



ACADEMIA
NACIONAL DE
MEDICINA

COMITÉ DE
EVALUACIÓN
CLÍNICA
TERAPÉUTICA

Coordinador:
Luciano Domínguez Soto

José Luis Arredondo García
Jorge Alberto Castañón González
Luciano Domínguez Soto
Emilio García Procel
Julio Granados Arriola
Gerardo Guinto Balanzar
Gerardo Heinze Martín
Mariano Hernández Goribar
Enrique Hong Chong
Carlos Ibarra Pérez
Carlos Lavallo Montalvo
Alberto Lifshitz Guinzberg
Armando Mansilla Olivares
Roberto Medina Santillán
Nahum Méndez Sánchez
Manuel Morales Polanco
Jorge Moreno Aranda
Adalberto Mosqueda Taylor
Ricardo Plancarte Sánchez
Ma. Eugenia Ponce de León
Miguel Ángel Rodríguez Weber
Juan José Luis Sienna Monge
Manuel Sigfrido Rangel
Manuel Torres Zamora
Juan Urrusti Sanz
Juan Verdejo Paris

Boletín de Información Clínica Terapéutica®

VOL. XVIII, NÚMERO 1

ENERO - FEBRERO

2009

Contenido

La seguridad del paciente, un nuevo enfoque de la práctica médica o de la atención médica de primer contacto.....	1
Dermatitis frecuentes del aparato genital femenino.....	3
Valor de los inmunoestimulantes.....	6

La seguridad del paciente, un nuevo enfoque de la práctica médica o de la atención médica de primer contacto

El desarrollo de la medicina en los últimos años, ha generado nuevos abordajes en el fondo y forma en que se proporciona la atención médica, se han dejado atrás muchos paradigmas y se han generado nuevos retos, tal es el caso de la seguridad del paciente.

Anteriormente las decisiones que el médico tomaba en la atención de su paciente y sus resultados se aceptaban como consecuencia del tratamiento, sin hacer un alto para reflexionar si lo que se estaba haciendo o administrando era motivo de un efecto secundario mayor e inclusive de daño, lo que propició prácticas viciosas. Prácticas que con el tiempo, generaron inconformidades de los pacientes y sus familiares que han llegado hasta las demandas contra el médico y hacia los sistemas de salud, sean públicos o privados.

Esta situación generó problemas económicos y sociales, que fueron encausados por un movimiento que ha permeado en todos los sistemas de salud del mundo, creando una línea de trabajo enfocada a la Seguridad del Paciente, tales como los estudios realizados en Australia, Nueva Zelanda, el Reino Unido, y Estados Unidos. Es importante recordar que fue el informe realizado en Harvard, sobre pacientes hospitalizados en las terapias intensivas

donde se encontró que un número importante de pacientes presentaron problemas derivados de la atención y en un porcentaje considerable fueron causa de muerte. La publicación del libro "*To err is human*" en 1999, editado por el Instituto de Medicina de los *Estados Unidos*, fue al final contundente al señalar que más de 50,000 norteamericanos mueren cada año por errores atribuibles a la atención médica. Con estos antecedentes la Organización Mundial de la Salud (OMS), tomó este estandarte e inició una campaña mundial promoviendo la seguridad del paciente, como una forma de vida, una cultura de trabajo y un enfoque permanente de todas las acciones médicas. El resultado de este trabajo se ve reflejado en diversos documentos que le permiten al médico y a los sistemas de salud donde trabaja, obtener de las experiencias ahí vertidas la posibilidad de lograr implantar un programa dirigido a la seguridad del paciente. Así la publicación de los siete pasos para lograr la seguridad del paciente:

1. Construcción de una cultura de seguridad,
2. Apoyar las acciones relacionadas o encaminadas a la seguridad del paciente,
3. Integrar acciones de administración que permitan identificar los principales problemas o riesgos,
4. Promover el informe de los eventos adversos, errores y eventos

centinela, 5. Involucrar al paciente y sus familiares para que colaboren con este movimiento, 6. Aprender y compartir del análisis de las causas de los eventos adversos y errores identificados, 7. Implementar soluciones que prevengan el daño o la inseguridad en la atención médica. Este escrito se ha convertido en una lectura clásica y de fácil alcance en todos los idiomas.

El movimiento ha continuado con las denominadas alianzas mundiales para la seguridad del paciente, dentro de las que destacan: “atención limpia, atención segura” enfocada al proyecto de manos limpias, y “cirugía segura salva vidas”, con el propósito de disminuir los eventos adversos en la sala de operaciones.

En nuestro país desde el año 2002 la Secretaría de Salud puso en marcha un Programa Nacional de Seguridad al Paciente, el cual ha estado inicialmente relacionado con las personas hospitalizadas. Este programa ha incluido tanto a hospitales de la Secretaría de Salud como a otras instituciones públicas y privadas, donde se han efectuado talleres que permiten apreciar y sensibilizar al personal sobre las medidas y actitudes que con facilidad, y las más de las ocasiones sin costo, permite dar paso a una atención más segura y eficiente. Esto no quiere decir que no se haya hecho nada en relación con la protección del paciente, es sabido que personas y grupos lo hacen siguiendo programas estructurados. Este programa sólo busca retomar estas acciones, enfocarlas y dirigir las en forma más y mejor sistematizada.

