



ACADEMIA  
NACIONAL DE  
MEDICINA

COMITÉ DE  
EVALUACIÓN  
CLÍNICA-  
TERAPÉUTICA

**Coordinador:**  
Luciano Domínguez Soto

José Luis Arredondo García  
Raúl Carrillo Esper  
Teresa Corona  
Guillermo Díaz Mejía  
Luciano Domínguez Soto  
Julio Granados Arriola  
Gerardo Heinze Martín  
Mariano Hernández Goribar  
Enrique Hong  
Carlos Lavalle  
Alberto Lifshitz  
Armando Mansilla Olivares  
Roberto Medina Santillán  
Nahum Méndez  
Miguel A. Mercado Díaz  
Manuel Morales Polanco  
Jorge Moreno Aranda  
Adalberto Mosqueda Taylor  
Ricardo Plancarte  
Ma. Eugenia Ponce de León  
Hugo Quiroz Mercado  
Manuel Sigfrido Rangel  
Miguel Ángel Rodríguez Weber  
Jorge Sánchez Guerrero  
Juan José Luis Sierra Monge  
Manuel Torres Zamora  
Juan Urrusti Sanz  
Juan Verdejo Paris

# Boletín de Información Clínica Terapéutica

VOLUMEN XVI, NÚMERO 2 • MARZO-ABRIL • 2007

## Contenido

Mecanismos de nutrición neuronal .....	1
Reacciones alérgicas a las vacunas .....	3
Estenosis aórtica degenerativa .....	6

## Mecanismos de nutrición neuronal

El encéfalo, cuya estructura contribuye con no más de 2% del peso corporal total, genera y consume 25% de toda la energía que el organismo produce. De hecho, el cerebro en general, con todas las estirpes celulares que lo conforman y no específicamente la neurona, sustrae aproximadamente 0.31  $\mu\text{mol}$  de glucosa por gramo de tejido cerebral por minuto de un flujo sanguíneo capilar que representa 15% del gasto cardíaco al alcanzar los 0.5 mL/g de tejido cerebral/min, magnitudes que en comparación con el resto de tejidos del organismo son enormes. Este sustrato bioenergético de seis carbonos, al ser hidrofílico, puede atravesar fácilmente las membranas celulares mediante mecanismos de difusión facilitada que promueven siete transportadores, designados con los términos GLUT-1 al GLUT-7.

La neurona, al igual que el resto de células del organismo, requiere de sustratos bioenergéticos específicos, a disposición inmediata y en cantidades acordes con la demanda, para mantener el equilibrio armónico y efectivo de las funciones que desempeñan todos y cada uno de sus subsistemas. Para ello cuenta con mecanismos especializados que obtienen adenosín-trifosfato (ATP) de fuentes ricas en electrones que han sido extraídos de los átomos de hidrógeno que forman parte de complejos moleculares constituidos por cadenas de carbono. Este proceso está di-

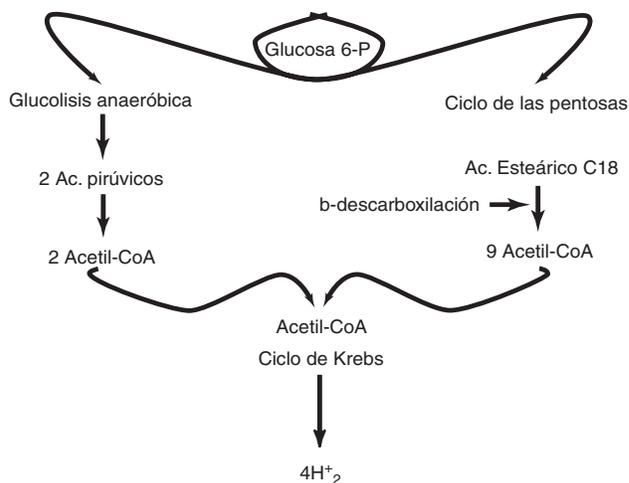
rectamente relacionado con las propiedades reológicas de los coloides hemático y periencefálico, las que permiten que las neuronas y las células que forman parte del sistema nervioso se nutran y realicen un adecuado intercambio gaseoso al encontrarse inmersas en un microambiente en equilibrio dinámico desde un punto de vista tanto hidráulico como bioquímico. Sin la presencia de un adecuado sistema coloidal, funciones como las de transferencia simple o especializada no podrían realizarse, provocando déficit en el aporte requerido por la célula, no sólo para su función, sino para su supervivencia, lo que conduciría al caos molecular, que culminaría con la muerte de la célula y la destrucción del tejido. La vía anaeróbica y el ciclo de las pentosas son los procesos bioquímicos mediante los cuales la célula obtiene sustratos bioenergéticos a partir de cadenas de carbono que le proporcionan las hexosas, específicamente la estructura de la glucosa o bien la de la fructosa. En contraste con estos dos procesos metabólicos, el ciclo de Krebs o ciclo de las triosas, que representa la principal fuente productora de sustratos bioenergéticos de los que la neurona depende, no utiliza como sustrato a las hexosas, sino que le son puestas a su disposición moléculas de acetil-coenzima A (acetil-CoA) que provienen, por un lado, del metabolismo de la glucosa en la vía anaeróbica, y por el otro de la betaoxidación

de los ácidos grasos, los que pueden aportar una enorme cantidad de cadenas de carbono, de las que se extraerá el hidrógeno necesario para la obtención de los electrones con los que se sintetiza el ATP que requiere para su supervivencia y función.

## Participación de los astrocitos

Los astrocitos, células que pertenecen al sistema de macroglía, al establecer puentes de comunicación entre la microcirculación cerebral y las redes neuronales participan en la extracción de distintos sustratos bioenergéticos con los que, además de satisfacer sus propios requerimientos metabólicos, contribuyen con el aporte de nutrientes a la neurona. Curiosamente, estas células, a diferencia de las neuronas, cuando carecen de un adecuado aporte de oxígeno pueden mantener su función mediante la vía glucolítica, con la salvedad de que, como resultado de este proceso, en el que se acumula una gran cantidad de ácido láctico, alteran considerablemente el pH del tejido circunvecino y el del fluido periencefálico. Sin embargo, cuando el aporte de oxígeno es el adecuado y la concentración de protones en el medio intracelular se mantiene en equilibrio, la síntesis de piruvato es la que predomina, permitiendo finalmente la formación de acetil-CoA que será transferido posteriormente a la neurona.

