

INFORMACIÓN CLÍNICO ♦ TERAPÉUTICA

Prescripción de hemodiálisis en pacientes con insuficiencia renal crónica

Introducción

La enfermedad renal en estado terminal es la insuficiencia renal crónica irreversible (IRC), donde se pierde más del 90 al 95 por ciento de la función renal, la cual requiere tratamiento substitutivo con hemodiálisis, diálisis peritoneal o trasplante renal.

Las causas de IRC más frecuentes de los pacientes que son tratados en las unidades de hemodiálisis son: La nefropatía diabética, la nefroesclerosis por hipertensión arterial, las glomerulonefritis, el riñón poliquístico y las nefritis intestinales.

La hemodiálisis consiste en la interacción de la sangre del paciente y una solución balanceada (líquido de diálisis), a través de un filtro constituido por una membrana semipermeable por la cual se eliminan agua y toxinas y se intercambian electrolitos.

El tratamiento con hemodiálisis para la IRC, empezó en el año de 1960. En estos últimos 30 años, ha ocurrido un desarrollo muy importante en el acceso vascular, estructura de las membranas, composición del líquido de diálisis, diseño del filtro y de las máquinas, así como avance en el conocimiento y tratamiento de la urea que han permitido que la hemodiálisis ofrezca sobrevida elevada y rehabilitación satisfactoria a la mayoría de los pacientes con IRC.

En los primeros años de la introducción de la hemodiálisis, debido a la limitación de los recursos disponibles, muchos centros seleccionaban a los pacientes con IRC que recibían tratamiento y restringían el tratamiento a sujetos jóvenes o candidatos a trasplante renal. Actualmente en muchos países se admite a la mayoría de los pacientes de cualquier edad que tengan la probabilidad de rehabilitación satisfactoria.

La hemodiálisis es el tratamiento substitutivo de la función renal más utilizado en todo el mundo para los pacientes con

IRC. En el año de 1990, la estadística mundial reveló 357,000 pacientes en hemodiálisis y 58,100 en diálisis peritoneal.

Líquido de diálisis

El agua que se utiliza para preparar el líquido de diálisis debe ser tratada con un equipo que habitualmente incluye filtros de sedimentación y carbón activado, deionizadores y ósmosis inversa con objeto de que el agua obtenida tenga una concentración de las sustancias orgánicas e inorgánicas menor a las consideradas que producen efectos adversos al paciente; que la cuenta de colonias del agua no exceda 200 por mililitro y que la presión, flujo y temperatura del agua sean adecuados para el sistema de hemodiálisis.

El acetato o el bicarbonato se utilizan como amortiguadores en la preparación del líquido de diálisis. El acetato tiene las desventajas de que la corrección de la acidosis metabólica es lenta con hipoxemia e inestabilidad cardiovascular principalmente cuando se usan filtros de superficie y eficacia elevadas. Se prefiere el bicarbonato porque es considerado más fisiológico para corregir el déficit de base y mantener un estado en sangre ácido-base más satisfactorio, permite realizar una ultrafiltración más intensa y evita la hipotensión arterial intra y post-hemodiálisis, lo que resulta en una hemodiálisis más eficaz, confortable y fisiológica.

Filtros de hemodiálisis

Los procesos físicos que actúan durante la hemodiálisis a través del filtro son la difusión y la ultrafiltración. La difusión es el movimiento de solutos de la sangre hacia el líquido de diálisis y del líquido de diálisis hacia la sangre. La ultrafiltración es el movimiento de agua a través de la membrana de diálisis. La eliminación de solutos se mide con la fórmula de depura-

COMITÉ DE EVALUACIÓN CLÍNICO TERAPÉUTICA

Coordinador: Carlos R. Pacheco, **Secretario:** Guillermo S. Díaz Mejía. **Vocales:** José Luis Arredondo, Aquiles R. Ayala Ruiz, Gerard Heinze Martín, Mariano Hernández Goribar, Enrique Hong Chong, Carlos Lavalle Montalvo, Alberto Lifshitz Guinzberg, Luciano Domínguez Soto, Fernando Gabilondo Navarro, Emilio García Procel, Marco A. Martínez Ríos, Miguel Ángel Montoya Cabrera, Fernando Quijano Pitman, José A. Rojas Dosal, Alejandro Ruiz Argüelles, Miguel Tanimoto Weki, Manuel Torres Zamora, Efraín Vázquez Benítez, Juan Urrusti Sanz.

ción. D = mililitros/minuto y la ultrafiltración por el coeficiente de ultrafiltración KUF= mililitros/mmHg/hora.

La composición y área de superficie de la membrana de los filtros establecen las características de cada membrana en el transporte de solutos y agua, lo que condiciona los valores de depuración de solutos y ultra filtración. La composición del material de la membrana de los filtros puede ser de dos tipos: celulosa (cuprofán, hemofán, cupra-amonio, éster de celulosa saponificado y acetato de celulosa) y sintética (poliacrilonitrilo, polisulfona policarbonato, poliamida, polimetilmetacrilato y alcohol etilvinil.