Esta misma cultura ha generado un lenguaje diferente que requiere de la comprensión de diversos conceptos, de ahí que exista una propuesta de términos y una taxonomía que permita tanto en forma local como internacional la comprensión de que estamos tratando lo mismo. Otro punto muy importante en el establecimiento de la cultura de la seguridad del paciente es la generación de la costumbre del informe, es decir que todo evento que esté relacionado con la pérdida de seguridad o la posibilidad de que se vea vulnerada debe ser notificado, documentado, comentado, analizado y evaluado para luego tomar decisiones que permitan que esto no se vuelva a repetir, haciendo difusión de los resultados y si es conveniente también del proceso que se siguió para llegar a las recomendaciones finales del análisis. Esta cultura del informe tiene como preceptos o características que puede ser anónima, sin menoscabo del valor del documento, y que independientemente de lo que se trate no conlleve acciones punitivas, sino que por el contrario genere un análisis que permita la propuesta de una acción preventiva ante circunstancias similares a las que ocasionaron el evento analizado.

Adicionalmente se ha calificado como uno de los elementos de la calidad de la atención médica con mayor peso a la “seguridad del paciente” lo que implica incidencia de eventos adversos en la atención médica, es decir habrá pacientes a los que no podemos ayudar, pero a ninguno que podamos dañar.

En las publicaciones al respecto se habla del “evento centinela” cuando el daño sufrido por el paciente es muy grave, como para poner en riesgo crítico su salud, su vida y dejarle secuelas temporales o permanentes. Dicho evento puede ser causado por diferentes circunstancias que condicionaron finalmente el daño en el paciente, las cuales pueden tener origen diverso:

A) Fallas en el proceso de atención; deficiencia en la competencia profesional, cuyo resultado es una deficiencia en la atención, “mala práctica”.

B) Fallas dependientes de la enfermedad misma; condiciones particulares del enfermo, susceptibilidad, estado de salud previo

y lo impredecible de su respuesta al tratamiento. Es conveniente recordar para ello lo mencionado por el Dr. Ignacio Chávez “no existen enfermedades, sino enfermos”.

Es en esta parte donde el criterio médico, entendido como el juicio clínico, se deberá orientar a la toma de decisiones, apoyada en los conocimientos, habilidades, experiencias y evidencias existentes, que permitirán al médico tomar la decisión que menos lesione al paciente.

En nuestro país se ha trabajado arduamente en la seguridad del paciente, siendo el resultado el establecimiento de 10 líneas de acción que son aplicables a todo nivel de la atención médica, las cuales se enlistan a continuación y se hace referencia en breve sobre algunos ejemplos de los aspectos que se refieren o aplican directamente a la atención de primer contacto:

Líneas de acción:

❖ Identificación del paciente.

Esta acción considera aspectos simples como anotar con claridad el nombre completo del paciente, en todos los documentos que le sean elaborados, verificar que el nombre anotado en los exámenes de laboratorio y en los estudios de imagen coincida con el del paciente y así cada uno de los documentos relacionados con la atención del mismo.

❖ Manejo de medicamentos.

El uso de cualquier medicamento conlleva problemas que pueden poner en riesgo la integridad del paciente. Con objeto de evitarlos es necesario explicarle al paciente y en su caso al familiar o persona que lo acompañe, de manera clara y detallada; dosis, horario, vía de administración, acción o acciones del medicamento; posibles riesgos y efectos secundarios del mismo, síntomas o signos de alerta y la duración del tratamiento, así como si existe alguna interacción de medicamentos, bebida, alimento o actividad específica que deba evitar mientras utilice el fármaco prescrito.

❖ Comunicación clara.

Las fallas de comunicación son un factor frecuente de errores médicos, para evitarlas se recomienda hablar clara y correctamente, con terminología al alcance del nivel cultural y edad del paciente, de manera concisa, específica y oportuna. En los documentos escritos no utilizar abreviaturas, acrónimos o símbolos. Cerciorarse si el paciente y/o familiar han entendido correctamente las especificaciones tanto verbales como las escritas.

❖ Uso de protocolos o guías diagnósticas.

La atención médica, al volverse más demandante ante la información que los pacientes ya tienen antes de llegar con el médico y las variables de la enfermedad, ha originado la necesidad de generar las denominadas, guías o protocolos de diagnóstico y tratamiento, que permiten al médico apoyarse en mejores prácticas y con ello tener mayor certeza de los resultados que debe esperar. Asimismo, permitir un mayor y mejor control de costos, aspecto cada vez más importante y trascendente.

❖ Cirugía y procedimientos quirúrgicos.

El realizar cirugías y procedimientos quirúrgicos sin contar con la capacitación formal de la especialidad, es causa de incidentes en ocasiones fatales o limitantes, por lo que es recomendable que el médico que no cuente con un documento que lo avale como tal, se

limite a elaborar un diagnóstico preciso del problema y realice una referencia oportuna al servicio de cirugía correspondiente.

❖ **Caída de pacientes.**

La caída de los pacientes es un acontecimiento desafortunadamente muy frecuente que puede evitarse con algunas medidas sencillas. Los pacientes geriátricos, con encefalopatías, problemas neurológicos o psiquiátricos, merecen especial atención y cuidado. Por lo que es fundamental comunicar a los familiares y cuando el caso así lo permita al paciente, qué medidas deben tomar para evitar que el enfermo sufra una caída. Solicite al familiar que el paciente cuente con ayuda para levantarse, que eviten que permanezca solo, que use andadera o bastón y que limite las áreas de mayor riesgo de caídas.

