

CARTAS AL EDITOR

Estado actual de la enfermedad de Menkes en México

Estimado editor: el presente escrito informa de los resultados obtenidos en nuestro estudio retrospectivo y observacional de ocho años, en el que analizamos el número de ingresos de pacientes con la enfermedad de Menkes (EM) y la situación en el tratamiento de esta enfermedad en nuestro país. Este escrito pretende servir para orientar políticas en salud en materia de enfermedades huérfanas y crear conciencia sobre la importancia del diagnóstico neonatal y el tratamiento temprano con inyecciones subcutáneas de histidinato de cobre (His-Cu) en la EM.

Las manifestaciones de EM se presentan en los pacientes entre el segundo y tercer mes de vida, originadas por un proceso de neurodegeneración encefálica caracterizado por presentar hipotonía, epilepsia con frecuencia mioclónica, hipotermia, pérdida de las habilidades previamente adquiridas, cabello ensortijado e hipopigmentado, atrofia cerebral difusa, alteraciones en el tejido conectivo y muerte en los tres primeros años de vida.¹

La EM (OMIM #309400) es un desorden genético, recesivo, ligado al cromosoma X asociado con mutaciones en el gen *ATP7A*. Este gen codifica una ATPasa tipo P cuya función es transportar el cobre desde el citosol al interior de

la red trans del aparato de Golgi, transfiriéndolo a las enzimas cobredendientes que pasan por la vía de secreción, tales como la dopamina beta hidroxilasa, la superóxido dismutasa extracelular, la peptidilglicina alfaamidante y la lisil oxidasa, entre otras.²

Las manifestaciones clínicas de la EM se deben a la pérdida de la función de estas enzimas.² La EM pertenece a la familia de las enfermedades huérfanas y su incidencia estimada es de 1 en 100 000 a 250 000 nacidos vivos en EUA. En México se desconoce su incidencia y prevalencia.

El diagnóstico de la EM se integra mediante el cuadro clínico, los niveles disminuidos de cobre y ceruloplasmina en sangre y el estudio molecular del gen *ATP7A*. El tratamiento se basa en inyecciones subcutáneas de His-Cu.³

En nuestro estudio, entre 2004 y 2011 se registraron 10 pacientes con EM; todos fueron varones y las edades de ingreso hospitalario oscilaron entre los dos y los cuatro meses de edad. Los niveles de cobre y ceruloplasmina en sangre se encontraron bajos en todos los pacientes y el resto de los parámetros bioquímicos de la química sanguínea fueron normales. Ninguno fue tratado con His-Cu debido a que no existe el fármaco en nuestro país. No fue posible conocer el tipo y la localización de la mutación en el gen *ATP7A* de los pacientes debido a que los altos costos del estudio son solventados por los familiares del paciente y en la ma-

yoría de los casos tienen escasos recursos económicos. En la actualidad, cinco niños menores de dos años están con vida y los cinco restantes fallecieron.

La historia natural de la enfermedad de Menkes sin His-Cu generalmente lleva a la muerte dentro de los 2 a 3 años después del nacimiento, aunque algunos pacientes viven más allá de esta edad, sin embargo, su calidad de vida es mala debido al daño y a la degeneración del sistema nervioso central. El diagnóstico neonatal y el tratamiento temprano en las primeras semanas de vida con inyecciones subcutáneas de His-Cu limita el daño neurológico.³

En la actualidad no existen protocolos oficiales para el diagnóstico precoz y tratamiento de la EM. Esta enfermedad, junto con otros miles de enfermedades huérfanas, se ha convertido en una necesidad de salud por lo que la creación de un centro nacional de referencia ya es una prioridad. Se requiere la creación de protocolos de estudio y programas que mejoren el conocimiento epidemiológico y las características particulares que estas enfermedades pueden tener en relación con su fenotipo/genotipo, sus causas y mecanismos fisiopatogénicos. Asimismo, es necesario promover la investigación clínico-biomédica con el fin de ofrecer tratamientos específicos y eficaces que redunden en mejorar la calidad de vida y las condiciones familiares y sociales, que con frecuencia resultan más devastadoras

que la enfermedad misma. No basta diagnosticar este tipo de padecimientos sino que debemos tener una conducta más activa “que la simple observación”.

