en dicho tejido. El VEGF o factor de crecimiento endotelial

vascular es un inductor fundamental de la angiogénesis, y, dentro de este, el receptor VEGFR-2 resulta ser el intermediario con más peso en cuanto a la proliferación endotelial. El NHERF2 se relaciona con el PDGF-R (factor de crecimiento derivado de plaquetas) y con el complejo N-cadherina/B-catenina en las células epiteliales regulando la formación de lamelopodios. Estos, son prolongaciones en la membrana celular, que se producen por filamentos de actina, que poseen una función relevante en la migración celular y en el mantenimiento de la integridad intracelular².

En cuanto a la proliferación celular endotelial, las células endoteliales silenciadas por NHERF-2 proliferan a un gran ritmo, incluso en ausencia de factores que promueven dicha proliferación como el VEGF. Esta proliferación excesiva ocurre debido a una combinación de factores como: aumento del calcio citoplasmático, aumento de la expresión de c-Myc, aumento de la expresión de ciclina DI (regulador que garantiza la iniciación de la fase G1 tardía a la fase S en el ciclo celular), y la expresión reducida de p27⁶. Además, el enlace formado entre NHERF2 y el receptor PDGF facilita la formación de un complejo de señalización asociado al citoesqueleto, el cual activa un conjunto de señales como la ruta de la proteína quinasa activada por mitógeno, para resultar

en una proliferación de las células glomerulares. Por todas las razones mencionadas, se puede afirmar que el rol que posee el NHERF2 en la proliferación celular endotelial es la de servir como regulador homeostático en dicho tejido². De no encontrarse en el mismo, el NHERF2 no sería capaz de proporcionar aquel equilibrio en el medio interno y el endotelio se vería perjudicado.

CONCLUSIÓN

El cofactor regulador de intercambio hidrógeno/sodio es uno de los proveedores de la homeostasis al sistema renal, puesto que este, se encarga de mantener el equilibrio en el riñón, eliminando el exceso de H^+ y HCO_3^- , logrando un balance ácido-base en el mismo. El mencionado intercambiador posee una estrecha relación con la podocalixina, la cual, al encontrarse en los podocitos del glomérulo, ayuda a mantener la estructura de las células glomerulares epiteliales a través de la interacción con el citoesqueleto de actina, mediado por NHERF2 y ezrina. El NHERF2 se vincula con el canal ROMK, puesto lo regula y permite la secreción de potasio, canal que no sería viable si el este cofactor no se hallase. También, el NHERF2 depende del NHERF1 y viceversa; estos trabajan en conjunto para regular la actividad de NHE3 mediante la inhibición de distintas moléculas. Si bien es cierto que el cofactor brinda un balance del medio

interno, el endotelio no sería la excepción, pues, este promueve un equilibrio en la proliferación celular endotelial para que esta no se salga de control y el organismo pueda funcionar correctamente. Dado esto, de no funcionar o no existir el cofactor, se verían afectadas las funciones de la barrera de filtración glomerular, por lo que ocurriría un impedimento en el paso de líquidos desde el capilar glomerular a la nefrona, trayendo consigo afecciones al sistema renal, perjudicando así la homeostasis del mismo.

FILTRACIÓN GLOMERULAR EN CUANTO A DEFICIENCIA DE NHERF2

¿Estaría la barrera de filtrado glomerular alterada?

Sí, debido a que, si el NHERF2 se encuentra disminuido, este no podrá regular el contrantransportador NHE3 con inhibición, de manera que este transporte siempre estará activo. Por otro lado, puede estar alterada si el complejo de Podocalixina/NHERF2/ezrina se encuentra abolido.

¿Cómo estaría la tasa de filtrado glomerular?

Aumentada, debido a que el complejo de Podocalixina/NHERF2/ezrina estaría deficiente, permitiendo así el paso de proteínas junto a las demás sustancias

¿Cómo estaría la fracción de filtrado?

Aumentada, debido a que la tasa de filtrado glomerular estará aumentada.

FISIOLOGÍA TUBULAR

¿Cómo estarían los niveles de sodio y agua en las diferentes porciones de la nefrona? Como el NHERF2 es una molécula que se encuentra en los bordes de cepillos del túbulo proximal, los niveles de sodio estarán bajos por la alta reabsorción que hace el NHE3 sin la ayuda de NHERF2 para poder regularlo. Además, habrá más cantidad de agua dentro del tubo, debido a que, por la alteración de la proteína de podocalixina de los podocitos, las proteínas podrán filtrarse, de manera que atraen el agua en la luz del túbulo por presión oncótica.

¿Cómo estarían los niveles de potasio en las diferentes porciones de la nefrona?

Estará disminuida en el túbulo colector debido a que la NHERF2 puede actuar en la regulación del canal de potasio ROMK que se encuentra en esta porción, por lo cual en deficiencia de NHERF2, esta molécula no podrá ejercer su función de manera eficiente.

¿Estaría alterado el epitelio tubular en alguna porción de la nefrona?

En el túbulo contorneado proximal, debido a que ahí se encuentra la molécula que no puede ser regulada, la NHE3 y también porque la NHERF2 normalmente se encuentra en dicha porción de la nefrona.

¿Se compromete la reabsorción y/o secreción de alguna sustancia?