Para ello existen programas específicos para evitar las caídas de pacientes hospitalizados, como lo son el uso de barandales y sujetadores del paciente, y otros relacionados con la prevención de caídas tanto en la casa como en la calle, proyectos todos ellos que están encaminados al control de los accidentes y la preservación de la salud.

❖ **Infecciones nosocomiales.**

Sin duda el lavado de manos antes y después de la revisión de cada paciente, así como otras medidas de desinfección específicas y sencillas para evitar la transmisión de infecciones nosocomiales, constituyen rutinas fundamentales que pueden fácilmente ser transpoladas al consultorio, y cuya omisión puede acarrear problemas al enfermo.

❖ **Factores humanos**

El cansancio, la prisa y otros factores humanos son en ocasiones causa de errores o accidentes. Es necesario reconocer nuestra falibilidad e ignorancia que nos lleva a equivocarnos y a cometer en ocasiones serios errores, por lo que ante la duda e ignorancia de algún procedimiento o posible tratamiento, es preferible solicitar apoyo a otro colega o canalizar al paciente a otro servicio de atención.

❖ **Corresponsabilizar al paciente de su enfermedad y tratamiento.**

El paciente debe tener un papel activo en el manejo de su enfermedad, ya que parte del éxito o fracaso de su tratamiento depende en principio de su adecuada participación y buena disposición. Por lo que es fundamental involucrarlo a él y a su familia en la atención de su salud. En conveniente invitarlo a manifestar sus dudas e inquietudes respecto a la enfermedad y tratamiento otorgado. Resolver sus dudas ahorrará tiempo y fortalecerá el vínculo con el paciente.

❖ **Clima de seguridad para el paciente**

Las medidas anteriores implican esfuerzo personal que redundará en un clima de tranquilidad y una mejor condición para la recuperación del paciente. El practicar estas acciones facilitará la labor cotidiana del médico, al evitar riesgos, unir esfuerzos y potenciar la prestación de un servicio médico de calidad.

Existen otras muchas acciones que se dirigen a la seguridad derivadas del día a día, dentro de proyectos muy ambiciosos, como son: los de prevención de accidentes en: casa, vía pública, sitios de reunión y otros más. Por lo que nuestro objetivo deberá ser: identificar, comentar, analizar y proponer acciones que generen una práctica dinámica, permanente y segura en todos los niveles de atención a la salud, donde la seguridad del paciente tenga un lugar prioritario.

Dermatitis frecuentes del aparato genital femenino

Ya nos habíamos referido con anterioridad a las dermatosis frecuentes del aparato genital masculino, por lo que ahora lo haremos en relación a lo que acontece en el aparato genital de la mujer, en cuanto a enfermedades de la piel de dicha área.

Es necesario aclarar que quizá una buena parte de las dermatosis que aparecen en esa región sean vistas, en primer término, por el ginecoobstetra o el médico general y que el dermatólogo sea el último en ser consultado... si acaso lo llega a ser.

El Problema es que es mucho más fácil visualizar el aparato genital masculino que el femenino, y en ocasiones se requiere de un mínimo *armamentarium* para llevarlo a cabo.

Las dermatosis más frecuentes del aparato genital femenino que analizaremos brevemente son:

DERMATITIS POR CONTACTO.

Sin duda la más frecuente de todas, ya que la paciente que llega finalmente a manos del dermatólogo, ha sido multitratada por médicos de primer nivel que han hecho diagnósticos de los más diversos, por lo general erróneos, (Fig.1) muchos de ellos basados en el examen de exudados vaginales que pueden dar positividad para un sinnúmero de microorganismos, bacterianos

o micológicos, sin validez, pues la flora vaginal es, en la mayor parte de las veces, saprófita y no tiene ningún valor etiopatogénico. Lo más común es que cuando nosotros la vemos ya ha recibido tratamientos de los más variados, como antimicóticos, antibacterianos y corticosteroides tópicos, con la consecuente iatrogenia, manifestada por una dermatosis por contacto que encubre el diagnóstico adecuado.

Pero quizá lo más común, además de la polifarmacia prescrita, sea el lavado enérgico y excesivo que en esa área lleva a cabo la mujer porque se cree que la "enfermedad" que padece se debe, en buena parte, a una inadecuada e insuficiente higiene, por lo que además del mencionado lavado, emplean múltiples aditamentos, lo que dará origen a una dermatitis friccional que deberemos tratar explicando detenidamente a nuestra paciente que suspendan ese tipo de prácticas.

HERPES SIMPLE GENITAL RECIDIVANTE

Esta otra dermatosis frecuente es más difícil de diagnosticar, ya que consiste en la aparición de pequeñas vesículas sobre un área levemente enrojecida, de más o menos 2 ó 3 cm de diámetro, sobre los labios mayores de la vulva; la enferma casi siempre acude en primera instancia con su ginecólogo. (Fig.2)

Por otra parte las vesículas, se rompen fácilmente, de tal manera que cuando la paciente llega a la consulta solo se pueden ver excoriaciones, pues su autoinvolución tiene un promedio de 5 a 6 días, por lo que se pueden observar solo unas cuantas escoriaciones. De tal forma que el diagnóstico solo se podrá establecer si se hace un interrogatorio adecuado por parte del especialista, ya que estas lesiones vesiculosas (tienen que ser vesículas) aparecen periódicamente con una gran variabilidad en cuanto al tiempo de recidiva, dos o tres veces en un año o bien pueden ser casi intermitentes, lo cual es fundamental para el tratamiento.

