



ACADEMIA
NACIONAL DE
MEDICINA

COMITÉ DE
EVALUACIÓN
CLÍNICA-
TERAPÉUTICA

Coordinador:

Luciano Domínguez Soto

José Luis Arredondo García

Luciano Domínguez Soto

Gerardo Quinto Balanzar

Julio Granados Arriola

Gerardo Heinze Martín

Mariano Hernández Goribar

Enrique Hong

Carlos Ibarra Pérez

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

Miguel Ángel Rodríguez Weber

Jorge Sánchez Guerrero

Juan José Luis Sierra Monge

Manuel Sigfrido Rangel

Manuel Torres Zamora

Juan Urrusti Sanz

Juan Verdejo Paris

Boletín de Información Clínica Terapéutica

VOLUMEN XVI, NÚMERO 6 • NOVIEMBRE-DICIEMBRE • 2007

Contenido

Dermatosis frecuentes en el aparato genital masculino	1
La biotecnología en la terapéutica médica	5
Deficiencia de hierro. Guía para el diagnóstico y tratamiento	7

Dermatosis frecuentes en el aparato genital masculino

Nos pareció de gran interés para el médico general, o no dermatólogo, el recordar brevemente las afecciones cutáneas que se ven más comúnmente en el aparato genital masculino, ya que, por una parte, son mal conocidas y, por la otra, la más mínima lesión que aparece en dicha región preocupa de inmediato a cualquier individuo.

Pápulas perladas del pene

Esas lesiones papulares son características y aparecen a todo lo largo de la eminencia del surco balanoprepucial, son puntiformes y del color de la mucosa; asintomáticas y aparecen o se hacen evidentes durante la segunda o tercera décadas de la vida (figura 1).

Hasta recientemente se habían considerado como glándulas sebáceas ectópicas;

ahora se sabe que son verdaderos angiofibromas, que histológicamente están conformadas por proliferación vascular con estroma fibroblástico. Se sabe que 25 a 30% de la población masculina adulta tiene esta alteración que no requiere tratamiento, sino explicación adecuada por parte del médico, para que el paciente no intente tratarlas, ya que han aparecido artículos en donde se menciona el empleo de nitrógeno líquido o rayos láser con buenos resultados, pero el riesgo de provocar iatrogenia es muy alto, pues se pueden producir cicatrices con cualquiera de ellos.

Eritema pigmentado fijo

Es, a no dudarlo, una de las dermatosis más frecuentes del área genital masculina; con-



Figura 1. Pápulas perladas del pene. Obsérvese la característica disposición de las lesiones y la conservación del color de la mucosa en la cual asientan.



Figura 2. Eritema pigmentado. Se pueden observar tanto el eritema como la hiperpigmentación residual.

siste en la aparición súbita de lesiones que inicialmente son manchas eritematosas que rápidamente confluyen y pasan a formar vesículas o ampollas, provocando en el enfermo gran alarma por lo dramático de su presentación y el sitio afectado, que comprende el glande y, en menor grado, el prepucio. Se acompaña de ardor y dolor (figuras 2 y 3).

Con frecuencia, si el médico no dermatólogo no recuerda las características de esta dermatosis, lo primero que hace es ordenar un número importante de exámenes de laboratorio, tratando de suplir sus carencias clínicas, y pretendiendo que dichas pruebas de laboratorio confirmen el diagnóstico de la enfermedad cutánea.

Los medicamentos más frecuentemente implicados en este tipo de dermatosis son: sulfonamidas, tetraciclinas, fenoltaleínas, barbitúricos y salicilatos, pero en general, y a medida que se producen nuevos fármacos, cualquiera puede ser, en potencia, un agente etiológico.

Lo característico de la afección es que si el enfermo acostumbra ingerir un medicamento periódicamente, por ejemplo, una o dos veces al mes, cuando la lesión empieza a remitir y a tornarse hiperpigmentada, nuevamente se reactiva, enrojeciéndose y provocando la reaparición de vesículas y ampollas, que siempre asentarán en el mismo sitio.

Habrá que insistir al paciente que se trata de un fenómeno alérgico y, por lo tanto, no importa la cantidad ni el número de días que haya estado ingiriendo dicho fármaco. También habrá que insistir en el interrogatorio acerca de la ingestión de productos que no son considerados como medicamentos, por ejemplo Alka Seltzer®, laxantes, medicamentos homeopáticos o conservadores alimentarios.



Figura 3. Eritema fijo pigmentado. En ocasiones presentan úlceras o exulceraciones exudativas.

Eritema multiforme o polimorfo

Como su nombre lo indica, es una afección dermatológica que es polimorfa por excelencia en su apariencia, pues puede presentar toda la gama de lesiones primarias o secundarias, desde manchas hasta vesículas y ampollas. Las manchas pueden ser muy características, en particular cuando asientan en las palmas de las manos, en donde el aspecto es en “blanco de tiro”, o sea en círculos concéntricos. Las vesículas y ampollas muestran preferencia por la mucosa genital y entonces el diagnóstico diferencial obligado es con el eritema fijo a fármacos o eritema pigmentado fijo, que citamos líneas atrás, sólo que en el eritema multiforme las lesiones van a afectar otras mucosas también, y además la piel.