Sí, se compromete la reabsorción de sodio y agua debido a que habrá una mayor reabsorción del sodio en el contrantransportador NHE3 y agua debido a que esta no podrá reabsorberse por la presión oncótica

ejercida por las proteínas filtradas. Además, se verá comprometido la secreción de potasio por el canal de ROMK disminuyendo dicha acción, debido a que el NHERF2 en condiciones normales, ayuda al aumento de la expresión celular de este canal y en condiciones deficientes, no se podrá realizar esta función.

PERSPECTIVAS FUTURAS

El tema resulta de gran importancia puesto que el mismo está ligado a la homeostasis del sistema renal al momento tener en cuenta la activación de ciertos transportadores. En referencia a los logros existentes encontramos las proteínas con las que suele interactuar la proteína NHERF-2, además de la localización de esta en los diversos túbulos renales. A su vez, se conocen algunas funciones concernientes al desarrollo adecuado de ciertas moléculas como NHE3. Pero aún se desconocen muchos datos de esta proteína, como es el caso de otras funciones centrales dentro del riñón o de cómo la NHERF-2 afecta en diversos niveles patológico, asimismo se desconoce su asociación a nivel de otros sistemas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Yang J, Singh V, Cha B, Chen TE, Sarker R, Murtazina R, et al. NHERF2 Protein Mobility Rate Is Determined by a Unique C-terminal Domain That Is Also Necessary for Its Regulation of NHE3 Protein in OK Cells. NCBI [Internet] 2013 Jun. 7 [citado 19 de enero del 2020]; 288 (23): 16960-16974. Disponible en:

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3675628/>
2. Weinman EJ. New functions for the NHERF family of proteins. NCBI [Internet] 2001 Jul. 15 [citado 20 de enero del 2020]; 118 (2): 185-186. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC203032/>
 3. Voltz JW, Weinman EJ, Shenolikar S. Expanding the role of NHERF, a PDZ-domain containing protein adapter, to growth regulation. *Oncogene* [Internet]. 2001 Oct. 17 [citado 18 de enero del 2020]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/1204774>
 4. Caplan M, Moe O, Alpern R. Seldin and Giebisch's the kidney. 5th ed. London: Elsevier Inc.; 2013.
 5. Sarker R, Valkhoff VE, Zachos NC, Lin R, Cha B, Chen T, et al. NHERF1 and NHERF2 are necessary for multiple but usually separate aspects of basal and acute regulation of NHE3 activity. *Membrane Transporters, Ion Channels and Pumps* [Internet]. 2011 Abr. 01 [citado 15 de enero del 2020]. Disponible en: <https://www.physiology.org/doi/full/10.1152/ajpcell.00119.2010>
 6. Bhattacharya R, Wang E, Dutta SK, Vohra P, E G, Prakash YS, Et al. NHERF-2 maintains endothelial homeostasis. NCBI [Internet] 2012 May. 17 [citado 20 de enero del 2020]; 119 (20): 4798-4806. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3367880/>
 7. Takeda T, Mcquistan T, Orlando RA, Farquhar MG. Loss of glomerular foot processes is associated with uncoupling of podocalyxin from the actin cytoskeleton. NCBI [Internet] 2001 Jul. 15 [citado 20 de enero del 2020]; 108 (2): 289-301. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC203027/>

Artículo de Revisión

Uso de los KIM-1 en la prevención de la insuficiencia renal aguda

Freire L¹, Pérez A¹, Rodríguez P¹, Grullón H¹

¹Profesor, Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud,

Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra. Contacto: lorenaffreire@hotmail.com

RESUMEN

En los últimos años se ha estado investigando métodos de prevención para enfermedades renales. Uno de estos métodos es el uso de biomarcadores como el KIM-1, la cual es una glucoproteína presente en el túbulo proximal de la nefrona. El mecanismo de acción de esta molécula se basa en la respuesta a un daño del tejido del túbulo proximal, aumentando así su expresión. Consecuentemente, la molécula se libera a la orina y a la sangre en concentraciones mayor a lo normal. La función de biomarcador del KIM-1 se ha estado estudiando en relación con la prevención y tratamiento de AKI, pero su uso todavía presenta limitaciones. Por lo tanto, es necesaria mayores investigaciones que relacionen el uso de KIM-1 en la práctica clínica.

Abreviaturas:

KIM-1: kidney injury molecule-1, HAVCR-1: Hepatitis A Virus Celular Receptor-1, TIM-1: T-Cell Immunoglobulin Mucin Domain-1, ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay, ATN: acute tubular necrosis, ADAM: a desintegrin and metalloproteinase, MT-MMPs: membrane-type matrix metalloproteinases, Th1: T helper type 1, Th2: T helper type 2, Th17: T helper type 17, FDA: Administración de Drogas y Alimentos, DRA: Daño Renal Agudo EMA: Agencia Europea de Medicamentos, MPC-1: Monocitos Quimiotácticos Proteína-1

INTRODUCCIÓN

El riñón es un órgano noble sumamente importante ya que el conjunto de funciones que desempeña, como la filtración de la sangre, la excreción de desechos y el equilibrio iónico y hormonal, son esenciales para el mantenimiento de la salud y la vida. Es por esto por lo que es indispensable la prevención y el diagnóstico temprano de las enfermedades renales, como lo son la insuficiencia renal, tanto aguda como crónica. En los últimos años se han realizado diversos estudios con el objetivo de encontrar métodos preventivos más efectivos. Dentro de este ámbito se han considerado el uso de moléculas como biomarcadores de daño renal. Una de estas moléculas es la KIM-1.