Esta infección viral se adquiere sexualmente, lo que no se puede determinar nunca, es cuando fue la primoinfección, ya que posteriormente el virus permanece latente en algún ganglio de las cadenas vecinas, y puede ser que esa primoinfección herpética se haya adquirido 10 o 20 años atrás y es mediante un estímulo, que también es variable, que se presenta la recidiva. Al igual que para el herpes simple labial (provocado por el virus del herpes simple tipo I), existen una gran variedad de disparadores como puede ser una infección bacteriana concomitante, *stress*, exposición solar, etc.

Las pruebas serológicas de laboratorio que con frecuencia se utilizan no tienen ningún valor, pues solo determinan que existen anticuerpos para el virus del herpes simple sin poder determinar el tipo I o tipo II y esto va a ser positivo en la casi totalidad de la población general, ya que se puede afirmar que el 95 al 100% de la población mundial adquirió la primoinfección herpética tipo I en el primer año de vida.

El tratamiento antiviral procede en los casos que por fortuna son raros, que estas recaídas son muy frecuentes o intermitentes. Entonces se usan dosis bajas de aciclovir (400mg diarios) por tiempos de 3 a 6 meses. Pero si como suele acontecer estas recaídas solo se presentan una o dos veces en el año, bastará con explicarle al paciente, que solo deberá usar fomentaciones a base de Agua de Alibour, tres veces al día por 10 o 15 minutos cada vez, durante el periodo de actividad, ya que las lesiones van a desaparecer de cualquier manera en un máximo de una semana, el aseo debe ser sencillo y rápido y desde luego, evitando el empleo de fibras (zacate, estropajo, esponjas, etc).

OTRAS DERMATOSIS INFECCIOSAS

En este rubro quedaría en primer lugar la “candidosis” y lo escribimos entre comillas, pues habrá que recordar que *Candida sp* es parte de la flora bacteriana normal de la vagina, por ello habrá que distinguir entre candidosis parasitación y candidosis enfermedad. Para poder afirmar que una mujer padece de candidosis enfermedad, se necesitará que aparezca en el frotis correspondiente los filamentos de la levadura y no solo las esporas. (Fig.3)

Debemos mencionar que es práctica común, que el ginecólogo al recibir el reporte del laboratorio y ver que este es positivo para *Candida sp*, de inmediato prescribe antimicóticos tópicos y/o sistémicos pero además le indica a la paciente que el esposo deberá hacer lo mismo. Esto es un error constante e inadmisibles, ya que habrá que recordar que cuando la paciente es realmente portadora de candidosis enfermedad, es porque tiene algún grado de inmunodeficiencia, diabetes, embarazo, sobrepeso, etc. pues que esta levadura es oportunista por excelencia, consecuentemente el esposo no deberá llevar a cabo ningún tipo de tratamiento, pues esta infección micótica no es contagiosa, para el cónyuge que no se encuentra inmunodeprimido.

En el caso de que la enferma sí tenga una auténtica candidosis, puede ser tratada con medidas generales, como fomentos con antisépticos suaves y nistatina tópica, en casos más severos se puede asociar itraconazol por vía oral, pero obvio es que lo primero será el tratamiento de su enfermedad de base.

DERMATOSIS PIGMENTARIAS

Este grupo de dermatosis también entran dentro de las más frecuentes y es importante distinguirlas, pues la neoplasia más temible que puede aparecer en la vulva es el melanoma maligno (Fig. 4); sin embargo lo más frecuente es encontrar lesiones névicas pigmentadas que pueden prestarse a confusión (Fig.5). Por fortuna hacer el diagnóstico diferencial es fácil por parte del especialista, y cuando existe duda, el estudio histopatológico es de gran valor para efectuar un diagnóstico de certeza absoluta. (Fig.6)



Fig. 1.- Dermatitis por contacto por antisépticos (mercurio cromo) en una paciente postparto. Nótese el eritema y restos de vesículas.



Fig. 2.- Ejemplo de un herpes simple genital en el que se observan, sobre los labios menores, erosiones y restos de vesículas que constituyen la lesión elemental del herpes simple.



Fig. 3.- Candidosis en una niña asentada en una dermatitis por pañal. Un dato clínico característico son las lesiones satélites alrededor del gran eritema central.



Fig. 4.- Neoformación profundamente pigmentada y aplanada que corresponde a un melanoma maligno. Desafortunadamente asintomática, esta patología es un hallazgo clínico en la exploración ginecológica rutinaria.



Fig.5.- Paciente con diferentes neoformaciones aplanadas y negruzcas bien limitadas que es necesario observar periódicamente por la posible transformación hacia melanoma maligno. En algunos casos es conveniente llevar a cabo un estudio histopatológico para poder dilucidar si no se está en presencia de un melanoma maligno.



Fig.6.- Esta lesión muy pigmentada, simétrica y regular es una queratosis seborrética. El diagnóstico diferencial clínico es, desde luego, el melanoma maligno, por lo que la extirpación completa y un estudio histopatológico son lo conducente.



Fig.7.- Numerosas neoformaciones queratósicas que si se ven con mayor acercamiento se puede observar su superficie anfractuosa.