Se consideran filtros aceptables para extraer moléculas pequeñas, aquellos que alcanzan valores de depuración de urea mayores de 165 ml/min y para extraer moléculas medias (500 a 5000 daltons) aquellos que alcanzan una depuración semanal de vitamina B12 (1355 daltons) de 30 L/sem/1.73 m2 mayor. Los filtros con coeficiente de ultrafiltración alto, mayor de 10 ml/mmHg y por lo tanto de capacidad de extracción de agua elevada como los filtros de poliácrlonitrilo y polisulfona se denominan de flujo alto, mientras que los que tienen coeficiente de ultrafiltración menor de 10 ml/mmHg/hr como la mayoría de los filtros de celulosa se denominan de flujo bajo. Las ventajas de los filtros de KUF alto es que tienen una capacidad elevada de extracción de agua y moléculas, se utilizan en la hemodiálisis corta de flujo alto y tienen capacidad elevada para extraer agua, así como moléculas pequeñas y grandes, aunque tienen la desventaja de causar filtración retrógrada o ultrafiltración inversa, que consiste en el transporte de líquido de diálisis hacia la sangre lo que aumenta el volumen sanguíneo y favorece el ingreso de bacterias y pirógenos hacia la sangre, principalmente cuando se utiliza bicarbonato en el líquido de diálisis, el cual propicia el crecimiento bacteriano y cuando no es satisfactorio el tratamiento de agua para hemodiálisis.

La biocompatibilidad puede definirse como el grado de compatibilidad biológica del procedimiento de hemodiálisis con el paciente y se manifiesta por alteraciones biológicas. Los factores que influyen en la compatibilidad en hemodiálisis son:

1) la compatibilidad de los filtros; estructura y área de superficie de la membrana; esterilización y producción de los dializadores. 2) La compatibilidad del sistema: material de los tubos de sangre; composición, temperatura y calidad del líquido de diálisis. 3) El flujo de sangre y el flujo del líquido de diálisis.

Las alteraciones biológicas que suceden durante la hemodiálisis y que revelan la biocompatibilidad son: trombogenicidad, leucopenia, hipoxemia, activación del complemento (C3a y C5a), interacción de membrana con células sanguíneas, hipersensibilidad, producción de interleucina -1 y producción de B2 microglobulina. Los filtros con membranas de poliácrlonitrilo y polisulfona causan grados menores

de leucopenia menor activación del complemento y mayor capacidad de eliminación de B2-microglobulina que las membranas de celulosa y cuprofán.

En los pacientes tratados con hemodiálisis por más de cinco años se ha encontrado amiloidosis por acumulación de B2 - microglobulina que se manifiesta por *síndrome del túnel carpiano*, artropatía amiloide y depósito en hígado, corazón, riñón, pulmón, próstata y tubo digestivo.

El método de esterilización es otro factor que puede influenciar la selección de un filtro. La mayoría de los filtros son esterilizados con óxido de etileno y otros métodos son el vapor y los rayos gama. El método de óxido de etileno puede causar reacciones *alérgicas severas* y en algunos pacientes se desarrollan anticuerpos contra óxido de etileno. En pacientes sensibilizados al óxígeno de etileno es necesario utilizar un filtro esterilizado con otro método.

En los Estados Unidos, en alrededor del 60 por ciento de los pacientes se reúsan los filtros de fibra capilar hasta en más de 10 ocasiones. Aunque algunos pacientes mejoran su tolerancia con filtros reusados con máquinas automáticas que los lavan y desinfectan, la razón principal de su uso es la disminución del costo.

Prescripción de hemodiálisis

El número de horas semanales de hemodiálisis que requiere un paciente, depende de su peso corporal, de la función renal residual del flujo sanguíneo que se utiliza en la hemodiálisis y de la superficie y permeabilidad de agua y solutos de la membrana del filtro.

Desde el año de 1974 se utilizan habitualmente en cada paciente cuatro horas de hemodiálisis tres veces por semana. Hay una tendencia actual a disminuir el tiempo de tratamiento a la llamada hemodiálisis corta de tres horas tres veces por semana, debido a que se cuenta con avances tecnológicos como son los filtros de eficiencia elevada y los de ultrafiltración o flujos altos.

Las modalidades principales de tratamiento con hemodiálisis son tres: la convencional, la corta de eficiencia alta y la corta de flujo alto.

1. En la hemodiálisis convencional, se utiliza un filtro con área de superficie menor de 1.2 m2 y coeficiente de ultrafiltración menor de 10 ml/mmHg/hr, el líquido de diálisis puede contener acetato o bicarbonato. El flujo sanguíneo de 300 ml/min o menor y el tiempo de diálisis de cuatro horas tres veces por semana. La hemodiálisis convencional es el tratamiento habitual que se utiliza en la mayoría de las unidades de hemodiálisis en pacientes con función renal residual y bien controladas.

2. En la hemodiálisis corta de eficiencia alta, se utilizan filtros con área de superficie mayor de 1.2 m2, difusión de solutos elevada y coeficiente de ultrafiltración menor de 10

ml/mmHg/hr con líquido de diálisis conteniendo acetato o bicarbonato, flujo sanguíneo de 300 ml/min o mayor y tiempo de diálisis de 2.5 a 3 horas, tres veces por semana.

3. En la hemodiálisis corta de flujo alto, se utilizan filtros de flujo alto que tienen coeficiente de ultrafiltración de 10 ml/mmHg/hr, líquido de diálisis con bicarbonato, flujo sanguíneo de 300 ml/min o mayor, y tiempo de diálisis de 2.5 a 3 horas tres veces por semana.

Existe aún controversia sobre los efectos que tienen las modalidades de hemodiálisis corta sobre la morbilidad y la mortalidad en los pacientes y debe evitarse que se proporcione una menor dosis de la que se requiere, lo que conduce a complicaciones interdiálisis aumentadas, extracción de líquido corporal insuficiente y mortalidad alta.

Se debe utilizar en cada procedimiento de hemodiálisis, la ultrafiltración suficiente para extraer el exceso de líquido corporal acumulado entre las hemodiálisis, y mantener al paciente en su peso seco, lo que conduce a un control satisfactorio de la presión sanguínea. En pacientes con retención de líquidos excesiva se utilizan los filtros de flujo alto.

En los años sesenta y parte de los setenta los datos clínicos y bioquímicos en sangre del paciente eran los parámetros para prescribir la dosis de hemodiálisis.