La KIM-1 es una glucoproteína transmembrana que se encuentra en la parte apical de las células epiteliales del túbulo proximal en el riñón. En el epitelio, esta molécula colabora con la regeneración del tejido y con el manejo de la respuesta inmune provocada como resultado de daño tisular. De esta forma es que se puede utilizar como un

biomarcador, ya que, al ocurrir una alteración del epitelio tubular proximal, KIM-1 se va a expresar en altas dosis.

Los niveles elevados de dicha molécula se pueden detectar en análisis tanto de sangre como de orina, ya que puede ser expulsada a través de la orina, pero también se puede colar en el torrente sanguíneo en ciertas situaciones. Por las características que posee KIM-1, se ha estado analizando su capacidad como biomarcador preventivo y terapéutico para la lesión renal aguda, siendo esta una enfermedad de alta prevalencia y riesgos para la salud.

FUNCIONES DE LOS KIM-1

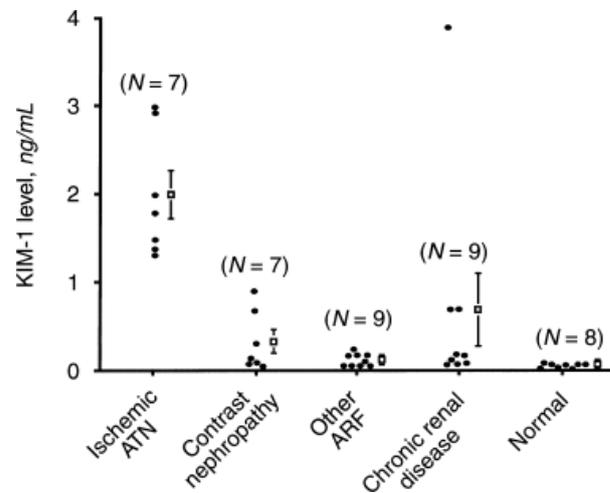
Los Kim-1 (Kidney Injury Molecule) también conocida como HAVCR (hepatitis A virus cellular receptor) y TIM-1 (T- cell immunoglobulin and mucin protein)¹, es un biomarcador que facilita el diagnóstico temprano de la presencia de alguna lesión aguda localizada en los túbulos del riñón, pues una alta concentración de estos biomarcadores, ya sea en orina como

en sangre, dan indicios tanto de la región que fue afectada como del tipo de daño ocasionado; pues, permite diferenciar entre la ocurrencia de un daño glomerular o tubular.

La Administración de Drogas y Alimentos (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) han declarado a los KIM-1 como un biomarcador urinario altamente sensible y específico para controlar la lesión renal inducida por medicamentos².

Es importante recalcar que la concentración de KIM-1 presente va a variar con respecto al padecimiento renal que se tenga. Pues, como se muestra en la (Gráfica 1), aquellos pacientes que padecían de una isquemia renal mostraban una mayor expresión de los KIM-1 que aquellos que poseían otras neuropatías.

Gráfica 1



Concentración urinaria de KIM-1 en diversas enfermedades renales.

Por otra parte, los KIM-1 también desempeñan funciones inmunológicas. Esto se explica ya que actúan como receptores de fosfatidilserina, el cual es un tipo de fosfolípidos que se encuentra localizado en la membrana celular; los KIM-1 corroboran con el reconocimiento de los epítomos de fosfatidilserina³, que se encuentran ubicados en la superficie de células epiteliales tubulares apoptóticas. Este mecanismo permite que estas realicen fagocitosis del material apoptótico remanente. Además, los KIM-1 poseen un gran papel en el proceso de regeneración de las células epiteliales

tubulares. Esta última función ha sido de gran interés en diversos estudios, ya que se podría utilizar como un método terapéutico para lesiones renales.

RELACIÓN DE KIM-1 CON LA RESPUESTA INMUNE AL DAÑO EPITELIAL

Aparte de utilizarse como un biomarcador, KIM-1 tiene un papel importante en el mecanismo de respuesta inmune que se da en el epitelio del túbulo proximal cuando este se ve comprometido. Una de las funciones que esta glucoproteína lleva a cabo es su papel como molécula coestimuladora, ya que esta tiene la capacidad de activar linfocitos (Imagen1). Como se muestra en la imagen, cuando estas moléculas se unen a ya sea tanto a linfocitos como a células de la línea mieloide, pueden provocar su activación, desencadenando una respuesta inmune. Es por esto por lo que también se ha propuesto que sea un receptor activador en células B, células dendríticas y células T asesinas naturales³. Además, se ha propuesto

que la KIM-1 se encuentra implicada en la diferenciación de Th1, Th2 y Th17.

La KIM-1 también tiene la capacidad de actuar como un receptor que permite el reconocimiento de diversos componentes. Uno de estos son las lipoproteínas de baja densidad oxidadas. Cuando hay una alta concentración de estas en el lumen del túbulo, la KIM-1 se une a ellas y las introduce a través de endocitosis a la célula del epitelio. Esto hace que se forme un signo de alerta en la célula de que alguna alteración está ocurriendo y que posiblemente se requiera de una respuesta inmune para repararla. Esta es una de las formas en las que KIM-1 propicia a que se mantenga un equilibrio al momento de una situación dañina para el epitelio.