El eritema multiforme está ligado en su etiopatogenia al virus del herpes simple tipo I y, a mayor abundamiento, pueden coincidir más o menos en tiempo la aparición de lesiones herpéticas con las de eritema polimorfo, o bien existir un tiempo de evolución no muy distante entre una y otra afección.

Pero el eritema polimorfo o multiforme puede deberse también a la ingesta de medicamentos tan variados como los que ocasionan el eritema pigmentado fijo (figuras 4 y 5).

Dermatitis por contacto, alérgica o irritativa

Las dermatitis por contacto causadas por irritantes primarios son provocadas, por lo general, por cáusticos, y casi siempre son accidentales. Como se comprenderá, este tipo de dermatitis por contacto puede presentarse en cualquier individuo; en cambio, la dermatitis por contacto alérgica requiere de sensibilización previa en determinados pacientes que puedan tener capacidad reactiva para determinados alérgenos por contacto; en el rubro de este tipo de alérgenos se encuentran los condones de látex, los diafragmas femeninos, los “spray” de higiene femenina, los anestésicos tópicos, algunos tipos de jabones y algunas oleoresinas que se emplean en la confección de condones y diafragmas.

La dermatitis se inicia por edema acentuado que comprende el glande y el prepucio y pronto aparece el eritema, que se incrementará si se persiste en el empleo de los contactantes responsables.

En caso de que se compruebe que es el tipo de condón el responsable de la dermatosis, se puede recurrir a los fabricados con intestino de ovejas.

El tratamiento se deduce de manera obvia, y consiste en retirar el agente agresor y emplear un esteroide tópico de potencia ligera o moderada por unos días.

Sin embargo, la causa más común de consulta por una dermatosis situada en el área genital masculina es la dermatitis irritativa por exceso de lavado; en este caso, además del glande y el prepucio, está comprometido también el escroto, ya que es costumbre generalizada que esta zona debe lavarse



Figura 4. Eritema multiforme o polimorfo. Podemos ver las típicas lesiones palmáreas en “blanco de tiro”, que son patognomónicas de esta afección y la participación, que en este caso se observa también en la mucosa bucal.

exhaustivamente para evitar que esa supuesta enfermedad, sexualmente transmitida, pueda agravarse por la falta de higiene adecuada (figura 6).

Herpes genital recidivante

Esta dermatosis está provocada por el virus herpes simple tipo II.

Es una afección sexualmente transmitida, aunque el contagio en muchas ocasiones puede haber sido mucho tiempo antes de que aparezcan las lesiones, consistentes en vesículas puntiformes estrictamente pequeñas, implantadas en un área enrojecida no mayor de 2 a 3 cm de diámetro y es que, como sucede con la primoinfección del virus del herpes simple tipo I y causante del herpes simple labial recidivante ya mencionado, este virus ingresa al organismo durante el primer año de vida causando una enfermedad discreta de las vías aéreas superiores del recién nacido que puede ser considerada un proceso rinofaríngeo de tipo gripal, que evoluciona espontáneamente (un porcentaje pequeño de estos bebés pueden morir como consecuencia de meningitis herpética), pero el virus permanece alojado muy posiblemente en un ganglio de la cadena paravertebral, de tal manera que se puede considerar que 95 a 100% de los adultos son portadores del virus simple tipo I.

Algo similar sucede con la infección herpética del virus del herpes simple tipo II, aunque en este caso la dermatosis es transmitida sexualmente. El virus queda alojado en algún ganglio, después del contacto sexual responsable, y puede activarse periódicamente mediante innumerables mecanismos “disparadores” dando lugar a la erupción cutánea, situada en el pene (prepucio y/o glande), consistente en pequeñas vesículas sobre una base eritematosa inflamatoria.

Debemos insistir en que tanto el herpes simple genital como el labial son recidivantes; la diferencia es que los localizados en la región peribucal no son motivo de consulta, pues el paciente los conoce vulgarmente como “fogazos” y sabe que se autoresuelven



Figura 5. Lesiones en mucosa bucal y aspecto histológico. Al microscopio lo más llamativo es el edema intraepidérmico, que en ocasiones puede dar lugar a vesículas a nivel histológico.

en un tiempo de 5 a 7 días, teniendo un tiempo de recaída que es de lo más variable.

Sin embargo, cuando se trata de la erupción en el área genital, por afectar precisamente esa zona, sí es motivo de consulta y con frecuencia, desgraciadamente, el diagnóstico no se realiza por parte del médico no dermatólogo. Es importante enfatizar que para que exista herpes simple labial o genital deberá haber siempre vesículas, de otra forma no se puede asegurar que la afección cutánea sea precisamente herpética.

En el caso de herpes simple genital, puede haber dolor o ardor, aunque son poco importantes (figura 7).



Figura 6. Dermatitis por contacto alérgica o irritativa. El aspecto clínico es similar en ambas dermatosis, y lo que precisará el diagnóstico definitivo serán los datos de la historia clínica.



Figura 8. Psoriasis. El glande es el área preferentemente afectada por la psoriasis y se pueden ver lesiones circinadas. Es excepcional que la dermatosis se circunscriba exclusivamente al área genital.



Figura 7. Herpes genital recidivante. En el inicio se pueden ver las lesiones típicas de la infección por herpes virus que unos días después se rompen apreciándose únicamente residuos de las mismas, tal cual observamos en estas fotografías.