Considerando que el ciclo de Krebs, o ciclo de las triosas, utiliza como sustrato exclusivo a la acetil-CoA, se acepta que el metabolismo de la glucosa sólo se puede realizar dentro del organismo mediante la vía anaeróbica o glucolítica, o vía de Meyerhof-Parnas-Emden, o bien mediante el ciclo de las pentosas, o ciclo de Warburg-Lipmann-Dickens (figura 1). La glucosa, entonces, al ser capturada por los astrocitos mediante GLUT-1, aunque entra directamente a la vía glucolítica, tiene como alternativa al ciclo de las pentosas. Cuando la vía preferencial se desarrolla en un microambiente en el que existe un equilibrio adecuado entre la concentración de oxígeno y la de protones en la matriz mitocondrial, el proceso se inicia en el momento en que las hexoquinazas, que han sido activadas por la ac-



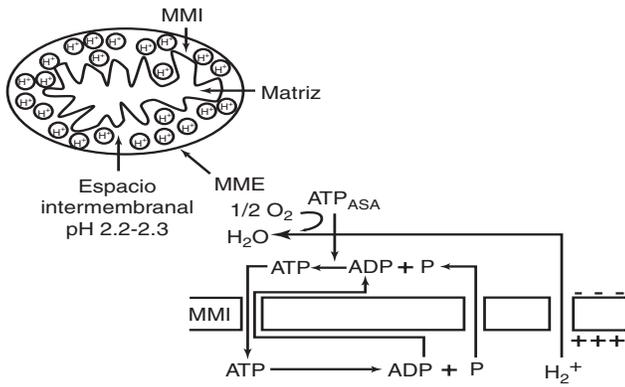
**Figura 1.** La glucosa 6-fosfato (G6~P) por un lado, al ser utilizada por el ciclo de las pentosas forma, como productos intermedios xilulosa, ribulosa y ribosa 5-fosfato con una baja producción bioenergética y por el otro, al entrar a la vía anaeróbica, produce dos moléculas de Ac. Pirúvico que derivarán en dos moléculas de acetil-coenzima A (Acetil-CoA). Mientras que una sola cadena de ácido esteárico (C<sub>18</sub>) puede ceder mediante la β-oxidación, hasta 9 moléculas de Acetil-CoA. De hecho, cada molécula de Acetil-CoA en el ciclo de las triosas libera a su vez, cuatro pares de protones, de los que cada uno contribuirá con la síntesis final de 3 moléculas de ATP.

ción de la insulina sobre su receptor, introducen una molécula de fosfato en la posición 6 de la glucosa, formando glucosa 6-fosfato (G6~P). En este preciso instante la molécula pierde su capacidad para ser transportada en sentido inverso, por lo que continúa con los siguientes pasos metabólicos, que la transforman en ácido pirúvico. Cuando el aporte de O<sub>2</sub> y de nutrientes al medio está satisfaciendo la demanda metabólica del momento, la mitocondria se mantiene en equilibrio y el ácido pirúvico, al acumularse en presencia de coenzima-A (HSCoA), se transforma en acetil~CoA, el que el astrocito cederá a la neurona para que ésta, a su vez, sustraiga paulatinamente de su estructura los protones con los que generará el sustrato bioenergético necesario para cubrir sus requerimientos bioenergéticos.

## Metabolismo neuronal

A la neurona, en cambio, al ser tan susceptible a la anaerobiosis, le resulta indispensable el ciclo de las triosas, que se convierte en este caso en la vía preferencial con la que realiza todas sus funciones. Por lo anterior, uno de los principales sustratos que consume es la acetil-CoA, la que obtiene, por un lado, del metabolismo de los astrocitos, y por el otro de los procesos de β-descarboxilación de cadenas hasta de 18 carbonos, como la del ácido esteárico, que le proporciona 9 moléculas de acetil-CoA (figura 1). De cada una de estas moléculas el ciclo de las triosas extrae cuatro pares de protones (hidrogeniones) que cede a la mitocondria. Es decir, la neurona provee a la mitocondria de átomos con bajo potencial de ionización pero con alto nivel energético, ya que sus orbitales, al no ser capaces de retener a sus propios electrones, los ceden fácilmente a átomos ávidos por aceptarlos y estabilizar con ellos las cargas eléctricas que los constituyen, provocando reacciones de oxidación y reducción que culminan con la formación de ATP, molécula que se encarga de proporcionar la energía necesaria para la función neuronal. El átomo que esta célula utiliza como donador de electrones es el hidrógeno, mientras que el oxígeno lo captura mediante una serie de reacciones que le permiten, en forma ordenada, evitar que la energía que se está produciendo se disipe o se salga fuera de control, provocando la destrucción de la propia célula o la de sus vecinas. Esta serie de reacciones se conoce como fosforilación oxidativa, mecanismo que se encarga de que la energía contenida en el átomo de hidrógeno se libere en forma gradual mediante una serie de enlaces de oxidorreducción que culminan con la producción de agua y de ATP (figura 2).