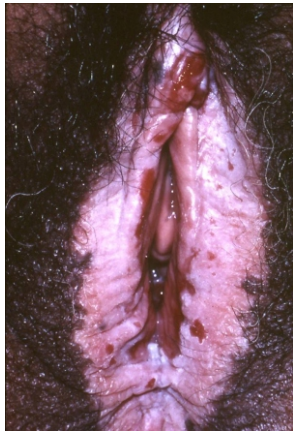


Fig.8.- Placa blanquecina y atrófica que pudiera ser confundida con vitiligo. Sin embargo, la palpación de esta lesión nos puede mostrar que no es una simple mancha, sino que existe induración, y a la histopatología, esclerosis.

Insistimos, lo más común es que estas lesiones que asientan en el área genital son los nevos melanocíticos, muchos de ellos congénitos y que únicamente requieren de observación y sólo a petición de la enferma se extirparán, pero enfatizamos, en caso de duda, se requiere del estudio histopatológico para confirmar que se está en presencia de una neoplasia benigna.

OTRAS NEOFORMACIONES BENIGNAS

Dentro de las más constantemente observadas se encuentran las QUERATOSIS O VERRUGAS SEBORRÉICAS, (Fig.6) que son neoformaciones queratósicas de superficie rugosa y de color café claro y obscuro de tamaños variables, siempre bien limitadas y exofíticas o levemente aplanadas o sea que son tumores de la piel que si uno los palpa, no tienen induración en su base y se observa claramente como su crecimiento es exclusivamente a expensas de la epidermis.

Este tipo de neoformaciones pueden ser fácilmente tratadas con legrado y electrofulguración, previa anestesia local.

Si el diagnóstico clínico no es claro lo procedente es rasurar la lesión y enviarla a estudio histopatológico, para tener la absoluta seguridad de la naturaleza benigna de esta neoplasia.

Lo más importante en este rubro son las VERRUGAS VIRALES que con frecuencia solo son visibles explorando la vagina de la mujer y determinando su presencia por medio de la aplicación de ácido acético; de esta forma la presencia de verrugas virales se hace evidente con un puntilleo blanquecino (Fig. 7).

Pero ante el “amarillismo” que existe por la presencia de virus del papiloma humano en la mujer, por su poder carcinogénico y la posibilidad de dar origen a cáncer cérvico uterino, es conveniente aclarar que solo unas cuantas de los más de 100 subtipos de este virus tienen ese poder, estos subtipos son: 5, 6, 8, 11,16, 18, 31 y 33, su determinación es compleja por la tecnología que es necesario emplear; sin embargo, ya el ginecólogo está aplicando la vacuna para estos subtipos en aquellas enfermas que muestran positividad a la prueba con ácido acético.

LIQUEN ESCLEROSO

Aunque mucho menos frecuente que las anteriores dermatosis genitales de la mujer, vale la pena destacar algunos rasgos característicos de esta entidad clinicopatológica, pues es importante que el médico general las conozca y además que pueda llegar a hacer un diagnóstico de otros padecimientos de esta área que son más frecuentes, como el vitiligo, la candidosis o algunas otras vulvovaginitis infecciosas. (Fig. 8)

El liquen escleroso y atrófico se presenta en ambos sexos, pero 85% de esta afección ataca a la mujer. Ocasionalmente puede presentarse en otros sitios, pero el 75% se observa en el área anogenital. Así mismo, este padecimiento puede presentarse en niños antes de los 7 años de edad, aunque esto es mucho menos frecuente.

Desde el punto de vista morfológico se trata de placas hipocrómicas, duras al tacto y atróficas de ahí su primera confusión diagnóstica con vitiligo, pero en este padecimiento las lesiones son manchas acrómicas, que obviamente no tienen induración, sino solo cambio de color.

El liquen escleroso y atrófico, provoca en general, prurito y ardor, de menor o mayor intensidad. El diagnóstico histopatológico es confirmatorio, pues tiene características patognomónicas de esta afección como son: la hiperqueratosis con adelgazamiento sobresaliente de la epidermis y otros más que no mencionaremos en ahorro de espacio y tomando en cuenta que el estudio histopatológico lo deberá efectuar precisamente el dermatopatólogo, quien junto al clínico, hará la adecuada correlación.

El tratamiento de esta entidad clínica patológica es a base de esteroides ultra potentes, que paulatinamente irán siendo sustituidos por los de menor potencia, tomando en cuenta que el suministro de este corticosteroide puede llevarse por meses y las zonas mucocutáneas de esta región absorben mucho más que cualquier otra área del tegumento cutáneo. El liquen escleroso y atrófico puede complicarse con una piodermatitis, por lo que en algunos casos se añadirán antibióticos por vía bucal, durante periodos cortos.

Valor de los inmunoestimulantes

La presencia de infecciones agudas recurrentes de las vías aéreas, (IARVAs), persisten siendo, a pesar de los cambios epidemiológicos, una de las principales causas de morbimortalidad, con la consecuente alteración en la salud y economía de la población mundial y representan según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el 20% de las consultas médicas, 30% de días laborales perdidos y el 75% de las prescripciones médicas de antibióticos.

En la población infantil, son responsables de la mayoría de ausencias de días escolares por enfermedad y de ausentismo parental al trabajo.

Datos reportados por la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006 (ENSANUT), en la República Mexicana, resaltan que la prevalencia general IARVAs en los niños con menos de 10 años de edad, fue de un 42.7%, (casi uno de cada dos niños menores de un año), y aunque su frecuencia descende conforme aumenta la edad, aún a los nueve años, una tercera parte de los niños se ve afectado por estas enfermedades.