El tratamiento será exclusivamente tópico, a base de fomentaciones con un antiséptico débil (agua de Alibour), por 5 a 7 días; sólo en los casos en que el proceso patológico recidive con frecuencia o sea prácticamente intermitente se requerirá emplear aciclovir por vía oral a la dosis de 400 mg, cinco veces al día, por cinco días, durante la presentación de cada nuevo episodio. Es necesario enfatizar que el aciclovir o cualquier otro antiviral no tienen ningún beneficio cuando se emplean en forma tópica, por lo que deben ser proscritos. Asimismo, debemos ad-

vertir a nuestro paciente que el antiviral por vía oral para este tipo de tratamiento no cura el herpes simple, sólo podemos esperar que las recaídas sean más esporádicas y que la duración de las mismas sea más corta.

Enfermedades papuloescamosas que pueden afectar el aparato genital masculino

Son muy numerosas las enfermedades papuloescamosas que pueden afectar el aparato genital masculino, pero las que con más frecuencia lo hacen son la psoriasis y el liquen plano.

Es muy raro que estos dos padecimientos cutáneos afecten en forma exclusiva esta parte de nuestra economía, pero conviene que el médico sepa que la mucosa y la piel de esa área pueden verse comprometidas, además de tener lesiones en el resto del tegumento cutáneo.

Ambas dermatosis pueden confundirse cuando asientan en el área genital masculina; sólo pequeños cambios en su morfología pueden orientar al diagnóstico correcto, máxime al observar las lesiones en el resto del tegumento. Si acaso, en términos generales, la psoriasis prefiere casi exclusivamente el glande, mientras que, tratándose de liquen plano, pueden existir lesiones en el escroto (figura 8).

El liquen plano consiste, en general, en pápulas escamosas que tienden a presentar un tono más bien violáceo y son brillantes, lo que no ocurre en la psoriasis, tal cual podemos observar en las imágenes clínicas que se muestran (figura 9). El estudio histopatológico es definitivo, pero insistimos, si tenemos lesiones de una u otra afección en el resto de la piel, casi siempre esa correlación es suficiente y podemos obviar la biopsia, que en esa área es particularmente molesta.



Figura 9. Liquen plano. El color de estas lesiones papulosas es más bien violáceo y el brillo, que es originado por la descamación fina, es también característico.

La biotecnología en la terapéutica médica

Desde la antigüedad el hombre inició el desarrollo de métodos para mejorar la cría de los animales domésticos, así como la selección de plantas y semillas para incrementar la producción de alimentos o aumentar la resistencia a las plagas. Las evidencias indican que la manipulación genética empírica de algunas especies animales y plantas cultivadas surgió hace aproximadamente 10 000 años y que hace 6 000 se incorporó la manipulación de microorganismos para la producción de algunos alimentos como el vino, pan, queso y también para su conservación. Evidentemente, esta forma de manipulación genética, que estrictamente hablando puede ser considerada como biotecnología, tiene un importante componente de ensayo y error, que entre otras desventajas contribuye a reducir la eficacia e incrementar el tiempo para obtener los productos deseados.

Los fundamentos de la biotecnología se inician en 1953, aun cuando en las décadas previas se hicieron importantes contribuciones en el campo, entre las que destaca el trabajo de G. W. Beadle y E. L. Tatum en 1941, quienes estudiando mutantes auxótrofos de *Neurospora* en la ruta de biosíntesis del triptófano, formulan la hipótesis de "un gen una enzima", según la cual cada gen tiene la función primaria de dirigir la síntesis de una proteína, sugerida años antes por A. E. Garrod. En 1953 fue publicado el trabajo de Francis Crick y James D. Watson (premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1962) en el que proponen la estructura del DNA. Este trabajo es fundamental en el desarrollo de la biotecnología porque, una vez identificada la molécula fundamental del material genético, representó un estímulo en la investigación con la finalidad de complementar los detalles estructurales y funcionales que llevaron al nivel actual de conocimiento. Otras aportaciones de gran importancia son el descubrimiento de la polinucleótido fosforilasa por Severo Ochoa, la que permitió la obtención de polinucleótidos sintéticos de gran utilidad en el estudio de aspectos estructurales y mecanismos de regulación del DNA, recibiendo el premio Nobel en 1959 por esa aportación. Otra contribución fundamental fue la identificación y caracterización de las endonucleasas de restricción por Werner Arber, Daniel Nathans y Hamilton Smith quienes recibieron el premio Nobel de Medicina y Fisiología en 1978 por ese descubrimiento.

El descubrimiento de los anticuerpos monoclonales fue otra contribución fundamental. El procedimiento para producir estos anticuerpos fue desarrollado por Georges Köhler y César Milstein en 1975, quienes compartieron el premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1984. La idea principal fue el uso de una línea celular de mieloma que había perdido la capacidad para secretar anticuerpos que fue fusionada con un linfocito beta normal con capacidad para la producción de anticuerpos. La fusión dio como resultado una nueva célula capaz de producir anticuerpos específicos contra un solo antígeno. Posteriormente, en 1988 Greg Winter y colaboradores introdujeron las técnicas para humanizar los anticuerpos monoclonales, eliminando de esta manera las reacciones alérgicas que pueden producir en algunos pacientes.