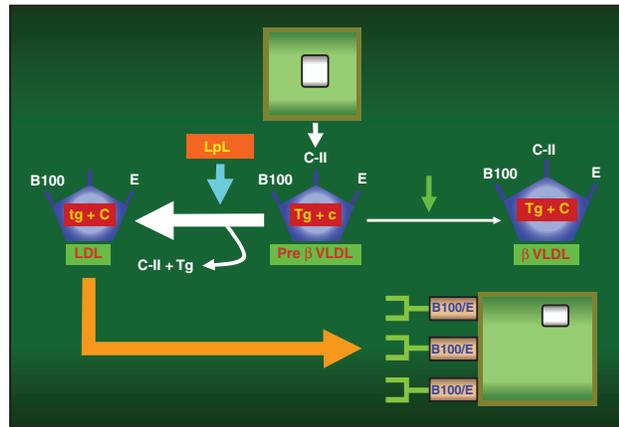
Los hidrogeniones [H<sup>+</sup>] se van acumulando en el espacio comprendido entre la membrana mitocondrial externa (MME) y la interna (MMI), en donde el pH llega a ser lo suficientemente ácido como para destruir a la célula en caso de una ruptura de la MME. Paulatinamente estos H<sup>+</sup> son transportados mediante mecanismos electroquímicos al espacio que limita la MMI, provocando la activación de una adenosin-trifosfatasa (ATP<sub>ASA</sub>). Este proceso disocia al átomo de hidrógeno en un protón y un electrón a todo lo largo de la cadena de oxidorreducción, hasta que finalmente dos átomos de hidrógeno se oxidan al incorporarse a uno de oxígeno, formando una molécula de agua. No obstante que el átomo de oxígeno cede seis electrones (e<sup>-</sup>) y los hidrogeniones sólo dos, el oxígeno, al presentar una masa de mayor tamaño, atrae a los e<sup>-</sup> del hidrógeno, por lo que se considera que el oxígeno se reduce y el hidrógeno se oxida. Como resultado, por cada par de H<sup>+</sup> que dan lugar a esta reacción, se forman tres moléculas de ATP, las cuales abandonan la mitocondria para proporcionar el sustrato bioenergético con el que la neurona realiza sus funciones, liberando moléculas de ADP que son reutilizadas posteriormente por la mitocondria, para reconstituirlo en ATP (figura 2).



**Figura 2.** El espacio comprendido entre la membrana mitocondrial externa (MME) y la interna (MMI) presenta un pH ácido como resultado de su alto contenido en protones. Al ser éstos transportados dentro de la matriz mitocondrial activan a una sintetasa capaz de formar tres moléculas de ATP por cada par de protones transportados por el dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADH + H), los que serán utilizados para mantener la función celular.

### Los lípidos como sustrato bioenergético

Si bien la neurona en términos generales no se reproduce, utiliza una serie de procesos bioquímicos que le permiten restituir los componentes moleculares de su estructura, como son sus membranas, sus organelos e incluso su propio protoplasma, de tal manera que hace uso de moléculas lipídicas y, además de contar con la capacidad de sintetizarlas, las obtiene de los distintos sistemas microrreológicos que la rodean. Estos sustratos, indispensables para la función neuronal, van desde ácidos grasos de cadenas variables y distinto grado de saturación hasta moléculas estructuralmente más elaboradas, como los triglicéridos (Tg), los fosfolípidos (Fl) y el colesterol (C). El aporte de estos lípidos al SNC depende directamente de la función hepática, ya que es precisamente el hepatocito la célula que captura, sintetiza y reorganiza las distintas moléculas lipídicas para verterlas posteriormente a la circulación sanguínea, por medio de la cual llegan a las células del SNC. Dentro de las vesículas constituidas por el aparato de Golgi en el hepatocito se producen complejos moleculares que se caracterizan, desde un punto de vista cualitativo, por estar formados por un alto contenido de Tg y una baja concentración de colesterol, rodeados por los sistemas de apoproteína (Ap) B100, Apo-CII y Apo-E. Por su densidad y migración electroforética, estos complejos moleculares se denominan lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) (figura 3). Una vez en la circulación sanguínea, la Apo-CII que cubre la superficie de las VLDL activa a una lipasa proteica (LpL), sistema enzimático que se localiza en el endotelio vascular y cuya función estriba en promover la hidrólisis de los triglicéridos que forman parte de las VLDL. Este proceso, en consecuencia, libera a la circulación las cadenas polipeptídicas de la Apo-CII, así como los ácidos grasos que formaban parte de los Tg, emergiendo un complejo molecular constituido por un núcleo con bajo contenido de Tg y alta concentración de C, y una periferia cubierta por las apoproteínas B100 y E, al que se le denomina lipoproteína de baja densidad (LDL).



**Figura 3.** La célula hepática, al reorganizar su contenido lipídico, produce un complejo molecular conformado por un alto contenido de triglicéridos (Tg) y una baja concentración de colesterol (C), acompañado por los sistemas de apoproteínas (Apo) B100, CII y E, el cual, al migrar sobre la banda pre-β, recibe la denominación de lipoproteína de muy baja densidad (pre-β VLDL). Ésta, al circular dentro del torrente sanguíneo, sufre la acción de una lipoproteín-lipasa, enzima de la superficie endotelial que, al ser activada por la Apo-CII, hidroliza a los triglicéridos del complejo, invirtiendo la proporción entre C y Tg, con lo que se forma una lipoproteína de baja densidad (LDL), la que al activar al sistema de receptores B100/E de la superficie neuronal vierte su contenido lipídico, el cual será utilizado en la síntesis de protoplasma, membranas, organelos y hormonas esteroideas.

Una vez que estos complejos moleculares han logrado alcanzar la microcirculación cerebral, los receptores B100/E que se localizan en la superficie neuronal reconocen y capturan las LDL, introduciéndolas mediante un fenómeno de pinocitosis en pequeñas vesículas que proporcionarán paulatinamente, y de acuerdo con los requerimientos metabólicos de la neurona, los lípidos con los que, a través de distintas reacciones bioquímicas, sintetiza protoplasma celular, membranas, organelos y hormonas como los neuroesteroides.

Cuando la nutrición neuronal se ve comprometida en forma aguda o crónica, ya sea por un déficit en la actividad de los sistemas reológicos cerebrales, como sucede en la obstrucción vascular parcial o total por trombos o émbolos en los vasos arteriales, o bien cuando la presión hidrostática y la de perfusión se han deteriorado por un incremento en la viscosidad de la sangre, la producción neuronal de sustratos bioenergéticos en forma de ATP se abate, desencadenando alteraciones en la función de la membrana citoplasmática y, con ello, eflujo de K<sup>+</sup> asociado a influjo de Na<sup>+</sup> por gradiente simple de concentración. Como resultado, la membrana se despolariza y provoca la signo-sintomatología que caracteriza las funciones del área comprometida. Además, la baja presión parcial de O<sub>2</sub> en el medio activa, en células de la glía como el astrocito, vías metabólicas de bajo perfil bioenergético que utilizan hexosas como sustrato y liberan diferentes sustancias, como los ácidos láctico y pirúvico, los que, al disminuir el pH del medio, alteran aún más la función de la membrana, a grado tal que pueden provocar neurosmolisis ante el elevado influjo de Na<sup>+</sup>.