Gregorio León-García, M en C,⁽¹⁾
Guillermo Dávila-Gutiérrez, D en C,⁽²⁾
Isabel Baeza, D en C,⁽¹⁾
ibaeza@encb.ipn.mx, isabelbaeza@yahoo.com

⁽¹⁾ Departamento de Bioquímica de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional. México, DF, México.

⁽²⁾ Servicio de Neuropediatría del Instituto Nacional de Pediatría. México, DF, México.

Referencias

1. Menkes JH, Alter M, Weakley D, Sung DH. A sex-linked recessive disorder with growth retardation, peculiar hair, and focal cerebral and cerebellar degeneration. *Pediatrics* 1962; 29:764-779.
2. Lutsenko S, Barnes NL, Bartee MY, Dmitriev OY. Function and regulation of human copper-transporting ATPases. *Physiol Rev* 2007;87:1011-1046
3. Kaler SG. ATP7A-related copper transport diseases-emerging concepts and future trends. *Nat Rev Neurol* 2011;7:15-29.

Efecto de los estereotipos acerca de la vejez en la atención a adultos mayores

Sr. Editor: Por la presente deseamos informar del estudio en el que hemos pretendido analizar si los estereotipos sobre el envejecimiento mantenidos por profesionales de atención a personas mayores influyen en sus conductas de cuidados así como en el bienestar de los propios adultos mayores. Nuestro estudio se aplicó a personal que atendía a adultos mayores en doce centros del estado de Colima, México, entre septiembre de 2010 y junio de 2011. En la primera fase se evaluaron, mediante cuestionario autoaplicado,¹ las imágenes sobre el envejecimiento y la vejez de 74 profesionales (media de edad=39.35 años, DT=12.83) que prestaban sus servicios

en esos doce centros (de un total de 147). En una segunda fase evaluamos de manera independiente las conductas de los profesionales y de los adultos mayores atendidos en los centros asistenciales mediante las escalas de evaluación del SERA² que dan cuenta del desempeño del personal y del bienestar de las personas mayores atendidas.

Nuestros resultados confirman las hipótesis iniciales. En nuestra primera fase observamos que los profesionales dedicados a la atención de adultos mayores confirman el estereotipo observado también en otros países, por el que se atribuyen a los adultos mayores altos niveles de sociabilidad y bajos niveles de competencia. Ello expresa un *prejuicio paternalista* hacia este grupo de edad cuando se les compara con la población joven.¹ Esto ocurre sin que se vea influido por la localidad en la que se ubica el centro donde los profesionales trabajan ni por el tipo de financiación que reciben los centros o el ratio de profesionales/mayores atendidos en los centros.

En nuestra segunda fase comprobamos cómo la conducta que muestran los profesionales de este tipo de atención en los centros donde desempeñan su trabajo tiene efectos sobre la conducta que muestran los adultos mayores, aunque mucho más importante es que la conducta observada entre estos profesionales se encuentra relacionada con los estereotipos culturales que poseen sobre los adultos mayores. Finalmente encontramos que la propia conducta observada en los adultos mayores muestra relaciones con el grado de competencia y sociabilidad que los profesionales les atribuyen.

En resumen, una mejor calidad del desempeño de parte de los profesionales de atención (mayor disponibilidad, mayor contacto físico del personal con los residentes, etc.) está asociada con un mejoramiento del bienestar y un mayor nivel de actividad general de los adultos mayores en los centros evaluados (mejor aseo personal y una mejor calidad en la interacción verbal y en general entre

ellos mismos). Además, esta relación positiva depende parcialmente de que los profesionales asuman que los adultos mayores poseen niveles superiores de competencia, ya que en aquellos centros donde los profesionales mantienen un menor prejuicio paternalista el bienestar general de estos adultos mayores fue más positivo.

Aunque se debe seguir investigando en este tema, este estudio permite realizar algunas recomendaciones provisionales: 1) Se hace necesaria la formación de profesionales de la salud y de cuidadores de adultos mayores sobre los efectos que sus imágenes acerca del envejecimiento y la vejez tienen en el cuidado de la población atendida; 2) Es central difundir que una visión paternalista, en la que las personas mayores son consideradas menos competentes y muy afables, aunque pudiera parecer positiva por su intención protectora, tiene una influencia negativa sobre el bienestar de las mismas; 3) Se recomienda la elaboración de un “Manual de buenas prácticas” relativo a los dos puntos anteriores.