Todas las formas de diálisis no revierten completamente al síndrome urémico. Para reducir al máximo la sintomatología y las complicaciones de la uremia con hemodiálisis, se requiere un programa terapéutico adecuado que incluya principalmente el tiempo en diálisis, el tipo de filtro y la evaluación de las condiciones clínicas y metabólicas del paciente.

Ha sido difícil definir los parámetros más adecuados o satisfactorios para determinar la dosis de diálisis en cada paciente. Recientemente se ha utilizado el modelo cinético de la urea que se basa en el cálculo de la extracción de la urea, que es una molécula pequeña y en la evaluación de la ingesta protéica. En el modelo cinético de la urea se determinan matemáticamente la depuración fraccional del volumen de distribución de urea (KT/V), el valor catabólico protéico (PCR) y además se mide la concentración promedio de urea a media semana (TAC). Los valores de la cinética de urea dependen principalmente de la capacidad de depuración del filtro, del tiempo de diálisis por semana y de la ingesta protéica. El KT/V se calcula con los valores de K=depuración de urea del filtro en litros/minutos; T=tiempo de tratamiento

con hemodiálisis en minutos y V= volumen de distribución corporal de urea en litros (para hombres 58% y para mujeres del 55% del peso corporal). El PCR se calcula con la fórmula $PCR = 9.35 \times Gu + 0.294V$, donde GU es la generación de urea y se calcula con la fórmula:

$$Gu = (V2 \times C2) - (V1 \times C1)$$

Tiempo interdiálisis.

con valores que se obtienen durante dos hemodiálisis en la semana y donde V2= volumen pre-diálisis en la segunda hemodiálisis;

C2= nitrógeno uréico en sangre pre-diálisis de la segunda hemodiálisis; V1 = volumen pre-diálisis de la primera hemodiálisis; C1 = nitrógeno uréico en sangre post-diálisis de la primera hemodiálisis, y tiempo interdiálisis es el tiempo en minutos transcurridos desde el final de la primera hemodiálisis y el inicio de la segunda hemodiálisis.

Se ha encontrado que los valores de cinética de urea que se acompañan de morbilidad y mortalidad bajas son un KT/V de 0.9 a 1.5 por hemodiálisis tres veces por semana. Un PCR de alrededor de 1 gr/kg/día y un valor de nitrógeno uréico promedio pre-diálisis en sangre a media semana de alrededor de 50 mg/dl. Por lo cual los objetivos de la prescripción de hemodiálisis son obtener dichos valores.

Cuando el paciente tiene aún función renal, se calcula la depuración de urea residual en mililitros por minuto y se calcula la contribución de la depuración de urea en el KT/V total. En hemodiálisis tres veces por semana, se calcula con la fórmula $KT/V = 5.5$ (constante) $\times$ Dur (ml/min)/volumen de distribución corporal de urea. En hemodiálisis dos veces por semana, se calcula con la fórmula $KT/V = 9.5$ (constante) $\times$ Dur (ml/min)/volumen de distribución corporal de urea. El valor de la contribución de la depuración de urea en el KT/V se agrega al KT/V de hemodiálisis y se obtiene el KT/V total.

En los pacientes con hemodiálisis crónica se recomienda una dieta con 1 g/kg/día de aporte protéico, mantener un valor de albúmina plasmática alrededor de 3.5 por ciento, hematocrito con valor de 30 U. Y valores normales de la presión sanguínea.

El objetivo final del tratamiento con hemodiálisis es alcanzar una sobrevida alta del paciente mayor del 75 por ciento a los cinco años con calidad de vida aceptable.

Retinopatía diabética

La retinopatía es una de las complicaciones oculares que pueden presentarse en el paciente diabético. De acuerdo con diversos autores en los países altamente industrializados es una de las causas principales de ceguera, aproximadamente entre el 10 al 21 por ciento en pacientes de 45 a 74 años de edad. En México no tenemos cifras exactas, pero se considera que cerca del 40 por ciento de nuevos ciegos son el producto de la diabetes. El riesgo de ceguera es 50 a 80 veces mayor en el paciente diabético que en el no diabético.

En cuanto a la prevalencia hay diversos factores que son importantes; sin embargo, el que más se destaca es el tiempo de evolución de la diabetes. Así, tenemos que entre los 5 y 10 años de duración solamente un 25 por ciento de los pacientes muestran algunos cambios vasculares que indican el inicio de la retinopatía. Entre los 10 y los 15 años alcanza el 75 por ciento de posibles alteraciones retinianas compatibles con retinopatía. Por lo anterior, se considera que la retinopatía diabética es un problema de salud que debe ser conocido por oftalmólogos, internistas y médicos generales, ya que como veremos más adelante, existe la posibilidad de evitar el progreso de las lesiones retinianas una vez que éstas se inician si, con oportunidad, se toman las medidas necesarias.

Se conoce la fisiopatología de este padecimiento; el origen se encuentra en la hiperglucemia que entre otras alteraciones provoca cambios en el endotelio de los capilares, daño y destrucción de los pericitos y alteraciones en la permeabilidad de los capilares. Por otra parte hay aumento de la viscosidad sanguínea al elevarse la síntesis de proteínas y el contenido de fibrinógeno. Lo anterior provoca hipoxia de la retina y esto finalmente da origen a la formación de factores angiogénicos o vasoproliferativos.