## Reacciones alérgicas a las vacunas

En la historia de la humanidad las enfermedades infecciosas han causado epidemias y diezmado comunidades

enteras. Gracias a dos intervenciones de salud pública, como la limpieza del agua y la creación de las vacunas,

se ha prevenido la enfermedad y la muerte de millones de personas cada año.

Los programas de inmunización presentan una determinada evolución (figura 1), donde al principio de su aplicación las reacciones adversas son minimizadas por la reducción marcada de la mortalidad y morbilidad de la enfermedad. Una vez que la vacuna produce una disminución dramática de la enfermedad, entonces las reacciones se vuelven más aparentes y menos aceptables, por lo que se busca perfeccionarlas para poder erradicar y controlar la enfermedad con los menores efectos adversos.

La vacunación se define como la exposición intencional de un individuo a un inmunógeno vivo o muerto, completo o incompleto, para prevenir enfermedades, lográndose inmunidad adquirida artificial.

El efecto buscado es prevenir enfermedades, no obstante el riesgo potencial de presentar efectos adversos, desde leves hasta reacciones que ponen en peligro la vida.

Se han reportado hasta 4.8 reacciones adversas por 100,000 habitantes, la mayoría leves.

Las reacciones alérgicas son poco frecuentes, un caso por cada 450,000 dosis aplicadas, mientras que el riesgo de anafilaxia se estima en 0.65 casos por millón de dosis, de los cuales, hasta ahora, ninguno ha sido fatal.

En el año 2000, en los Estados Unidos de América, el Sistema de Reporte de Eventos Adversos (VAERS) informó un caso por cada 10,000 dosis.

Las vacunas contienen dosis antigénicas derivadas de microorganismos y/o sus toxinas; además, están compuestas por otras sustancias, como sales de aluminio (DPT) [difteria-pertussis-tétanos, Hib, hepatitis B, hepatitis A), gelatina (algunos tipos de sarampión-rubéola-parotiditis [SRP], fiebre amarilla, influenza, rabia, BCG, Sabin), proteínas de huevo (SRP, influenza, varicela, rabia, fiebre amarilla), componentes de mercurio como el timerosal (DPT, influenza), antibióticos como la neomicina (SRP) o proteínas de levadura (BCG), por lo que cada una de estas sustancias puede producir reacciones de hipersensibilidad; dichas reacciones se manifiestan por prurito, edema, urticaria, broncoespasmo, hipotensión e incluso choque anafiláctico.

Debido a la importancia de la vacunación, sobre todo en la niñez, es esencial conocer los efectos benéficos de las vacunas, su gran impacto en la disminución de la morbilidad y la mortalidad de ciertas enfermedades infectocontagiosas, así como los efectos adversos esperados y las reacciones alérgicas secundarias a su aplicación.

## Reacción alérgica al huevo

Diversos virus son cultivados en fibroblastos de embrión de pollo, como los virus del sarampión y de la parotiditis, por lo que las vacunas producidas pueden contener pequeñas cantidades de proteínas del huevo. De 1.3 a 1.5% de los niños y 0.2% de los adultos son alérgicos al huevo, y se han descrito casos claramente identificados como

secundarios a una reacción alérgica posterior a la aplicación de vacuna de sarampión en niños que tenían alergia al huevo; si bien se ha demostrado que el riesgo de presentar una reacción alérgica secundaria a la vacuna en pacientes con alergia al huevo es relativamente bajo, hay que tener en cuenta la posibilidad de anafilaxia y urticaria en un caso por 100,000 dosis y de síntomas asmáticos en 0.3; rara vez provocan reacciones alérgicas graves, por lo que la mayoría de los individuos alérgicos al huevo deben ser vacunados de acuerdo a los esquemas establecidos. No obstante, se debe tener siempre a la mano y aplicar de inmediato el medicamento adecuado en caso de presentarse cualquier situación de urgencia.

Otra de las vacunas que contienen proteínas de huevo es la de la influenza; los virus son cultivados en el líquido alantoico embrionario de pollo, por lo que la cantidad de proteína de huevo puede variar entre 0.2 y 42  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . La vacunación es segura en sujetos con alergia al huevo cuando la cantidad de proteína de huevo no excede de 1.2  $\mu\text{g}/\text{mL}$ .

La Academia Americana de Pediatría considera que las reacciones alérgicas al huevo que no sean anafilácticas no contraindican la vacunación contra la influenza, y que a los niños con alergia demostrada se les debe realizar una prueba cutánea antes de recibir alguna vacuna que contenga huevo; si la prueba es positiva, la vacuna se debe administrar por medio de un protocolo gradual y de multidosis y además mantener vigilancia estrecha en un hospital.

## Reacción alérgica a la gelatina

Hay vacunas que contienen gelatina, además de los antígenos microbiológicos; este compuesto se adiciona como estabilizador. Los pacientes que son alérgicos a la gelatina como alimento no necesariamente lo son cuando se usa como estabilizador, ya que la gelatina de los alimentos es de origen bovino, mientras que la de las vacunas es de origen porcino. La vacuna SRP contiene gelatina, y cuando hay alguna reacción puede que no sea por el huevo, sino por la gelatina, donde las manifestaciones clínicas pueden incluso ser de anafilaxia. Se ha reportado una incidencia de anafilaxia de 1.8 casos por 1.000,000 de dosis de vacunas SRP, sarampión y SR distribuidas en los EUA entre 1991 y 1997.

Las manifestaciones clínicas pueden ser inmediatas o tardías, por lo que se ha sugerido la participación tanto de una respuesta humoral como celular hacia la gelatina.

La incidencia es más elevada en Japón, probablemente por influencia genética, donde el HLA-DR9 se presenta en 56.5% de los pacientes positivos para IgE específica a gelatina comparada con aquellos que no lo son, refiriéndose un riesgo relativo de 4.1 de desarrollar alergia a la gelatina con IgE positiva.

La vacunación con DPT, que se realiza en el primer año de vida, podría condicionar que pacientes susceptibles se sensibilicen a la gelatina de la vacuna y posteriormente presenten una reacción alérgica al aplicarles la de SRP (que también tiene gelatina). Se ha informado que pacientes con reacciones alérgicas a las vacunas de sarampión, rubéola y parotiditis tenían el antecedente de haberseles aplicado la vacuna DPT, estableciéndose una posible relación causal entre la vacunación con DPT, la producción de anti-IgE y un mayor riesgo de reacciones sistémicas, incluyendo anafilaxia. Actualmente, y debido al incremento en la sensibilidad a la gelatina y a la presencia de reacciones alérgicas, se utilizan vacunas con gelatina hidrolizada o sin gelatina.