Agradecimientos

La presente investigación ha sido financiada por el Fondo de Cooperación Internacional en Ciencia y Tecnología Unión Europea-México (FONCICYT) al proyecto CASOENAC (Cambio Sociodemográfico y Envejecimiento Activo) código 94670, en su convocatoria C002-2008-1/ALA-127 249, concedido a los Servicios de Salud del estado de Colima. Este estudio ha sido realizado desde la Universidad Autónoma de Madrid como miembro del Consorcio CASOENAC.

Antonio Bustillos-López⁽¹⁾
abustillos@psi.uned.es;
abustillos.psi.uned@gmail.com
Rocío Fernández-Ballesteros⁽²⁾

⁽¹⁾ Departamento de Psicología Social y de las Organizaciones, Universidad Nacional de Educación a Distancia. Madrid, España.

⁽²⁾ Universidad Autónoma de Madrid. Madrid, España.

Referencias

1. Fiske ST, Xu L, Cuddy AC, Glick P. (Dis) respecting versus (dis)liking: Status and interdependence predict ambivalent stereotypes of Competence and Warmth. *J Soc Issues* 1999;55: 473-489.
2. Fiske, ST, Cuddy, AC, Glick, P, Xu, L. A model of often mixed stereotype content: Competence and warmth respectively follow from perceived status and competition. *J Pers Soc Psychol* 2002;82:878-902.
3. Fernández-Ballesteros R. (Dir.) Sistema de Evaluación de Residencias de Ancianos (SERA). Madrid: INSERSO, 1996.

Incidence of positive DNA from Cytomegalovirus, Human Parvovirus B19 and Hepatitis B virus, at birth

To the editor: Hepatitis B virus (HBV), Human Parvovirus B19 (PVB19) and Cytomegalovirus (CMV), all DNA virus, can produce perinatal infection. HBV preva-

lence in North America, Northern Europe and Oceania is 0.1%.¹ PVB19 prevalence of IgG antibodies in children is 2 to 15%.² Congenital CMV occurs in 1:100 live births; up to 85% of those congenitally infected have no symptoms at birth.³ In Mexico, the incidence of HBV, CMV and PVB19 DNA positivity in cord blood is not known. For these reasons, we performed a cross-sectional study, to establish the incidence of positivity of these viruses DNA in umbilical cord blood of infants born from July to September, in two consecutive years, 2008 and 2009, at Hospital Metropolitano Dr. Bernardo Sepulveda, a public facility in the metropolitan area of Monterrey, Nuevo León, in the northeast of Mexico, serving middle and low-class population. For each mother we recorded demographic data, and for neonates we recorded gender, birth weight, and gestational age. This study was approved by the institutional Ethics and Research Commissions.

Venous blood was drawn from the umbilical cord immediately after birth. DNA extraction was performed with the

Maxwell 16 Blood DNA purification kit (Promega Cat#AS1010), and the Maxwell 16 Instrument (Promega Cat#AS1000), within 72 hours after obtaining the sample, which were identified and preserved at -20°C, and then taken to DNA amplification, by the polymerase chain reaction (PCR) technique,⁴ with further electrophoresis in 2% agarose gel, with 0.5 µg/mL ethidium bromide added as a DNA intercalation dye.

For HBV, we used Hepatitis B Virus Kit, Core antigen primer set, 433 base pairs (bp), HBV Maxim Biotech, cat SP-10262; for CMV we used Major Immediately early gene primer set, 435 bp, Maxim Biotech Cytomegalovirus, cat SP-10133; for PVB19 we designed primers to obtain a product length of 162 bp Forward 1 TTTCCCAATAAAGGAACCC 20, Tm 59.99°C, GC 45%, 4479-4498, reverse 1 CCTCCTAAGGCTGCAAACCTG 20, Tm 60.01°C, GC 55%, 4640-4621, directed against VP2 region, according to genomic sequence at GenBank accession number AF162273.1. As internal quality control for

