SIMPOSIO

Progresos recientes en las investigaciones conducidas en el Instituto Nacional de la Nutrición*

I INTRODUCCION

SALVADOR ZUBIRÁN‡

Desde que se iniciaron las labores del Instituto Nacional de la Nutrición, éste ha dedicado parte importante de sus actividades a la investigación, con gran interés y particular esfuerzo. Inicialmente, los temas fundamentales fueron la nutrición humana, la gastroenterología, la hematología, y la endocrinología. Pero al paso de los años se han diversificado las disciplinas que se cultivan en el Instituto y se han incorporado nuevas líneas de acción y motivos de estudio, en consonancia con los progresos logrados en las ciencias biomédicas.

La dedicación de los médicos e investigadores y su adiestramiento en nuevos campos de interés, ha hecho que por su impulso y su particular esfuerzo surjan otros núcleos de investigación y de estudio. Se han integrado de esa manera nuevos departamentos, que además de llevar al cabo labores asistenciales en beneficio de los enfermos, constituyen sitios de enseñanza y adiestramiento, a alumnos de pregrado, médicos residentes y en proceso de especialización o de obtener maestría y doctorado, por los que se otorga reconocimiento universitario.

Parte fundamental de la función de esos departamentos son pues los trabajos de investigación, tanto la básica como la clínica. Con particular interés se estudian problemas de salud pública, mediante trabajos que se llevan al cabo en todo el ámbito de la República, ya sea en unidades semipermanentes que se establecen en sitios estratégicos, como por brigadas que desarrollan sus funciones durante tiempo limitado en alguna región del país.

Así se han venido realizando estudios sobre problemas como el bocio endémico, la etiopatogenia de la anemia, la epidemiología de la diabetes, de la cirrosis hepática y de la hipertensión arterial, la insuficiencia de lactasa en niños y adultos de la población rural, la frecuencia y características del cáncer del tubo digestivo y de la glándula tiroides, así como otros relacionados con importantes aspectos de la biología de la reproducción y de la planificación familiar. Muy especialmente se han investigado el estado nutricional de la población, las características de su alimentación y las repercusiones biológicas y sociales de la mala nutrición.

Merece énfasis el hecho de que las investigaciones que se realizan en el Instituto tienen carácter interdisciplinario y que en ellas participan varios departamentos, lo que les confiere un carácter institucional. Un ejemplo de este tipo de actividad lo constituye el conjunto de investigaciones acerca de la colágena, en las que participan los departamentos

* Sesión conjunta de la Academia Nacional de Medicina y el Instituto Nacional de la Nutrición, celebrada el 4 de abril de 1979.

‡ Académico honorario. Director del Instituto Nacional de Nutrición.

de Patología Experimental, Bioquímica, Gastroenterología y el de Inmunología, estudiando cada uno de ellos aspectos distintos del problema central. Al mismo tiempo que se dio mayor impulso a los organismos inicialmente establecidos, como el de Nutrición en Salud Pública, el de Gastroenterología y el de Hematología, se han venido creando los departamentos de Medicina Nuclear y Clínica de Tiroides, el de Diabetes y Metabolismo de Lípidos, el de Biología de la Reproducción, el de Genética, el de Cirugía Experimental y su Unidad de Trasplantes, el de Bioquímica y el que comprende la Inmunología y la Reumatología, el de Nefrología y Metabolismo Mineral, el de Infectología y asimismo, los departamentos de Cardiología y Medicina psicológica. Se multiplican así líneas de investigación diversas y numerosas, que desarrollan esos departamentos.

Lo anteriormente expuesto hace ver la dificultad que hemos tenido para seleccionar los temas de esta presentación, lo que obliga a escoger aspectos muy concretos de una línea de trabajo. Muchos de los estudios han sido ya o serán presentados pronto con mayor extensión, por académicos pertenecientes al Instituto, con el afán de contribuir, en la medida de nuestras posibilidades, al progreso de la medicina en México.

II. PROGRAMA DE TECNOLOGIA DE ALIMENTOS DE INTERES SOCIAL

HÉCTOR BOURGES-RODRÍGUEZ*

El Instituto Nacional de la Nutrición ha realizado, en los últimos 22 años, un gran número de estudios epidemiológicos, que han permitido conocer los patrones de alimentación más comunes en las distintas regiones del país, sus aciertos y defectos y la magnitud, distribución, causas y consecuencias de los problemas nutricionales derivados de estos patrones.[1-4] Para los fines de esta presentación, se resumen las principales conclusiones obtenidas hasta ahora.

Existen numerosos patrones alimentarios en México, desde los muy pobres y monótonos hasta los notablemente ricos y variados. Desafortunadamente, los primeros son más comunes y dan lugar a una alta frecuencia de casos de desnutrición.

Las deficiencias que se observan más comunmente son las de energía, proteínas, hierro, retinol, riboflavina y ácido ascórbico; por la cantidad requerida y por su escasez y alto precio, se destaca la deficiencia de proteínas.

* Académico numerario. Departamento de Fisiología de la Nutrición y Tecnología de Alimentos. Instituto Nacional de la Nutrición.

La desnutrición energético-proteínica es más común y alcanza mayor gravedad en el medio rural, especialmente en el sur, sureste y centro del país.[5]

Por sus mayores demandas fisiológicas, los niños menores de tres años y las mujeres embarazadas o en lactación son más susceptibles a la desnutrición.

La desnutrición afecta gravemente a la salud, elevando la morbilidad y la mortalidad de las enfermedades infecciosas —de por sí frecuentes en nuestro medio—, frenando el crecimiento y el desarrollo físico, intelectual y social, trastornando la mayoría de las funciones del organismo y en fin, produciendo un intenso sufrimiento humano.

Se estima que, en promedio, aproximadamente dos de cada tres prescolares en el medio rural y uno de cada tres en el medio urbano sufren algún grado de desnutrición. Más de la mitad de los casos corresponden a desnutrición de primer grado, que no pone en peligro la vida, tiene buen pronóstico y responde a un tratamiento simple y barato. Pero su detección es difícil y requeriría un sistema de vigilancia epidemiológica especial que en México no existe. Las cifras antes señaladas comprueban el lugar prominente de la desnutrición como problema de salud pública en México.

La causa inmediata de la desnutrición es el balance negativo de energía, proteínas y otros nutrimentos. En el caso de la desnutrición primaria, este balance negativo obedece al consumo de una dieta ineficiente y desequilibrada. Generalmente se complica, especialmente en los niños, con infecciones que elevan los requerimientos nutricionales. En última instancia, la etiología de la desnutrición primaria es muy compleja; habitualmente convergen múltiples factores de orden económico, social, cultural, histórico, geográfico y biológico, que interactúan de diversas formas en cada región y según cada caso.[6, 7]

La dieta insuficiente y desequilibrada suele ser el resultado de una inadecuada disponibilidad de alimentos a nivel familiar y de su ineficiente utilización. Dentro de los múltiples factores involucrados, hay tres que merecen especial atención: a) el bajo poder adquisitivo; b) la ignorancia y c) la dispersión demográfica.

Aun cuando no existe información detallada con respecto al poder adquisitivo, es posible decir que es limitativo para la mayoría de la población y probable que en el actual proceso inflacionario se esté deteriorando, especialmente para los sectores más pobres. Los censos de 1970 revelaban que 45 por ciento de los mexicanos tenían un ingreso familiar inferior a la mitad del salario mínimo y que sólo 7.5 por ciento tenían un nivel de ingresos suficientes para una existencia desahogada.[8] Es posible que esta situación no haya cambiado en forma importante.

Unos doce millones de mexicanos viven en casi 80 000 comunidades minúsculas, dispersas y mal comunicadas, en las que el intercambio comercial es

difícil y la disponibilidad de alimentos se reduce necesariamente a los recursos locales. Para productos de difícil conservación, como leche, pescado y carnes, los obstáculos geográficos a la distribución y lo estrecho de la demanda, desalientan o encarecen notablemente el suministro. En muchas regiones, en ciertas épocas del año, puede haber excedente de algunos alimentos, pero estos no pueden intercambiarse y parte de ellos se pierden por la carencia de recursos y técnicas para su conservación.

La disponibilidad de alimentos en una región, aun cuando sea reducida, no se acompaña necesariamente de su adquisición y consumo, que dependen del poder de compra y de factores culturales. Las técnicas culinarias suelen ser primitivas y útiles sólo para ciertos productos y esto limita la compra. Una vez en el hogar, los alimentos no se aprovechan debidamente, tanto por el desperdicio como por las limitaciones que imponen los tabúes, especialmente extendidos en lo que toca a la alimentación de niños y madres.[9] La ignorancia priva así al niño de una correcta alimentación suplementaria durante la lactancia y de un destete oportuno y sensato, aun cuando en el hogar existan los recursos necesarios para ello.

La solución a fondo de un problema exige la eliminación enérgica y simultánea de todos los factores que lo determinan. Es evidente, en el caso de la desnutrición, que se requiere de una serie de transformaciones económicas, sociales, culturales y sanitarias de gran magnitud, que es difícil lograr a corto plazo. Dado que entretanto, un gran número de individuos y el país entero se ven seriamente afectados, sin que se renuncie a una solución integral, es aceptable considerar medidas parciales y de alcance limitado.

Todos los esfuerzos serios para erradicar tabúes y hábitos alimentarios indeseables, para facilitar la conservación y distribución de alimentos, para elevar el poder adquisitivo de la población o para aumentar la cantidad y variedad de alimentos disponibles a nivel familiar, merecen la mayor atención y apoyo, puesto que dentro de las medidas parciales, tienen mejores probabilidades de ejercer un efecto benéfico en la nutrición de la población, a corto plazo.

La ciencia ha generado ya muchos de los conocimientos necesarios para emprender este tipo de acciones, aunque es necesario desarrollar la tecnología para su adecuada aplicación en las circunstancias que prevalecen en el país.

La tecnología alimentaria es capaz de ejercer una influencia positiva en la nutrición al:

1) Facilitar y prolongar la conservación de alimentos. Esto significaría elevar la disponibilidad, facilitar la distribución, reduce la presión sobre el sistema productor y, al menos en teoría, abatir precios; en el caso de alimentos de producción estacional, su conservación regularía el mercado.

2) Mejorar las cualidades nutritivas de los alimentos. Muchos alimentos pueden combinarse en proporciones óptimas, obteniéndose productos de mayor valor nutritivo sin aumentar los costos. Esto equivale a reducir precios e indirectamente, a elevar el poder adquisitivo de la población.

3) Contribuir a la educación alimentaria y al intercambio cultural. Debidamente diseñados, los alimentos industrializados pueden inducir mejores hábitos alimentarios y al difundirse los de unas regiones a otras, se enriquecen las alternativas dietarias.

Muy poco se han aprovechado en México las posibilidades de la tecnología alimentaria. Excluyendo al nixtamal, la mayor parte del consumo de alimentos se hace sin previa transformación. Un estudio realizado hace varios años,[10] mostró que la mayoría de los productos industrializados disponibles en el mercado tenían un precio 2.5 a 3.5 veces mayor que el de los alimentos antes de ser transformados, de tal suerte que sería absurdo para el consumidor adquirirlos, más aun a costa de cierto deterioro en sus propiedades sensoriales. Esta situación se debe a que gran parte de la industria alimentaria de México utiliza, sin adaptarla, tecnología generada en países muy diferentes al nuestro, de tal suerte que los productos disponibles, con frecuencia sólo están al alcance de los estratos socioeconómicos más altos. En consecuencia, se precisa desarrollar tecnología para atender los problemas de los demás sectores socioeconómicos, la cual por cierto no competiría con la actual, sino que la complementaría.

Por otra parte, en muchos de los numerosos proyectos de política de nutrición y alimentos que se han elaborado desde hace años, ha surgido la conveniencia de contar con productos de fácil fabricación y distribución, que aporten el mayor valor nutritivo posible por unidad de precio, para ampliar las alternativas de consumo de la población o para apoyar programas específicos.

Desde hace quince años, el Instituto comenzó a formular productos de este tipo, más en respuesta a una inquietud interna que a la existencia de una demanda expresa. Hasta 1971, sólo dos o tres de ellos llegaron a la etapa previa a la comercialización, seguramente debido a los conceptos y políticas prevalecientes en aquella época en el sector público y el escaso interés del sector privado por invertir en proyectos con objetivos de beneficio social; no obstante, estos esfuerzos permitieron acumular experiencias en esta disciplina y afirmar el convencimiento de su importancia. En 1971, el CONACYT creó el Programa Nacional de Alimentación, para auspiciar y apoyar la investigación en nutrición y alimentación y fue posible establecer, en 1973, el Programa de Investigación en Tecnología de Alimentos de Interés Social del Instituto Nacional de la Nutrición, de cuyas actividades se informa en el presente documento.

Cuadro 1. Estudios del programa de investigación en tecnología de alimentos del Instituto Nacional de la Nutrición en el área de productos lácteos.

1. Simplificación y adaptación de la técnica de elaboración del queso tipo Chihuahua.
2. Conservación de la leche mediante fermentación y adición de harinas de cereales.
3. Desarrollo de una mezcla seca para preparar bebidas *(Soyacit)*.
4. Desarrollo de una "leche para lactante" *(Conlac)*.
5. Desarrollo de una "pastilla o tableta" a base de leche comprimida.
6. Desarrollo de leches de alta concentración de sólidos.
7. Desarrollo de mezclas secas para preparar distintas bebidas.
8. Desarrollo de una bebida a base de soya y suero lácteo.

El programa

El objetivo general del programa es el desarrollo o adaptación de técnicas que faciliten la conservación de alimentos, que mejoren su aprovechamiento y que los hagan más disponibles para la población de escasos recursos. Para lograrlo se toma en cuenta la información acerca de la situación alimentaria del país y se da mayor énfasis al servicio que a la rentabilidad, al ahorro que a la elegancia, al empleo de mano de obra que a la inversión de capital, al uso de materias primas y equipo nacionales, en preferencia a los importados. Se procura llegar a una tecnología sencilla, aplicable a industrias pequeñas y de ser posible, al hogar mismo, sin arriesgar por ello la salud del consumidor. Es obvio que el Programa requiere un ajuste dinámico, dando mayor atención a las materias primas o productos más acordes con el panorama económico del momento y con los programas en realización.

Se han establecido cuatro grandes áreas, cuyos objetivos son los siguientes:

1) Simplificar técnicas de conservación o de mejoramiento del valor nutritivo de alimentos y adaptarlas para ser usadas en el hogar o en pequeñas industrias, sin necesidad de equipo o entrenamiento especiales.

2) Desarrollar productos de alto valor nutritivo, bajo costo y fácil conservación, respetando al máximo posible las costumbres y cultura de la población.

3) Evaluar la posible utilidad, como alimentos para el hombre, de productos que actualmente no se usan o se emplean limitadamente para tal fin.

4) Estudiar experimentalmente las principales técnicas de conservación y transformación de alimentos y sus combinaciones, evaluando sus ventajas y desventajas y adaptándolas para su uso en México.

Actividades del programa

Entre 1973 y principios de 1978, se terminaron 35 proyectos en las áreas mencionadas. Durante 1978 se iniciaron varios proyectos que aún están en proceso y que por lo tanto, no se incluyen en este documento informativo. Cabe hacer notar, en lo que toca al área de desarrollo de productos, que algunos de ellos han salido y aún están en el mercado o sirven de apoyo a programas de nutrición del sector público; otros están listos para ser fabricados, pero es difícil prever si serán utilizados, ya que ello depende de distintos factores y circunstancias independientes de su valor intrínseco.

Ante la imposibilidad de analizar o describir, aun en forma resumida, cada uno de los proyectos terminados, se enumerarán, destacando solamente aquellos que tienen un interés especial o que pueden ilustrar mejor las características y alcances del Programa. Para esta presentación pareció razonable agrupar los proyectos según el tipo de alimento involucrado: productos lácteos, pescado, productos cárnicos, leguminosas y alimentos para infantes; el orden en que aparecen no corresponde al cronológico.

En el cuadro 1 se presentan los estudios realizados en el área de productos lácteos. Dado que hay regiones del país en las que, en ciertas épocas del año, hay excedentes de leche que se desperdician, se consideró útil simplificar y adaptar la técnica de elaboración de queso, ya que, por varias razones, éste constituye un modelo ideal de conservación: larga vida útil, sin necesidad de equipo especial, bajo contenido de lactosa y alto en grasas y proteínas de buena calidad, excelentes cualidades organolépticas, elaboración simple, tradición en el consumo. Se identificó la técnica de elaboración del queso Chihuahua como la más apropiada y se logró simplificarla considerablemente. Se demostró la técnica en una sola sesión a un grupo de mujeres del medio rural, comprobándose que el aprendizaje fue satisfactorio y que indujo un aumento en el consumo local de queso y la aparición de pequeñas industrias caseras.[11]

La fermentación láctica, seguida de la combinación de la leche con harinas de cereales, permitió conservarla durante varios días y elevar su valor nutritivo y organoléptico. Estas mezclas pueden utilizarse en el hogar para diversos propósitos o emplearse industrialmente como base de alimentos para infantes.

Entre los productos desarrollados ameritan comentarios los siguientes:

Cuadro 2. Estudios del programa de investigación en tecnología de alimentos en el área del pescado.