Cuadro clínico

En la primera etapa puede apreciarse un aumento de calibre de los capilares que por un mecanismo de autorregulación, y en un intento por mantener una perfusión constante de oxígeno, se dilatan. La presencia clásica de microaneurismas, descritos por Mackenzie Nettleship desde hace 100 años, es una imagen oftalmoscópica ampliamente conocida. Por medio de estudios histopatológicos se ha demostrado que su origen está en capilares generalmente obstruidos, que tienen un diámetro de 12 a 100 micras y que se observan como pequeñas manchas rojas de forma redondeada. Las hemorragias intrarretinianas, localizadas generalmente en la capa plexiforme externa y en la capa nuclear interna, hace que tomen una forma redondeada. Los exudados son del tipo llamado "duro", y son acumulación de lípidos en la capa plexiforme externa, y aparentemente se trata de la salida de suero de vasos anormales. Tienen una coloración blancoama-

rilenta, de bordes nítidos y de forma redondeada, tienden a ser confluentes y a formar placas en el polo posterior, por lo general aparecen en áreas de baja perfusión capilar.

La retinopatía diabética proliferativa, se presenta cuando la evolución del padecimiento se prolonga y la hipoxia de la retina se incrementa. Se ha establecido la presencia de un factor vasoproliferativo que es echado a andar cuando los niveles de oxígeno se reducen. Los vasos de neoformación se pueden originar en el nervio óptico o en la retina, en la vecindad de las venas. Inicialmente se desarrollan sobre la superficie retiniana, pero de allí avanzan hacia el vítreo. La fragilidad de estos vasos neoformados, permiten la ruptura de sus paredes y la aparición de hemorragias subhialoideas o intravítreas, que dan lugar a la formación de tejido fibrovascular, que tracciona la retina y la desprende.

En las etapas iniciales, el paciente prácticamente no presenta ninguna sintomatología visual, excepto si se presenta edema de la mácula, lo que provoca una disminución importante de la agudeza visual. En las etapas avanzadas cuando hay proliferación vascular y hemorragias al vítreo, o bien un desprendimiento traccional de la retina, la visión también se ve disminuida, y finalmente se pierde, llegando a la ceguera.

La observación directa del fondo del ojo con lente de Goldman y lámpara de hendidura, le permite al oftalmólogo la identificación de todas estas alteraciones aun en etapas muy iniciales, en donde la oftalmoscopia tradicional no es totalmente efectiva. Por otra parte, el estudio angiográfico de la retina, aporta un gran número de detalles que orienta y decide el momento más oportuno para iniciar un tratamiento.

Diagnóstico diferencial

Hay algunas entidades que presentan lesiones parecidas a la retinopatía diabética como son: la retinopatía por radiación, la retinopatía hipertensiva, la obstrucción de venas retinianas, y el síndrome de Coats; sin embargo, un estudio cuidadoso del paciente, generalmente permite diferenciar la causa del problema.

Tratamiento

Tratamiento médico

No hay un tratamiento médico específico para la retinopatía diabética, por lo que con fines preventivos se ha demostrado que un estricto control de la hiperglicemia con todas sus dificultades e inconvenientes, reduce las posibilidades de desarrollar esta complicación, por lo que es recomendable que en todo paciente diabético se mantengan los niveles de glucosa lo más cercanos a la normalidad.

Fotocoagulación

Antes del desarrollo y aplicación del rayo láser en oftalmología por los inicios de la década de los 70, el pronóstico para un paciente diabético que iniciaba una retinopatía diabética proliferativa, era la ceguera dentro de los 2 ó 3 años siguientes a este hallazgo.

En la actualidad ha quedado totalmente demostrada la efectividad de la fotocoagulación de la retina en áreas muy extensas de la periferia, con preservación de la zona central, a esto se le ha llamado panfotocoagulación de la retina. El objetivo de este tratamiento es la destrucción de áreas extensas de la retina con el láser lo que reduce los requerimientos de oxígeno en esta zona, y modifica de esta manera el estímulo para la neoformación vascular.

Cuando esto se aplica al inicio de la retinopatía, las posibilidades de evitar la progresión y el daño irreversible de la retina, son muchas. Conforme evolucionan las alteraciones de la retina, la efectividad del tratamiento se reduce, llegando finalmente a ser ineficaz en etapas muy avanzadas. Los criterios para la aplicación del rayo láser se encuentran bien establecidos y los equipos con los que actualmente cuenta el oftalmólogo permiten su uso con una gran seguridad.

Quirúrgico

El proceso tecnológico ha permitido que en este momento se cuente con la posibilidad de introducir un instrumento de un

calibre de 2 a 3 núm. de diámetro a la cavidad vítrea por la parte plana que corta y aspira simultáneamente; a su vez, también por otra vía diferente se tiene infusión de líquido con lo que se mantiene una presión intraocular constante.

Este procedimiento lo conocemos como vitrectomía, y tiene una amplia aplicación en estadios avanzados de retinopatía diabética cuando hay grandes hemorragias en el vítreo, membranas fibrovasculares y desprendimiento de retina. Este procedimiento se complementa con la endofotocoagulación, que consiste en la introducción de una pequeña fibra óptica en la cavidad vítrea, en el transcurso de una vitrectomía, para aplicar láser en zonas amplias de la retina.

El mejor conocimiento de las complicaciones oculares de la diabetes, la más grave de las cuales es la retinopatía, y el avance tecnológico han mejorado el pronóstico visual de estos pacientes. Sin embargo, si se lograra prevenir el desarrollo de todos estos cambios en la retina, aplicando el tratamiento de fotocoagulación en sus inicios, los riesgos para la visión se reducirían enormemente, y por otra parte, los costos de la atención de estos enfermos se verían modificados. Es recomendable por lo tanto, que en todo paciente diabético, se haga una exploración de fondo de ojo con instrumentación especial una vez al año a partir del 5º año de iniciada la diabetes, y una vez cada 6 meses después del 10º año, siempre por un especialista capaz.