El desarrollo de la biotecnología fue favorecido por el desarrollo de las herramientas moleculares para manipular el material genético. Con la introducción de métodos analíticos y de síntesis en las décadas de 1960 y 1970 apareció el concepto moderno de biotecnología, cuya definición actual es la siguiente:

"El uso de procesos celulares y biomoleculares para resolver problemas o desarrollar productos útiles para el hombre".

En un sentido más amplio, la biotecnología es un conjunto de tecnologías que puede controlar y manipular los atributos de las células, tal como el aprovechamiento de su capacidad biosintética para dirigir la producción de biomoléculas —DNA, proteínas y otras moléculas— para el beneficio del ser humano.

Los métodos para la tecnología del DNA recombinante son un elemento central para la biotecnología. El término DNA recombinante significa literalmente la unión o recombinación de dos cadenas de DNA provenientes de dos especies diferentes con respecto a los métodos empíricos para combinar preferencialmente el material genético de plantas y animales en los que se mueve entre los individuos seleccionados un conjunto de genes con función desconocida; la diferencia con la tecnología del DNA recombinante es que ésta permite combinar genes a nivel molecular usando métodos más precisos. Así, con la selección de organismos apropiados, la modificación genética usando métodos de biotecnología recombinante permite mover e insertar genes con funciones bien conocidas entre individuos, disminuyendo el riesgo de obtener organismos con alteraciones inesperadas.

Otro método de gran importancia en el campo de la biotecnología es la clonación. La tecnología de clonación permite producir una población de moléculas, células, plantas o animales genéticamente idénticos. La aplicación de la clonación es extraordinariamente amplia.

La clonación molecular o genética, considerada como el proceso de crear moléculas idénticas de DNA, proporciona el fundamento de la revolución de la biología molecular y es una herramienta esencial y fundamental de la investigación, desarrollo y comercialización biotecnológica. Virtualmente todas las aplicaciones en biotecnología, desde el descubrimiento de fármacos hasta las plantas transgénicas, depende de la metodología de clonación.

La tecnología de DNA recombinante en conjunto con clonación animal está proporcionando excelentes modelos animales para el estudio de las enfermedades genéticas, envejecimiento o cáncer, y en el futuro ayudará a descubrir fármacos y a desarrollar otras modalidades terapéuticas, como las terapias genética y celular.

Ingeniería de proteínas. La tecnología de la ingeniería de proteínas es usada en conjunción de la tecnología de DNA recombinante para mejorar proteínas existentes, como enzimas, anticuerpos y receptores de membrana, así como para crear proteínas no existentes en la naturaleza. Esas proteínas se usan en el desarrollo de fármacos, procesamiento de los alimentos y en procesos industriales. En medicina esta tecnología se ha empleado para diseñar proteínas novedosas que se unen e inactivan virus y genes causantes de tumores, para crear vacunas especialmente eficaces y para el estudio de los receptores de membrana, que frecuentemente son un blanco terapéutico en el desarrollo de fármacos.

Papel de la biotecnología en el desarrollo de fármacos

Con el empleo de los métodos de la genómica, proteómica, la tecnología de microarreglos, el cultivo celular, la tecnología de anticuerpos monoclonales y la ingeniería de proteínas, entre los más importantes, se está acortando el tiempo en las etapas del desarrollo de medicamentos. El conocimiento de las bases moleculares de una alteración o enfermedad permite el desarrollo de productos diseñados para reparar la alteración, que ensayados en células cultivadas pueden proporcionar a la industria farmacéutica un ahorro considerable en tiempo y recursos económicos, además de la obtención de mejores productos terapéuticos. Por ejemplo, las compañías farmacéuticas, con el empleo del cultivo celular y la tecnología de microarreglo, pueden evaluar la seguridad y eficacia de nuevos fármacos y observar reacciones adversas en una etapa temprana en su desarrollo.

Además, con el uso de animales modificados genéticamente para producir la molécula blanco o con el desarrollo de animales transgénicos con formas de enfermedad humana, el resultado de los estudios será más aplicable a los seres humanos. De este modo, se pueden identificar productos más seguros y eficaces en etapas tempranas del desarrollo.

La terapéutica está entrando a la era de la medicina personalizada (individualizada) en la que se conocen las diferencias genéticas entre los individuos, y ese conocimiento es usado para diseñar tratamientos más efectivos. La eficacia y seguridad de un medicamento puede variar de un sujeto a otro. Con el uso de datos aportados por la genómica funcional será posible identificar las diferencias genéticas que predisponen a los pacientes a reacciones adversas causadas por ciertos medicamentos o que los convierten en mejores candidatos a recibir un tratamiento particular. Esta forma de orientar la terapéutica basada en el conocimiento de las diferencias genéticas entre los individuos se llama farmacogenética.

La biotecnología ha hecho posible la introducción de nuevos fármacos que han contribuido a mejorar los esquemas terapéuticos, así como introducir innovaciones en los esquemas de tratamiento que no hubieran sido posibles sin esos fármacos. En los últimos años se ha introducido un conjunto de nuevos medicamentos obtenidos por métodos de biotecnología en el tratamiento de padecimientos como linfomas, leucemia y otras formas de cáncer, anemia, fibrosis quística, defectos del crecimiento, artritis reumatoide, hepatitis, verrugas genitales y rechazo a trasplantes.