1. Conservación del pescado mediante salado, compresión y adición de harinas de cereales.
   1a) A partir de pescado sierra
   1b) A partir de sardina
   1c) A partir de sardina, mejorando el atractivo sensorial
2. Desarrollo de embutidos a base de pescado.
3. Adaptación del procedimiento para la obtención del *garo* (hidrolizado)
4. Aislamiento de la proteína del pescado.

a) *Soyacit* fue el primer producto generado por el Programa. Consiste en leche "extendida"* con harina de soya y dextrinas, que con un precio de 1 a 1.50 pesos por cuatro porciones alcanzó una producción de 4 000 Kg. diarios.

b) *Conlac* es una formulación a base de leche descremada, "extendida" con suero de leche, grasa vegetal, dextrinas y sacarosa y adicionada de vitaminas y hierro, cuyo valor nutritivo es elevado y cuyo precio es razonablemente bajo.[12] El objetivo de este producto es utilizarlo en regiones donde no existe leche, como parte de la alimentación suplementaria durante el primer año de vida. Por diversas razones, sólo se ha utilizado en el medio urbano, expendiéndose en un envase costoso. No obstante su precio es 40 por ciento menor al de los productos comerciales equivalentes. LA CONASUPO lo fabrica desde 1973 y tiene una producción de más de 8 000 Kg./día.

c) La "pastilla" consiste también de leche extendida con suero lácteo, dextrinas y harina de soya comprimida a alta presión, que se conserva fácilmente. Con una serie de modificaciones en la formulación y en la técnica de elaboración, CONASUPO la fabrica desde hace varios años para los programas de desayunos escolares y se tiene una capacidad de producción de un millón de unidades al día.

En el cuadro 2 se presentan los estudios en el área de pescado. Son bien conocidos el potencial pesquero de México y, en contraste, el escaso consumo de pescado por la población, que es producto de factores culturales, cuya influencia real se desconoce, así como del alto costo de los sistemas actuales de distribución. Entre la costa y los centros de consumo —la mayoría en el altiplano— el precio del pescado aumenta 5 a 20 veces, lo que hace asequible sólo a un reducido sector, que puede adquirirlo y conservarlo. El consumo difícilmente aumentará si no se encuentran técnicas de conservación simples y baratas.

En 1970, Del Valle y col.[13] desarrollaron un ingenioso procedimiento de conservación por "salado" y compresión, que permite obtener un producto barato y nutritivo, pero cuyas propiedades sensoriales no son satisfactorias. Agregando un paso más y mezclando la "torta" con cereales y especias, se obtuvo un producto agradable a base de pez sierra.[14] Después se logró adaptar el procedimiento a la sardina,[15] que es mucho más barata y abundante, pero cuyo alto contenido de grasa originaba dificultades técnicas importantes; en la actualidad se ha logrado mejorar las propiedades organolépticas de la torta de sardina. Fabricadas en las zonas de captura, el precio de estas tortas equivaldría a 10 ó 12 por ciento del precio que alcanza actualmente el del pescado fresco en los centros de consumo.

La elaboración de embutidos a base de pescado ha sido intentada repetidamente. Dentro del Programa se han logrado buenos resultados con productos tipo "chorizo", que satisfacen los objetivos planteados.

La técnica de elaboración del *garo* consiste en la hidrólisis espontánea de las proteínas del pescado bajo ciertas condiciones, obteniéndose una "salsa" rica en aminoácidos libres. Aunque ha sido utilizada desde hace siglos en el Oriente, es desconocida en México. Se determinaron las condiciones óptimas del procedimiento y se comprobó su eficacia y bajo costo, así como el valor nutritivo del producto; esta técnica permitiría el aprovechamiento, por el pescador mismo, de excedentes hoy desperdiciados.

En el cuadro 3 se presentan los estudios en el área de productos cárnicos. Al igual que en el caso del pescado, México posee potencial ganadero y es exportador de carne, pero el consumo de este alimento por la población es escaso e infrecuente, excepto para un reducido núcleo de consumidores. Ello se debe al elevado precio del producto, originado por los sistemas actuales de conservación y comercialización.

* El término "extendido(a)" se utiliza para calificar a un producto o alimento, generalmente escaso, costoso y de buenas propiedades nutritivas y sensoriales, al que se agrega otro producto de menor precio y más abundante, sin afectar el valor nutritivo y sensorial del primero. Como resultado, se tiene una mayor masa a un costo intermedio.

El término es infortunado; dado que el autor no conoce uno más adecuado al concepto y al idioma —tal vez "ampliado" fuera mejor— y dada su difusión actual, lo utiliza entre comillas, como es la regla en estos casos.

Cuadro 3. Estudios del programa de investigación en tecnología de alimentos en el área de productos cárnicos.

1. Desarrollo de productos embutidos de bajo costo y alto valor nutritivo.
2. Formulación y desarrollo de productos cárnicos "extendidos" para distribución inmediata.
   2a) *Mol-Ida*
   2b) *Proteida*
3. Conservación de carnes en productos de baja humedad.

Se desarrollaron varias formulaciones de alto valor nutritivo y un costo de 50 por ciento inferior al de los productos comerciales, utilizando harina "texturizada" de soya, que se presentan como chorizo de cualidades sensoriales satisfactorias y conservación prolongada en condiciones ambientales.[16]

Se desarrollaron también productos para distribución inmediata en el medio urbano, a petición del Departamento del Distrito Federal. Uno de ellos, *Mol-IDA* se expendía hasta 1976 en camiones especiales que, en forma programada, visitaban las colonias proletarias de la ciudad. Su precio era del 25 al 30 por ciento el de la carne y la demanda superaba a la producción de 20 000 Kg./día.

En el cuadro 4 se presentan los estudios en el área de leguminosas y oleaginosas. Las grandes ventajas que ofrece el fijol soya en la nutrición (facilidad de producción, alto contenido de proteínas de buena calidad y aceite, bajo costo, tradición de consumo por el hombre) no han podido ser aprovechadas en México. Las razones principales para ello son el desconocimiento, por parte de la población, de las técnicas culinarias adecuadas, el alto precio de los derivados industriales y una producción escasa. Cuando se utilizan las técnicas comunes de cocimiento del frijol para la soya, ésta no alcanza a adquirir una textura y sabor aceptables. Se probaron diferentes alternativas, hasta encontrar una técnica simple de cocimiento que, en 40 minutos, da a la soya la textura ideal y un sabor neutro, que se combina fácilmente con diferentes condimentos.

La técnica de preparar el nixtamal a partir de una mezcla óptima de maíz y soya, propuesta por Del Valle y col.[17] ha sido adaptada al nivel industrial, comprobándose su efectividad e inocuidad.[18]

Se probaron y adaptaron los procedimientos para preparar *miso* y *tempeh*, dos platillos de origen oriental.

Se logró desarrollar la técnica para preparar harinas de ajonjolí, cacahuate y girasol y aprovecharlas en diversos productos (alimentos infantiles, pan, mazapanes y otros).

Utilizando frijol de mala apariencia y escaso valor comercial, se logró mejorar el contenido y calidad proteínicas de pastas de consumo popular.

Se han estudiado varias leguminosas silvestres, como *Leucaena esculenta* y *L. leucocephala* (guajes), *Prosopis laevigata* (mezquite), *Pithecolobium dulce* (huamúchil), *Enterolobium cyclocarpus* (parota) y *Amaranthus leucocarpus* (alegría), deter-

Cuadro 4. Estudios del programa de investigación en tecnología de alimentos en el área de leguminosas y oleaginosas.

1. Simplificación y adaptación de procedimientos para el consumo directo del frijol soya.
2. Estudios sobre el uso de mezclas de maíz y soya para preparar nixtamal.
3. Adaptación del procedimiento para obtener *tempeh*.
4. Adaptación del procedimiento para obtener *miso*.
5. Desarrollo de la harina de ajonjolí.
6. Desarrollo de harina de cacahuate.
7. Desarrollo de harina y "concentrado" de girasol.
8. Desarrollo de productos a base de harinas de ajonjolí, cacahuate o girasol.
9. Desarrollo de pastas de elevado contenido y calidad proteica a base de frijol de escaso valor comercial.
10. Estudio de las características nutriológicas de semillas de leguminosas:
    a) *Leucaena esculenta* y *L. leucocephala* (guajes);
    b) *Prosopis laevigata* (mezquite);
    c) *Pithecolobium dulce* (huamúchil);
    d) *Enterolobium cyclocarpus* (parota);
    e) *Amaranthus leucocarpus* (alegría).

Cuadro 5. Estudios del programa de investigación en tecnología de alimentos en el área de alimentos para infantes.

1. Desarrollo de alimentos secos para infantes.
2. Desarrollo de papillas húmedas de alto valor nutritivo y sabor natural de frutas.
3. Desarrollo de papillas húmedas con sabor de carne.
4. Estudios sensoriales y de aceptabilidad de papillas en el campo.
5. Desarrollo de harinas de cereales adicionadas de proteínas.

minando su composición general, calidad proteínica, contenido de factores antifisiológicos y algunas propiedades fisicoquímicas de importancia en la tecnología alimentaria.

Por último, en el cuadro 5 se presentan los estudios en el área de alimentos para infantes. Esta área se superpone con otras. Se ha logrado desarrollar productos secos de bajo costo, útiles en la ablactación, que si bien no es fácil que sean usados por poblaciones marginadas, ofrecen una alternativa más nutritiva y barata para sectores de bajo poder adquisitivo.

Recientemente se han obtenido papillas húmedas de mayor calidad nutritiva y similar aceptabilidad a las actualmente en venta, cuyo precio al público sería tres a cuatro veces menor, por gramo de proteínas. Este producto será posiblemente comercializado en el futuro cercano.

Se desarrolló también una harina de cereales que con un precio ligeramente mayor, ofrece 50 por ciento más de proteínas, con 50 por ciento más de calidad nutritiva que las que actualmente se fabrican y cuyo uso está tan difundido.

En resumen, se han enumerado los estudios, ya terminados, realizados de 1973 a 1978, haciendo breves comentarios de algunos de ellos. En la actualidad se realizan varios estudios más, algunos iniciados en 1978, sobre las mismas áreas generales.

Los estudios realizados han tenido buena fortuna. Varios han recibido premios de tipo académico; otros han sido blanco del interés de gobiernos y científicos de otros países —especialmente latinoamericanos— o de organismos internacionales y algunos productos han sido utilizados, en forma relativamente masiva, en programas del sector público.

El autor concede mayor trascendencia a los estudios —en general menos vistosos— sobre adaptación y simplificación de técnicas, que al desarrollo de productos, ya que aportan habilidades útiles a la población misma y pueden promover la industria comunal. Por ello desea destacar los estudios sobre el queso, las mezclas de leche fermentada y cereales, la "torta de pescado" y la preparación de soya en el hogar.

AGRADECIMIENTO

Los resultados provienen del esfuerzo de un grupo de investigadores encabezado por el autor y los M. en C. José Luis Camacho, Josefina Morales, Fernando Pérez-Gil y el Ing. Eduardo Mendoza. Por la brevedad del espacio no se dan los nombres de los demás investigadores y personal de apoyo, pero el crédito es de todos.

REFERENCIAS

1. División de Nutrición, Instituto Nacional de la Nutrición: *Encuestas nutricionales en México.* Vol. I. *Estudio de 1958 a 1962.* Publicación L-20. México. 1974.
2. División de Nutrición, Instituto Nacional de la Nutrición: *Encuestas nutricionales en México.* Vol. II: *Estudios de 1963 a 1974.* Publicación L-21. México. 1976.
3. Pérez Hidalgo, C.: *Encuestas nutriciales en México.* Vol. III: *Estudios en grupos especiales.* Publicación L-33. División de Nutrición, Instituto Nacional de la Nutrición. México. 1976.
4. Pérez-Hidalgo, C. y Chávez, A.: *La desnutrición y la salud en México.* Publicación L-34. División de Nutrición, Instituto Nacional de la Nutrición. México. 1976.
5. Ramírez, J.; Arroyo, P. y Chávez, A.: *Aspectos socioeconómicos de los alimentos y la alimentación en México.* Rev. Comer. Ext. *21:* 675, 1971.
6. Bourges, H.: *Desnutrición.* En: *Nosología básica integral.* Méndez Oteo, F. (Ed.) México. 1971, p. 385.
7. Bourges, H.: *Nutrición y alimentos.* Consejo Nacional para la Enseñanza de la Biología. En prensa.
8. Estados Unidos Mexicanos. Secretaría de Industria y Comercio. Dirección General de Estadística. IX Censo General de Población 1970. México. 1972.
9. Hernández, M.; Pérez-Gil, S. E.; Aguirre, J.; Madrigal, H.; García, T.; Escobar, B.; Gutiérrez, G.; Muñoz, M.; Pérez Hidalgo, C. y Chávez, A.: *Las prácticas de alimentación infantil en el medio rural mexicano.* Publicación L-24. División de Nutrición, Instituto Nacional de la Nutrición. México 1975.
10. Bourges, H.; Chávez, A.; Mendoza, E.; Ramírez, J.; Sarquís, M.; Javelly, C. y Aguirre, J.: *La participación de la tecnología de alimentos en la solución de los problemas nutricionales.* Rev. Tecnol. Aliment. (Méx.) *7:* 157, 1972.
11. Morales de León, J.; Bourges, H. y Picos, J.: *Adaptación de un proceso de fabricación de quesos para su difusión y aplicación en hogares del medio rural.* Arch. Latinoamer. Nutr. En prensa.
12. Bourges, H. y Mendoza, E.: *Diseño de un producto lácteo para la alimentacón infantil.* Cuad. Nut. *1:* 99, 1976.
13. Del Valle, F. R.: *Un método nuevo para la conservación rápida y barata del pescado.* Rev. Tecnol. Aliment. (Méx.) *7:* 12, 1972.
14. Camacho, J. L.; Rebollo. D.; Bourges, H. y Chávez, A.: *Un producto de pescado de fácil conservación para consumo directo.* Rev. Tecnol. Aliment. (Méx.) En prensa.
15. Bourges, H.; Morales de León, J. y Sierra, H.: *Development of a compressed product made from sardine.* J. Food Proc. Preserv. En prensa.

16. Camacho, J. L.; Bernal, E. y Bourges, H.: *Diseño y evaluación de productos a base de carne "extendida" con soya.* Rev. Tecnol. Aliment. (Méx.) *11:* 5, 1976.
17. Del Valle, F. R. y Pérez-Villaseñor, J.: *Enrichment of tortillas with soy proteins by lime-cooking of whole raw corn-soybean mixtures.* J. Food Sci. *39:* 244, 1974.
18. Bourges, H.: *Utilización directa de la soya en la alimentación humana. Presentación de dos ejemplos de adaptación de técnicas culinarias tradicionales en México.* Cuad. Nutr. *4:* 69, 1979.

III. UTILIDAD CLINICA DEL HIPNOGRAMA

JORGE A. MAISTERRENA,*‡
CARLOS VALVERDE-RODRÍGUEZ‡ Y
AUGUSTO FERNÁNDEZ-GUARDIOLA*¶

Desde el punto de vista neurofisiológico, el sueño en el hombre muestra etapas y variaciones electrofisiológicas, que al través del análisis sistematizado denominado hipnograma, revela dos periodos principales: el sueño de movimientos oculares rápidos (MOR) y el sueño sin MOR (fig. 1). Este último es compone de las fases 1, 2, 3, y 4. Las dos primeras fases corresponden al sueño superficial y las dos últimas, al sueño profundo o de ondas lentas. El sueño MOR o REM, como es conocido internacionalmente, es aquella etapa en la cual el sueño alcanza el mayor grado de profundidad; se acompaña de atonía musculo-esquelética, taquicardia, erección y otros fenómenos neurovegetativos importantes. Sin embargo, paradójicamente también aparecen los movimientos oculares rápidos e hiperactividad electroencefalográfica, y de ahí que también se le llame sueño paradójico.

Para valorar las constantes fisiológicas del sueño, se realizan estos registros poligráficos durante toda la noche y con esa información se construyen hipnogramas de gran precisión y fidelidad que permiten analizar las características del sueño en grandes series.