Utilidad clínica de la detección y clasificación de los Virus del Papiloma Humano por la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR)

En fecha reciente se ha demostrado la asociación que existe entre la infección por algunos tipos del Virus del Papiloma Humano (HPV) y el desarrollo de carcinoma cervicouterino y ano-genital. Por ello, la detección sensible y clasificación precisa del HPV en pacientes y/o sus parejas sexuales, son factores muy importantes para normar la conducta terapéutica en mujeres con anomalías en la citología exfoliativa cervicovaginal. De manera similar, en pacientes con lesiones verrucosas macroscópicas perianales, de la vulva y el pene, es deseable saber que el agente etiológico es el HPV antes de adoptar conductas terapéuticas.

Desde el punto de vista citológico/histológico, es factible sospechar la infección por HPV; sin embargo, la especificidad y sensibilidad de los métodos morfológicos distan mucho de

ser óptimos, por ello, se ha hecho necesaria la búsqueda de métodos alternativos sensibles y específicos, es decir, pruebas que puedan detectar a todos, pero sólo a los verdaderos casos de infección por HPV. Adicionalmente, sólo algunos tipos de HPV se asocian con el desarrollo de carcinoma cervicouterino o ano-genital, de manera que también es necesario contar con métodos para definir el tipo de virus que se encuentra en una lesión.

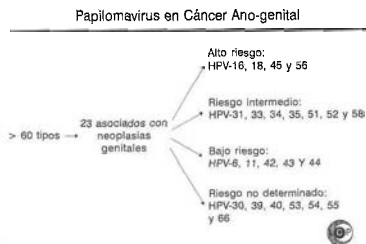
El empleo de los métodos de hibridación de ADN constituyó un paso crucial para cumplir con el objetivo mencionado. Inicialmente, se empleaba el método de hibridación de Southern, consistente en extraer el ADN de una biopsia de la lesión, someterlo a digestión con enzimas de restricción, transferir los fragmentos a nitrocelulosa, e hibridarlos con

sondas radioactivas complementarias a las secuencias de los distintos tipos virales. Este método desde luego que es altamente específico, más no lo suficientemente sensible. La limitación de su sensibilidad radica en que las células infectadas por HPV pueden contener desde 1 hasta 1000 copias del genoma viral y no todas las células de una neoplasia están infectadas. Así, si sólo pocas células están infectadas, y éstas contienen pocas copias, la hibridación de Southern dará resultados falsos negativos. Adicionalmente, es frecuente encontrar datos sugestivos de infección por HPV en la citología cervicovaginal, sin lesiones macroscópicas hacia las que dirigir la biopsia. Los intentos de demostrar HPV por hibridación de Southern en cepillados endocervicales o uretrales, han sido persistentemente infructuosos.

En años recientes fue desarrollada una técnica conocida como reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés) que ha revolucionado el diagnóstico molecular y que ha mostrado su aplicabilidad clínica, entre otros, en el diagnóstico etiológico de la infección por HPV.

En un primer paso, se extrae el ADN de la muestra, que puede consistir tan solo de unas pocas células que descamen mediante el cepillado de una lesión, o incluso las que descamen mediante el cepillado de una uretra o un endocervix sin lesiones visibles. De existir una copia del material genético de HPV, tras la adición de oligonucleótidos complementarios a las secuencias L-I de los genes del HPV, que son comunes a todos los tipos, más una polimerasa de ADN termoestable y las bases necesarias para construir nuevo ADN, se inicia *in vitro* la síntesis de una nueva copia del genoma viral. Repitiendo este proceso, las dos copias ya existentes forman cuatro, éstas forman ocho, éstas dieciséis y así luego de cuarenta ciclos, se tienen copias del genoma del HPV en el orden de los millones. Es esta amplificación exponencial del material genético del HPV lo que confiere al método tanta sensibilidad, ya que basta con que haya unas pocas células infectadas, aún con una sola copia cada una, para poder demostrar el HPV en un determinado espécimen.

FIGURA 21



Para clasificar el virus, la tecnología se vale de las diferencias que los distintos tipos de HPV tienen en sus secuencias internas. Así, se emplean las enzimas llamadas de restricción, que cortan al ADN sólo en el (los) sitio(s) donde encuentran cierta secuencia y por tanto, el número y tamaño de los fragmentos obtenidos por esta digestión restringida, es distinto y característico para cada tipo de HPV.

En la figura 1 se ejemplifica el procedimiento: la reacción de PCR produce un fragmento de DNA de 450 bp que puede corresponder a cualquier tipo de HPV; sin embargo, cuando este fragmento se digiere con la enzima B1 y los productos de la digestión que se analizan por electroforesis, observamos que el HPV-11 tiene dos veces la secuencia identificada por esta enzima, produciéndose por tanto dos fragmentos discretamente mayores a 100 bp y un tercero mayor de 200 bp, mientras que el HPV-18 sólo produce dos fragmentos, uno de 100 bp y otro discretamente menor de 400 bp.

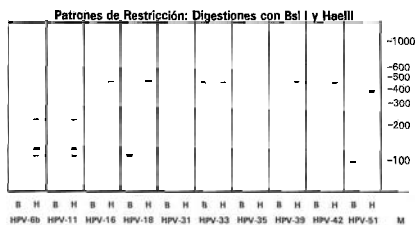
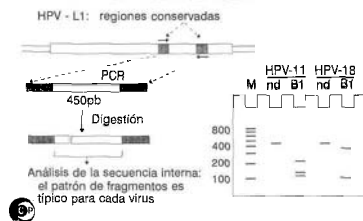


FIGURA 11

Detección y Tipificación de HPV



Con esta estrategia, es posible clasificar a todos los tipos de HPV patógenos para el hombre. La figura 2 muestra como con el uso combinado de sólo dos enzimas Bsl y HaeIII, pueden

discriminarse 10 patrones de restricción diferentes, que corresponden a 10 tipos distintos de HPV. Mediante el empleo de enzimas adicionales, pueden clasificarse todos los tipos asociados con neoplasias genitales, que, como se observa en la figura 3, se han clasificado en cuatro niveles de riesgo de acuerdo a estudios epidemiológicos.