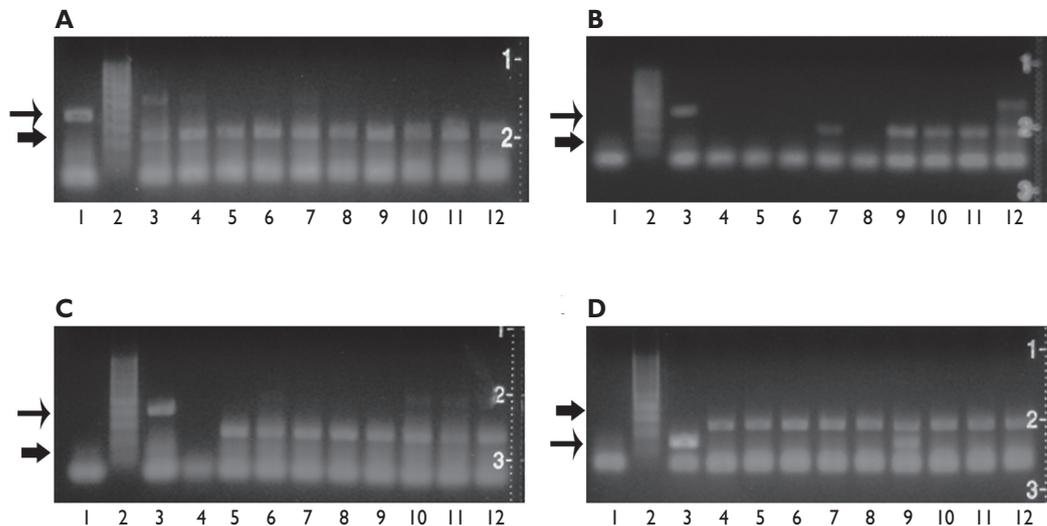


FIGURE 1. CONVENTIONAL PCR, 2% AGAROSE GELS STAINED WITH ETHIDIUM BROMIDE, AFTER ELECTROPHORESIS, UNDER ULTRAVIOLET LIGHT

A (upper left) Lanes: 1 Cytomegalovirus (CMV) positive control; 2 Molecular weight ladder (MW); 3, 4 and 7: Positive CMV 435 base pairs (bp) band; 5, 6, 8-12 Negative. Wide head arrow = 435bp, Narrow head arrow = 280 bp, β-globin, internal control.

B (upper right) Lanes: 1 Negative control; 2 MW; 3 CMV positive control; 4-6, 8 No template control; 7, 9-11 Negative; 12 Positive CMV 435 base pairs (bp) band. Wide head arrow = 435bp, Narrow head arrow = 280 bp, β-globin, internal control.

C (bottom left) Lanes: 1 Negative control; 2 MW; 3 CMV Positive control; 4 No template control; 5, 7-9, 12 Negative; 6, 10, 11 Positive CMV 435 base pairs (bp) band. Wide head arrow = 435bp, Narrow head arrow = 280 bp, β-globin, internal control.

D (bottom right) Lanes: 1 Negative control; 2 MW; 3 Parvovirus B19 (PVB19) Positive control; 4-8, 10-12 Negative; 9 Positive PVB19 162 bp band. Wide head arrow = 162bp, Narrow head arrow = 280 bp, β-globin, internal control.

genomic DNA we included constitutive protein human β -globin, which yielded a 280 bp band. Detection (positive) of viral DNA was defined as the presence of a band of equal size to the positive control in electrophoresis, 433 bp for HBV; 435 bp for CMV, and 162 bp for PVB19.

During the study period, 8270 neonates were delivered; 392 infants met inclusion criteria and 379 samples were analyzed. Observed incidence was: CMV, seven cases in 379 samples (1.8%); PVB19, one positive in 379 (0.26%), and no positive sample for HBV. All cases were asymptomatic. Electrophoresis gels of positives are shown in Figure 1. CMV positivity was associated with younger maternal age (19.0 ± 4.6 versus 23.3 ± 6.1 years; mean \pm SD, T test, $p < 0.05$) and lower birth weight (2970 ± 248 versus 3205 ± 538 grams; mean \pm SD, T test, $p < 0.05$); CMV and PVB19 positives were associated with lower birth weight (2991 ± 236 versus 3205 ± 538 grams; mean \pm SD, T test, $p < 0.04$). To our knowledge, this is the first report of viral DNA in cord blood from Mexican infants, with nucleic-acid based techniques.