En los últimos años, la investigación del sueño se ha extendido y muchos médicos, clínicos e investigadores han empezado a conocer su valor potencial en medicina. Así, inicialmente los laboratorios de sueño analizaron los registros hipnográficos de padecimientos y alteraciones estrictamente relacionadas al ciclo vigilia/sueño, como insomnio, sonambulismo, enuresis, hipersomnia y narcolepsia. En la figura 2 se ilustra el registro hipnográfico de una enferma con narcolepsia. Se puede ver que no hay periodo de latencia del MOR, que cae en él sin pasar por ninguna de las fases intermedias y que en general el sueño es poco profundo y desorganizado. En los laboratorios de sueño se estudian otros padecimientos médicos, como el síndrome de apnea del

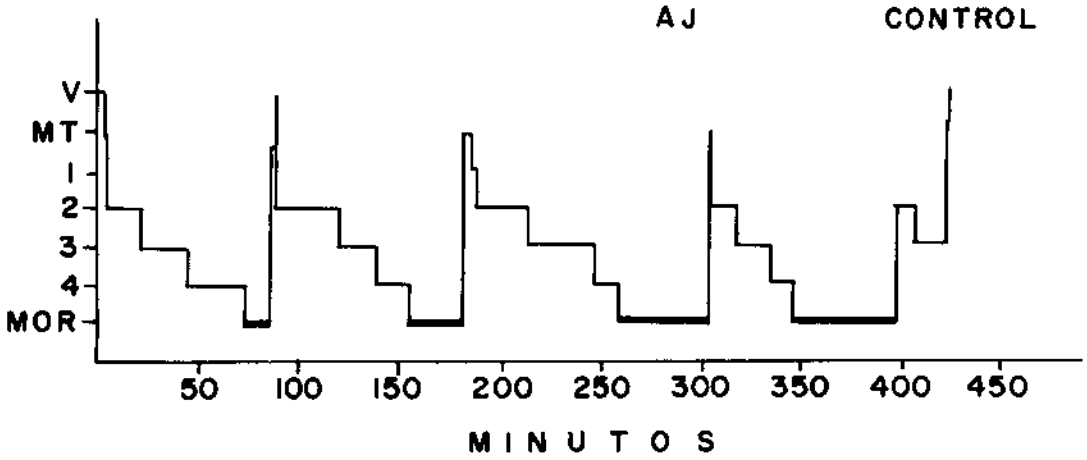


Fig. 1. Hipnograma de un sujeto en circunstancias fisiológicas, que refleja los cambios poligráficos durante siete horas de sueño. En las ordenadas se señalan las fases: V, vigilia; 1 y 2, sueño superficial; 3 y 4, sueño de ondas lentas; MOR, sueño paradójico o fase de movimientos oculares rápidos (REM); MT, periodos de movimientos del sujeto. En la abscisa está anotado el tiempo en minutos. Nótese el aumento progresivo en la duración de la fase MOR y su carácter cíclico. Asimismo, la aparición de MT después de cada ciclo MOR.
(Tomado de Fernández-Guardiola, A.: *Neurobiología del sueño.* GAC. MÉD. MÉX. *105:* 235, 1973).

* Académico titular.
‡ Instituto Nacional de la Nutrición.
¶ Unidad de Investigaciones Cerebrales. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

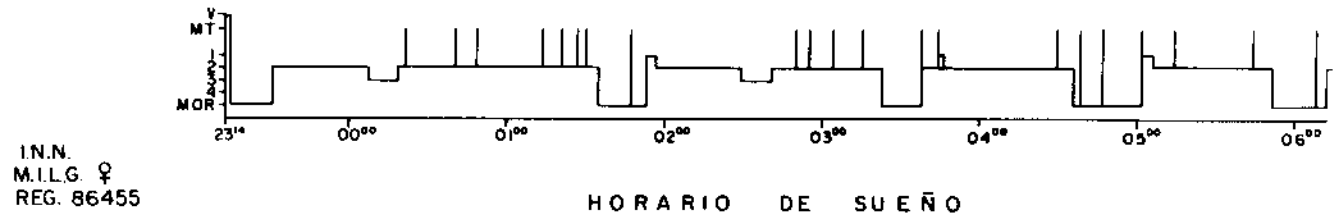


Fig. 2. Hipnograma control de una paciente narcoléptica. Obsérvese que la latencia del sueño MOR es prácticamente de cero minutos y que su aparición no es precedida del resto de las fases normales del sueño.
(Fernández-Guardiola, A. y col. Observaciones no publicadas).

sueño y sus repercusiones cardiovasculares, o bien la enfermedad coronaria. El infarto del miocardio se presenta con mayor frecuencia durante el sueño MOR, y cosa semejante sucede con el enfermo con úlcera duodenal, que presenta aumento de la secreción gástrica durante esta misma etapa del sueño.

La neuroendocrinología es quizás una de las ramas de la medicina que más se ha beneficiado con tales estudios. Efectivamente, el estudio del sueño se ha vuelto prácticamente imprescindible en las alteraciones de los llamados programas neuroendocrinos ontogénicos, como los que afectan el crecimiento y desarrollo del individuo.

Siendo el sueño un proceso heterogéneo y cíclico de naturaleza neurohumoral, hace aproximadamente cinco años nos interesó estudiar su correlación con los ritmos circadianos hormonales. Así observamos por ejemplo, en forma prácticamente simultánea con otros investigadores, que la secreción de tirotropina, casi constante durante todo el día, exhibía un pico entre la una y las cuatro de la mañana, aunque aparentemente sin relación con las fases del sueño.

En los últimos dos años, el grupo de la Clínica de Tiroides del Instituto Nacional de la Nutrición, en colaboración con el grupo de la Unidad de Investigaciones Cerebrales del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, ha venido estudiando el sueño y los ritmos hormonales en algunos modelos naturales de patología endocrina, como el mixedema primario y el secundario a insuficiencia hipofisaria. En esta ocasión se presentan sólo algunos resultados de los estudios hipnográficos de estos pacientes, como ejemplo de su utilidad en la investigación y en la clínica.

Al presente nuestra serie incluye tres mujeres con mixedema primario, de 28, 32 y 56 años de edad; un hombre de 34 años con síndrome de Schmidt y una enferma de 32 años con mixedema secundario a necrosis hipofisaria postpartum. La evolución clínica del mixedema varió de 2 a 13 años y ningún paciente había recibido tratamiento sustitutivo previo. El estudio hipnográfico mostró, en todos los enfermos, reducción significativa o ausencia total del sueño de ondas lentas y del sueño MOR (fig. 3).

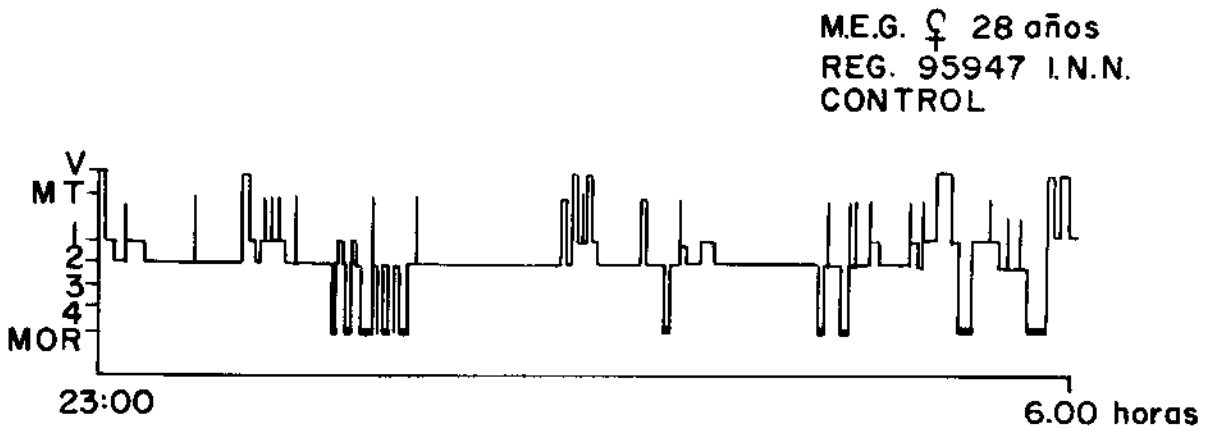


Fig. 3. Hipnograma control de una paciente con mixedema primario juvenil (su edad ósea correspondía a un sujeto menor de 15 años). Obsérvese la ausencia total de las fases 3 y 4 (sueño de ondas lentas) y la fragmentación del sueño MOR.
(Datos originales modificados de Valverde, C. y col.: *Hormones and sleep rhythms in endocrine dysfunction.* En: *Comparative aspects of neuroendocrine control of behavior.* Valverde, C. y Aréchiga, H. (Eds.), Basilea, S. Karger. 1979).

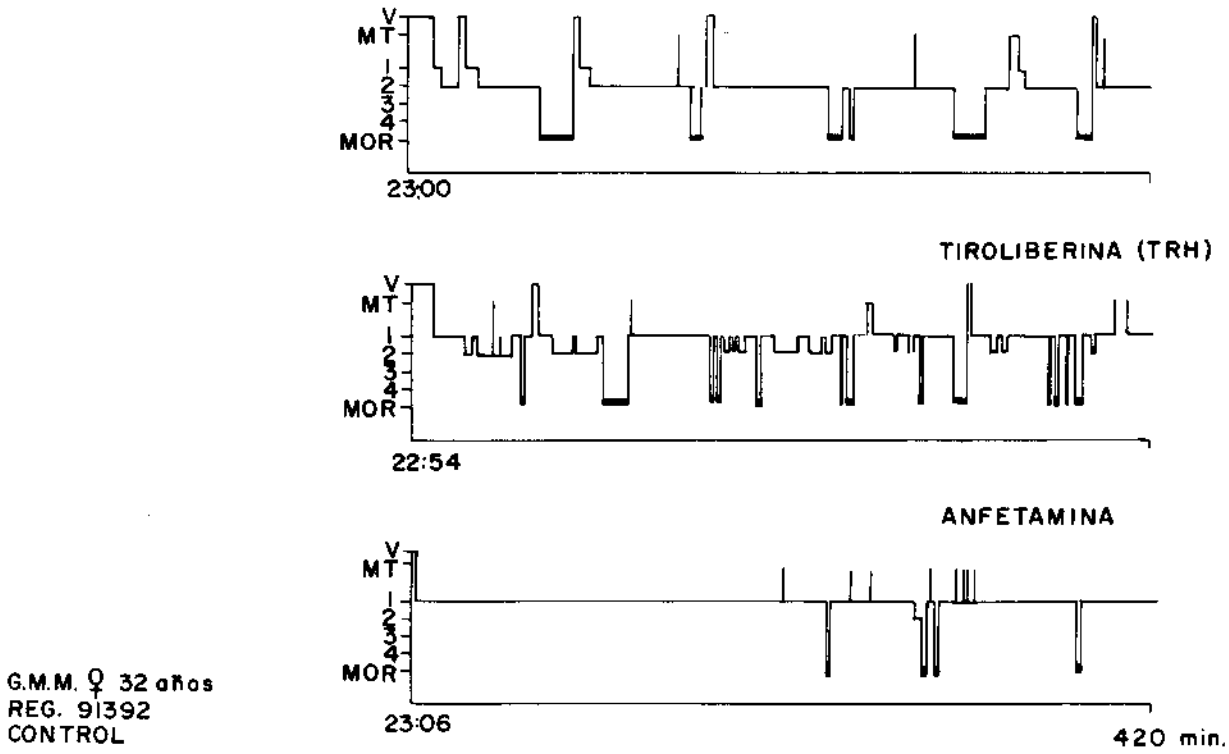


Fig. 4. Efectos hipnográficos de la hormona hipotalámica liberadora de tirotropina (TRH) (Tiroliberina) 500 μg intravenosa y 48 horas más tarde, 15 mg. de D-anfetamina, en una paciente con mixedema primario sin tratamiento sustitutivo. Obsérvese en el hipnograma control (tercio superior de la figura), la ausencia total de sueño de ondas lentas y la desorganización de sueño MOR. La administración de TRH desorganiza aún más el patrón hipnográfico, aumentando el tiempo transcurrido en fase 1 y fragmentando el sueño MOR. La administración de D-anfetamina se acompaña de efectos cualitativamente semejantes, aunque su magnitud es considerablemente mayor.
(Maisterrena, J. y col. Observaciones no publicadas).

Además de observar que estas alteraciones hipnográficas son reversibles con la terapia hormonal sustitutiva, recientemente se ha estudiado, en algunos de estos enfermos, la acción de otras hormonas y neurofármacos sobre el sueño (fig. 4).

Estos ejemplos y el análisis global de nuestras observaciones, tanto hipnográficas como hormonales, en pacientes mixedematosos, sugieren que las hormonas tiroideas desempeñan un importante papel en la regularización de los complicados mecanismos que modulan el ciclo vigilia/sueño en el hombre, así como en la sincronización y correcta operación de los programas neuroendocrinos ontogénicos. Sin embargo, se requiere mayor experiencia sobre los patrones hipnográficos y hormonales en estas y otras endocrinopatías, antes de poder establecer conclusiones más definitivas.

En esta forma, el estudio del sueño y sus diferentes correlaciones fisiológicas, ha dejado de ser un ejercicio científico meramente académico y esotérico, para convertirse en una herramienta analítica de gran valor en el estudio de diversas enfermedades del hombre. El interés de este campo ha dado origen, en los últimos años, a la aparición de centros de investigación, con nuevos "especialistas en sueño" Surge ya la controversia de quién debe tratar los pacientes con trastornos de sueño: si el especialista antes mencionado o el médico en general. La opinión de Kales, uno de los pioneros en el campo, es que el médico está mejor calificado para tratar estos pacientes y que el papel del investigador especialista en sueño es auxiliar al médico en el diagnóstico y valoración del paciente. Esta estrecha colaboración resulta razonable si se considera que el número creciente de estos enfermos ya hace totalmente imposible su manejo y que el médico puede valorar el caso como un todo, en lugar de enfocar la atención a un síntoma que es secundario a un padecimiento primario.

Como este trabajo fue concebido para una corta presentación no puede, ni debe, incluir todos los datos en relación al tema; su finalidad es hacer conciencia de una metodología con una nueva aplicación en clínica e ilustrar algunos ejemplos de su empleo en la rama de la medicina de nuestro interés.

IV. DIFERENCIACION SEXUAL EN LA ESPECIE HUMANA

GREGORIO PÉREZ-PALACIOS* Y
MARTHA MEDINA*

El estudio del mecanismo biológico que determina la diferenciación sexual y las mutaciones génicas que resultan en estados intersexuales en el humano ha sido motivo de interés del Departamento de Biología de la Reproducción en el Instituto Nacional de la Nutrición y constituye una de sus principales líneas de investigación, tanto en sus aspectos fundamentales como en el clínico.

Con este objetivo se integró un grupo interdisciplinario de trabajo, que constituye la Unidad de Investigación en Diferenciación Sexual, la que actualmente cuenta con una unidad metabólica especializada, un laboratorio de cultivo celular, un laboratorio de mecanismo de acción hormonal, así como laboratorios de radioinmunoanálisis de hormonas esteroides y proteicas. Cuenta con la invaluable colaboración de los departamentos de Genética, Medicina psicológica, Ginecología, Urología, y Cirugía plástica y desde luego del personal químico, técnico y auxiliar, así como de los estudiantes de postgrado.

En los últimos años, esta unidad ha realizado contribuciones originales, que incluyen el delineamiento de fallas metabólicas como sustrato etiopatogénico de algunos estados intersexuales, así como la descripción de nuevas entidades clínicas dentro del gran espectro de esta patología molecular. A manera de ejemplo, se presentan algunos de los más recientes estudios de la Unidad.

En el año de 1976 comunicamos un nuevo síndrome caracterizado por hiperplasia testicular normofuncional, asociada a retraso mental. La descripción original incluyó a dos individuos postpuberales y dos prepuberales de la misma familia, en quienes el volumen testicular era de seis a ocho veces el tamaño normal. La dinámica endocrina del eje hipotálamo-hipófisis-gónada, así como la función espermatogénica eran normales. La falla se localizó en una época muy temprana de la vida intrauterina, inmediatamente después de la diferenciación gonadal.

En el año de 1977 comunicamos una nueva entidad, caracterizada por ginecomastia familiar, como la forma más limitada del síndrome de insensibilidad a la acción de andrógenos. En cuatro individuos de la misma familia se demostró que:

a) El perfil gonadotrópico era similar al observado en otras formas del síndrome.
b) La función gonadal era compatible con insensibilidad periférica a andrógenos.
c) Había refractariedad a la administración de testosterona esterificada.
d) Se demostró la presencia de un receptor específico para 5α-dihidrotestosterona en el citosol de las células de las glándulas mamarias, con una Kd = 3.4 x 10^{-9}. Este nuevo síndrome ha sido incluido dentro del grupo de los pseudohermafroditismos masculinos.

En el año de 1978 describimos una nueva variante del síndrome de ausencia gonadal XY. Esta nueva forma está caracterizada por un defecto en la acción del factor inhibidor de estructuras müllerianas, además de la regresión testicular embrionaria.

En el año de 1979 se reiniciaron los estudios de la forma completa del síndrome de feminización testicular, que incluyen las siguientes contribuciones:

a) Tomando ventaja de la insensibilidad universal al efecto de andrógenos característico de este síndrome, se estudió el mecanismo de acción de progestinas sintéticas; ampliamente utilizadas como anticonceptivos. Se encontró que el acetato de medroxiprogesterona era incapaz de hacer descender los niveles de gonadotrofinas en un paciente con este síndrome, a diferencia de lo que ocurre en mujeres postmenopáusicas, lo que demuestra que su efecto se ejerce por vía de los receptores de andrógenos.
b) La administración de un antiestrógeno no esteroidal (citrato de clomifén) en forma crónica induce un incremento significativo en los niveles de hormona luteinizante en estos pacientes, pero no modifica los de hormona estimulante del folículo. Estos datos, aunados a estudios previos del grupo, permiten situar racionalmente el papel de los estrógenos endógenos en la regulación de la secreción gonadotrópica.
c) Finalmente, se ha establecido el banco de células mutantes, en relación con alteraciones del mecanismo de acción hormonal. A partir de biopsias de piel del área genital y no genital, se hacen crecer fibroblastos que son subcultivados y en un momento apropiado, se congelan a —70°C.

* Departamento de Biología de la Reproducción. Instituto Nacional de la Nutrición.