Con la vacuna de varicela (contiene gelatina) se han observado reacciones alérgicas, como urticaria, sibilancias, angioedema, vómito, tos y anafilaxia inclusive; en estos pacientes se han detectado niveles elevados de IgE anti-gelatina.

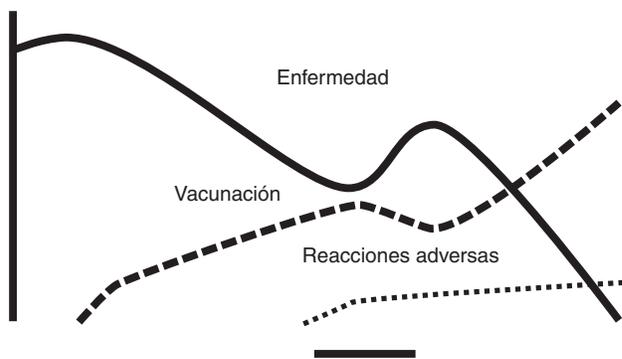


Figura 1. Evolución del proceso de vacunación.

En las reacciones tardías hay participación inmunitaria, al encontrarse niveles más elevados de IgG antigelatina que los de los niños que nunca habían tenido reacción a la vacuna.

El tener alergia a la gelatina comestible no significa que el paciente sea alérgico a la gelatina que se encuentra en la vacuna y viceversa. Por lo tanto, cuando se tiene un paciente con historia de reacción adversa grave, el médico debe tener la perspicacia de indagar sobre antecedentes de alergias, ya sea a alimentos o a la administración previa de vacunas, incluyendo la búsqueda de IgE específica para gelatina, antes de administrar dosis subsecuentes de vacunas que contengan gelatina, como las de varicela, influenza y MMR. Por el momento se debe tener precaución cuando se aplican dichas vacunas en niños con antecedentes de anafilaxia. En los pacientes que tienen alergia a la gelatina de las vacunas se pueden utilizar, con buenos resultados, vacunas que no contengan dicho sustrato.

## Reacción al timerosal

Es un compuesto de mercurio utilizado desde 1930 en las vacunas como conservador, estabilizador y bactericida muy eficiente; 49.6% de su peso es mercurio, y se metaboliza a etilmercurio y tiosalicilato.

Se ha asociado a reacciones adversas locales, principalmente por su uso tópico más que por su utilización en las vacunas.

Las posibles causas de sensibilización al timerosal pueden ser la vacunación en la niñez, la merbromina utilizada como antiséptico o el contacto directo con termómetros rotos.

El timerosal es un compuesto orgánico de mercurio al que se ha relacionado con probable neurotoxicidad. Aunque no se han reportado efectos clínicos, la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos de América (*Food and Drug Administration*, FDA) recomendó reducirlo o eliminarlo de las vacunas. En tanto, la OMS aún recomienda su uso en las vacunas de los programas de inmunización global, ya que los beneficios al utilizar dichos productos sobrepasan los riesgos teóricos de toxicidad.

No se han detectado incrementos en las concentraciones sanguíneas de mercurio por arriba de los niveles seguros en los lactantes, y se refiere que la vía principal de eliminación del timerosal es la gastrointestinal. Existe alguna evidencia de que los niños autistas tienen mal control del mercurio y que el que se encuentra en las vacunas puede ser motivo de empeoramiento del cuadro, aunque los estudios no son concluyentes.

Por lo anteriormente expuesto, podemos inferir que el timerosal no es un factor predisponente de ocasionar reacciones alérgicas adversas a vacunas, ni tiene una relación causal con alteraciones del neurodesarrollo, incluyendo el autismo.

## Reacción alérgica a la neomicina

La neomicina es un antibiótico utilizado como conservador en las vacunas. Se ha relacionado con reacciones de hipersensibilidad, tanto inmediatas como tardías; cuando se usa de manera tópica hay reacciones locales de tipo retardado, 48 a 96 horas después de la administración de la vacuna antipoliomelítica inactivada, SRP o vacuna contra la varicela, siendo de poca importancia en comparación con el beneficio de la inmunización, y no se debe considerar una contraindicación; en el raro caso de haber presentado una reacción anafiláctica secundaria, y si pos-

teriormente requiere de una vacuna que contenga neomicina, su aplicación debe realizarse en un lugar que cuente con equipo y personal capacitado para responder a cualquier situación.

## Reacción alérgica al látex

El látex natural obtenido del árbol de goma (*Hevea brasiliensis*) se utiliza en los tapones de los frascos de las vacunas; hay muy poca evidencia de que cause reacción alérgica, ya que se ha reportado solamente el caso de un paciente con hipersensibilidad al látex que presentó reacción anafiláctica después de la aplicación de la vacuna contra la hepatitis B. El mecanismo probable fue que, al atravesar la aguja el tapón de látex que recubría la vacuna, la aguja se contaminó con partículas de látex.

El riesgo de presentar reacción alérgica secundaria al látex parece ser mínimo. En los datos del VAERS, de 167,233 casos notificados de reacciones adversas a la aplicación de vacunas, sólo 28 (0.01 %) de los pacientes con historia de alergia al látex tuvieron una posible reacción de hipersensibilidad inmediata por contaminación con proteínas del látex, aunque no se pudo saber si solamente fue el látex o algún otro alérgeno el que haya ocasionado la reacción.

## Precauciones en la aplicación de vacunas

Las reacciones ante la aplicación de una vacuna pueden ser predecibles, pero en ocasiones no lo son y es donde aparecen las reacciones alérgicas, ya sea de manera inmediata o tardía; los síntomas van desde reacciones locales en el sitio de la inyección hasta anafilaxia, por lo que, ante cualquier duda, se debe tener lo necesario para solucionar cualquier contingencia.

El criterio de la Academia Americana de Pediatría es que está contraindicada la aplicación de la vacuna si hay antecedentes de anafilaxia al componente o a la vacuna aplicada.