En una encuesta realizada en niños mexicanos cuidados en su hogar, presentaron seis cuadros en 12 meses, con un promedio de 40 días de enfermedad al año, mientras que en los niños que reciben cuidados en guarderías, se incrementó a 14 IARVAs/año y un promedio de 74 días de enfermedad. En otro estudio se encontró que la incidencia en niños que acudían a guarderías fue de 10.3 por niño/año.

No existe una definición de consenso sobre cuantas infecciones se deben tener para considerarse como recurrentes, sin embargo, en el caso de otitis media, el número de referencia es de tres episodios en seis meses o cuatro eventos en los últimos 12 meses.

Mientras que para las rinitis infecciosas tienen que ser más de cinco por año, y para faringitis o amigdalitis, más de tres en los últimos 12 meses.

Se debe recalcar que estos límites dependen de las circunstancias particulares de cada individuo; por lo tanto, el juicio médico es de gran importancia.

Sin duda, los virus son los principales agentes etiológicos vinculados, tanto en la comunidad como en guarderías. (rhinovirus, sincitial respiratorio, parainfluenza y adenovirus).

Aunque las bacterias también pueden tener un lugar importante (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae* y *S. pyogenes*).

Ante esta problemática, una de las grandes preocupaciones de la comunidad médica es el buscar la forma de incidir y modificar la historia natural de estas enfermedades.

Para ello se han buscado medicamentos que modifiquen el sistema inmunológico, tanto en su respuesta innata como en la adquirida.

Metchnikoff en el siglo XIX sugirió que “la estimulación no específica de las células fagocíticas, podría incrementar la resistencia de los pacientes contra las infecciones”.

De ahí en adelante se han realizado múltiples investigaciones con sustancias derivadas de lisados bacterianos o adyuvantes, buscando producir un cambio positivo en la respuesta inmunológica estimulando de manera no específica las respuestas humorales y celulares contra antígenos.

A estos fármacos que modifican la respuesta inmune se les ha llamado, inmunofármacos, y comprenden a los inmuno-

depresores, (disminuyen las defensas inmunológicas), inmunomoduladores, (modulan respuesta, como en la auto inmunidad o alergia), o inmunoestimulantes, los cuales teóricamente, son capaces de mejorar o fortalecer la respuesta inmune no específica (infecciones y cáncer).

La principal diferencia entre un inmunoestimulante (IS) y una vacuna es que ésta causa una respuesta inmune de protección específica contra un microorganismo, provocando la inducción de memoria inmunológica por medio de una respuesta inmune específica.

Mientras que los IS van a causar una estimulación inespecífica, diversa y sin memoria del sistema inmune, es decir potenciando los mecanismos innatos del sistema inmune.

Mecanismo de acción de los IS:

Constituyen un grupo de sustancias con naturaleza química diversa, desafortunadamente han sido poco estudiados y, por tanto, resulta difícil hacer generalizaciones.

A pesar de sus probables efectos inmunofarmacológicos, han tenido problemas de regulación sanitaria en algunos países, debido a aspectos de pureza, seguridad, efectos adversos y de falta de conocimiento de la forma en que actúan.

Son poco aceptados en los Estados Unidos de Norteamérica, no así en Europa y otras regiones del mundo.

Posible mecanismo de acción:

Para explicar sus efectos inmunológicos se ha postulado que hay interacción con los receptores de tipo Toll (TLR). Moléculas que pertenecen a la familia de los receptores de reconocimiento, que en forma colectiva, reconocen lípidos, carbohidratos, péptidos y ácidos nucleicos, ampliamente expresados por diferentes grupos de microorganismos, incluyendo virus y bacterias.

Son una familia de al menos 12 proteínas de membrana que desencadenan las respuestas de inmunidad innata a través de vías de señalización dependientes del factor nuclear kappa-beta y del factor regulatorio de Interferón.

En última instancia, su activación induce producción de citocinas y activación celular y recientemente se ha demostrado que los diferentes tipos de TLR parecen actuar en forma cooperativa, esto es, que la magnitud y la calidad de las respuestas inmunes dependa de la distribución de estos receptores en las células del sistema inmune innato. Esta línea de investigación apenas comienza a comprenderse y se ha estudiado muy poco, es probable que el mecanismo de cooperación de los TLR explique, por lo menos en parte, el hecho que los IS de origen bacteriano puedan también disminuir la frecuencia de IARVAs de etiología viral, además que la respuesta también depende de su naturaleza química, (ver cuadro 1).

Derivados de bacterias

Representan la mayoría de los IS, están constituidos por bacterias o productos derivados de ellas (glucoproteínas o fracciones ribosomales de varios patógenos respiratorios).

En forma de bacterias completas su uso se remonta a 1937, cuando las propiedades inmunoestimulantes del bacilo tuberculoso llevaron al desarrollo del adyuvante completo de Freund, poderoso agente que actualmente se usa sólo en animales de laboratorio debido a sus múltiples efectos adversos.

El OM-85 BV (Broncho-Vaxon®), es uno de los IS bacterianos mejor conocidos, fue desarrollado en Suiza y registrado en 1979. Consiste en un lisado liofilizado de fracciones de 8 cepas bacterianas comúnmente relacionadas con infecciones aéreas y parece actuar en los macrófagos y células monocitarias, a través del incremento del calcio intracelular, de la proteína regulada por glucosa y la proteína de elemento de respuesta c-fos/sérica.