En México está disponible un número creciente de medicamentos producidos por métodos de biotecnología. La Secretaría de Salud ha incluido en la Ley General de Salud y en el Reglamento de Insumos para la Salud el concepto de productos biotecnológicos y establece en su Artículo 81 (Reglamento de Insumos para la Salud; Título Segundo: Insumos. Capítulo VIII: Productos Biotecnológicos) que se considera biofármaco a toda sustancia que haya sido producida por biotecnología molecular, que tenga actividad farmacológica, que se identifique por sus propiedades físicas, químicas y biológicas, que reúna condiciones para ser empleada como principio activo de un medicamento o ingrediente de un medicamento.

Asimismo, se entiende por biomedicamento toda sustancia que haya sido producida por biotecnología molecular, que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica, que se identifique como tal por su actividad farmacológica y propiedades físicas, químicas y biológicas.

Hasta el momento, entre las moléculas catalogadas como biofármacos y biomedicamentos se encuentran:

- 1. Proteínas recombinantes.** Las proteínas producidas por cualquier ente biológico procarionta o eucariota al que se le introduce, por técnicas de ingeniería genética, una secuencia de ácido desoxirribonucleico que las codifica
- 2. Anticuerpos monoclonales.** Las inmunoglobulinas intactas producidas por hibridomas, inmunocombinados, fragmentos de inmunoglobulinas y proteínas recombinantes derivadas de inmunoglobulinas
- 3. Péptidos sintéticos.** Los péptidos constituidos por menos de cuarenta aminoácidos producidos por técnicas de biotecnología molecular
- 4. Ácidos nucleicos sintéticos o de plásmidos.** Los ácidos nucleicos obtenidos de plásmidos naturales o modificados por técnicas de ingeniería genética
- 5. Los demás que, en su caso, determine mediante acuerdo la Secretaría, conforme a los avances técnicos y científicos.**

Biomedicamentos en México

Entre los medicamentos comercializados en México se encuentran la insulina recombinante, algunos factores de coagulación, eritropoyetina, los factores estimulantes de granulocitos y macrófagos, diversos anticuerpos monoclonales (cuadro I), y los interferones alfa y beta (cuadro II)

Insulina y hormona del crecimiento

La insulina recombinante fue la primera molécula producida por métodos de biotecnología con fines terapéuticos en 1982. La introducción de esta forma de insulina redujo considerablemente las reacciones adversas que ocurren con la insulina bovina y en menor grado con la insulina porcina. Posteriormente, en 1985 se introdujo en terapéutica la hormona del crecimiento recombinante, que ha sido de gran importancia en la terapia sustitutiva en pacientes con deficiencia en la producción de la hormona.

Anticuerpos monoclonales

La tecnología de anticuerpos monoclonales emplea a las células del sistema inmunitario para la producción de inmunoglobulinas o anticuerpos. Estas moléculas tienen un alto grado de es-

Cuadro II. Algunos de los interferones comercializados y sus principales indicaciones

Tipo de interferón	Indicaciones
Inferferón alfa 2a	Mieloma múltiple, melanoma maligno, sarcoma de Kaposi, leucemia de células vellosas, carcinoma renal avanzado
Inferferón alfa 2b	Hepatitis B crónica y hepatitis C Leucemia de células vellosas, melanoma maligno, linfoma folicular, condiloma acuminado, sarcoma de Kaposi
Inferferón beta 1a	Hepatitis B crónica y hepatitis C
Inferferón beta 1b	Esclerosis múltiple Esclerosis múltiple

pecificidad para interactuar e inactivar la estructura contra la que fueron producidas, es la base de la inmunidad contra algunas enfermedades virales.

Actualmente, se emplean anticuerpos monoclonales para:

- La detección de pequeñas cantidades de contaminantes ambientales.
- La detección de microorganismos patógenos en los alimentos.
- En la distinción entre células normales y cancerosas.
- El diagnóstico rápido de enfermedades infecciosas en humanos, animales y plantas.
- En métodos para la medición de diversos compuestos biológicos de interés en el diagnóstico de enfermedades.
- En terapéutica, se puede citar su empleo en el tratamiento de algunas formas de cáncer, el manejo de la reacción de rechazo a los trasplantes y en enfermedades autoinmunitarias (cuadro I).

Para la nomenclatura de los anticuerpos monoclonales producidos por biotecnología se emplea el sufijo *mab*, que proviene del término *monoclonal antibody* de la lengua inglesa.

La mayor parte de ellos tienen como blanco celular algún tipo de molécula CD. CD es un acrónimo usado para la identificación e investigación de moléculas membranales de superficie presentes en leucocitos; representa el conjunto molecular de diferenciación (CD; *cluster of differentiation* en la lengua inglesa). Las moléculas CD pueden actuar de diferentes maneras; algunas actúan como receptores o ligandos (molécula que activa un receptor) importantes para la célula. Una vez activados se inicia un proceso de señalización intracelular que modifica la función de la célula blanco. Otras moléculas CD participan en fenómenos de adhesión celular. La nomenclatura CD fue propuesta en la Primera Conferencia Internacional sobre Antígenos de Diferenciación en Leucocitos Humanos realizada en París en 1982. Fue diseñada para clasificar algunos anticuerpos monoclonales dirigidos contra epítopes de superficie de membrana situados en leucocitos. Desde entonces la identificación de moléculas CD se ha extendido a otros tipos celulares. Hasta el momento se han identificado 320 clases y subclases de moléculas CD. Las moléculas CD reciben un número de identificación cuando se demuestra que dos anticuerpos monoclonales específicos se unen al mismo epítipo (determinante antigénico) presente en la molécula; si sólo se ha identificado con un anticuerpo monoclonal recibe la indicación provisional "w", como en CDw186.