En cuanto a la aplicación de vacunas que contengan huevo, se ha propuesto una serie de recomendaciones en niños con alergia a dicho alimento.

- a. La mayoría de los niños pueden ser vacunados sin precauciones extraordinarias, con o sin reacción alérgica al huevo.
- b. Los niños con reacciones anafilácticas a la ingestión de huevo deben ser vacunados en un hospital pediátrico.
- c. No se debe retrasar la vacunación en los niños con alergia al huevo.
- d. En los pacientes en los que se requiere supervisión, se deben monitorear las reacciones alérgicas y los signos vitales después de la administración de la vacuna hasta por dos horas.
- e. Contar con el equipo de reanimación necesario para responder eficientemente en caso de cualquier reacción alérgica.
- f. Debe ser referido al especialista para una evaluación integral.

Ante un paciente con probable alergia a la vacuna, se debe realizar una historia clínica completa, investigando de manera directa algún antecedente de haber presentado una reacción adversa similar previamente o la presen-

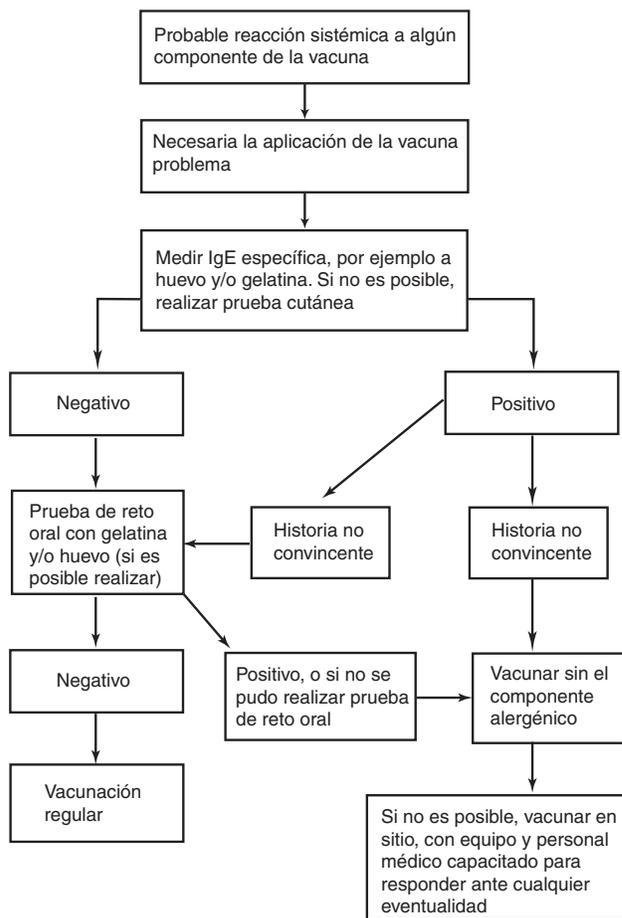


Figura 2. Algoritmo de la respuesta a inmunizaciones.

cia de alergia a alimentos; aunque, recordemos, tener o no tener alergia a alimentos no necesariamente se correlaciona con que se vaya a presentar con la aplicación de la vacuna; habrá que valorar si la reacción que se presenta es de tipo inmediato o tardío, si los datos referidos corresponden a una anafilaxia, si el paciente requiere la administración de más dosis de vacunas y conocer el nivel de anticuerpos específicos que ha generado la vacuna. En caso de presentar los niveles necesarios de anticuerpos específicos para ocasionar una respuesta inmunitaria, se puede evitar la aplicación de las dosis subsiguientes, aunque en ocasiones estos niveles no se mantienen, por lo que hay que estar midiéndolos constantemente.

La realización de pruebas cutáneas se debe interpretar con cautela, debido a su poca especificidad y elevado número de falsas positivas.

En conclusión, se propone que todos los niños que presenten reacciones alérgicas leves y/o locales deben ser vacunados, no hay contraindicación, y los que tengan antecedentes de cuadros graves se deben vacunar con biológicos que no contengan el componente alérgico (gelatina, huevo). Si esto no es posible, las vacunas se aplicarán en un sitio que cuente con el equipo y el personal capacitado para responder a cualquier situación de emergencia, vigilando al paciente por lo menos durante dos horas y mantenerse pendientes ante cualquier reacción tardía.

En la figura 2 se presenta un algoritmo para inmunizaciones en niños que tienen alergia a la vacuna o al componente de la misma.

## Estenosis aórtica degenerativa

La mejoría de los servicios de salud ha causado un cambio importante en el panorama de la salud pública en México en los últimos 50 años.

Así, las principales causas de mortalidad en nuestro país dejaron de ser los problemas relacionados con infecciones y enfermedades nutricionales, para tener en la actualidad a las enfermedades cronicodegenerativas como primera causa de muerte a nivel nacional. Esto también es consecuencia de un incremento en las expectativas de vida de los mexicanos, que en la actualidad llega a ser de 75 años en el caso del hombre y de 78 años en las mujeres.

Estos cambios han causado que el espectro de enfermedades que se atienden en los hospitales de alta especialidad también se haya modificado, y en muchos casos es necesario enfocar nuestros esfuerzos hacia el diagnóstico precoz de enfermedades que tradicionalmente se consideraban como raras o de diagnóstico exclusivo en los hospitales de tercer nivel. Tal es el caso de la estenosis aórtica de tipo degenerativo, cuyo espectro de presentación dista mucho de los que habitualmente se encontraban, como son los de etiología congénita o las lesiones consecutivas a la fiebre reumática.

Durante años se ha considerado que el proceso de tipo degenerativo que sufre la válvula aórtica es una consecuencia habitual del envejecimiento, ya que estudios realizados en poblaciones geriátricas muestran que alrededor de los 60 años la presencia de calcificación en la válvula aórtica es aproximadamente de 24%, y si se analiza la población entre 75 y 85 años de edad puede incrementarse a cifras

que oscilan entre 37 y 56% de la población, por lo que aproximadamente la mitad de los pacientes en la octava década de la vida no tendrán fenómenos de tipo degenerativo en esta válvula; es posible que factores de riesgo concomitantes favorezcan la aparición de los procesos degenerativos de la válvula aórtica.