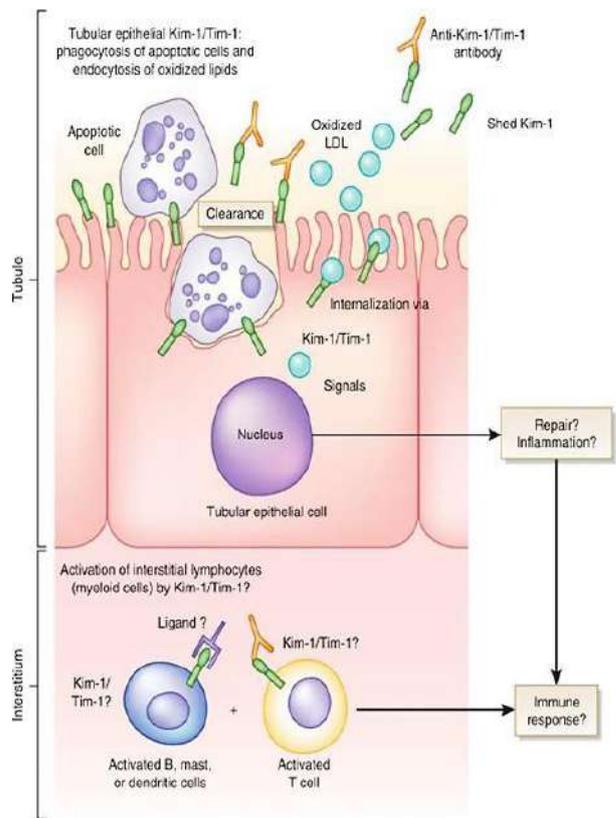
Otro efecto provocado por la expresión de KIM-1 es que este les da la capacidad a las células del epitelio tubular para realizar fagocitosis. De esta manera, cuando el receptor reconoce a células apoptóticas o fragmentos necróticos que se

encuentran en la luz del túbulo, las células del epitelio tubular actúan como fagocitos y llevan a su interior la célula apoptótica ya reconocida para que estas puedan ser degradadas por los lisosomas (Imagen 1).

Además, en enfermedades renales por sobrecarga de proteínas, KIM-1 se puede utilizar para aumentar la fagocitosis de la albúmina a través de las células epiteliales tubulares renales, aliviando así el daño tubular³. Estos procesos de eliminación de desechos es una forma de limitar la respuesta proinflamatoria a una lesión.

Por otro lado, como se representa en la imagen, las KIM-1 pueden ser liberadas a lugares fuera de la célula, como a la orina. También estas pueden interactuar con anticuerpos, los cuales pueden desencadenar posteriormente efectos de activación o inhibición.

Imagen 1



Acciones de KIM-1/TIM-1 en la respuesta al daño epitelial del túbulo proximal

PRESENCIA DE KIM-1 EN LA ORINA

En un riñón normal, la expresión de KIM-1 es bien reducida y no se evidencia la presencia de esta molécula en la orina de pacientes sanos. Sin embargo, si las células epiteliales del túbulo proximal se alteran por alguna razón, esto provoca la liberación de la porción extracelular de KIM-1. Esta va hacia el espacio

extracelular, es decir, a la luz del túbulo hasta llegar a la orina, lo que haría que los niveles de concentración en la misma sean mayores al rango normal. Esta liberación de KIM-1 se basa en la activación de metaloproteinasas de matriz de membrana tipo I y III (MT-MMPS) y una desintegrina y metaloproteasa (ADAM), que conducen a su detección en orina⁴. Los ADAMs se encargan de separar el componente extracelular de KIM-1, mientras que las MT-MMPS facilitan el rompimiento de los componentes de la matriz extracelular para permitir la salida de KIM-1 de la célula.

Además, se ha demostrado como después de una lesión renal nefrotóxica o isquémica en humanos, los niveles de KIM-1 en la orina pueden elevarse hasta 3-7 ng/ml, mientras que en una persona sana la concentración es inferior a 1 ng/ml². Estos niveles elevados se evidencian en la orina 12 a 24 horas después de haber iniciado el daño renal. Agregando a lo anterior, a través un estudio realizado a 6 pacientes con

necrosis tubular aguda para verificar la liberación de KIM-1, se encontró su expresión en células epiteliales del túbulo proximal en secciones de biopsia de riñón humano de pacientes con ATN⁵. Es por esto por lo que se declara que los valores de KIM-1 en la orina son importantes para la identificación de un daño renal en progreso.

ANÁLISIS PARA LA DETECCIÓN DE KIM-1 EN ORINA

Los métodos analíticos utilizados para identificar KIM-1 en la orina se basan en técnicas que permiten la detección de proteínas. Uno de estos métodos es ELISA. Este se utiliza para la detección y cuantificación de antígenos, anticuerpos, hormonas y otras moléculas. Además, ELISA se utiliza como método de ensayo exclusivo para muchos fines de investigación, como caracterizar nuevas proteínas y desarrollar nuevas terapias farmacológicas⁶. En relación con el KIM-1, este ensayo permite cuantificarlo principalmente al reaccionar con los anticuerpos anti-KIM-1, siguiendo con ciertos

mecanismos posteriores. Otra prueba utilizada es la de Western Blot. Esta es una técnica analítica ampliamente utilizada para detectar y medir proteínas específicas en diferentes muestras⁷. A través de este análisis, las proteínas se separan por electroforesis en gel en dependencia de su tamaño o estructura tridimensional, y es por su eficiencia en la detección de proteínas específicas que se utiliza para evidenciar la presencia de KIM-1 en la orina.