V. COLAGENASA Y CIRROSIS HEPATICA

RUY PÉREZ-TAMAYO,*
IRMGARD MONTFORT,*
ELVIRA GONZÁLEZ* Y
EUSEBIO TELLO*

La cirrosis hepática es una enfermedad muy frecuente en México, irreversible y letal, para la que no

* Departamento de Patología. Instituto Nacional de la Nutrición.

existe en la actualidad ningún tratamiento efectivo. Una buena parte de los casos de cirrosis hepática se debe a factores conocidos, como el alcoholismo y las hepatitis virales, aunque todavía se desconocen muchos de los mecanismos patogénicos que desencadenan y perpetúan el daño hepatocelular. Por otro lado, las principales causas de muerte del enfermo cirrótico se conocen bien: hemorragia, coma hepático e infecciones del aparato respiratorio. En cambio, de lo que no se sabe casi nada es de los mecanismos responsables de la irreversibilidad del proceso: la fibrosis y la generación nodular del parénquina hepático, que caracterizan al órgano enfermo, se han aceptado como permanentes y definitivos con resignación franciscana. En nuestro laboratorio hemos estado interesados desde hace años en estudiar los mecanismos de la irreversibilidad de la fibrosis, convencidos *a priori* de que una de las causas principales de su existencia es nuestra profunda ignorancia. En esta comunicación presentamos un resumen de algunas observaciones relacionadas con este problema.

1. *Cicatrices en hígados normales y cirróticos*

En 1976 sugerimos, basados en la literatura a nuestro alcance, la posibilidad de que en la cirrosis hepática, la persistencia del tejido fibroso se debiera a un defecto en los mecanismos normales de degradación de la colágena.[1] Con objeto de poner esta hipótesis a prueba, se realizó el siguiente experimento:

a) En una primera parte se estudió la evolución de una cicatriz producida experimentalmente en el hígado de ratas normales. Con este propósito, por medio de un sacabocado, se produjo un orificio transhepático en el lóbulo derecho y grupos de animales se examinaron periódicamente hasta por 21 días.[2] La lesión inicial se llenó de un coágulo sanguíneo, que pronto se vio sustituido por fibroblastos y fibras colágenas jóvenes (fig. 1). Con el paso del tiempo, la cicatriz fue disminuyendo progresivamente de tamaño (fig. 2), hasta que al término de tres semanas, lo único que persistía era una fina banda de tejido fibroso y algunos complejos de Meyenburg (grupos de espacios porta con conductillos dilatados y rodeados por escaso tejido fibroso, consecuencia del colapso del parénquima) (fig. 3). Los resultados se interpretaron como la expresión de la capacidad del hígado normal para regular su morfostasis, o sea la proporción normal de parénquima a estroma, a través de mecanismos de degradación de la colágena depositada en exceso.

b) En la segunda parte del estudio se realizaron experimentos semejantes de perforación de hígado pero esta vez en ratas con cirrosis inducida por tetracloruro de carbono (CCl_4). El objetivo era determinar si en este modelo experimental la persistencia del tejido fibroso se asocia a algún trastorno en la capacidad del hígado para degradar al exceso de colágena. El resultado fue que la lesión en sacabocado se transformó en una cicatriz que persistió

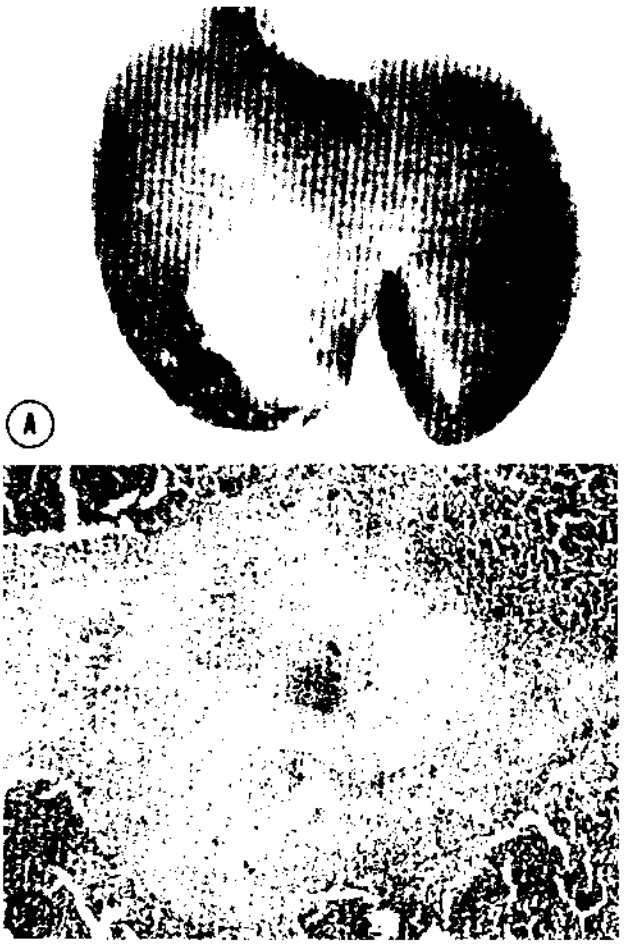


Fig. 1. *A*, aspecto macroscópico del lóbulo derecho del hígado de una rata normal 48 horas después de haberse producido una lesión transhepática por medio de un sacabocado; la zona de necrosis alrededor de la perforación es de color blanquecino. *B*, imagen microscópica de la misma lesión, donde se aprecia una malla laxa de fibrina y algunos leucocitos polimorfonucleares. (Tomado de [2]).

inalterada, no sólo 21 días sino hasta un año después de haber sido producida (fig. 4). La conclusión de estas observaciones fue que en efecto, en la cirrosis experimental inducida por CCl_4, la irreversibilidad del proceso de fibrosis ocurre al mismo tiempo que la pérdida de la capacidad del hígado para regular su morfostasis, lo que sugiere alguna alteración en los mecanismos de degradación de la colágena.[2]

2. *Datos generales sobre colagenasas*

Hasta 1961, las únicas colagenasas que se conocían eran las producidas por bacterias; pero en ese año, Gross y Lapière[3] publicaron su descubrimiento de colagenasas en tejidos animales (cola de renacuajo, útero postparto), a la vez que los métodos que hasta la fecha siguen siendo básicos para estudiar estas en-

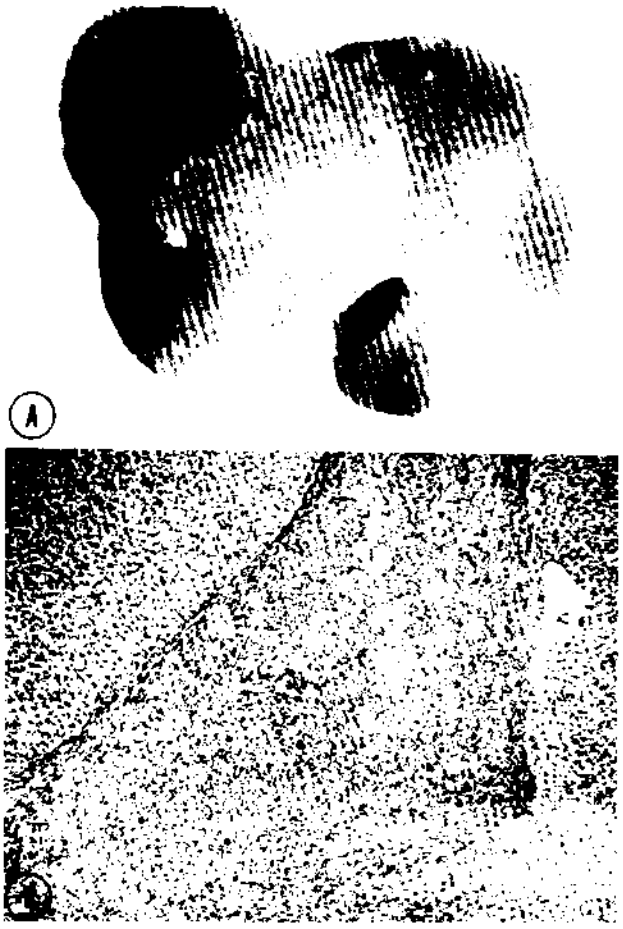


Fig. 2. *A*, la lesión en sacabocado del lóbulo derecho del hígado de ratas normales tiene aspecto puntiforme deprimido. *B*, microscópicamente, el orificio se ha llenado de tejido conjuntivo celular. (Tomado de [2]).

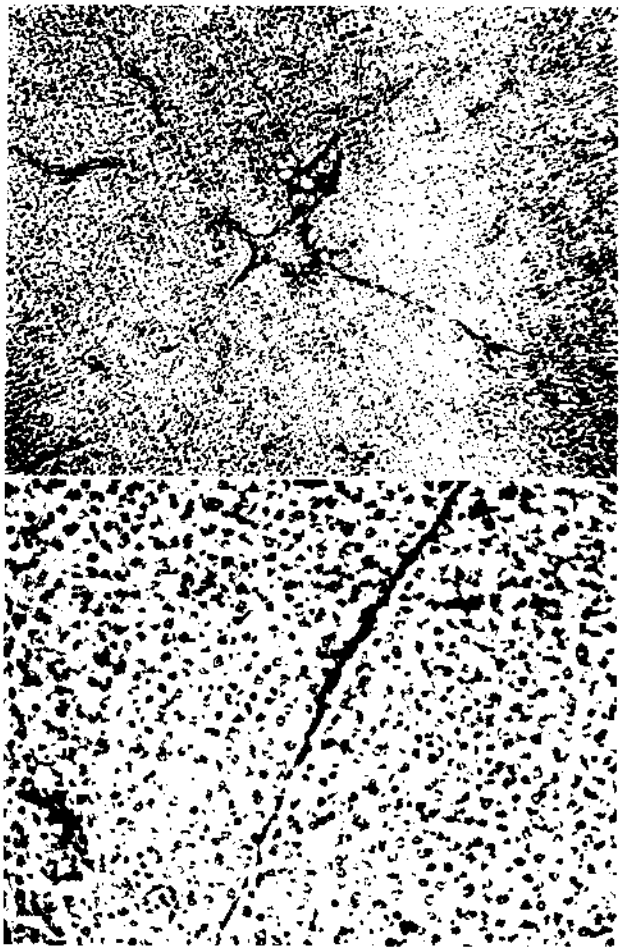


Fig. 3. En la parte superior se observa un complejo de Meyenburg, único resto de la lesión en sacabocado a los 21 días de haber sido producida. *B*, detalle de la banda delgada de tejido fibroso. (Tomado de [2]).

zimas. Desde entonces se han descrito colagenasas en prácticamente todo los tejidos y células de todas las especies animales en que se han buscado con la metodología adecuada.[4-6]

Las colagenasas animales se definen como proteasas específicas, capaces de hidrolizar a la colágena nativa en su porción superhelicoidal en condiciones fisiológicas de temperatura, ionicidad y pH. Estas restricciones se deben a que el sustrato desnaturalizado (gelatina) es fácilmente degradado por proteasas inespecíficas y a que la desnaturalización ocurre con cambios de temperatura, de concentración de sales y de pH diferentes a las fisiológicas. Como el interés de muchos investigadores es averiguar lo que ocurre en los tejidos animales, las restricciones señaladas en la definición de las colagenasas han sido aceptadas universalmente.

Las colagenasas conocidas funcionan casi todas de la misma manera: son endopeptidasas que requieren cationes divalentes (Ca^{++}) para su acción y que contienen Zn^{++} en la molécula. Actúan hidrolizando una sola unión peptídica a lo largo de la porción superhelicoidal del monómero de colágena, en cada una de las tres subunidades que lo constituyen. Esta unión peptídica es —Gli-Ala— en las cadenas alfa-1 —Gli-Leu— en las cadenas alfa-2; corresponde a las bandas 41-42 de los cristalitos de SLS y a las posiciones 772-773 en las cadenas polipeptídicas a partir del extremo amino terminal. El corte catalizado por la colagenasa resulta en dos productos de diferente tamaño molecular, llamados TC_A (que corresponde al 75 por ciento) y TC_B (que corresponde al 25 por ciento), cuya temperatura de fusión es menor a la del monómero intacto, de modo que ahora se desnaturalizan a la temperatura fisiológica (37°C) y pueden ser degradados por otras endo- y exopeptidasas. Existen diversos inhibidores de las colagenasas, tanto en suero (alfa-2-M; otros) como en los tejidos; su actividad depende, en ciertas estructuras como el útero y la sínfisis pubiana, de estímulos hormonales.

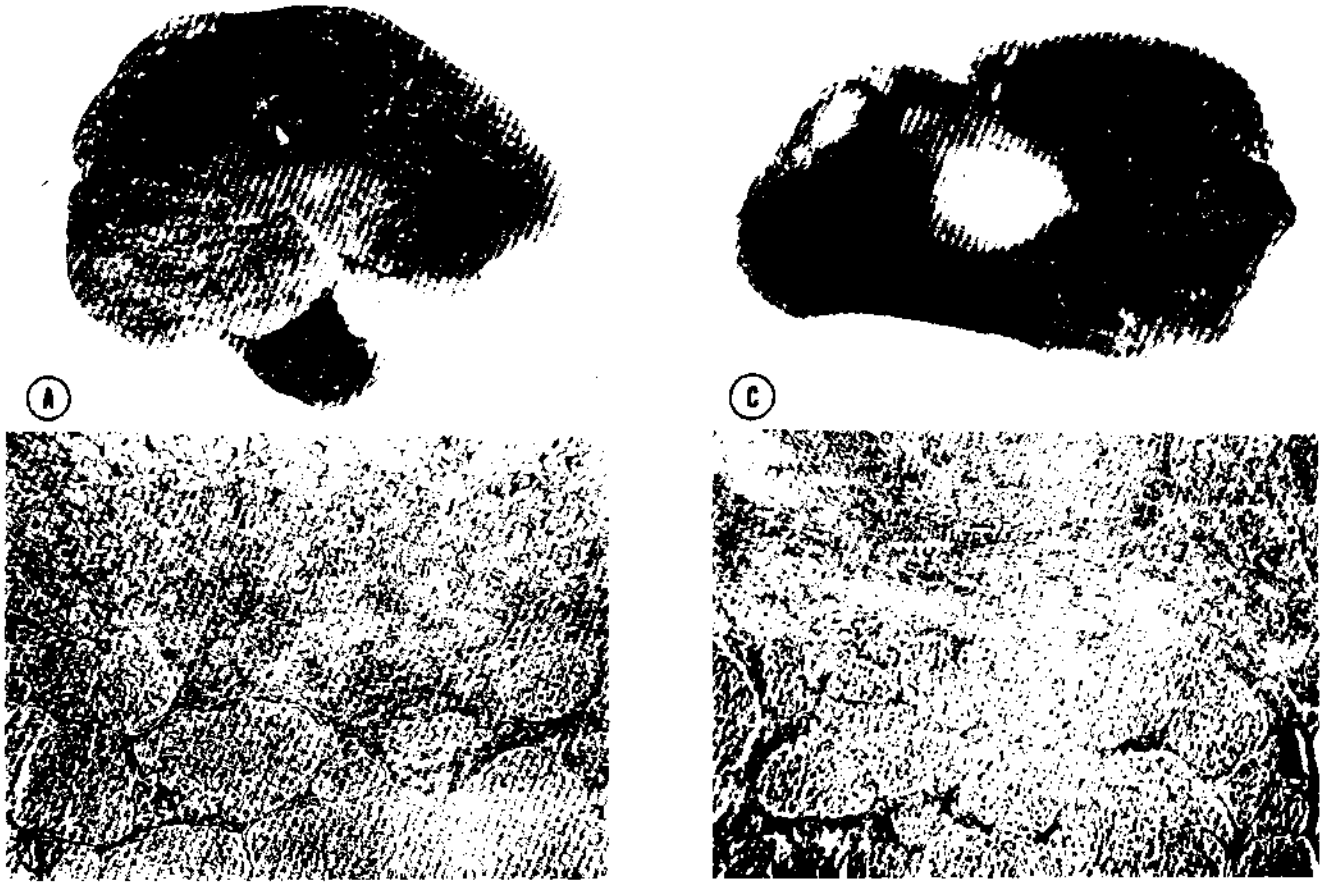


Fig. 4. *A*, aspecto macroscópico de la lesión transhepática recientemente (4 días) producida en un hígado cirrótico; el *gel foam* que llenaba la herida se eliminó para permitir una mejor visión de la naturaleza transhepática de la perforación. *B*, microscópicamente se aprecia la pérdida de la arquitectura hepática con bandas de fibrosis que rodean nódulos de regeneración, y en la parte superior hay tejido conjuntivo mezclado con *gel foam*. *C*, hígado cirrótico 21 días después de la perforación, mostrando una densa masa de tejido fibroso llenando el orificio. *D*. el tejido fibroso es muy celular. (Tomado de [2]).

La regulación de la actividad colagenolítica en tejidos animales es probablemente muy compleja,[7] en vista de la existencia de las cuatro formas moleculares diferentes en que ha sido descrita la enzima: 1) zimógeno; 2) enzima libre; 3) complejo enzima-sustrato y 4) complejo enzima-inhibidor. Otras moléculas que también participan son los diversos activadores e inhibidores de la enzima, que parecen ser diferentes en distintos órganos y tejidos. Por otro lado, se ha establecido que no sólo las variaciones en la actividad de la enzima sino también las modificaciones en la susceptibilidad del sustrato pueden ser determinantes de la regulación de la colagenolisis, tanto en situaciones normales como patológicas.