No toda la población que tiene calcificación de la válvula aórtica desarrollará el proceso de fusión de sus comisuras, lo que da origen a la obstrucción en la cámara de salida del ventrículo izquierdo y es responsable de las manifestaciones clínicas y del deterioro progresivo de la función cardíaca del paciente. Se considera que entre 10 y 20% de la población con edades superiores a 65 años desarrollen estenosis aórtica de tipo degenerativo.

La importancia de esta patología valvular se deriva del hecho de que su diagnóstico precoz, antes de que cause deterioro de la función cardíaca, trae aparejado un pronóstico mejor en relación a su tratamiento, que consiste en sustituir la válvula deteriorada por una prótesis que permita corregir la obstrucción a la salida de sangre del ventrículo izquierdo para mantener una adecuada perfusión al resto del organismo.

### Manifestaciones clínicas

La estenosis aórtica produce varios síntomas en los pacientes que la sufren; sin embargo, no es raro que la patología se diagnostique de manera fortuita al encontrar en

el paciente asintomático el característico soplo cardiaco durante un examen de rutina. Las manifestaciones clínicas incluyen la disnea de esfuerzo, que suele ser progresiva hasta llegar a ser de reposo, y es una manifestación de insuficiencia cardiaca; otro grupo de enfermos tiene como manifestación inicial la angina de pecho, ya que en ellos la hipertrofia del ventrículo izquierdo consecutiva al incremento del trabajo del mismo hace que se incremente de forma muy importante el consumo miocárdico de oxígeno, que, aunado a una disminución en el flujo de sangre que sale hacia la aorta y por ende a las coronarias, causa una isquemia relativa que se manifiesta en especial al realizar esfuerzos. Un tercer síntoma que pueden presentar los pacientes con estenosis aórtica es la consecuencia de la falta de perfusión a nivel periférico; puede ser la fatiga importante relacionada con esfuerzos ligeros o moderados, pero que en casos extremos puede llegar a la lipotimia o al síncope.

La importancia de las manifestaciones clínicas de la estenosis aórtica deriva del pronóstico que se puede esperar de los enfermos de acuerdo a las mismas. Los enfermos cuya primera manifestación es la insuficiencia cardiaca tienen una mortalidad de 50% al año de haberse diagnosticado. Los pacientes cuya primera manifestación es el síncope tienen una mortalidad de 50% a dos años, y los pacientes cuya manifestación inicial es la angina de pecho tienen el mismo grado de mortalidad a tres años de su diagnóstico. De aquí la importancia de aplicar un tratamiento precoz y especializado para evitar las complicaciones fatales de esta enfermedad.

## Examen físico

En el examen físico del enfermo con estenosis aórtica se buscarán primordialmente los cambios que ocurren en el pulso carotídeo, la auscultación cardiaca y la búsqueda de manifestaciones de insuficiencia cardiaca.

En el pulso carotídeo habitualmente se puede encontrar que su ascenso es lento y su pico es más tardío (pulso *parvus et tardus*); sin embargo, en los enfermos que tienen insuficiencia cardiaca y volumen intravascular disminuido estos hallazgos pueden no encontrarse. En ocasiones es posible palpar el denominado frémito en las arterias carótidas, esto es, la percepción táctil del flujo turbulento de la sangre, o soplo. Durante la auscultación de las arterias carótidas se puede percibir el soplo que se genera en la válvula aórtica y que se irradia a las arterias del cuello; este soplo se percibe durante la fase de expulsión del ventrículo izquierdo, es decir, la sístole.

La exploración del área cardiaca nos define con mayor precisión el origen de estas anomalías. Es frecuente percibir por palpación el flujo turbulento de la sangre en el sitio de la pared torácica donde se proyecta la válvula aórtica, esto es, el segundo espacio intercostal en la línea paraesternal derecha. En este mismo sitio puede auscultarse el soplo de estenosis aórtica con mayor intensidad; el soplo se ha descrito como de tipo romboidal, ya que su mayor intensidad se alcanza a la mitad de la sístole, que es cuando el ventrículo izquierdo se vacía a mayor velocidad. La irradiación del soplo puede darse también hacia el foco mitral de auscultación, y en ocasiones se confunde con una lesión de esta última válvula.

Dependiendo del grado de afectación que tenga la válvula aórtica pueden encontrarse también datos de insuficiencia aórtica hasta en 30% de los enfermos, ya que al quedar fija la válvula por el proceso de calcificación tampoco cierra de manera adecuada y permite el regreso de la sangre hacia el ventrículo izquierdo.

## Auxiliares de diagnóstico

Los estudios auxiliares de diagnóstico que con mayor frecuencia se utilizan en los pacientes con daño cardiaco son la radiografía de tórax y el electrocardiograma, y aunque pueden resultar útiles en los pacientes con estenosis aórtica, sobre todo si están complicados con insuficiencia cardiaca, en un buen número de casos los cambios que encontramos son inespecíficos o no correlacionan con la magnitud de la lesión valvular.

Cada vez es más accesible para la población general el estudio de ultrasonido cardiaco, o ecocardiograma, y éste es el estudio que permite diagnosticar y evaluar de manera precisa y adecuada la lesión valvular del paciente. El ecocardiograma puede diferenciar con facilidad si los fenómenos de auscultación que se hayan encontrado en el enfermo son debidos a un proceso de esclerosis aórtica que puede causar flujo turbulento en la salida de la sangre del ventrículo izquierdo, pero sin que exista obstrucción a la misma. En los pacientes con estenosis aórtica el ecocardiograma puede identificar la morfología de los vellos valvulares y determinar la limitación de la apertura de los mismos durante la sístole ventricular; puede medirse de esta forma el área de apertura de la válvula aórtica y al mismo tiempo evaluar las estructuras adyacentes, como son el diámetro y las paredes de la aorta, así como el anillo valvular, para poder planear el tratamiento definitivo (figuras 1 y 2).

Dentro del estudio ecocardiográfico es la aplicación del Doppler la que nos indicará con precisión la repercusión de la lesión valvular. Este método mide la velocidad del flujo de la sangre a través de la válvula y permite evaluar el gradiente de presión que existe entre el ventrículo izquierdo y la aorta, lo que permitirá conocer el área valvular con mayor precisión y con estos datos se podrá indicar el tratamiento.