CÉLULAS EPITELIALES Y KIM-1

La KIM-1 es una glucoproteína transmembrana de tipo I, la cual está altamente expresada en las células epiteliales que se encuentran en la región dañada de un túbulo renal proximal⁵. Como consecuencia de esto, ya que el daño fue en dicho túbulo, la KIM-1 pasa a la orina y ahí sirve como biomarcador, pero a diferencia del torrente sanguíneo, ahora esta se encuentra en la orina. En ocasiones, la KIM-1 se expresa de la misma manera que un marcador de proliferación y diferenciación de las células epiteliales, y no como un

sinónimo de que existe daño alguno⁵, por lo tanto, por el simple hecho de que se detecte la presencia de KIM-1, no quiere decir que obligatoriamente exista un daño en el riñón, entonces, siempre hay que investigar más. Por otro lado, es posible que KIM-1 se encuentre presente en el riñón y que no sea debido a ningún tipo de daño. La expresión de KIM-1 en células epiteliales sin que haya ocurrido daño alguno, induce una vacuolización focal al nacer, la cual consiste en la formación o creación de vacuolas⁸.

KIM-1 EN EL TORRENTE SANGUÍNEO

Como se ha resaltado, la KIM-1 se puede encontrar en la orina al ocurrir un daño epitelial renal. Sin embargo, en ciertos escenarios esta molécula también puede encontrarse en la sangre. Un ejemplo es que la KIM-1 puede ser expulsada hacia el torrente sanguíneo cuando existe una alteración en la permeabilidad microvascular⁸. Es decir, la salida de KIM-1 es debida a la permeabilidad transepitelial que se origina luego de

un daño en un túbulo renal, haciendo que los componentes que se encontraban en dicho túbulo se cuelen en la sangre⁹. Se han realizado estudios sobre la presencia de KIM-1 en el plasma de humanos con lesiones renales y se han observado valores altos de esta molécula en comparación con personas sanas. Incluso, la KIM-1 en sangre se puede detectar en pacientes que hayan pasado por cualquier tipo de cirugía, aunque es más probable que su concentración aumente en pacientes que luego de la cirugía, hayan desarrollado una enfermedad renal aguda.

RELACIÓN DE ENFERMEDADES Y KIM-1

La presencia de los KIM-1 se relaciona en gran manera a enfermedades renales crónicas; ya que, como se mencionó anteriormente, los niveles de KIM-1 en la sangre y en la orina se vieron aumentados debido a la existencia de fallas en el tejido epitelial de los túbulos proximales del riñón. Los altos niveles de este biomarcador también proporcionan indicios de la existencia de otros padecimientos

distintos, entre estos están: la fibrosis renal y la inflamación. Pues, una expresión excesiva de KIM-1 induce tanto inflamación como fibrosis tubular renal debido a que se eleva la cantidad de monocitos quimiotácticos proteína-1 (MPC-1) y también la de quimiotaxis de macrófagos dependiente de MPC-1⁸. Por otra parte, la alta expresión de los KIM-1 se encuentran estrechamente ligados al carcinoma renal, ya que la concentración de KIM-1 en la sangre fue más elevada en pacientes que padecían de esta enfermedad, lo cual puede servir como un biomarcador temprano de este tipo de cáncer renal. Del mismo modo, KIM-1 es utilizado como un biomarcador emergente para detectar lesiones renales agudas. Los mismos también guardan una estrecha relación con los trasplantes renales, pues aquellos pacientes que los han recibido presentan niveles considerablemente altos de este biomarcador. De esta forma, permite a que los profesionales de la salud puedan vigilar la recuperación de la función renal en los pacientes antes mencionados.

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA Y KIM-1

La lesión renal aguda se caracteriza por la pérdida rápida de la función renal, provocando grandes consecuencias para la salud. Esta enfermedad sigue representando un alto factor de riesgo para el mantenimiento de la salud y la vida de quienes lo padecen, aparte de que demanda en gran medida recursos económicos al sistema de salud para que pueda brindar el tratamiento correcto hasta la recuperación de la función renal del paciente. Incluso, la IRA constituye un factor pronóstico independiente de supervivencia, y se asocia con una mortalidad del 40-90%¹⁰. De esta manera, se comprende la necesidad de encontrar nuevas formas que propicien la prevención y el diagnóstico temprano de esta enfermedad. Por el momento, el diagnóstico de la lesión renal aguda sigue basándose en la presencia de oliguria o en un aumento gradual de la creatinina sérica, hecho que retrasa el diagnóstico [...] ¹¹. A estos también se le agrega su falta de sensibilidad y especificidad a la hora de detectar un daño en el riñón, aparte del tiempo de

espera requerido para los resultados. A favor de la búsqueda de soluciones, se ha incrementado el interés de utilizar biomarcadores, los cuales ofrecen información sobre algún daño renal ocurrido, situación que antecede a la disfunción fisiológica del órgano. Uno de estos biomarcadores es el KIM-1, el cual puede ser de gran utilidad para la prevención de este síndrome.