Gracias a esta información, disponible ya en muchos laboratorios clínicos de diagnóstico, el ginecólogo, el procto-

logo y el urólogo, entre otros especialistas, pueden tomar decisiones mucho más adecuadas en cuanto al tipo de tratamiento médico o quirúrgico, extensión de la cirugía, o necesidad de emplear otras medidas. Asimismo, el establecimiento del pronóstico en cada caso, tiene ya un fundamento mucho más científico y sólido que los criterios clínicos y morfológicos que se empleaban tradicionalmente.

Envejecimiento cutáneo

El envejecimiento de la piel y sus anexos es similar en muchos aspectos al observado en otros órganos, manifestándose por atrofia, pigmentaciones, aparición de grasa dentro de las células, y de manera muy especial, disminución del colágeno y el tejido elástico de la dermis.

En la patogenia del envejecimiento cutáneo entran en juego factores endógenos o intrínsecos y exógenos o extrínsecos.

Si nos detenemos a examinar los primeros, sabemos que la epidermis por ejemplo, tiene capacidad de regenerarse hasta la muerte, pero el promedio de vida de estas células epidérmicas está disminuido de 100 días en el niño a 46 en el anciano.

El aspecto transparente que se observa en la piel del anciano, en particular en las extremidades superiores (Figura 1) se debe a cambios cuantitativos y cualitativos del colágeno de la dermis; así mismo existe una reducción en la cohesión intercelular, por lo que también se pueden observar la aparición de vesículas o ampollas con el más discreto trauma sobre esa piel senil. Este mismo tipo de traumas leves sobre la piel de los ancianos da origen a la aparición de púrpura senil que es tan frecuente (Figura 2).



Figura 1. Dorso de mano de una paciente de 76 años de edad. Es notable el adelgazamiento de la piel, que además de mostrar múltiples arrugas, deja ver muy claramente el trayecto de las venas de la región. A nivel de las falanges la piel es más flácida por su falta de elasticidad.



Figura 2. Púrpura senil. Manchas color violeta con áreas de hiperpigmentación en café, que se imbrican entre sí en la piel del antebrazo de un paciente de 73 años de edad.

Se sabe que el ARN está disminuido en un 80% en el anciano con respecto al individuo joven, pero no así el ADN que se encuentra en concentraciones similares tanto en el niño como en el anciano.

Si ahora enfocamos nuestra mirada a los anexos, podemos ver que las glándulas sebáceas disminuyen su secreción, y por lo mismo aparece la xerosis o piel seca tan característica del anciano. En contraposición a esta alteración en la disminución de secreción sebácea, el aumento de tamaño de la glándula da lugar a la aparición de tumores benignos que se conocen como hiperplasias sebáceas seniles y se encuentran en particular en la cara, como pequeñas neoformaciones del color de la piel con una discreta depresión central.

El pelo, curiosamente, decrece en cantidad significativa en la piel cabelluda y aumenta en forma importante en las narinas y el conducto auditivo externo. En las axilas y en el área genital, el vello se adelgaza y disminuye también o hasta puede llegar a desaparecer totalmente en los ancianos.

Las uñas crecen de manera más lenta en el viejo, pierden su brillo y presentan un cierto cambio de color hacia el amarillo, se engrosan y aparecen estrías en su superficie. En las uñas de los pies, el engrosamiento y deformación puede ser

tan acentuado que dan lugar a onicogrifosis o uñas en gancho.

Estudios recientes muestran claramente que los glicosaminoglicanos, en particular el ácido hialurónico, está notablemente disminuido en los individuos por arriba de los 60 años; esta proteína guarda relación directa con el proceso de envejecimiento.

Factores extrínsecos

Se puede decir que el principal factor exógeno o extrínseco que entra en juego en el envejecimiento cutáneo es el sol, y por consiguiente las principales regiones anatómicas afectadas son justamente las expuestas en forma más constante a las radiaciones luminicas: cara, superficies extensoras de miembros superiores, en particular dorso de manos, V del escote, nuca, etc. (Figura 3).



Figura 3. Cutis romboidal. Imagen típica de esta alteración en localización característica. El paciente es un campesino de 70 años de edad.

Sin embargo, deberemos tomar muy en cuenta que el sol, a través de sus radiaciones ultravioletas (A y B), tiene efectos más nocivos en una piel blanca que en una morena o negra, pues la mayor o menor cantidad de melanina de la epidermis va a ser definitiva en la defensa contra estas radiaciones.

El daño actínico se va a hacer manifestado en la piel de múltiples maneras, pero la primera y más notable es la formación de arrugas de mayor o menor tamaño o grosor que a la vez pueden también ser dependientes de otros factores (Figura 4).

Las manchas hiper o hipopigmentadas son asimismo muy constantes en la piel del viejo, y otra vez tanto las hipercrómicas (léntigos) como las hipocrómicas o acrómicas (leucomelanodermias) están mediadas por el daño solar con el tiempo, en particular cuando aquél incide en una piel blanca.



Figura 4. Cara de una enferma de 81 años de edad que muestra, además de las características arrugas periorales faciales, manchas hiperpigmentadas (léntigos) y placas hiperpigmentadas en café y rojo, mal delimitadas, con descamación que corresponden a queratosis actínicas múltiples.