La indicación de tratamiento quirúrgico en pacientes con estenosis aórtica depende de que el gradiente medio sea superior a 50 mmHg, ya que cifras inferiores no guardan relación con las complicaciones tardías de las que hemos hablado previamente. Este gradiente medio, que se mide mediante el Doppler, tiene una correlación superior a 90% con la medición directa a través del cateterismo cardiaco, con la ventaja de no ser un método invasivo.

A pesar de que con ultrasonido es posible diagnosticar y evaluar la estenosis aórtica, en los pacientes es necesario realizar, en hospitales de tercer nivel, un cateterismo cardiaco. La razón de ello es que aproximadamente la mitad de estos enfermos tienen también, por su edad y factores de riesgo, lesiones coronarias que hacen necesario su tratamiento de manera simultánea a la sustitución de la vál-

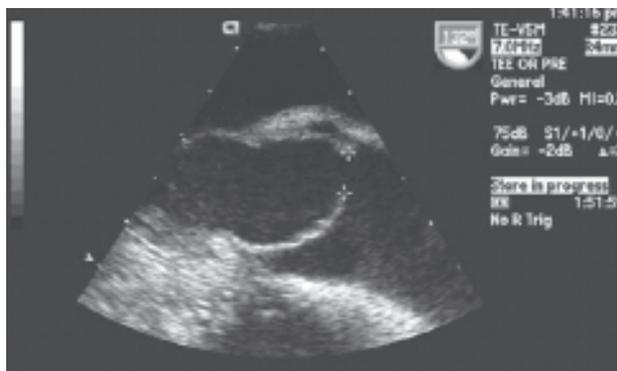
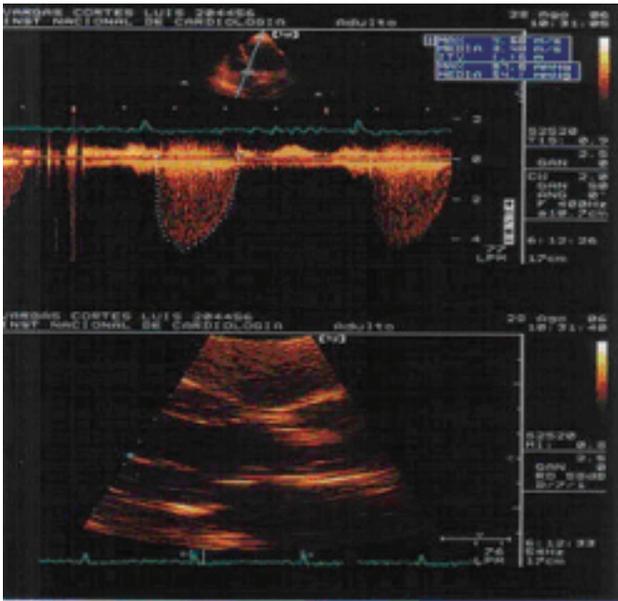


Figura 2. Ecocardiograma que muestra la apertura limitada y el domo de la válvula aórtica.



**Figura 1.** Estudio ecocardiográfico con Doppler de una estenosis aórtica crítica.

vula aórtica. El cateterismo cardiaco permite medir con mayor precisión el gradiente entre el ventrículo izquierdo y la aorta, y la realización concomitante de una angiografía coronaria y una ventriculografía para evaluar la función contráctil del corazón.

## Tratamiento

En los enfermos en los cuales es posible diagnosticar estenosis aórtica significativa, sin deterioro de la función ventricular, el tratamiento de elección es el quirúrgico, sustituyendo la válvula enferma por una prótesis. Este tratamiento corrige totalmente el trastorno hemodinámico de la circulación y permite que el enfermo se recupere total-

mente. El procedimiento, realizado en hospitales de alta especialidad, conlleva una mortalidad aproximada de 2% y permite una supervivencia entre 10 y 15 años.

Cuando el enfermo tiene disminuida la capacidad funcional del corazón, es decir, tiene insuficiencia cardiaca, las modalidades terapéuticas deben cambiarse para poder asegurar que el tratamiento quirúrgico pueda prolongar la vida de manera razonable. El tratamiento de la insuficiencia cardiaca mediante la utilización de fármacos que faciliten el trabajo del corazón debe ser muy cuidadoso, ya que el empleo de vasodilatadores puede inducir mayor deterioro de la clase funcional del paciente. Habitualmente el manejo de este tipo de enfermos debe reservarse a los especialistas, por las características ya mencionadas.

El tratamiento intervencionista, especialmente la dilatación de la válvula aórtica mediante catéteres con balones de alta presión, es de utilidad muy limitada, primordialmente por las características de la válvula aórtica. Este tipo de procedimiento se utiliza en los enfermos que tienen insuficiencia cardiaca, con objeto de tratar de recuperar la función del ventrículo izquierdo de manera temporal y mediante esta estabilización proceder posteriormente, a corto plazo, al tratamiento quirúrgico.

Es necesario mencionar que, aunque al paciente se le haya sustituido la válvula aórtica, requerirá vigilancia estrecha y tratamiento concomitante durante el resto de su vida, por lo que no puede considerarse que la sustitución valvular aórtica sea un tratamiento definitivo de esta patología.

## Conclusión

En una población que en el momento actual tiene aproximadamente siete millones de individuos de más de 60 años de edad, cifra que se espera que se triplique para el año 2050, el diagnóstico precoz de este tipo de valvulopatías de carácter degenerativo puede hacer que su tratamiento se establezca de manera oportuna, con lo cual se evitarían las complicaciones, ofreciendo a los pacientes una expectativa de vida mayor y en mejores condiciones, con el consecuente beneficio desde el punto de vista personal, familiar y social.



### MESA DIRECTIVA 2007

#### Presidente

Dr. Emilio García Procel

#### Vicepresidente

Dr. Manuel H. Ruiz de Chávez

#### Secretario General

Dr. Rafael Antonio Marín y López

#### Tesorero

Dr. Alejandro Treviño Becerra

#### Secretario Adjunto

Dr. Armando Mansilla Olivares

#### Editor del Boletín

Dr. Juan Urrusti Sanz

#### Diseño y formato

Paracelsus, S. A. de C. V.  
Editorial Alfíl, S. A. de C. V.