Estos segundos mensajeros inducen la expresión de interleucinas proinflamatorias IL-1a, IL-6, IL-8 y TNF-alfa. También se le ha relacionado con la inducción del óxido nítrico y de radicales de oxígeno en células fagocíticas, aumentando la expresión de las moléculas de adhesión y coestimulación de células fagocitarias y dendríticas; en estudios clínicos ha demostrado mejoría en las respuestas inmunes celulares, incremento de IgA secretoria y sérica así como de IgG e IgM.

El D53 (Ribovac®, Ribomunyl®, Immunocithal), está compuesto de fracciones ribosomales de 4 cepas bacterianas (*K. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* y *H. influenzae*) y de fracciones membranales de proteoglicanos de una de ellas (*Klebsiella pneumoniae*).

Se ha postulado que algunos componentes bacterianos seleccionados son más inmunogénicos y que actúan estimulando el sistema inmune de mucosas por medio del aumento de IgA específica en saliva y secreciones.

Además, se ha sugerido que estimula las respuestas inmunes no específicas a través de la estimulación policlonal de linfocitos B y T, activación de células polimorfonucleares, dendríticas y macrófagos por medio de la fagocitosis, estimulación de células NK y estimulación de la producción de interferón gamma e interferón de clase I (viral). Una importante limitación es su desconocido mecanismo molecular que explique los distintos efectos en el sistema inmune.

Otros, como el LW50020 (Luivac® o Paspal®) o el RU41740 (Biostim®), al parecer tienen acciones similares, pero no hay estudios completos que demuestren estos u otros mecanismos.

Derivados de tejidos o células:

Los IS basados en extractos tímicos no han sido bien estudiados, su efecto parece residir en la estimulación preferente de células T. Su uso no está aceptado por la Organización Mundial de la Salud debido al riesgo de encefalitis espongiiforme. A este grupo pertenecen la timomodulina y la timoestimulina, y que son extractos purificados de timo bovino o de ternera.

El factor de transferencia es un material dializable que puede ser extraído de las células linfoides humanas y de algunos otros animales. Su uso se conoce desde los experimentos de transferencia de hipersensibilidad cutánea retardada a la tuberculina entre personas, desarrollado por HS Lawrence en 1955.

Desde entonces se han documentado experimentos, tanto en modelos animales como en ensayos clínicos en humanos, donde parece restaurar la expresión de citocinas con perfil TH₁, TNF-alfa e interferón gamma. Sin embargo, poco se conoce en relación a su mecanismo molecular de acción y, a pesar de que se reporta su uso en infecciones virales recurrentes, (herpes simple virus y varicela zóster), patologías generadas por

microorganismos intracelulares, infecciones pediátricas por gérmenes piógenos y como coadyuvante en algunos tipos de cáncer y SIDA, existen pocos estudios que clarifiquen su mecanismo de acción.

Moléculas sintéticas:

El tetramizole y su isómero levorrotatorio o levamisol se conocen de hace muchos años por su marcado efecto antihelmíntico. En 1971 se observó que podían potenciar la respuesta inmune de la vacuna anti-brucela. La forma en que actúan es poco conocida, pero parecen estimular la inmunidad celular por medio de la mejoría en la proliferación de células T inducida por antígenos y mitógenos.

Se ha recomendado su uso para el carcinoma de colon estadio C (clasificación de Duke). Su uso debería ser restringido debido al riesgo de agranulocitosis.

Pidotimod. Imiquimod y Resimiquimod, compuestos imidazólicos que mejoraran la inmunidad celular y al parecer actúan por medio del receptor tipo Toll (TLR) 7 y 8.

Existen otras sustancias sintéticas no relacionadas con imidazólicos, como tucaresol, que han demostrado ser moléculas formadoras de base de Schiff, las cuales pueden sustituir a los donadores fisiológicos de grupos carbonilo (constitutivamente expresados en las células presentadoras de antígenos) y, por tanto, interactuar con los grupos amino del receptor de células T, lo cual provee de una señal coestimuladora de linfocitos T, activando el transporte de Na⁺ y K⁺ y la consecuente fosforilación de proteínas de señal claves, promoviendo las respuestas de células T CD4 con producción selectiva de citocinas de perfil Th-1 y la activación de células T CD8 citotóxicas contra antígenos virales.

Sustancias naturales:

Las raíces de *Echinacea angustifolia* utilizadas por los nativos de Norte América para tratar una variedad de infecciones y heridas, se volvió popular como remedio para la gripe o catarro común a partir del año de 1994, cuando en los Estados Unidos de Norteamérica se liberó el empleo de la medicina herbolaria.

A pesar de ello existen muy pocos estudios bien desarrollados que evalúen su utilidad en la prevención del catarro común, así como en la en la reducción de la duración ni la intensidad de las IARVAs. Tampoco se cuenta con trabajos respecto a sus mecanismos de acción; la evidencia actual sugiere que estos productos no deben ser considerados como sustancias terapéuticas, desde el punto de vista de su acción inmunológica.

Eficacia clínica:

Las principales medidas para evitar daños a la salud, consisten en su prevención y en el tratamiento temprano. Algunos autores incluyen dentro de estas medidas preventivas no específicas el uso de los IS.