Victor Javier Lara-Díaz, MC, M CMYB,^(1,2)
lara-diaz.vj@itesm.mx

Victor Arizaga-Ballesteros, MC,⁽¹⁾

Adriana Garrido-Rodríguez, MC,^(3,4)

Rolando Ruiz-de la Garza, MC,^(3,4)

Jorge Eugenio, Moreno-Cuevas, MC, D en C.^(1,2)

⁽¹⁾ Cátedra de Terapia Celular,
Programa Multicéntrico de Neonatología,
Áreas de Investigación e Innovación y Posgrado,
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, ITESM.
Monterrey, México.

⁽²⁾ Secretaría de Salud. Monterrey,
Nuevo León, México.

⁽³⁾ Servicios de Salud del Estado de
Nuevo León. México

⁽⁴⁾ Hospital Metropolitano Bernardo Sepúlveda,
Servicio de Neonatología.

References

1. Chang MH. Hepatitis B virus infection. *Semin Fetal Neonatal Med* 2007;12:160-167.
2. Anderson L, Tsou C, Parker R, Chorba T, Wulff H, Tattersall P, et al. Detection of antibodies and antigens of human parvovirus B19 by enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol* 1986;24:522-526.

3. Malm G. Congenital cytomegalovirus infections. *Semin Fetal Neonatal Med* 2007;12(3):154-159.

4. Kovacs B, Carlson D, Shahbahrami B, Platt L. Prenatal diagnosis of human parvovirus B19 in nonimmune hydrops fetalis by polymerase chain reaction. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:461-466.

Reacciones de Widal en población sana de Mexicali

Señor editor: a través de la presente envío los resultados de un trabajo realizado en Mexicali, Baja California, México, en el que intentamos establecer un punto de corte a las reacciones febriles al obtener muestras sanguíneas de personas sanas.

La fiebre tifoidea en el año 2007 y 2008 está entre las 30 principales causas de morbilidad; en Baja California, en esos años ocupó el lugar 19, con 2 011 y 1 860 casos nuevos, respectivamente. El Instituto de Servicios de Salud Pública del Estado de Baja California (ISESALUD) es la institución que reportó 88% de los casos y el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), 6%. La tasa fue de 51.6 por 100 000 hab. en 2009, por arriba de la tasa nacional.

En México, la notificación de casos nuevos de fiebre tifoidea se está cuadruplicando y 99% de los diagnósticos se realizan con reacciones de Widal y cuadro clínico; sólo 1% de los diagnósticos se realiza con cultivo.

Las reacciones de Widal, también conocidas como reacciones febriles, tienen más de 100 años desde su descripción.¹ En tiempos actuales no son el método diagnóstico ideal para la fiebre tifoidea

ya que se encuentran disponibles técnicas avanzadas con mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de esta enfermedad, pero son poco accesibles en países en vías de desarrollo.

La interpretación de estas técnicas debe basarse en el cuadro clínico y en el punto de corte para la población determinada, por lo que los resultados con diluciones son mayores en países en vías de desarrollo como el nuestro y menores en países desarrollados.²

En países en vías de desarrollo como el nuestro los títulos de las reacciones de Widal son altas, aun en población sana, y en nuestra comunidad muchos clínicos las utilizan para diagnosticar fiebre tifoidea, sin embargo, no se conoce el punto de corte de estas pruebas en población sana de Mexicali. Como consecuencia de esto, existe sobrediagnóstico de fiebre tifoidea y tratamiento innecesario con antibióticos, exponiendo a la población a efectos adversos y gasto económico no justificado. Por lo anterior, decidimos realizar el presente trabajo con el fin de establecer la prevalencia de las reacciones de Widal en población sana y poder disminuir el sobrediagnóstico.

Se trata de un estudio observacional y transversal, en una muestra poblacional de 692 personas sanas mayores de edad, donadores de sangre del Hospital General de Mexicali, sin toxicomanías, comorbilidades o enfermedades febriles o diarreicas recientes. Todas otorgaron consentimiento informado.