Se ha dicho también que el envejecimiento se incrementa en los fumadores. En un artículo reciente se llegó a afirmar que había disminución en el grosor del colágeno y el elástico en relación al grado de obstrucción respiratoria crónica en los fumadores; sin embargo, finalmente se concluyó que estas arrugas faciales son independientes de la edad y podríamos decir que existe senilidad precoz por la gesticulación que efectúan estos individuos durante el acto de fumar. De todas formas debemos enfatizar que el sol es el principal responsable del envejecimiento cutáneo, en particular en determinados tipos de piel.

Prevención y manejo del envejecimiento cutáneo

El empleo de ropas adecuadas para protegerse de las radiaciones luminicas, así como el uso de los llamados filtro solares, no bronceadores, es importante para prevenir el envejecimiento cutáneo.

Para el tratamiento del envejecimiento cutáneo, manifestado por lentigos seniles (manchas hiperpigmentadas grisáceas o negras en cara), queratosis actínicas (plaquitas escamosas pigmentadas y/o eritematosas en la piel expuesta al sol, hiperplasias sebáceas (pápulas umbilicadas del color de la piel o levemente amarillentas en la cara), arrugas finas (regiones periorbitarias y periorales) y piel senil en general, manifestada por xerosis, flaccidez, pérdida de turgencia, se ha comprobado por medio de múltiples estudio de investigación, el beneficio logrado con el empleo prolongado de ácido retinóico o vitamina A ácida en forma tópica y a concentraciones que van desde 0.025 hasta 0.1 por ciento (retina, airo) con la condición de aplicar este fármaco por un tiempo que fluctúa entre

12 y 24 meses. Lo mismo se puede decir del uso de los alfa-hidroxiácidos (glicólico, pirúvico y láctico) que, aunque más tardíamente, darían resultados similares a los obtenidos con el ácido retinóico, y con menor número de efectos indeseables.

El empleo de 5 fluoruracilo tópico está indicado precisamente en el tratamiento de las queratosis actínicas, que son las lesiones precancerosas más comunes; los resultados obtenidos en muchos años de experiencia son excelentes, aunque deberá tomarse en cuenta la gran reacción inflamatoria local que se presenta en las primeras tres semanas de su empleo.

Si tomamos en cuenta que el 80 por ciento de la radiación lumínica se recibe durante los primeros 18 años de la vida de un individuo y que la piel tiene una auténtica memoria, deberemos iniciar la prevención contra las radiaciones lumínicas desde la infancia, en particular para la piel más blanca que corresponde a la catalogada como tipo I o II de la clasificación de Fitzpatrick (Cuadro 1).

Cuadro 2. Envejecimiento cutáneo Filtros Solares	
Sustancia activa: ácido para-amino benzóico (PABA), benzofenonas, cinamatos, salicilatos, antranilatos, dibenzolmetanos.	
Vehículo: geles, cremas y lociones*	
Factor de Protección (EPS)	Porcentaje de Bloqueo
15	95%
25	96%
30	97%
45	98%
* Shade, Eclipsol (Diferentes FPS y diversos vehículos)	

Cuadro 1. Envejecimiento cutáneo Tipos de piel (Fitzpatrick 1993)			
Tipo	Características	Respuesta al estímulo actínico	Filtro (FPS)*
I	Tez muy blanca pelo rojo o rubio, ojos claros	Siempre se quema. Nunca se broncea	10
II	Tez blanca, pelo rubio, ojos claros, verdes o azules	Fácilmente se quema. Nunca se broncea	10
III	Tez apañonada, ojos café, pelo castaño o negro	Se quema ocasionalmente. Bronceado gradual	5 - 10
***IV	Tez morena, ojos café o negros pelo negro	Se quema difícilmente. Se broncea fácilmente	6 - 8
** V	Tez morena, oscura, ojos negros, pelo negro	Raramente se quema. Se broncea rápida y fácilmente	4
VI	Tez negra, pelo negro, ojos negros	Nunca se quema	No requiere
Protección contra UVB Tipos de piel predominantes en México			

Esta protección incluirá no sólo el empleo de ropa adecuada y el evitar la exposición solar prolongada por más de 20 minutos durante las horas con mayor luminosidad, que se sitúan entre las 10 a.m. y las 3 p.m., el uso de filtros solares adecuados, insistiendo en que no sean en ningún momento bronceadores. Estos filtros solares siempre tienen un determinado factor de protección solar (FPS) que se detalla en el Cuadro 2. Aunque aparentemente un filtro con FPS de 45 es más atractivo que uno de 25, por ejemplo, podemos ver que el porcentaje de protección mayor es, en realidad, poco significativo.

Quizá lo más importante sea el advertir a nuestro paciente que estos filtros deberán ser empleados no sólo en días luminosos y sin nubes, sino aún cuando el día luzca nublado, y en forma más o menos constante, si el caso lo requiere.

Los bancos de ojos

Introducción

Desde que a principios de este siglo se hicieron los primeros intentos de trasplantar córneas en los humanos, han habido grandes y rápidos progresos que han permitido que, en la actualidad, esto sea un procedimiento habitual dentro de la cirugía oftalmológica. Los avances técnicos en los instrumentos, en las suturas y en los microscopios quirúrgicos, así como en los conocimientos de la inmunología y en la modulación de la respuesta de rechazo, permiten que el trasplante de córnea sea en este momento una realidad, con un alto índice de éxito.