A pesar de que son ampliamente recomendados, desafortunadamente, la mayoría de ellos carecen de ensayos aleatorizados, placebo-controlados, que demuestren su utilidad.

En los últimos años en nuestro país se realizaron varias revisiones sistemáticas y meta-análisis con objeto de determinar su eficacia en la prevención de IARVAs en niños, encontrándose muy pocos estudios en que basarse, siendo los que contienen el D53, OM-85BV, pidotimod y RU41740, los únicos útiles para estas recopilaciones ya que el resto no tuvo referencias de ensayos aleatorizados placebo-controlados. Las conclusiones de

estos trabajos muestran eficacia solo en aquellos en los cuales se utilizó el D53 y OM-85BV, ya que disminuyeron el número de IARVAs.

Hace dos años se publicó una revisión sistemática Cochrane en el uso de IS para la prevención de las IARVAs en la cual se consideraron solo ensayos aleatorizados, placebo-controlados o cuasi-aleatorizados. Todas las clases de IS fueron incluidas, en pacientes de 6 meses a 18 años de edad. Se encontró que 23 de los 34 estudios demostraron una reducción, tanto en su número total como en un porcentaje cercano al 40%.

Sin embargo, debido a la pobre calidad de los ensayos incluidos (en términos de su diseño metodológico), los resultados podrían significar un sobrestimado del efecto real. Cuando se seleccionaron sólo los estudios de IS bacterianos (particularmente aquellos con D53 y OM-85 BV) la heterogeneidad de los estudios se consideró como aceptable y el resultado fue favorable comparado con el placebo.

Un aspecto de gran relevancia fue que no demostraron ser efectivos en la prevención de infecciones de vías aéreas que no fueran recurrentes. Lo cual nos muestra que los IS solo pudieran beneficiar a los sujetos que tienen infecciones más frecuentes que el resto de los niños sometidos al mismo entorno ambiental. Es decir, que no existe un fármaco capaz de “mejorar” a niños más allá de la normalidad esperada para su edad y entorno. El

uso de un IS deberá ser, por tanto, considerado luego de una valoración cuidadosa por parte del clínico a su cargo.

En cuanto a los eventos adversos relacionados con los IS, sólo 20 estudios proporcionaron datos en forma adecuada para su inclusión en el meta-análisis. No se encontró diferencia estadísticamente significativa en los eventos adversos al compararse vs placebo; los más frecuentemente reportados fueron molestias gastrointestinales (náusea, vómitos, malestar abdominal y diarrea) y trastornos de la piel (exantema, urticaria y prurito).

La gran limitación para el empleo o recomendación de estos fármacos es la ausencia de trabajos con diseño metodológico de calidad en los que se comparen los IS contra placebo, y así poder determinar con mayor precisión cuáles de ellos tienen una eficacia clínica importante.

Se desconoce mucho sobre su farmacocinética y farmacodinamia, así como de su mecanismo de acción, pues son varias las propuestas y no del todo bien comprendidas.

Ante estos datos y la poca evidencia que se tiene al respecto a la eficacia de algunos de estos medicamentos, nos obliga a ser muy cautos en cuanto a su uso, valorando cada caso en particular y si es necesario solo utilizar aquellos en que los trabajos experimentales sugieran la posibilidad de modificación de la respuesta inmune.

Cuadro 1.
Sustancias IS más comunes para la prevención de infecciones respiratorias agudas derivadas de bacterias

Nombre comercial	Nombre común	Principio activo
Bioestim®	RU41740	Glicoproteínas y membranas de <i>Klebsiella pneumoniae</i>
Broncho-vaxon®	OM-85BV	Lisados bacterianos liofilizados
Luivac®	LW50020	Antígeno bacteriano
Munostim	No disponible	Lisados y cuerpos bacterianos
Paspat®	LW50020	Mezcla autolisada de antígenos bacterianos para aplicación parenteral
Pulmotabs	No disponible	Lisados bacterianos
Pulmonarom®	No disponible	Lisados bacterianos
Ribovac®, Ribomunyl®, Immunocithal	D53	Proteoglucanos de <i>K. pneumoniae</i> más ribosomas bacterianos
Immunoferon, Inmunol	AM3	Glicofosfopéptido

Sustancias derivadas de mamíferos

Leucotrofina, Leucogen	Timomodulina	Extracto tímico
Transferon	Factor de transferencia	Extracto dializable de leucocitos

Moléculas sintéticas

Adimod®	Pidotimod	Pidotimod
Decaris®	Levamisole	Levamisole

Sustancias naturales

<i>Echinacea</i>	<i>Echinacea purpurea</i>	Extracto de <i>Echinacea purpurea</i>
Umckaloabo	<i>Pelargonium sidoides</i>	Extracto alcohólico de la raíz del <i>Pelargonium sidoides</i>



**Mesa Directiva
2009 - 2010**

Dr. Manuel H Ruiz de Chávez
Presidente
Dr. Armando Mansilla Olivares
Secretario General
Dr. Pablo A. Kuri Morales
Secretario Adjunto

Dr. Fause Attie Curi
Vicepresidente
Dr. Javier Mancilla Ramírez
Tesorero

Editor
Dr. Juan Urrusti Sanz

Diseño y Formación
Patricia Herrera Gamboa

Impresión y Difusión
Germán Herrera Plata
R.04-2007-062510263000-106

Boletín
I.C.T.
2009
Vol. XVIII
No. 1