Lo anterior sólo se refiere a la acción de la colagenasa sobre la colágena; pero en el organismo vivo las condiciones seguramente son más complicadas, en vista de que la colágena no ocurre en forma de monómeros en solución o formando fibras químicamente purificadas, sino como estructuras supramacromoleculares muy complejas, no sólo por su propia arquitectura sino por la presencia de otros muchos compuestos con los que se asocian, como glicosaminglicanos, fibronectina y otros El desmantelamiento de estructuras tan complejas hasta la solubilización, no parece tarea de una sola enzima, por lo que se han sugerido en forma mínima los siguientes tres pasos: 1) *despolimerización*, que no sólo requiere enzimas que actúen directamente sobre la colágena sino también sobre las sustancias agregadas que contribuyen a formar el estroma de los tejidos; 2) *hidrólisis específica*, ahora sí a cargo de la colagenasa; 3) *degradación ulterior* de los productos de la reacción colagenasa-colágena, a cargo de la colagenasa misma o bien de otras endo- y exopeptidasas inespecíficas.[8]

Finalmente, debe hacerse una consideración más sobre los mecanismos generales de la degradación de la colágena en el organismo. Hasta aquí sólo se

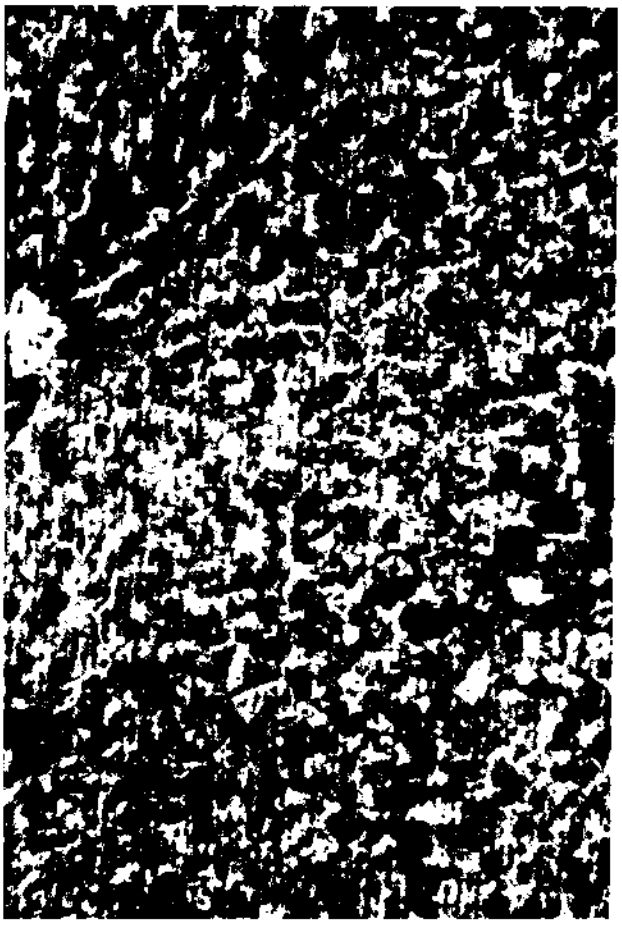


Fig. 5. Distribución de la colagenasa en el hígado de la rata normal; la fluorescencia se localiza en la colágena de la pared de una vena centrolobulillar y en las fibras reticulares perilaminares (ver texto y [9]).

ha hecho referencia a los mecanismos extracelulares, pero también deben tomarse en cuenta las células mesenquimatosas, en vista de que en diversos modelos experimentales de degradación masiva y rápida de colágena (cola de renacuajo, útero postparto, granuloma de carragenina) se observan macrófagos o fibroblastos con vacuolas citoplásmicas que contienen haces de fibras colágenas. Se ha supuesto que las vacuolas son fagocíticas y algunos autores han demostrado la presencia de enzimas marcadoras de lisosomas (fosfatasa ácida) en su interior, al mismo tiempo que las fibras colágenas. Por lo tanto, a los mecanismos enzimáticos extracelulares señalados arriba deben agregarse otros mecanismos intracelulares que posiblemente también participan en la degradación de la colágena.

3) *Colagenasa en hígados normales y cirróticos*

Persiguiendo nuestro interés en el papel de la colagenasa en la irreversibilidad de la cirrosis, preparamos un anticuerpo monoespecífico dirigido contra colagenasa aislada de cultivos de útero de rata postparto y purificada por cromatografía de afinidad hasta homogeneidad electroforética. Este anticuerpo inhibía la actividad de colagenasa con una curva de inhibición del tipo de inmunoprecipitación.[9] Utilizando entonces la técnica indirecta ("sandwich") de inmunofluorescencia, por medio de un anticuerpo anti-IgG de conejo preparado en chivo y marcado con isotiocianato de fluoresceína, procedimos a explorar la presencia y distribución de la colagenasa en el hígado normal y cirrótico de la rata.[10]

a) Como parte de una encuesta general de la distribución de colagenasa en los tejidos de la rata normal, el hígado mostró que la enzima se encuentra presente en las fibras colágenas de los espacios porta y de la pared de las venas, así como en las fibras reticulares que rodean a las láminas de hepatocitos (fig. 5). En vista de que la colagenasa también se observó unida al sustrato específico en todos los órganos examinados, independiente del tipo genético (I, II, III ó IV) o de su forma de agregación molecular (colágena, retículo, membrana basal), concluimos que una forma fisiológica de la colagenasa en los tejidos normales es el complejo enzima-sustrato, y que quizá se trata de la especie molecular directamente responsable del recambio metabólico normal de esta escleroproteína.[9]

b) Se prepararon entonces ratas con cirrosis hepática inducida por CCl_4 y se dividieron en grupos de distintos tiempos de tratamiento, en vista de que este modelo experimental pasa por dos estadios: i) etapa reversible, caracterizada porque si al cabo de 6-10 inyecciones de CCl_4, se suspende la administración del tóxico y los animales se observan por seis semanas, el proceso desaparece por completo; ii) etapa irreversbile, en que al cabo de 15 o más inyecciones de CCl_4, aunque éste se suspenda y los animales se conserven por periodos de hasta un año, la cirrosis persiste sin modificarse.

El estudio de la distribución de colagenasa en los hígados con cirrosis experimental mostró que en la etapa reversible, las bandas de tejido fibroso están asociadas con la enzima, que se encuentra depositada de manera uniforme en todo el espesor de los tabiques conjuntivos (fig. 6); en cambio, en los animales que ya se encontraban en la etapa irreversible, no fue posible demostrar la presencia de colagenasa en el tejido fibroso (fig. 7).

Las ratas que habían recibido entre 10 y 15 inyecciones de CCl_4, y que por lo tanto se encontraban en estadios intermedios o de reversibilidad parcial, mostraron que la colagenasa estaba presente sólo en las capas más externas de los tabiques conjuntivos, mientras que en la porción central o más profunda de estos tabiques, no era posible detectarla[10] (fig. 8).

Estos datos se interpretaron como en apoyo de la hipótesis de que la irreversibilidad de la cirrosis hepática está asociada a un trastorno en el mecanismo

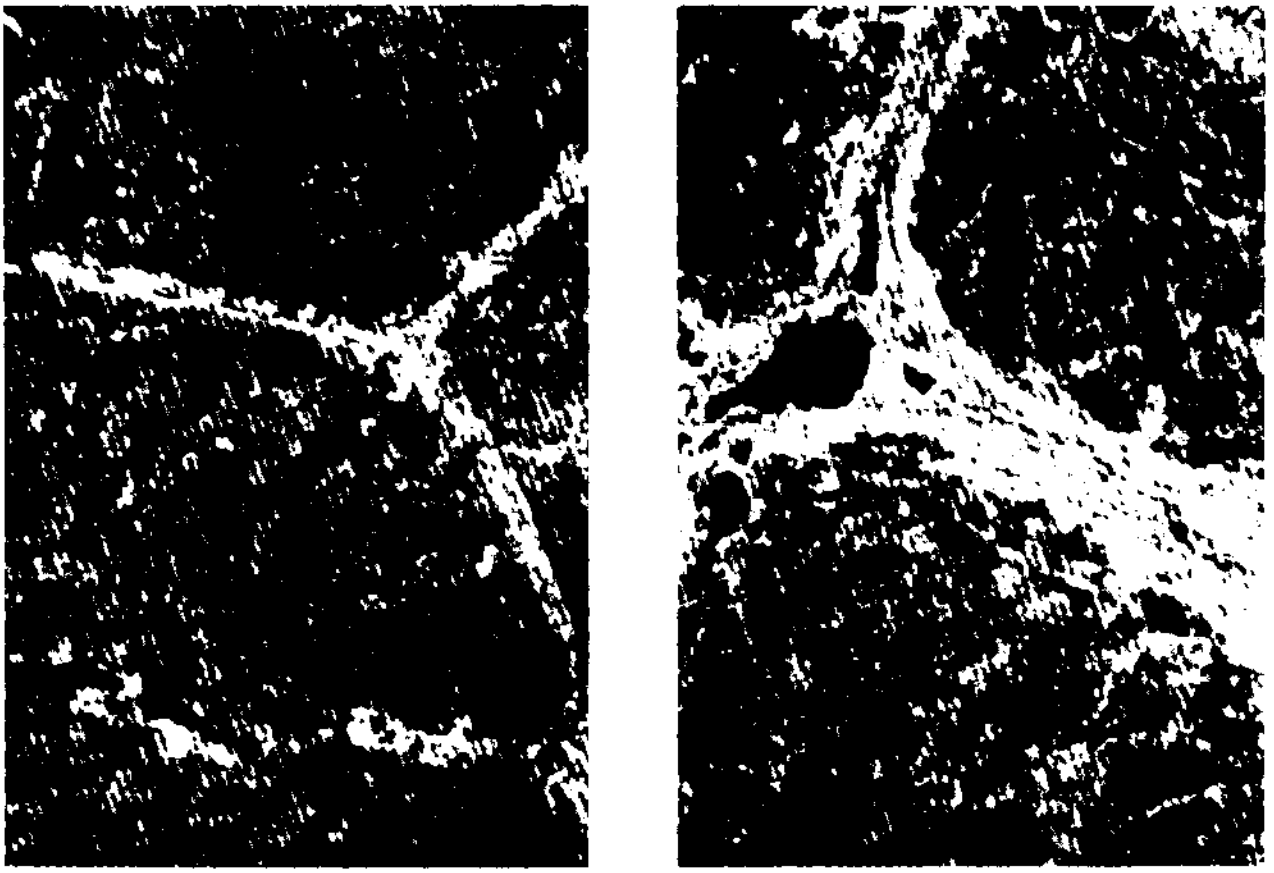


Fig. 6. *A*, bandas incipientes de tejido fibroso en cirrosis experimental inducida por CCl_4 administrado durante 4 semanas (8 inyecciones). *B*, tabiques conjuntivos en cirrosis hepática establecida pero todavía reversible; obsérvese que a pesar del aumento en espesor del tabique la tinción inmunofluorescente es homogénea. (Tomado de [10]).

de degradación de la colágena; sin embargo, los resultados pueden deberse a varias causas, como son: 1) disminución o ausencia de la proteína enzimática; 2) exceso de un inhibidor, que además de impedir su acción colagenolítica, interfiere con la combinación del anticuerpo; 3) cambio en la susceptibilidad del sustrato, que impide la formación del complejo enzima-sustrato y, por lo tanto, la visualización de la colagenasa; 4) combinación de dos o más de las anteriores.

Para intentar distinguir entre las diferentes explicaciones de estos resultados, se ha diseñado un estudio cuantitativo y simultáneo de la evolución de dos parámetros durante el desarrollo de la cirrosis hepática experimental, que son los niveles de actividad colagenolítica y la susceptibilidad de la colágena. El primero se determina incubando homogenados de hígado con colágena exógena nativa y marcada biosintéticamente con isótopo radiactivo (glicina ^3H); el segundo se mide incubando homogenados de hígado de animales en los que la colágena se ha marcado biosintéticamente con isótopo radiactivo, con colagenasa exógena obtenida de cultivos de piel humana. Estos experimentos son relativamente complicados y laboriosos, requieren la inclusión de varios controles y de cálculos rígidos, en vista de las amplias variaciones biológicas que se han encontrado. Sin embargo, los datos preliminares muestran lo siguiente:

a) A pesar de las variaciones en la actividad colagenolítica detectable en la mayor parte de los hígados normales incubados con el sustrato exógeno, es indudable que la actividad enzimática de los hígados cirróticos es consistentemente menor (casi siempre fue nula); este efecto fue independiente del número de inyecciones de CCl_4 administradas, pero debe señalarse que no se incluyen animales en la etapa reversible de la enfermedad (fig. 9).

b) La susceptibilidad de la colágena depositada en el hígado como respuesta a la acción tóxica del CCl_4 es siempre menor (en la mayor parte de los animales fue cero) que la de la colágena de hígado normales; otra vez el efecto fue el mismo a pesar de las variaciones en el número de inyecciones de CCl_4, pero como en el caso anterior, tampoco se estudiaron animales en la etapa reversible de la cirrosis hepática (fig. 10).

Los datos anteriores sugieren que la irreversibili-

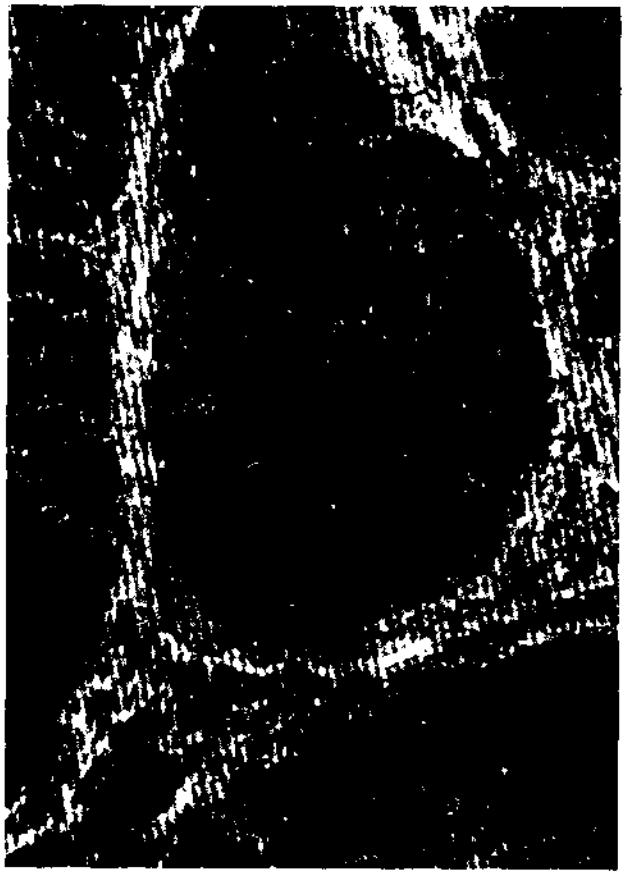


Fig. 7. Cirrosis experimental inducida con CCl_4 en etapa irreversible; las bandas de tejido conjuntivo no muestran inmunofluorescencia positiva, o sea que la tinción para colagenasa es negativa. (Tomado de [10]).

Fig. 8. A las 7 semanas (14 inyecciones) de establecida, la cirrosis experimental por CCl_4 se encuentra en una etapa intermedia entre reversibilidad e irreversibilidad; la colagenasa sólo se demuestra en las fibras más externas de colágena. (Tomado de [10]).

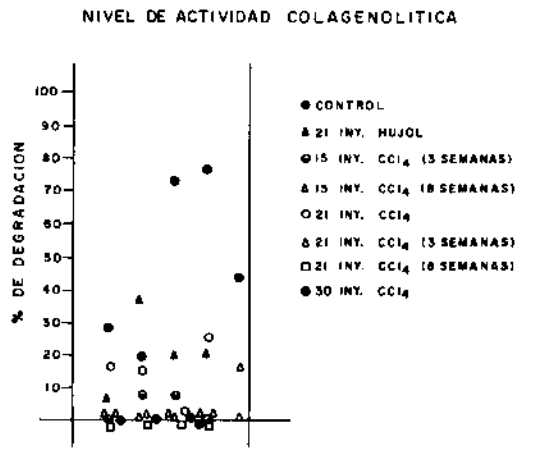


Fig. 9. Disminución de la actividad colagenolítica en homogenados de hígado de rata normal y cirrótica. La mayoría de los animales controles revelan una actividad de 20 ó más por ciento del sustrato presente, mientras que todos los experimentales están por debajo de estas cifras, y casi todos no mostraron ninguna actividad.