Como consecuencia, desde la década de los cincuenta, se fundaron los primeros Banco de Ojos en Norteamérica. Estos, desde entonces, fueron establecimientos que se encargaron de la obtención de córneas por medio de la donación, evaluación de la calidad de tejido, almacenamiento y distribución a los diversos servicios de oftalmología que lo requerían para la atención de sus enfermos. Actualmente, los Bancos de Ojos se han multiplicado y modernizado en todo el mundo. En nuestro país, desde 1970, empiezan a funcionar organismos con estas características, tratando de satisfacer las necesidades de tejido corneal que existen en nuestro medio. Las enfermedades de la córnea que alteran su curvatura o su transparencia, provocan una disminución visual importante que se considera como ceguera. Se pueden mencionar enfermedades como el queratocono, las queratitis bacterianas y virales, las cicatrices postinfecciosas o postraumáticas, los procesos degenerativos y los procesos de descompensación del endotelio corneal, como las causas más frecuentes de patología que requieren de un trasplante. Se calcula que en nuestra población aparecen anualmente cerca de 3 000 nuevos casos que necesitan un trasplante. En promedio se realizan 600 trasplantes al año, por lo que queda un remanente importante de pacientes que no pueden ser tratados. La razón primordial de esta situación es la escasez de donaciones, probablemente por la falta de información a la población en general sobre este problema.

Aspectos médico-legales

Tanto el Código Sanitario, como la Ley General de Salud creada en 1984, establecen con toda claridad lo referente a la disposición de órganos y tejidos con fines terapéuticos. Las reformas y adiciones que ha tenido esta Ley en lo que respecta a normar la donación de órganos, ha logrado finalmente puntualizar y facilitar la posibilidad de obtener, sujetándose a los dispuesto en sus artículos, las donaciones suficientes. Entre otras cosas, se define el disponente originario y el disponente secundario, y queda totalmente prohibida la comercialización de órganos o tejidos. Asimismo, la existencia de un Registro Nacional de Trasplantes, permite conocer

las necesidades de órganos y tejidos en el ámbito nacional y posibilita una mejor distribución de acuerdo a éstas. Por otra parte, para obtener la autorización para el funcionamiento de un Banco de Ojos, es necesario llenar una serie de requisitos técnicos y médicos que garanticen el buen funcionamiento de estos organismos.

Donadores

Es un concepto reciente el control de la calidad del tejido corneal donado, con el fin de lograr buenas posibilidades de éxito en el trasplante y al mismo tiempo evitar complicaciones o la posibilidad de transmisión de enfermedades al receptor de la córnea.

En relación a la edad, existen algunas controversias; sin embargo, se acepta que el donador puede ser desde el nacimiento hasta los 80 años. El tiempo transcurrido desde el momento de la muerte hasta la toma del tejido, no debe rebasar las seis horas. Padecimientos como la miopía, el astigmatismo o la hipermetropía no son una contraindicación. Hay algunas condiciones que descartan al posible donador como son: causas desconocidas de la muerte, enfermedades infectocontagiosas como hepatitis, SIDA, rabia, septicemia, Creutzfeld-Jakob, criptococosis, muerte por padecimientos neoplásicos malignos o la presencia de tumores malignos intraoculares, infección intraocular previa y, finalmente, antecedentes de drogadicción.

Las córneas, una vez que llegan al Banco de Ojos, son examinados en una lámpara de hendidura para valorar las condiciones de integridad y transparencia de sus diferentes capas y para un conteo de células endoteliales con microscopía especular. Previamente se han tomado muestras de conjuntiva para cultivo bacteriológico y muestras séricas para determinación de hepatitis y VIH. De esta manera se tiene la suficiente seguridad de que la córnea que será trasplantada tiene las condiciones necesarias para integrarse con éxito en el ojo receptor y no ser vehículo de transmisión de algún padecimiento grave.

Toma del tejido corneal

Un Banco de Ojos debe tener la capacidad de acudir a un llamado las 24 horas del día, todos los días del año. La toma de tejido se hace por personal altamente capacitado, en las mejores condiciones de asepsia y con el instrumental quirúrgico necesario.

Puede ser tomada la córnea de dos formas, la primera es exclusivamente de un botón esclerocorneal, en el que se retirará únicamente la parte más anterior del ojo y la segunda es la toma completa de todo el globo ocular por medio de una

enucleación. Al finalizar cualquiera de los dos procedimientos que hayan sido autorizados, se procede a la reconstrucción de la región y a la colocación de una prótesis para evitar la deformación que puede ser desagradable para la familia.

Almacenamiento

Cuando el globo ocular o las córneas llegan al Banco de Ojos, se procede a su evaluación y a su clasificación como ya fue explicado, e inmediatamente se colocan en un medio de preservación especial y en refrigeración a 4°C en donde se conservan entre 3 a 10 días, dependiendo de las características del medio que se haya empleado.

Hasta hace algunos años sólo se utilizaba la refrigeración, que permitía la conservación únicamente por 24 horas. Al contar con otros medios de preservación más elaborados se alarga el tiempo de conservación y se facilita la localización y preparación de los posibles receptores o bien, se pueden enviar las córneas a lugares apartados en donde se estén necesitando y en donde se tengan las condiciones para la realización del trasplante.

Distribución

Finalmente, otra de las funciones de los Bancos de Ojos es la distribución de las córneas. Por medio del Registro Nacional de Trasplantes se tienen identificados los Servicios de Oftalmología en donde existe la infraestructura, el equipo quirúrgico, los servicios de apoyo y los cirujanos capacitados, así como la necesidad de las córneas, y es a estos lugares a donde se envían, en riguroso orden cronológico. Una vez hecho el trasplante, se mantiene informado por escrito al Banco de Ojos de la técnica quirúrgica empleada, la evolución del paciente y el resultado final de la intervención.

El Banco de Ojos ofrece también un campo muy amplio en la docencia, con entrenamiento y actualización de médicos oftalmólogos, residentes de la especialidad y personal técnico. También en el área de la investigación juega un papel importante para mejorar el conocimiento de las enfermedades de la córnea, ampliar la información sobre los mecanismos de la reacción de rechazo y su posible control, o bien el diseño de nuevas técnicas quirúrgicas que resuelvan los padecimientos de la córnea.