Cuadro I. Algunos de los anticuerpos monoclonales comercializados en México

Nombre genérico	Nombre comercial	Molécula blanco	Indicación
Abciximab	Reo Pro®	Glucoproteína IIb/IIIa	Angina inestable
Alemtuzumab	Mabcampath®	CD52	Leucemia linfocítica crónica
Basiliximab	Simulect®	CD25	Reacción de rechazo
Bevacizumab	Avastin®	VEGF	Cáncer de colon y recto
Cetuximab	Erbix®	Receptor para EGF	Cáncer de colon; cáncer de cabeza y cuello
Daclazumab	Zenapaz®	Región TAC del receptor para IL-2	Reacción de rechazo aguda
Efalizumab	Raptiva®	CD11	Psoriasis
Infliximab	Remicade®	TNF	Artritis reumatoide
Muromomab	Orthoclone OKT3®	CD3	Reacción de rechazo aguda
Rituximab	Mabthera®	CD20	Linfoma no Hodgkin y artritis reumatoide
Trastuzumab	Herceptin®	EGF	Cáncer de mama

CD: conjunto molecular de diferenciación; VEGF: factor de crecimiento de células endoteliales; EGF: factor de crecimiento epidérmico; IL-2: interleucina 2; TNF: factor de necrosis tumoral.

Interferones

Los interferones son otro grupo de productos obtenidos por biotecnología que ha crecido de manera importante (cuadro II). Los interferones alfa 2a y 2b también se encuentran en forma pegilada; la formación de complejos con metoxipoli(etil)englicol (PEG) mejora las propiedades farmacocinéticas del interferón.

Otros biomedicamentos

Entre otros productos biotecnológicos empleados en terapéutica se encuentran la eritropoyetina recombinante indicada en cuadros de anemia de diversos orígenes; la alfa-dornasa recombinante en fibrosis quística; la interleucina 2 recombinante humana empleada en el manejo del carcinoma renal metastásico, melanoma maligno avanzado, leucemia aguda mieloblástica, trasplante de médula ósea y asociado a antirretrovirales en pacientes con VIH-1 aumenta la cuenta de células CD4; el factor recombinante humano estimulante de colonias, usado en la neutropenia inducida por la quimioterapia, trasplante de médula ósea y otros agentes; el factor VIIa de

coagulación recombinante, empleado en el manejo de episodios hemorrágicos en cirugía y en pacientes con hemofilia; la vacuna recombinante contra la hepatitis B, la vacuna recombinante contra el virus del papiloma humano (tipos 6, 11, 16 y 18).

Aspectos éticos con los productos biotecnológicos

Desde su origen los productos biotecnológicos han despertado gran inquietud por las implicaciones éticas de la clonación e ingeniería genética, que pueden modificar en diferentes maneras a los organismos y su impacto sobre la diversidad biológica. A nivel internacional existen acuerdos que limitan la clonación humana, la producción de armas biotecnológicas y la obtención de células madre de embriones y fetos, entre otras restricciones. El propósito es mantener la investigación biotecnológica orientada al desarrollo de productos empleados en diagnóstico y terapéutica, así como en la producción de alimentos de origen vegetal y animal.

Deficiencia de hierro. Guía para el diagnóstico y tratamiento

La deficiencia de hierro es la causa más común de anemia a nivel mundial. No es posible determinar con precisión su prevalencia porque no es una entidad patológica específica, sino un trastorno que resulta de diversas condiciones que alteran el metabolismo del hierro.

En condiciones normales el metabolismo de éste inicia con su ingreso al organismo vía los alimentos que lo contienen, por lo que la deficiencia nutricional de hierro es común, ya que los hábitos dietéticos permiten que mucha gente consuma alimentos con escaso contenido de hierro o pocos alimentos ricos en éste. Lo anterior es importante, porque la deficiencia nutricional ocurre sobre todo en personas que consumen muchas calorías y poco hierro aunque sus necesidades sean elevadas, como mujeres en edad fértil y niños.

El requerimiento diario de hierro varía según el tipo y la edad de la población de que se trate. Tales cantidades se establecieron tiempo atrás en países desarrollados y no tienen por qué ser diferentes en el resto del mundo. El cuadro I resume las recomendaciones establecidas en algunos países europeos, Sudáfrica y EUA. El mínimo establecido fue 10 mg/día, pero puede llegar a ser hasta de 18 mg.

¿Cómo obtener esta cantidad de hierro con la dieta? La ingestión es el primer paso en el metabolismo del hierro. En condiciones normales depende de la dieta, por lo que cumplir con la recomendación universal en ocasiones es difícil porque el contenido de hierro de los nutrientes es variable (cuadro I), como lo es la capacidad para ingerir una cantidad suficiente y equilibrada de alimentos según la población, nivel socioeconómico y objetivos vitales de cada individuo. Tener presentes los datos de la tabla puede ayudar a definir cuáles alimentos son la mejor fuente de hierro y qué cantidad se debe ingerir para alcanzar los 10 mg/día.