A través de la evidencia acumulada se ha demostrado los efectos beneficiosos del mecanismo de protección tubular renal relacionado con KIM-1 en las primeras etapas de la lesión renal². A partir de varios estudios, se ha comparado la utilidad de KIM-1 como un mejor biomarcador preventivo de AKI en comparación con otras moléculas. La evidencia creciente mostró que KIM-1 presentó una superioridad significativa en la detección temprana de AKI en comparación con otros biomarcadores, especialmente dentro de las 24 horas, mucho antes del aumento de la creatinina sérica¹². Además, a través de la evidencia acumulada se ha demostrado los efectos beneficiosos

del mecanismo de protección tubular renal relacionado con KIM-1 en las primeras etapas de la lesión renal². Es por su papel que tiene en la reparación del epitelio alterado y la eficiente detección en relación con el tiempo es que KIM-1 puede utilizarse para la prevención y elaboración de tratamientos para la lesión renal aguda. Es relevante mencionar que el uso de este biomarcador tiene ciertas limitaciones, ya que se ha observado que sus valores pueden verse alterados en dependencia del tiempo de medición y la edad del paciente.

CONCLUSIÓN

Como se pudo ver a lo largo de este artículo, la Molécula de Injuria Renal 1 (KIM-1) tiene diversas funciones, en donde la principal es servir como un biomarcador para detectar daños en las células epiteliales de un túbulo proximal renal. Otras funciones son la participación en la regeneración del tejido, la eliminación por fagocitosis de células apoptóticas y sustancias dañinas de la luz del tubo, función como molécula coestimuladora para la activación de linfocitos, entre otras.

Sus altos niveles en la orina y en sangre, como representación del daño ocurrido en el tejido, pueden ser un indicativo de enfermedades renales, como la lesión renal aguda. Por la baja eficiencia de los métodos de diagnóstico actuales utilizados para esta enfermedad, se ha planteado el uso de KIM-1. Diversas investigaciones revelaron las ventajas que posee KIM-1 frente a otros biomarcadores para la detección temprana. A pesar de esto, todavía es necesario continuar indagando sobre el uso de KIM-1 en la práctica clínica, ya que se han presentado limitaciones en su uso, relacionadas con la edad de los pacientes y la hora de la toma de muestra.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Zhang Z, Cai CX. Kidney injury molecule-1 (KIM-1) mediates renal epithelial cell repair via ERK MAPK signaling pathway [Internet]. Molecular and cellular biochemistry. U.S. National Library of Medicine; 2016 [citado 27 enero 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4883006/>
- 2- ImmunoChemical AA, About Advanced ImmunoChemical All posts by Advanced ImmunoChemical >. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): early diagnostic urinary marker [Internet]. Advanced ImmunoChemical Inc.

- Advanced ImmunoChemical Inc.; 2018 [citado 27 enero 2020]. Disponible en: <https://www.advimmuno.com/2017/06/kidney-injury-molecule-1-kim-1-early-diagnostic-urinary-marker/>
- 3 Ichimura T, Brooks CR, Bonventre JV. Kim-1/Tim-1 and immune cells: shifting sands [Internet]. *Kidney international*. U.S. National Library of Medicine; 2012 [citado 27 enero 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3339439/>
- 4 Song J, Yu J. Understanding kidney injury molecule 1: a novel immune factor in kidney pathophysiology [Internet]. Nanjing Medical University; 2019 [citado 27 enero 2020]. Disponible en: <http://www.ajtr.org/files/ajtr0088409.pdf>
- 5 Han WK, Bailly V, Abichandani R, Thadhani R, Bonventre JV. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): A novel biomarker for human renal proximal tubule injury [Internet]. *Kidney International*. Elsevier; 2015 [citado 16 enero 2020]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0085253815485412>
- 6 He J. Chapter 5.1- Practical Guide to ELISA Development [Internet]. *The Immunoassay Handbook (Fourth Edition)*. Elsevier; 2013 [citado 27 enero 2020]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780080970370000257>
- 7 Ray A, Cholkar K, Wang Z, Mitra AK. Characterization of ocular transporters [Internet]. *Ocular Transporters and Receptors*. Woodhead Publishing; 2014 [citado 27 enero 2020]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781907568862500034>
- 8 Yin C, Wang N. Kidney injury molecule-1 in kidney disease [Internet]. Taylor & Francis. *Renal Failure*; 2016 [citado 17 junio 2020]. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/0886022X.2016.1193816>
- 9 Sabbiseti VS, Antoine DJ. Blood Kidney Injury Molecule-1 Is a Biomarker of Acute and Chronic Kidney Injury and Predicts Progression to ESRD in Type I Diabetes [Internet]. *Jans.org*. Harvard Medical School; [citado 28 enero 2020]. Disponible en: <https://jasn.asnjournals.org/content/jnephol/25/10/2177.full.pdf>
- 10 Seijas M, Baccino C, Lorente JA, Nin N. Definición y biomarcadores de daño renal agudo: nuevas perspectivas [Internet]. *Medicina Intensiva*. Elsevier; 2014 [citado 16 enero 2020]. Disponible en: <http://www.medintensiva.org/es-definicion-biomarcadores-dano-renal-agudo-articulo-S0210569113002106>
- 11 Lombi F, Murryan A, Canzonieri R, Trimarchi H. Biomarcadores en la lesión renal aguda: ¿paradigma o evidencia? [Internet]. *Revista Nefrología*. Elsevier; 2016 [citado 15 enero 2020]. Disponible en: <https://www.revistanefrologia.com/es-biomarcadores-lesion-renal-aguda-articulo-S0211699516300273>
- 12 Shao X, Tian L, Xu W. et al. Diagnostic Value of Urinary Kidney Injury Molecule 1 for Acute Kidney Injury: A Meta-Analysis [Internet]. *PLOS ONE*. Public Library of Science; 2014 [citado 30 enero 2020]. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0084131>



PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA MADRE Y MAESTRA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
UNIDAD TÉCNICO ASESORA DE INVESTIGACIÓN

ANALES DE MEDICINA PUCMM

Guía para la Elaboración del Manuscrito de Publicación

El propósito de esta guía es ofrecer los requerimientos mínimos para la publicación de artículos de investigación en la revista de la Escuela de Medicina de la Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra.

Normas Generales

Los artículos que se someten a la revista deben ser originales o artículos de revisión y deben remitirse de la siguiente manera:

- El manuscrito debe enviarse al correo analesdemedicina@pucmm.edu.do como un documento de Microsoft Word y debe escribirse a doble espacio en todas las secciones. Todas las páginas, incluyendo la del título, deben ser enumeradas.
- El texto del manuscrito debe estar escrito en español o en inglés.
- Las tablas, ilustraciones o figuras y los gráficos deberán presentarse individualmente en una hoja, con sus respectivos títulos y leyendas, enumeradas y a espacio doble. En el caso de las figuras o ilustraciones, deberán obtenerse los permisos correspondientes para su uso, en caso que no sean de la propia autoría de los autores. Se recomienda un máximo de 6 por artículo.
- Se espera que el manuscrito no contenga más de 4,000 palabras (artículo original) o 5,000 palabras (artículo de revisión), sin incluir el resumen analítico/abstract, referencias, tablas, figuras, ilustraciones y gráficos.

Artículos Originales

El manuscrito que se somete para publicación, tanto de estudios observacionales como experimentales, debe estar organizado en las siguientes secciones: introducción, métodos, resultados y discusión.

El contenido del manuscrito es como se muestra a continuación:

- **Página de presentación.**
 - I. **Título del artículo.** Utilice un título conciso que facilita la lectura. También es necesario que sea un título llamativo, que capte la atención del lector y que represente el enfoque de la investigación. Se recomienda utilizar una terminología

que aumente la sensibilidad y la especificidad en la búsqueda. No se recomiendan títulos muy cortos porque pueden obviar información importante.

2. **Nombres de los autores y sus afiliaciones.** En el caso de las tesis de grado, es mandatorio enlistar como afiliación la Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra.
3. **Nombre del Departamento y la institución** a la cual será atribuido el trabajo. En el caso de las tesis de grado, es mandatorio nombrar a la Escuela y a la Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra.
4. **Información de contacto** del primer autor o del autor por correspondencia.
5. **Fuente de financiamiento.**
6. **Conteo de palabras.** No se incluyen en este conteo: resumen analítico (abstract), agradecimientos, leyendas y referencias.
7. **Cantidad de figuras y tablas.**

▪ **Declaración de conflicto de intereses**

Puede descargar el modelo del ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors), disponible en el siguiente sitio de internet: http://www.icmje.org/coi_disclosure.pdf. También puede redactar una comunicación tomando esta información de base.

- **Resumen analítico/Abstract.** Es una parte muy importante del manuscrito. Debe estar escrito de forma clara, con suficiente detalle. Para algunos este es la carta de presentación del artículo, ya que muchos lectores se refieren a él para buscar más información sobre el estudio; en otros casos, este es la única información a la que tienen acceso algunos lectores. De esta manera, es imprescindible que esta sección refleje el contenido del artículo con la mayor precisión posible. En el caso de las tesis de grado, por convención hemos adoptado un total de 250 palabras para los estudios descriptivos y los estudios observacionales; en el caso de ensayos clínicos o estudios experimentales se permitirá hasta 300 palabras. Deberá incluir: introducción, métodos, resultados, conclusión y palabras claves (3-5), estas últimas basadas en los Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS) o Medical Subject Headings (MeSH).
- **Introducción.** Debe proveer de forma clara y precisa el contexto o los antecedentes del problema estudiado. Debe expresar el propósito o el objetivo del estudio o la hipótesis que se evalúa en el mismo. A menudo se prefiere presentar el objetivo del estudio como una pregunta. Utilice solo referencias que sean pertinentes y no incluya datos o conclusiones del trabajo que se está presentando en este artículo.
- **Métodos.** Debe incluir la información que estaba disponible cuando se escribió el protocolo del estudio. Si apareciera algún dato durante o después del estudio, deberá referirse en la sección de resultados. Su contenido incluye, pero no se limita a:
1. Descripción de la población estudiada y del proceso de selección. Es importante mencionar los criterios de inclusión y los criterios de exclusión y explicar por qué fueron delimitados. Es importante expresar cómo se midieron estos criterios y su relevancia para el estudio.
 2. Identifique los métodos, los equipos (incluyendo el nombre del fabricante), todos los procedimientos con suficiente detalle como para que se puedan reproducir los resultados. Si alguno de los métodos ha sido tomado de otros estudios, ofrezca las referencias adecuadas.
 3. Debe referir información y describir en detalle los métodos utilizados para encontrar, seleccionar, extraer y resumir los datos obtenidos.
 4. En lo que refiere al tratamiento estadístico, debe detallarse lo suficiente como