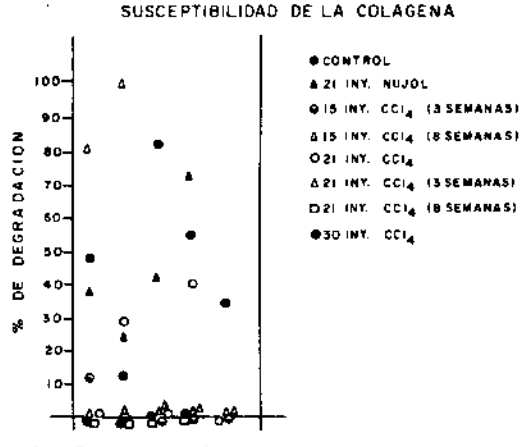


Fig. 10. Disminución de la susceptibilidad de la colágena depositada en el hígado durante el desarrollo de la cirrosis hepática producida por CCl_4, a la degradación por colagenasa exógena (véase texto). En la mayor parte de los animales controles la susceptibilidad estuvo por encima de 20 por ciento, mientras que en casi todos los experimentales fue de cero.

dad de la cirrosis hepática experimental se debe tanto a la disminución en la actividad colagenolítica como al aumento en la resistencia de la colágena para ser degradada. Ambos fenómenos pueden ocurrir de manera independiente, o bien ser el resultado de la presencia de un inhibidor de la enzima. Nuestros esfuerzos actuales están dirigidos a afinar los datos preliminares acerca de los efectos cuantitativos de la administración de CCl_4 sobre la actividad colagenolítica y la susceptibilidad de la colágena, así como a explorar la posible presencia de un inhibidor de la colagenasa.

Finalmente, deseamos señalar que hay dos maneras de enfrentarse a la irreversibilidad de la cirrosis hepática: una, la tradicional, que es aceptarla como un hecho consumado; la otra, que hemos tratado de ejemplificar con nuestro trabajo, es intentar conocer sus mecanismos.[11] La primera garantiza que la cirrosis hepática seguirá siendo una enfermedad irreversible; la segunda, por lo menos da la satisfacción de haberle hecho la lucha. Y por lo demás, recuérdese que para sacarse la lotería es necesario comprar un billete . . .

REFERENCIAS

1. Pérez Tamayo, R.; Montfort, I. y Rojkind, M.: *La reabsorción del tejido conjuntivo.* Prensa Méd. Mex. *26:* 1, 1961.
2. Pérez Tamayo, R. y Montfort, I.: *Homeostasis of connective tissue.* En: *Injury, inflammation and immunity.* Thomas, L.; Uhr, J. W. y Grant, L. (Eds.). Baltimore, Williams & Wilkins Co. 1964, p. 1.
3. Gross, J. y Lapiére, C. M.: *Collagenolytic activity in amphibian tissues: a tissue culture assay.* Proc. Nat. Acad. Sci. USA *48:* 1014, 1962.
4. Pérez Tamayo, R.: *Collagen degradation and resorption: physiology and pathology.* En: *Molecular pathology of connective tissues.* Pérez Tamayo, R. y Rojkind, M. (Eds.). Nueva York, Marcel Dekker, Inc. 1973, p. 229.
5. Pérez Tamayo, R.; Montfort, I.; Pardo, A.; Rosenstein, I.; Tronick, D. y Tello, E.: *Colagenasas de mamíferos. Revisión de algunos avances recientes.* Rev. Invest. Clin. (Méx.) *28:* 279, 1976.
6. Pérez Tamayo, R.: *Pathology of collagen degradation.* Amer J. Path. *92:* 509, 1978.
7. Pérez Tamayo, R.: *The degradation of collagen.* Bull. Rheum. Dis. En prensa.
8. Harris, E. D. Jr. y Cartwright, E. C.: *Mammalian collagenases.* En: *Proteinases in mammalian cells and tissues.* Barrett, A. J. (Ed.). Amsterdam, North-Holland Publ. Co. 1977, p. 249.
9. Montfort, I. y Pérez Tamayo, R.: *The distribution of collagenase in normal rat tissues.* J. Histochem. Cytochem. *23:* 910, 1975.
10. Montfort, I. y Pérez Tamayo, R.: *Collagenase in experimental carbon tetrachloride cirrhosis of the liver.* Amer. J. Path. *92:* 411, 1978.
11. Pérez Tamayo, R.: *Cirrhosis of the liver: a reversible disease?* Pathology Annual. En prensa.

VI. TRATAMIENTO QUIRURGICO DE LA HIPERTENSION PORTAL HEMORRAGICA

Héctor Orozco,‡
Misael Uribe,‡
Luis Guevara,*‡
Jorge Hernández-Ortiz‡
Javier Elizondo‡ y
Manuel Campuzano*‡

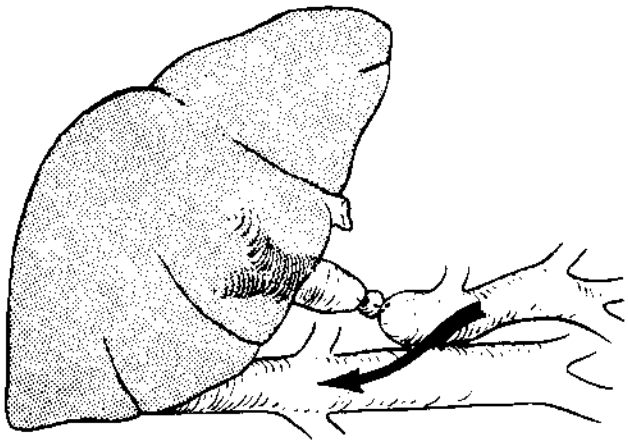
En 1877, después de múltiples estudios sobre la ligadura de la vena porta, Lautenbach demostró que tal obstrucción aguda es mortal; pero Eck, en el mismo año, encontró que la oclusión de la vena porta no necesariamente causa la muerte de los animales, si dicho vaso se anastomosa a la vena cava inferior antes del sitio de la oclusión (fig. 1). Con la fístula de Eck, aunque no era esa la intención del investigador, se inicia la cirugía derivativa portosistémica.

Después de esta anastomosis portocaval látero-lateral, si bien hemodinámicamente término-lateral, aparecen modificaciones. La primera de ella fue diseñada en 1902 por Tansini, combinando la anastomosis término-lateral con sección de la vena porta, ligadura del muñón hepático (fig. 2); posteriormente describe Franke la anastomosis portocava latero-lateral sin ligaduras[1] (fig. 3). No es sino hasta 1945 que Blakemore y Lord inician la aplicación clínica de las derivaciones porto-sistémicas para el tratamiento de la hipertensión portal hemorrágica.

A pesar de que los primeros resultados son muy halagüeños en cuanto al tratamiento de la hemorragia en pacientes con cirrosis e hipertensión portal, con el tiempo se empezó a ver que los pacientes que sobrevivían a dichas derivaciones convencionales, presentaban encefalopatía postoperatoria o intoxicación amoniacal. En los primeros años, se pensó que esto era debido a insuficiencia hepática, pero poco después se demostró que existe relación directa entre la aparición de la encefalopatía postoperatoria y la derivación practicada.

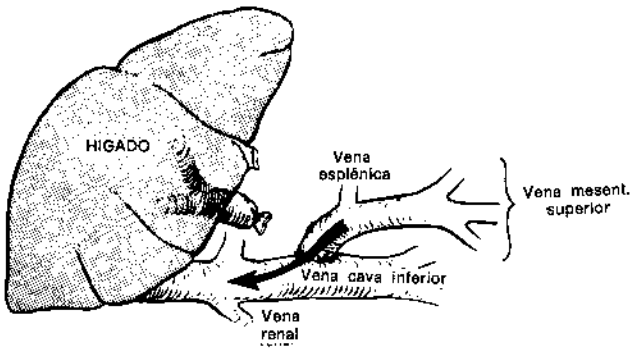
Veinte años después del inicio de la cirugía derivativa porto-sistémica, un grupo interhospitalario de Boston evaluó la evolución a largo plazo de los pacientes derivados. Se llegó a la conclusión de que con las operaciones convencionales, la sobrevivencia no es mayor a la de los pacientes cirróticos no operados. Se concluyó que si bien los pacientes derivados no morían por hemorragia, lo hacían por insuficiencia hepática progresiva; en cambio, los no

* Académico numerario.
‡ División de Cirugía, Departamento de Radiología y Clínica de Enfermedades del Hígado. Instituto Nacional de la Nutrición.



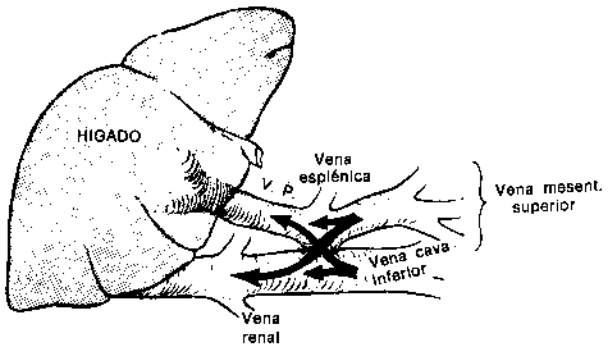
Tomado de *Child, C. D.*, 1967.

Fig. 1. Fístula de Eck.



Tomado de *Child, C. D.*, 1967.

Fig. 2. Modificación de la fístula de Eck por Tansini (porto-cava término lateral).



Tomado de *Child, C. D.*, 1967.

Fig. 3. Modificación de la fístula de Eck por Franke (porto-cava latero-lateral).

operados seguían muriendo por hemorragia en un buen porcentaje.[3] Se llegó a pensar que no era útil la intervención quirúrgica para resolver este problema, ya que no alargaba la vida en los operados y solamente cambiaba la manera de morir.

En 1967 aparece la llamada derivación selectiva, descrita por Warren y col. con el nombre de espleno-renal distal,[4] que ha venido a revolucionar la cirugía derivativa porto-sistémica, ya que los resultados a corto y largo plazo modifican en forma definitiva la evolución postoperatoria de los pacientes, en cuanto a sobrevivencia y calidad de la misma.

Es necesario tener en cuenta que según diversas estadísticas, 95 por ciento de los pacientes con cirrosis que ya han sufrido encefalopatía, ascitis o sangrado, fallecen en menos de cinco años y de estos, una tercera parte por hemorragia; así como que de aquellos que han presentado hemorragia por hipertensión porta y que, sin operarlos, han sido dejados a la evolución natural, 95 a 100 por ciento mueren al cabo de dos años.[5, 6] La letalidad por hemorragia aguda causada por hipertensión portal llega a ser de 60 por ciento en un hospital general y de 30 por ciento en la población de una clínica privada.[6]

Es pues indudable que debe de seguir vigente el tratamiento quirúrgico de este problema, ya que no ofrecerlo es condenar a los pacientes a morir a corto plazo por hemorragia o por insuficiencia hepática, en tanto que ninguna de las intervenciones electivas que en la actualidad se realizan, tiene una mortalidad comparable a la señalada.

Selección de pacientes y tipo de cirugía

Lo que definitivamente ha modificado los resultados postoperatorios de la cirugía electiva, a corto y largo plazo, ha sido la mejor selección de los pacientes. Esta se basa en criterios clínicos, de laboratorio, radiológicos, endoscópicos, electroencefalográficos, histológicos y hemodinámicos.[7]

La cirugía electiva siempre debe ser de tipo terapéutico, nunca profiláctica. Para ser considerados como candidatos a cirugía, los pacientes deben haber presentado cuando menos un episodio de sangrado.[8]

No existe un solo tipo de cirugía para todos los pacientes. Para la selección del procedimiento adecuado se recurre a los estudios angiográficos o a la llamada panangiografía hepática, consistente en venografía suprahepática, angiografía de tronco celíaco en la fase venosa espleno-portal, angiografía de la arteria mesentérica superior en su fase venosa mesentérico-portal y venografía renal izquierda.[9]

Derivaciones convencionales y selectivas

Se puede catalogar el tratamiento quirúrgico electivo de la hipertensión portal hemorrágica, en derivaciones convencionales como son la portacava término-lateral, y látero-lateral, la esplenorrenal térmi-

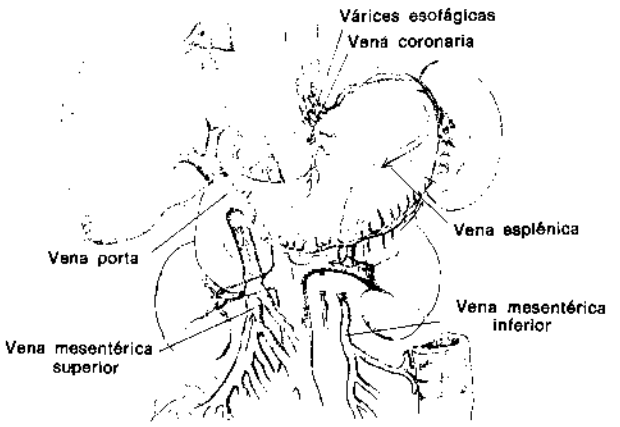


Fig. 4. Anastomosis espleno-renal distal de Warren.

no-terminal, término-lateral o látero-lateral, las derivaciones en H, con interposición de injertos como la mesocava o mesorrenal y la anastomosis mesenterico-cava con sección de la cava. El único objetivo de las operaciones convencionales es disminuir la presión en el sistema porta, comunicando un circuito venoso de alta presión con un circuito venoso de baja presión, como el de la vena cava inferior y sus tributarias las renales, privando al mismo tiempo al hígado de su flujo portal en mayor o menor grado. En cambio, las operaciones selectivas tienen como fin descomprimir el área esófago-gástrica hemorrágica, mediante la anastomosis distal de la vena esplénica con la vena renal izquierda, desvascularizando asimismo al estómago con la ligadura de la vena coronaria estomáquica, la vena gástrica derecha en la curvatura menor del estómago, la sección de la gastroepiploica derecha en la curvatura mayor del estómago, la sección del ligamento gastrohepático y el ligamento gastrocólico, la sección de la vena umbilical y la sección de la vena mesentérica inferior cuando esta desemboca en la vena esplénica que se va a anastomosar (fig. 4). Con este último tipo de cirugía se logra la descompresión del área esófago-gástrica hemorrágica y se conserva el flujo portal.

Las anastomosis selectivas son, además de la descrita por Warren, la reno-esplénica término-terminal, la espleno-cava con injerto, la espleno-cava directa y últimamente, la coronario-cava con injerto y esplenectomía.[10] En pacientes en los que se ha demostrado que conservan la mayor parte de su flujo portal, la intervención quirúrgica que se debe realizar, debe ser del tipo selectivo.[11]

En el Instituto Nacional de la Nutrición se realiza desde hace seis años el estudio y el tratamiento de los pacientes con hipertensión portal hemorrágica. Se presenta aquí la experiencia obtenida con 55 casos no seleccionados.

Pacientes y métodos

De enero de 1973 a enero de 1978, se practicaron anastomosis selectivas en 55 pacientes no seleccionados. Los sobrevivientes fueron seguidos en el postoperatorio al menos durante doce meses. Treinta pacientes fueron de sexo masculino, la edad promedio de los pacientes fue de 38 años, variando entre 14 y 76. Veintinueve eran o habían sido alcohólicos. Todos llegaron al hospital por haber presentado previamente hemorragias gastrointestinales. Hubo corroboración radiológica y endoscópica de la existencia de várices esofagogástricas en todos ellos. Cuarenta habían sangrado más de cuatro veces. Todos los pacientes necesitaron transfusión con un mínimo de tres unidades de sangre transfundida. La clasificación de la cirrosis se hizo de acuerdo con los criterios de Child;[1] 31 pertenecían a la categoría A; 18 a la B y 6 a la categoría C. Con propósito del análisis estadístico, se agruparon los pacientes B y C en un solo grupo.

Anastomosis

En 27 pacientes se llevó al cabo la anastomosis renoesplénica selectiva término-terminal. En 18 se practicó la anastomosis espleno-renal distal clásica de Warren. En diez enfermos se realizó anastomosis espleno-cava selectiva, descrita por los autores.[12]

Las medidas iniciales en los pacientes que llegaron al hospital con hemorragia fueron las clásicamente usadas para el manejo conservador de esos pacientes, a saber, colocación de sonda de Blakemore y Sangstaken, antiácidos, reposición de volúmenes sanguíneos, corrección del desequilibrio electrolítico y control de la ascitis. En todos los casos excepto dos, la estancia hospitalaria preoperatoria fue de dos a diez semanas; solamente en dos casos se hizo cirugía de urgencia, por sangrado persistente.

La evaluación angiográfica del sistema porta (panangiografía hepática) se llevó al cabo en todos los pacientes. En todos se pudo comprobar que la circulación era hepatopetal. La evaluación angiográfica postoperatoria de la permeabilidad de la anastomosis y de la persistencia del flujo portal, se efectuó cada doce meses después de la cirugía en 20 pacientes; en 26 se practicó prueba de permeabilidad de la anastomosis mediante administración intraesplénica de radioisótopos.[12] (fig. 5).