El siguiente paso en el metabolismo del hierro es la absorción, que ocurre en escasa proporción en el estómago y es máxima y se termina en la primera y segunda porciones del duodeno. Depende de las condiciones anatómicas del área y de su pH. Del total ingerido con la dieta apenas se absorbe 10%, de manera que, si se cumple la ingestión de 10 mg de hierro dietético por día, un individuo normal absorberá la cantidad absoluta de 1 mg, también por día. Porcentaje y cifra total son mayores cuando el hierro está unido a proteínas de origen animal y es menor, hasta de 5%, cuando se come con vegetales, porque en ellos el hierro se une a celulosa y otros componentes que limitan su liberación en los sitios mencionados.

Es importante enfatizar algunos de los factores que modifican la absorción dietética. Es adecuada si el contenido de hierro es suficiente (cuadro II), mejora si está unido a proteínas de origen animal; será ideal si la acidez estomacal es óptima o se estimula ingiriendo sustancias que la aumentan en el momento oportuno. Disminuye si el hierro está unido a fibras vegetales, el pH estomacal y duodenal aumenta (con alimentos, lácteos e inhibidores de la secreción de ácido), el individuo carece de superficie de absorción (gastr ectomía, gastritis atrófica) o tiene diarrea.

En el sujeto normal el hierro que se absorbe llega a diferentes compartimientos del organismo cuyo contenido total es de 50 mg/kg de peso corporal. Se acumula y utiliza en diferentes órganos y tejidos que de manera práctica podemos expresar de la siguiente forma: hierro de la hemoglobina (HB), 30 mg/kg; depósitos (hígado y médula ósea), 15 mg/kg; el resto, 5 mg, se halla en la mioglobina, piel y mucosas y participa en la constitución de algunas enzimas respiratorias.

Existen pérdidas de hierro cotidianas, ineludibles en todo individuo y cuyo promedio es de 1 mg/día en adultos. Proviene de las células epiteliales del intestino y la salida de algunos eritrocitos por la pared del tubo digestivo (0.4 a 0.5 mg en cifras absolutas), descamación cutánea (0.3 mg) y pérdida del epitelio de las vías urinarias (0.1 a 0.2 mg). Pero en la mujer, durante la vida sexual activa, la menstruación y otras condiciones añaden una pérdida periódica que en promedio corresponde a 0.5 mg de hierro/día, es decir, la pérdida de hierro en las mujeres llegar a ser de 1.5 mg/día. Por eso en las mujeres jóvenes el requerimiento de hierro es de 15 mg/día, que idealmente debe ser proporcionado por la dieta, lo que con frecuencia se pasa por alto. En tales condiciones se puede recomendar la ingesta de hierro suplementario (sulfato o fumarato ferroso), una tableta cada 24 horas, durante los días de la menstruación o en la primera semana del ciclo si las pérdidas son muy abundantes.

Durante la evolución de la deficiencia de hierro el primer compartimiento que se agota es el depósito (primera etapa). Se sabe que hasta 30% de mujeres jóvenes, por las menstruaciones, tienen deficiencia de hierro evidente sólo por disminución o ausencia del hierro de depósito. Esto se demuestra de manera indirecta cuantificando la ferritina del suero, que resulta disminuida, o mediante biopsias del hígado o médula ósea, procedimientos dolorosos, costosos e imprácticos.

Esta condición, primera etapa de la deficiencia, no tiene manifestaciones clínicas, sólo existen las de la circunstancia normal (menstruaciones, embarazos, lactancias) o patológica que produce pérdidas sanguíneas, sobre todo si ocurren lentamente. Así se puede establecer que un porcentaje significativo de la población sana tiene un equilibrio precario en el metabolismo del hierro y éste se vuelve aún más negativo cuando se pierde sangre o hemoglobina o disminuye la absorción de hierro aunque sea escasamente (coágulos menstruales, hernia hiatal, gastritis, ingesta crónica de omeprazol o similares, sangrado invisible por neoplasias digestivas o renales, dieta inadecuada, etc.).

Cuadro I. Requerimientos diarios de hierro nutricional en diferentes grupos de población (Europa, Sudáfrica y EUA)

Categoría	Grupo de edad (años)	Ingesta recomendada mg/día	Contenido ideal mg/1000 kcal
Niños	3-10	10	5-7
Varones	10-75	10-18	4-7
Mujeres	10-75	10-18	6-10

Cuadro II. Contenido de hierro de diferentes alimentos en mg/100 g

Tipo de alimento	Hierro mg/100 g
Vegetales y frutas:	
Frijoles	7.0
Lechuga	0.7
Espinaca	3.0
Manzana y plátanos	0.3
Naranja y pera	0.2
Fresas	0.7
Papa	0.8
Rábanos	1.4
Lácteos:	
Queso	0.3
Crema	0.1
Leche	0.1
Carnes, pescado y huevo:	
Riñones	2.4
Puerco y res	2.8
Pollo	2.0
Hígado y chamorro	10.6
Sangre (moronga)	35.0
Pescado	0.9-1.5
Camarón	1.8
Ostiones	6.0
Huevo	2.5
Cereales y pan:	
Enriquecidos	5.0
Margarina y mantequilla	0-0.5
Chocolate oscuro	3.1
Nueces y almendras	2-4.2