El Tífico O obtuvo diluciones de 1:160 en 2 pacientes; 1:80 en 36 pacientes (5.2%) y 141 con 1:40; 511 negativos. Tífico H, 3 con diluciones en 1:80, y 15 con 1:40;

Cuadro I

RESULTADOS DE LAS DILUCIONES DE LAS REACCIONES FEBRILES EN POBLACIÓN SANA (DONADORES DE SANGRE DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICALI)

	Negativos (%)	1:40 (%)	1:80 (%)	1:160 (%)
Tífico O	513 (74.1)	141 (20)	36 (5.2)	2 (0.3)
Tífico H	674 (97.4)	15 (2.17)	3 (0.43)	0 (0)
Paratífico B	686 (99.1)	6 (0.86)	0 (0)	0 (0)
Proteux OX 19	476 (68.7)	175 (25.3)	40 (5.93)	1 (0.14)
Brucella abortus	689 (99.5)	2 (0.3)	1 (0.14)	0 (0)

el resto fueron negativos. En Paratífico A sólo 2 positivos con diluciones 1:40 y 1:80. 6 de Paratífico B en 1:40 (cuadro I).

El 5.2% de la población sana estudiada tiene títulos de Tífico O positivos en

diluciones 1:80, parecidos en prevalencia a los de países como Nigeria pero mayores a los de Inglaterra.

El estándar dorado para el diagnóstico de fiebre tifoidea es el cultivo de

fluidos. Un cuadro clínico compatible con elevación de Tífico O y Tífico H por arriba de 4 veces su valor normal para la población después de 2 semanas de iniciado el cuadro, debe hacer sospechar fiebre tifoidea^{3,4} (cuadro II). Niveles menores sin cuadro clínico, o bien, en esas cifras sin cuadro clínico compatible, no pueden ser considerados como fiebre tifoidea ya que distintas enfermedades infecciosas pueden elevarlas (cuadro III). Debemos recordar que estas pruebas demuestran memoria inmunológica.

Hiram Javier Jaramillo Ramírez, MD Intern,⁽¹⁾
 hiramjaramillo@yahoo.com.mx
 José Antonio de la Peña Celaya, MD.
 Ricardo Núñez Ramírez, Quim Biol.
 Moisés Rodríguez Lomelí, Epidemiol.
⁽¹⁾ Hospital General de Mexicali

Cuadro II
TIEMPO DE INICIO DE ELEVACIÓN DE ANTICUERPOS DESPUÉS DE LA INFECCIÓN
POR SALMONELLA TYPHI E INFLUENCIA DE LA VACUNA CONTRA FIEBRE TIFOIDEA

	Inicia la elevación de anticuerpos	Duración de los anticuerpos	Influencia de la vacuna
Tífico-O	6-8 semanas	3-6 meses	No
Tífico-H	8-12 semanas	Mas de 12 meses	Si

Cuadro III
CAUSAS QUE ALTERAN LOS RESULTADOS DE LAS REACCIONES DE WIDAL

Causas infecciosas	Padecimiento
Bacterianas	<i>Salmonellosis no typhi</i> (serogrupos A-B-D)
	Enterobacterias, (<i>P. aeruginosa</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>E. coli</i> , <i>Citrobacter</i> , <i>Yersinia</i> .)
	Tuberculosis pulmonar y miliar
	Brucelosis
	Endocarditis bacteriana
	Rickettsiosis
Parasitarias	Tétanos
	Malaria
	Amebiasis
Virales	Dengue
	VIH
Hongos	Hepatitis virales agudas o crónicas
	Cryptococis
	Hepatopatías crónicas
No infecciosas	Enfermedades autoinmunes
	Inmunización contra Salmonella
	Prueba mal realizada

Referencias

1. Widal F. Serodiagnostic de la fièvre typhoide à-propos d'une modification par M. M. C. Nicolle et A. Halipre. Bull Mem Soc Med Hop Paris 1896;13:561-566
2. Oboegbulam SI, Oguike JU, Gugnani HC. Microbiological studies on cases diagnosed as typhoid/enteric fever in south-east Nigeria. J Commun Dis 1995;27:29
3. Anon. Typhoid and its serology. BMJ 1978; 18 Feb:389-390.
4. Hoffman SL, Flanigan TP, Klaucke D, Leksana B, Rockhill RC, Punjabi NH, et al. The Widal slide agglutination test, a valuable rapid diagnostic test in typhoid fever patients at the infectious disease hospital in Jakarta. Am J Epidemiol 1986; 123:869-875.