Nueve pacientes no pudieron ser estudiados en ninguna de las dos formas, por haberlo rehusado o por fallecimiento. La permeabilidad de la anastomosis se demostró en todos los pacientes, excepto cinco. En dos casos con anastomosis reno-esplénica electiva término-terminal, después de haberse demostrado obstrucción de la misma, fue convertida a espleno-cava, mediante injerto de dacrón, en un caso y en otro se resecó la vena renal trombosada, usando un injerto de dacrón para unir la vena esplénica con la vena cava inferior. En otro paciente con trombosis, una anastomosis espleno-cava selec-

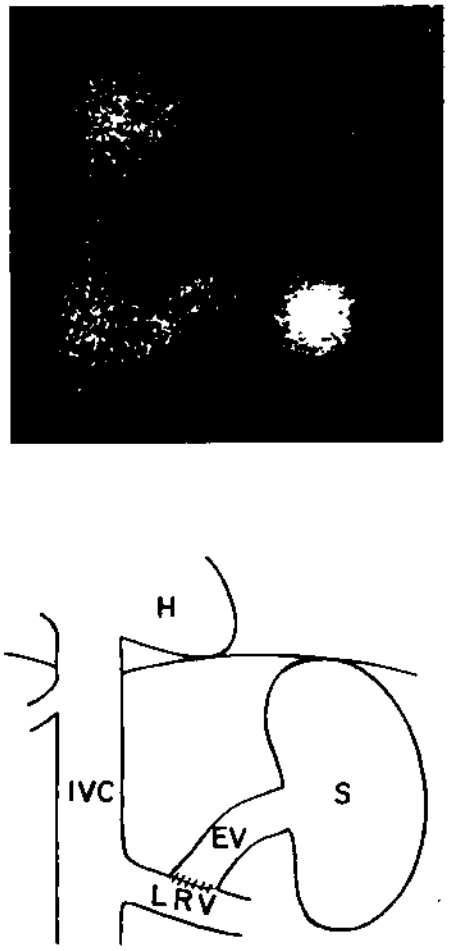


Fig. 5. Prueba de permeabilidad de la anastomosis espleno-renal distal, mediante introducción intraesplénica de radioisótopos.

tiva, fue convertida a una espleno-renal distal. Después de dos años de la cirugía, en dos pacientes se pudo comprobar angiográficamente trombosis de la vena porta y en éstos se presentaron cuadros de encefalopatía.

Se trató de que los pacientes alcohólicos dejaran de consumir alcohol. Durante todo el control postoperatorio, estos pacientes negaron seguir bebiendo.

Para la estadística se calculó X^2 y para la sobrevivencia, se usó el método de la tabla de la vida.

Resultados

Todos los pacientes sobrevivieron la operación, pero nueve murieron de 48 horas a un mes después. Dos de estos pacientes eran de categoría A y siete de categoría B o C. De estas muertes, cuatro fueron debidas a hemorragia gastrointestinal masiva; tres pacientes murieron por síndrome hepatorrenal con coma. En los últimos dos, hubo insuficiencia aguda con coma profundo y muerte.

La mortalidad operatoria estuvo relacionada directamente con el tiempo operatorio. Así, de 26 pacientes en quienes el procedimiento quirúrgico duró menos de ocho horas, solamente murió un paciente, mientras que entre 29 pacientes en los que el procedimiento quirúrgico había durado más de ocho horas, ocurrieron ocho decesos.

Sobrevivencia a largo plazo

Entre los dos y sesenta meses después de cirugía, murieron diez pacientes más. Es decir, sobreviven 36 de los 55 pacientes. Ningún paciente dejó de asistir a sus controles postoperatorios. Uno de los pacientes murió debido a choque séptico; la muerte en los restantes estuvo directamente relacionada con insuficiencia hepática La mayor parte de las defunciones ocurrieron en pacientes que se encontraban en las categorías B o C. En términos del tipo de cirugía llevada al cabo, en diez de los pacientes fallecidos se había practicado anastomosis reno-esplénica selectiva término-terminal; en seis, anastomosis espleno-renal distal y en otros tres, anastomosis espleno-cava selectiva.

El estudio de la sobrevivencia mostró que para 31 pacientes que se encontraban en categoría A, la esperada a cinco años fue de 83.4 por ciento, significativamente diferente de la de 24 pacientes en categoría B y C, cuya sobrevivencia esperada a cinco años fue de solamente de 36 por ciento. No se observó diferencia estadística entre los pacientes con cirrosis alcohólica y no alcohólica; para los primeros, la tasa fue de 52 por ciento y para los segundos, de 61 por ciento.

Calidad de vida entre los sobrevivientes

De 36 sobrevivientes, 34 se han integrado a una vida normal. Solamente en dos pacientes ocurrieron sangrado postoperatorio y encefalopatía. Ascitis, edema e ictericia fueron también menos frecuentes después de la anastomosis.

Comentarios

Las anastomosis selectivas, descritas por Warren en 1967,[4] se idearon con el fin de descomprimir electivamente el área esofagogástrica hemorrágica mediante la anastomosis espleno-renal distal, preservando al mismo tiempo el flujo portal hepático. El mismo objetivo se consigue con las anastomosis espleno-cava selectiva. La sobrevivencia esperada en cinco años es similar a la informada por Zeppa y col..[13] Como se ha visto con otro tipo de derivaciones, la mortalidad operatoria y la mortalidad a largo plazo es mayor en los pacientes con poca reserva hepática, según el criterio de Child.[1]

Con base en esta experiencia, se recomienda la anastomosis selectiva en aquellos pacientes que son clasificados como de categoría A de Child. Sin em-

bargo, también algunos pacientes en categoría B o C pueden mejorar y son mejores candidatos para este tipo de cirugía si se les mantiene hospitalizados, en reposo, bien alimentados. Es muy importante llegar a dominar la técnica operatoria, con el fin de mejorar los tiempos quirúrgicos y reducir el tiempo anestésico al mínimo, ya que en esta serie hubo relación directa entre las horas empleados en la cirugía y la mortalidad operatoria.

Como se ha informado con anastomosis meso-cava o porto-cava convencionales, la mortalidad a largo plazo se presentó principalmente dentro de los primeros dos años después de la cirugía. Después, prácticamente no aparecen defunciones antes de los cinco años. No ha quedado bien establecido si la causa de la cirrosis influye en la sobrevivencia de los pacientes. Los resultados de esta serie muestran mejor sobrevivencia a cinco años en los pacientes no alcohólicos comparados con los alcohólicos, si bien estadísticamente la diferencia no es significativa.

El aspecto más importante observado en este grupo de pacientes derivados es el de la calidad de la vida que llevan los pacientes operados. En los dos únicos pacientes que se ha presentado encefalopatía postoperatoria, se demostró angiográficamente que había trombosis de la vena porta con reflujo hepatofugal, que probablemente explica los cuadros de encefalopatía.

Se concluye que para pacientes que tienen conservado su flujo portal, las anastomosis selectivas ofrecen una mortalidad operatoria baja y una calidad de vida muy satisfactoria a los sobrevivientes. En cambio, en pacientes con poca reserva hepática, la anastomosis selectiva no parece ofrecer ninguna ventaja sobre las intervenciones quirúrgicas convencionales.

REFERENCIAS

1. Child, C. D.: *El hígado y la hipertensión portal.* México, Editorial Científico Médica. 1967, p. 219.
2. Blakemore, A. H. y Lord, J. W.: *The technic of using vitallium tubes in establishing porto-caval shunts for portal hypertension.* Ann. Surg. *122:* 476, 1945.
3. Resnick, R. H.; Iber, F. L.; Ishihara, A. M.; Chalmers, T. C. y Zimmerman, H.: *Controlled study of the therapeutic portocaval shunt.* Gastroenterology *67:* 843, 1974.
4. Warren, W. D.; Zeppa, R. y Fomon, J. J.: *Selective trans-splenic decompression of gastroesophageal varices by distal splenorenal shunt.* Ann. Surg. *166:* 437, 1967.
5. Orloff, M. J.; Duguay, L. R. y Kosta, L. D.: *Criteria for selection of patients for emergency porto-caval shunt.* Amer. J. Surg. *134:* 146, 1977.
6. Koransky, J. R.; Galambos, J. T.; Hersh, T. y Warren, W. D.: *The mortality of bleeding esophageal varices in a private university hospital.* Amer. J. Surg. *136:* 339, 1978.
7. Orozco, H.; Guevara, L.; Hernández-Ortiz, J.; Elizondo, J.; Nieto, L. y Campuzano, M.: *Tratamiento quirúrgico de la hipertensión portal por medio de derivaciones vasculares selectivas.* Rev. Invest. Clin. (Méx.) *29:* 143, 1977.
8. Callow A.; Lloyd, J. B.; Ishihara, A.; Ponsdomenech, E.; O'Hara, E. T.; Chalmers, T. C. y Garceau, A. J.: *Interim experience with a controlled study of prophylactic porto-caval shunt.* Surgery *57:* 123, 1975.
9. Warren, W. D.; Fomon, J. J.; Viamonte, M.; Martínez, L. O. y Kalser, M.: *Spontaneous reversal of portal venous blood flow in cirrhosis.* Surg. Gyn. Obst. *127:* 315, 1968.
10. Inokuchi, K.; Kobayashi, M.; Ogawa, Y.; Saku, M.; Nagasue, M. e Iwaki, A.: *Results of left gastric venocaval shunt for esophageal varices: analysis of one hundred clinical cases.* Surgery *78:* 628, 1975.
11. Orozco, H.; Guevara, L.; Hernández-Ortiz, J.; Campuzano, M. y Uribe, M.: *Selective splenocaval shunt: an alternative choice.* Surgery *81:* 691, 1978.
12. Campuzano, M.; Orozco. H.; Guevara, L. y Nieto, L.: *Esplenoportogammagrafía percutánea en el estudio de los enfermos con hipertensión portal.* Rev. Gastr. Méx. *42:* 18, 1977.
13. Zeppa, R.; Hutson, D. G.; Bergstresser, P. R.; Levi, J. J.; Shiff, E. R. y Frink, P.: *Survival after distal splenorenal shunt.* Surg. Gyn. Obst. *145:* 12, 1977.

VII. FUNCION DE LOS RECEPTORES Fc.

DONATO ALARCÓN-SEGOVIA*

Los linfocitos son células que participan de una manera fundamental en la respuesta inmunológica. Esta participación ocurre tanto a nivel de la respuesta inmunológica que se efectúa mediante anticuerpos (inmunidad humoral) como en aquella efectuada por las células mismas (inmunidad celular).

En la superficie de los linfocitos hay diversos receptores, los que en términos generales son moléculas proteicas ancladas al medio semilíquido de la membrana celular.[1] Estos receptores seguramente tienen funciones específicas para la obtención de la información que el linfocito necesita como célula inmunocompetente, si ha de haber una verdadera regulación inmunológica.

En el cuadro I se indican algunos de los receptores de la superficie de los linfocitos. Los receptores para el fragmento Fc de las inmunoglobulinas, es decir para la porción la molécula de inmunoglobulina que se encuentra distal a aquellas que funcionan como anticuerpos, están presentes en los linfocitos T, los macrófagos, los granulocitos, las células de Kupffer, las células mesangiales de los glomérulos y de los plexos coroides y se desarrollan en algunas células que habitualmente no los tienen, cuando éstas son infectadas por virus.[2] Los receptores Fc de los linfocitos T pueden ser estimulados mediante la activación por mitógenos o la incubación de $\beta 2$ microglobulina.[3-4]

Si bien se consideró inicialmente que los linfocitos B tienen receptores Fc, y de hecho se conside-

* Académico numerario. Departamento de Inmunología y Reumatología. Instituto Nacional de la Nutrición.

Cuadro 1. Receptores en la superficie del linfocito

Para:
eritrocitos de carnero
C3
fragmento Fc de inmunoglobulinas
antígenos (inmunoglobulina de superficie)
histamina
insulina
mitógenos
virus (Epstein Barr)

raron a estos receptores como un marcador B, recientemente se ha puesto en duda si realmente los tienen o si es que aquellos que se consideraron linfocitos B eran realmente linfocitos T, que por tener baja afinidad para eritrocitos de carnero con los cuales se separaron, se mezclaron con los linfocitos B y los hicieron aparecer como poseedores de receptores Fc.[5]

Hasta ahora se han descubierto tres funciones primordiales de los receptores Fc. Se sabe que participan en un sistema identificado inicialmente *in vitro* y que posteriormente se ha considerado de importancia en la patología humana y probablemente en los mecanismos de defensa del sistema inmunológico. Este sistema, llamado citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo, es efectuado por células con receptor Fcγ que son capaces de destruir a células que están rodeadas de anticuerpo dirigido contra su superficie y que por ello presentan al exterior la porción Fc de ese mismo anticuerpo. La fijación de las células "asesinas" (células "K", del inglés *killer*) a las células blanco, ocurre mediante el receptor Fc de aquéllas. Se ha pensado que la presencia de receptores Fc en el hígado, en los glomérulos renales, en los plexos coroides y probablemente en el pulmón, participe en la remoción de complejos inmunes de la circulación.[6]

Recientemente hemos descrito que los anticuerpos de clase IgG pueden penetrar al interior de las células y que utilizan para ello a los receptores Fc.[7] Esto, confirmado posteriormente de diversas maneras, se demostró inicialmente utilizando un anticuerpo antirribonucleoproteina (RNP) proveniente del suero de un paciente con enfermedad mixta del tejido conjuntivo. Este anticuerpo anti RNP fue marcado con fluoresceína y se pudo observar que penetraba en células mononucleares humanas, en las que llegaba hasta el núcleo. Como se observó que el anticuerpo penetraba en cerca de 20 por ciento de las células, se consideró que podría hacerlo al través del receptor Fc, lo que pudo ser demostrado. En efecto, al bloquear a este receptor con gammaglobulina agregada, se impidió la penetración del anticuerpo a las células. En preparaciones en las que se hicieron rosetas con eritrocitos de pollo recubiertos de anticuerpo anti eritrocitos de pollo, mismas que sirven para identificar al receptor Fc, se pudo demostrar que el anticuerpo solamente penetra en aquellas células que hacen estas rosetas. Se mostró también que si por medio de enzimas se quita el fragmento Fc al anticuerpo, pierde su capacidad de penetrar a células vivas aun cuando siga teniendo la capacidad de hacer fluorescer el núcleo de células muertas, o sea que sigue comportándose como un anticuerpo antirribonucleoproteína.[7]

Debido a que los pacientes con lupus eritematoso o enfermedad mixta del tejido conjuntivo poseen en su suero anticuerpos antinucleares, se investigó la posibilidad de que las células circulantes tengan anticuerpo antinuclear que pueda detectarse si se las incuba en un anticuerpo antiinmunoglobulina G producido en otra especie (conejo o cabra) y marcado con fluoresceína. Se pudo identificar que en algunas de las células mononucleares circulantes de pacientes con enfermedad mixta del tejido conjuntivo y, en menor proporción, las de pacientes con lupus eritematoso, se puede encontrar inmunoglobulina intranuclear *in vivo*.[8]

Se ha reconocido que algunas funciones de las células asesinas ("K") dependen de la presencia misma del receptor Fc. De otras, como son la función supresora que es función de los linfocitos T con receptor para el fragmento Fc de la inmunoglobulina G ($T\gamma$),[9] o la de ayuda que es función de células con receptor para el fragmento Fc de la inmunoglobulina M ($T\mu$)[10] no se sabe si dependen específicamente de la presencia del receptor Fc o no, pero este receptor sirve para identificarlas.

Dado que la penetración de anticuerpo ocurre en células con receptor Fc y las células $T\gamma$ son supresoras, pareció importante determinar si el anticuerpo anti RNP es capaz de penetrar en ellas. Esto, que se pudo demostrar tanto en células T con receptor Fc de aparición espontánea, como en células T con receptor Fc inducido por mitógeno, pareció importante, ya que si el anticuerpo es capaz de penetrar, también podría alterar la función celular y, con ello, causar el trastorno de la función supresora que parece ser primordial en el lupus eritematoso generalizado.[11] En un estudio colateral, se mostró que las células $T\gamma$ están disminuidas en pacientes con lupus eritematoso generalizado.[12] Por lo tanto, no solamente hay trastorno de función supresora en los pacientes con lupus eritematoso, sino que también pérdida de las células que la llevan al cabo.

Para demostrar si la penetración del anticuerpo antinuclear es capaz de inhibir la función supresora se utilizó un sistema en el cual se incubaron células mononucleares de sangre periférica durante tres días

en presencia de concanavalina A, o durante siete días sin mitógeno alguno y después se pasaron a incubación con células mononucleares autólogas frescas de sangre periférica. La incubación se llevó al cabo en presencia de fitolaca americana (*pokeweed mitogen*) para estimular a la célula productora de anticuerpo. Al final de esta incubación de siete días las células se pasaron a un sistema de detección de células productoras de anticuerpo, en el que se utiliza un anticuerpo antiinmunoglobulina humana producida en conejo que revela a las células formadoras de placas. Mediante este sistema, se pudo demostrar que si se preincuban las células en el anticuerpo anti RNP, se ocasiona la pérdida de la función supresora, tanto la que aparece espontáneamente en cultivo como la que es inducida por concanavalina A. Mediante controles adecuados, fue posible demostrar que esta pérdida se debe a penetración del anticuerpo dentro de las células $T\gamma$.[11]

Se ha demostrado pues en estudios consecutivos: 1º. que un anticuerpo antirribonucleoproteína proveniente de un paciente con enfermedad mixta del tejido conjuntivo puede penetrar en células mononucleares humanas vivas a través de sus receptores Fc; 2º. que esta penetración ocurre *in vivo* en la enfermedad mixta del tejido conjuntivo y en el lupus eritematoso generalizado; 3º. que el anticuerpo anti RNP penetra a las células T con receptor para el fragmento Fc de inmunoglobulina G, una subpoblación celular identificada como la T supresora; 4º. que las células $T\gamma$ se hallan disminuídas en el lupus eritematoso generalizado y en la enfermedad mixta del tejido conjuntivo; 5o. que la penetración del anticuerpo anti RNP a las células $T\gamma$ causa su pérdida; y que 6º. la penetración del anticuerpo anti NRP en células mononucleares normales resulta en pérdida de la función supresora de células T sobre las células productoras de anticuerpo (células B).