para que cualquier lector pueda tomar la información original y verificar los resultados que se reportan. Mencione el paquete estadístico utilizado. Debe incluir suficiente información sobre los resultados, no solo los estimados, sino las medidas de incerteza a su alrededor, esto es, los intervalos de confianza. No solo presente los resultados de la prueba de hipótesis.

- **Resultados.** Los resultados deben presentarse en un orden lógico. Utilice tablas, figuras. Presente los resultados más importantes al inicio. No describa todos los resultados de las tablas o de los gráficos en el texto, refiérase solo a los más relevantes. Es importante presentar los datos relativos y las cifras absolutas relacionadas. No presente los mismos datos en tablas y en gráficos.
- **Discusión.** Debe presentar los aspectos novedosos y más relevantes del estudio y las conclusiones que se derivan de esta investigación a la luz del contexto en el que se realizó. No debe detallar ninguna información que ha sido presentada en la introducción ni en la sección de resultados. Puede ser beneficioso iniciar con un breve resumen de los datos y luego tratar de explicar estos hallazgos, comparar con la literatura existente, declarar las limitantes del estudio y las fortalezas. Es importante que se describan las implicaciones de estos hallazgos para futuras investigaciones, para la práctica clínica o para la salud pública.
- **Referencias.** Utilice las Recomendaciones ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors).

Artículos de Revisión

El texto del manuscrito que se somete para publicación, tanto de estudios observacionales como experimentales, debe estar escrito en español y organizado en las siguientes secciones: introducción, métodos, resultados y discusión.

El contenido del manuscrito es como se muestra a continuación:

- **Página de presentación**

La página de presentación contendrá la información básica del artículo que aparecerá en la página inicial del documento. Debe de presentar:

- **Título:** preferiblemente conciso e informativo. Se recomienda entre 8 a 12 palabras, como máximo. No debe ser un título resumido o abreviado, sino el título completo del artículo.
- **Autores:** se debe incluir sus nombres y afiliaciones. Todas las afiliaciones deben estar indicadas con letra superíndice minúscula después del nombre de cada autor.
- **Autor por correspondencia:** indicar claramente el autor determinado a manejar la correspondencia en todas las etapas de evaluación durante la publicación, así como después de ser publicado. Se debe asegurar de proporcionar la dirección de correo electrónico y de agregar datos de contacto actualizados.

- **Resumen**

Incluye una descripción de los temas cubiertos y/o una idea general del artículo. Esta es la información inicial que el lector revisará. Debe de ser precisa e informativa. Se recomienda que este incluya entre 200-250 palabras. Inmediatamente después del resumen, proporcione un máximo de 6 palabras clave, evitando términos plurales y conceptos múltiples (evite, por ejemplo, "y", "de"). Estas palabras clave se utilizarán para fines de indexación.

- **Abreviaturas (opcional)**

Puede definir las abreviaturas que no son estándar en este campo en una nota al pie que se colocará en la primera página del artículo. Tales abreviaturas que son inevitables en el resumen deben definirse en su primera mención allí, así como en la nota al pie. Asegure la consistencia de las abreviaturas a lo largo del artículo.

- **Tabla de contenido (opcional)**

Puede incluir una tabla (o índice) de contenido que facilite al lector la organización del texto y debe indicar la página por sección o título del artículo.

- **Cuerpo del artículo**

Debe señalar y diferenciar cada acápite del cuerpo del artículo: los títulos o secciones en negrita, y subtítulos o subsecciones en letra cursiva. Además, se recomienda dividir el artículo en secciones claramente definidas y numeradas en orden secuencial (1.1, 1.2, etc.), sin incluir el resumen. Se sugiere seguir el siguiente esquema general:

- **Introducción:** Incluye una descripción del tema y antecedentes relevantes de la revisión del tema.
- **Desarrollo:** Representa 70-90% de todo el texto.
- **Conclusión:** Establece las implicaciones de los hallazgos e identificar posibles nuevos campos de investigación.

- **Agradecimientos (opcional)**

Se pueden indicar los nombres completos de las personas, agencias o programas de financiamiento, así como sus contribuciones específicas al proyecto, si aplica.

- **Referencias**

Debe incluir por lo menos 25 referencias y deben estar organizadas por número en el orden en que fueron citadas en el texto. Utilice las Recomendaciones ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors).

Referencias bibliográficas

1. Nature. Formatting guide.
2. Mayer P. Guidelines for writing a Review Article. Plant Science Center. 2009
3. Axinthe D. International Journal of Machine Tools and Manufacture. Elsevier. 2017.
4. Organización Panamericana de la Salud. Instrucciones para los autores y pautas para la presentación de manuscritos. Revista Panamericana de Salud Pública.