Agotado el depósito, al continuar las condiciones negativas para el metabolismo (cuadro III) aparece la anemia (segunda etapa de la deficiencia de hierro). Ésta al principio es normocítica normocrómica, con el tiempo se vuelve hipocrómica y finalmente microcítica; característicamente es arregenerativa, porque los reticulocitos en la sangre periférica disminuyen (< 1 %). Los índices eritrocitarios (concentración de HB y volumen corpuscular medio), al inicio normales, disminuyen. En este momento (tercera etapa de la deficiencia de hierro, intensa y crónica) se acompaña de las manifestaciones clínicas propias de la deficiencia tisular de hierro. Son comunes: astenia, somnolencia, pica y pagofagia; caída fácil del cabello, el que es delgado y frágil; uñas quebradizas, que no crecen y se desprenden en capas y al avanzar la deficiencia se vuelven planas (platoniquia) o cóncavas (coiloniquia); en el examen físico se encuentran la lengua lisa, despapilada, úlceras en las comisuras bucales y las anomalías del cabello y uñas.

Desde la segunda etapa de la deficiencia los índices del hierro se modifican, es decir, disminuye el hierro del suero y aumenta la capacidad libre de captación de la transferrina (proteína predominante en la movilización del hierro, una vez en la sangre) con lo que el porcentaje de saturación de ésta disminuye.

¿Cómo tratar la deficiencia de hierro? En primer lugar identificando y tratando la causa, que en ocasiones tiene solución y en otras es insalvable (pobreza extrema, hipermenorrea, carcinomas de estómago, colon, etc.). En segundo término, es necesario suplir la deficiencia mediante el aporte farmacológico y dietético de hierro.

En la mayoría de los pacientes el tratamiento debe ser por la vía oral, pues los sujetos con deficiencia de hierro absorben un

Cuadro III. Causas más frecuentes de la deficiencia de hierro

- I. Aporte insuficiente de hierro:
 1. Dieta pobre en hierro (vegetarianismo)
 2. Almacenamiento insuficiente (prematuros)
- II. Absorción inadecuada:
 1. Dependiente del tipo de alimento
 2. Relacionadas con integridad y pH de estómago y duodeno
- III. Aumento de las demandas:
 1. Crecimiento
 2. Vida sexual activa en la mujer
 3. Pérdidas no compensadas (hemólisis intravascular, parasitosis, sangrado de cualquier intensidad y por cualquier sitio)

porcentaje mayor que los normales. Se debe tener presente que el hierro ferroso se absorbe mejor que la forma férrica, la absorción disminuye si se toma con alimentos o se emplean antiácidos y que las presentaciones con capa entérica o de liberación lenta son ineficaces. La absorción mejora si la sal de hierro se toma con el estómago vacío (20 a 30 minutos antes del desayuno o la comida) y la promueve el aumento de la acidez estomacal tomando el hierro con una pequeña cantidad de jugo de cítricos (naranja, toronja, jitomate). La cantidad de hierro elemental presente en las tabletas es variable (30 a 65 mg o más), y la ingestión de una o máximo dos tabletas cada día es suficiente. El tiempo de administración depende del nivel de HB al iniciar tratamiento y peso del sujeto, pues los objetivos son normalizar la HB y los índices eritrocitarios, pero también volver a llenar los depósitos de hierro.

Si por sus condiciones el paciente no puede tomar el hierro o luego de un periodo de prueba le resulta intolerable, entonces se opta por la vía parenteral. Por las numerosas reacciones que causan los preparados disponibles y en virtud de que la dosis debe ajustarse al requerimiento (50 mg/kg de peso en total), se recomienda que la aplicación por la vía parenteral la realice personal con experiencia en su empleo. Desde hace muchos años se dispone de hierro dextrán de bajo peso molecular y porque causa numerosas reacciones indeseables sólo recientemente se le han buscado alternativas; algunas pueden ser tan graves como reacción anafiláctica, insuficiencia renal o inclusive la muerte. En nuestro medio se dispone de un preparado con sacarato férrico que no ha logrado disminuir el porcentaje de reacciones y molestias provocadas por el hierro dextrán, por lo que se puede utilizar indistintamente una u otra preparación, pero la primera es más barata. De preferencia la aplicación debe ser intramuscular, profunda y con técnica en "zeta". La primera dosis, de prueba, será de la mitad de la vía ampolleta (50 mg) y las subsecuentes hasta aplicar el total calculado se aplican cada 2 a 3 días en dosis de 100 mg. La vía intravenosa debe aplicarse en el consultorio, fraccionando la dosis total en cuatro o más aplicaciones a intervalos de 4 a 7 días; la cantidad por aplicar se diluye en 200 a 400 mL de solución salina isotónica y se administra lentamente (2 a 3 horas).

Independientemente de la vía utilizada para suplir la deficiencia, la respuesta sigue más o menos el mismo patrón: a los siete o diez días del tratamiento ascienden los reticulocitos, luego empieza a aumentar la HB a razón de 1 gramo cada cinco días; poco a poco mejoran los índices eritrocitarios y casi de inmediato desaparecen los síntomas clínicos de la deficiencia. Todo lo anterior ocurre siempre y cuando se controle la situación responsable del establecimiento de la deficiencia de hierro.



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 Alfili, S. A. de C. V.