Lo anterior permite proponer un mecanismo patogénico con los siguientes pasos: 1º. aparición de anticuerpos antinucleares por diversas causas; 2º. penetración de estos anticuerpos a células $T\gamma$; 3º. pérdida de las células $T\gamma$ o de su función supresora; 4o. aumento de la producción de anticuerpos antinucleares y probablemente, de otros autoanticuerpos; 5º. autoperpetuación del fenómeno al través de la aparición continuada de autoanticuerpos contra elementos celulares; y 6º. enfermedad autoinmune autoperpetuada.

La penetración de anticuerpos a células vivas, además de constituir un mecanismo de probable regulación inmunológica puede, en circunstancias anormales, constituir un nuevo mecanismo de daño inmunológico.[18]

RECONOCIMIENTO

En los estudios que aquí se presentan han participado el doctor Alejandro Ruiz-Argüelles, la señorita Eugenia Fishbein y el señor Luis Llorente.

Estos estudios han sido patrocinados por el fondo Eli Lilly de la Academia Nacional de Medicina, el fondo 1485 del Programa Nacional de Salud y donaciones del Fondo de Fomento Educativo y de la Fundación Mary Street Jenkins.

REFERENCIAS

1. Ramos-Niembro, F. y Díaz-Jouanen, E.: *Los linfocitos y sus receptores.* Rev. Invest. Clín. (Méx.) *30:* 161, 1978.
2. Keller, R.; Peitchel, R.; Foldman, J. N. y Goldman, M.: *An IgG-Fc receptor induced in cytomegalovirus-infected human fibroblasts.* J. Immunol. *116:* 772, 1976.
3. Shou, L.; Schwartz, S. A. y Good, R. A.: *Suppressor cell activity after concanavalin-A treatment of normal donors.* J. Exp. Med. *143:* 100, 1976.
4. Birch, R. A.; Fanger, M. W. y Bernier, G. M.: *β2-microglobulin enhances human lymphocyte surface receptor expression for IgG.* J. Immunol. *122:* 997, 1979.
5. Alexander, E. L. y Henkart, P. A.: *Human peripheral lymphocytes bearing surface immunoglobulin do not have readily detectable Fc receptors.* Clin. Exp. Immunol. *33:* 332, 1978.
6. Appenzeller, O. y Williams, R. C. Jr.: *Cerebral lupus erythematosus.* Ann. Intern. Med. *90:* 430, 1979.
7. Alarcón-Segovia, D.; Ruiz-Argüelles, A. y Fishbein, E.: *Antibody to nuclear ribonucleoprotein penetrates live human mononuclear cells through Fc-receptors.* Nature *271:* 67, 1978.
8. Alarcón-Segovia, D.; Ruiz-Argüelles, A. y Fishbein, E.: *Antibody penetration into living cells. I. Intranuclear immunoglobulin in peripheral blood mononuclear cells in mixed connective tissue disease and systemic lupus erythematosus.* Clin. Exp. Immunol. En prensa.
9. Moretta, L.; Webb, S. R.; Grossi. C. E.; Lydyard, P. M. y Cooper, M. D.: *Functional analysis of two human T cell subpopulations: help an suppression of B-cell responses by T-cells bearing receptors for IgM or IgG.* J. Exp. Med. *146:* 184, 1977.
10. Moretta, L.; Mingari, M. C.; Moretta, A. y Cooper, M. D.: *Human T lymphocyte subpopulations: studies of the mechanism by which T cells bearing Fc receptors for IgG suppress T-dependent B-cell differentiation induced by pokeweed mitogen.* J. Immunol. *122:* 984. 1979.
11. Alarcón-Segovia, D.; Ruiz-Argüelles, A. y Llorente, L.: *Antibody penetration into living cells. II. Anti-ribonucleoprotein IgG penetrates into $T\gamma$ lymphocytes causing their deletion and the abrogation of suppressor function.* J. Immunol. En prensa.
12. Alarcón-Segovia, D. y Ruiz-Argüelles, A.: *Decreased circulating thymus-derived cells with receptors for the Fc portion of immunoglobulin G in systemic lupus erythematosus.* J. Clin. Invest. *62:* 1390, 1978.
13. Alarcón-Segovia, D. y Ruiz-Argüelles, A.: *Antibody penetration into living cells. A new mechanism of immunologically mediated damage.* Rev. Invest. Clín. (Méx.). En prensa.

VIII. ESTUDIOS SOBRE MUTAGENESIS AMBIENTAL. REGISTRO DE MALFORMACIONES CONGENITAS*‡

OSVALDO MUTCHINICK# Y
RUBÉN LISKER¶#

Además de los agentes biológicos a los que habitualmente está expuesto el hombre, el desarrollo industrial de nuestro tiempo hace que se incremente día a día el contacto con diferentes productos químicos o físicos, que son potencialmente capaces de dañar el material genético. Dicho daño puede ocurrir en células somáticas y gonadales o afectar directamente el embrión y así una misma substancia comportarse como mutagénica, carcinogénica y teratogénica. Estos efectos son susceptibles de ser medidos en distintos sistemas experimentales,[1] siendo necesario aclarar que los resultados positivos son indicadores de que tal o cual substancia puede ser peligrosa para el hombre, siendo difícil, sin embargo, tener la certeza de ello.

Desde hace dos años se inició un programa de investigación sobre mutagenesis ambiental, que se desarrolla a dos niveles: 1. estudio sobre la frecuencia de aberraciones cromosómicas y de intercambio de cromátides hermanas, en grupos expuestos a determinados agentes químicos y físicos; 2. registro y vigilancia epidemiológica de malformaciones congénitas. En relación con el primer aspecto, se han presentado ya los resultados referentes a un grupo de sujetos expuestos profesionalmente a radiaciones ionizantes.[2] En esta ocasión se presentan algunos datos relativos al estudio de malformaciones congénitas, con el objetivo de conocer la frecuencia base de estas alteraciones en nuestro medio, para poder así desarrollar una vigilancia epidemiológica de las mismas.

Material y métodos

Se integró un grupo de estudio interinstitucional en el que participan a la fecha, en orden cronológico de ingreso al estudio, las siguientes instituciones: el Centro Materno Infantil "Maximino Avila Camacho"; el Hospital "Manuel Gea González"; el Instituto Nacional de Perinatología, el Hospital General, el Hospital de la Mujer y un Hospital de Gineco-Obstetricia de la ciudad de Puebla. Las fechas en que cada una de las instituciones inició su participación en el estudio así como el número aproximado de nacimientos anuales, aparecen en el cuadro 1.

El estudio se denomina "Registro y Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Congénitas Externas" (RYVEMCE) que, como su nombre lo indica, registra a todas las malformaciones externas, a las que se añaden algunas internas, como la atresia anal, la atresia esofágica y la luxación congénita de cadera detectada mediante la maniobra de Ortolani. Para los propósitos de esta investigación, se considera como malformación congénita, a toda alteración morfológica externa o clínicamente diagnosticable con un grado de certeza aceptable. La detección se realiza durante las primeras 72 horas de vida de todos los recién nacidos vivos consecutivos, prematuros o de término, nacidos en las diferentes instituciones participantes, que son examinados clínicamente por un pediatra. De todo paciente malformado se llena una ficha, que además de describir detalladamente la malformación, contiene información sobre diversas características de la familia del caso índice y sobre el embarazo, que se esquematiza en el cuadro 2. Por cada malformado se toma un control, que es el siguiente nacimiento del mismo sexo, no malformado, pero no necesariamente sano, en quien se llena la misma ficha a la que ya se hizo referencia. En ambos casos, además de entrevistarse a las madres para el llenado de las fichas, se les toma una muestra de sangre para estudios de: 1. diferentes marcadores genéticos como grupos sanguíneos del sistema ABO y Rh, haptoglobinas, trasferrinas, pseudocolinesterasa y albúmina sérica; y 2. anticuerpos para determinadas enfermedades infectocontagiosas, como toxoplasmosis y rubéola, entre otras.

Resultados

Al fin del primer año de iniciado el estudio (septiembre de 1978), fueron examinados 7 262 recién nacidos, detectándose un total de 120 malformados. Como se puede observar en el cuadro 3, la frecuencia de malformaciones va de 1.29 a 2.11 por ciento en las distintas instituciones, con promedio de 1.65 por ciento. El cuadro 4 muestra el detalle de algunas de las malformaciones más frecuentes observadas y en el cuadro 5 se presentan los resultados de peso, talla, perímetro cefálico y edad gestacional de los malformados y sus controles, debiendo señalarse que no fue posible obtener todos los datos en la totalidad de los casos. Hasta el momento no se ha hecho el análisis de las demás variables, ni correla-

* Financiado parcialmente por el proyecto No. 1479 del Programa Nacional de Salud del CONACYT.

‡ Médicos colaboradores del estudio por orden alfabético y según orden cronológico de incorporación al programa: P. Díaz Luna (Centro Materno Infantil "Maximino Avila Camacho"); G. García González y J. Sánchez Matienzo (Hospital "Manuel Gea González"); S. Canún y G. de la Rosa (Instituto de Perinatología del DIF); S. Kofman, C. Salazar y A. Villalobos (Hospital General, S.S.A.); J. I. Navarrete, L. Rangel y S. Vallin (Hospital de la Mujer, S.S.A.); I. Gamboa y C. Orozco (Hospital de Gineco-Obstetricia, I.M.S.S., Puebla).

Departamento de Genética. Instituto Nacional de la Nutrición

¶ Académico numerario.

Cuadro 1. Instituciones participantes, fechas de ingreso al estudio y número aproximado de nacimientos anuales.

	Fecha de ingreso	Nacimientos anuales
Centro Materno-Infantil "Maximino Avila Camacho" (SSA)	01-09-77	3,500
	16-10-77	1 500
Hospital "Manuel Gea González" (SSA)	01-05-78	1 000
Instituto Nacional de Perinatología (DIF)	01-07-78	8 000
Hospital General (SSA)	01-12-78	8 000
Hospital de la Mujer (SSA)	01-01-79	11 000
Hospital Gineco-Obstetricia, Puebla (IMSS)	Total	33 000

ciones más complejas entre las variables analizadas, debido a lo reducido de la información hasta ahora recopilada.

Comentarios

De acuerdo con los datos presentados, 1.65 por ciento de todos los recién nacidos vivos investigados, presentó algún tipo de malformación congénita, lo que señala que se trata de una patología muy frecuente, que merece la atención de las autoridades de asistencia médica del país. La cifra encontrada, aun cuando preliminar, es parecida a las informadas en estudios semejantes realizados en distintas partes de México[3-6] y en otros países latinoamericanos.[7] El

Cuadro 2. Tipo de información adicional que se recoge de los productos malformados y sus controles.

1. Identificación precisa del malformado y control
2. Peso, talla, perímetro cefálico, características placentarias
3. Tipo de presentación y de parto, tiempo de gestación, antecedentes del primer trimestre
4. Escolaridad y ocupación de los padres
5. Antecedentes familiares y árbol genealógico
6. Antecedentes étnicos

impacto de las malformaciones congénitas adquiere mayor importancia todavía, si se toma en cuenta que su frecuencia aumenta notoriamente en mortinatos y abortos espontáneos[8] y, por el otro lado, si se considera que muchas malformaciones congénitas constituyen una patología crónica, altamente invalidante y de elevado costo de atención médica.[9-12]

De los datos que se presentan en el cuadro 4, llama particular atención la frecuencia de las malformaciones del sistema nervioso central, que es casi el doble a la observada en estudios similares realizados en otros países latinoamericanos.[7] Por otro lado, los datos que se presentan en el cuadro 5, indican que

Cuadro 3. Frecuencia de malformados en 7 262 recién nacidos vivos examinados.

Institución	Varones	Mujeres	Intersexo	Total	Malformados Núm.	Malformados %
"Maximino Avila Camacho"	1 755	1 668	1	3 424	44	1.29
"Manuel Gea González"	508	492	0	1 000	18	1.80
Perinatología	179	147	0	326	5	1.53
General	1 294	1 217	1	2 512	53	2.11
Total	3 736	3 524	2	7 262	120	1.65

Cuadro 4. Frecuencia por 1 000 nacimientos de algunas malformaciones.

Malformación	Núm. casos	Frecuencia	
Anencefalia	6	0.83	
Espina bífida	6	0.83	2.76
Apéndice preauricular	8	1.10	
Hidrocefalia	17	2.34	
Microtia	4	0.55	
Paladar hendido	1	0.14	
Labio hendido con o sin paladar hendido	7	0.96	
Ano imperforado	3	0.41	
Hipospadias	4	0.55	
Luxación congénita cadera	6	0.83	
Pie Bot	11	1.51	
Síndrome de Down	9	1.24	
Anomalías en reducción de miembros	6	0.83	

hay diferencias significativas para peso y talla entre el grupo de malformados y sus controles. Esto concuerda con lo observado en prácticamente todos los estudios de este tipo.

Es preciso señalar que los datos presentados corresponden a una muestra del Distrito Federal, pero que no informan sobre lo que acontece en el resto del país. Dada las diferencias marcadas en la composición étnica de las distintas zonas del mismo y la variabilidad de su *habitat*, es posible que existan variaciones regionales, si no en la frecuencia total de malformaciones congénitas, sí tal vez en la de alguna(s) de ella(s) en particular. Es por ello que se está programando extender el estudio a lugares representativos de toda la República, para contar con una visión más exacta del problema.

El estudio se halla en su fase inicial, o sea el registro de las malformaciones congénitas, que tiene el propósito de conocer su frecuencia habitual en nuestro medio, para contar con una línea de base que permita desarrollar un programa de vigilancia epidemiológica y conocer en forma longitudinal las desviaciones que ocurran. Ellas pueden ser indicadores relativamente tempranos de la presencia de teratógenos, cuya existencia es necesaria para programar su control.

Un registro como el que aquí se presenta, tiene como usos fundamentales los ya expuestos: la obtención de tasas de incidencia de las diferentes malformaciones congénitas y el control de variaciones de las mismas a través del tiempo. Registros más complejos pueden ser muy útiles para conocer la historia natural de las enfermedades registradas, para proporcionar atención médica actualizada a los individuos afectados, brindar consejo genético a los familiares de personas malformadas y para una gran variedad de proyectos de enseñanza y de investigación. Un programa como el que ahora se presenta, de grado variable de complejidad y con objetivos bien definidos, debe ser de naturaleza permanente en México y eventualmente, debe ser manejado directamente por las autoridades sanitarias correspondientes.

REFERENCIAS

1. Hollander, A. y de Sevres, F.: *Clinical mutagens. Principles and methods for their detection.* Nueva York. Plenum Press. 1978.

Cuadro 5. Medidas antropométricas y tiempo de gestación en malformados y controles.

Medidas	Controles Núm.	Controles $\bar{x}$	Controles D.E.	Malformados Núm.	Malformados x	Malformados D.E.	"t"	"P"
Peso (g.)	120	3 037	417	120	2 760	701	3.72	<0.001
Talla (cm.)	76	49.47	2.66	75	48.35	3.74	2.11	<0.05
P. cefálico (cm.)	62	34.00	1.45	62	33.66	2.17	1.03	>0.10
Gestación (semanas)	113	38.49	2.34	119	37.84	3.17	1.61	>0.10

2. Mutchinick, O.; Lisker, R. y Ruz, L.: *Intercambio de cromátides hermanas como método para la detección de mutágenos y carcinógenos ambientales. Estudio en personal de laboratorio expuestos a materiales radiactivos.* Gac. Méd. Méx. *114:* 579, 1978.
3. Stevenson, A.; Johnston, H.; Golding, D. y Stewart, P.: *Congenital malformations. A report of a series of consecutive birth in 24 centers.* World Health Org. Suppl. *34:* 1966.
4. Chávez, R.; Estrada, V.; Villarreal, L.; Torres, B.; Chávez, M. y Fragoso, G.: *Frecuencia de malformaciones congénitas en 65 540 recién nacidos vivos.* Rev. Mex. Ped. *38:* 86, 1969.
5. Aguilar, V. y Sosa, M.: *Incidencia de malformaciones congénitas en 11 412 partos.* Ginec. Obstet. Méx. *28:* 337, 1970.
6. Milán, G. y Fonseca, A.: *Malformaciones congénitas en el recién nacido. Estudio de 2 731 partos.* Rev. Mex. Ped. *42:* 311, 1973.
7. Castilla, E.; Mutchinick, O.; Paz, J.; Muñoz, E. y Gelman, Z.: *Estudio latinoamericano sobre malformaciones congénitas.* Bol. Of. San. Panam. *76:* 494, 1974.
8. Holmes, L.: *Current concepts in genetics. Congenital malformations.* New Engl. J. Med. *295:* 204, 1976.
9. Carter, C.: *Congenital malformations.* W. H. O. Chron. *21:* 287, 1967.
10. Apgar, V. y Sticle, G.: *Birth defects, their significance as a public health problem.* J.A.M.A. *204:* 79, 1968.
11. Roberts, D.; Chávez, J. y Court, S.: *The genetic component in child mortality.* Arch. Dis. Childh. *45:* 33, 1970.
12. Armendares, S.; Cortés, R. y De la Rosa, L.: *El componente genético en la mortalidad infantil.* Rev. Invest. Clín. (Méx.) *26:* 3, 1974.