

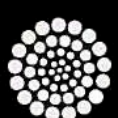

150 Años

ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA / MÉXICO

COLECCIÓN DE ANIVERSARIO

# Retos de la medicina mexicana en el segundo decenio del Siglo XXI

Carlos E. Varela Rueda
Raúl Carrillo Esper



CONACYT

Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología




150 Años

ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA / MÉXICO

# Estado del Arte de la Medicina 2013–2014: Retos de la Medicina Mexicana en el Segundo Decenio del Siglo XXI

## Memorias del Congreso Conmemorativo del CL Aniversario de la Fundación de la Academia Nacional de Medicina de México

## Mesa Directiva
## de la Academia Nacional de Medicina
*2013-2014*

Presidente
**Dr. Enrique Ruelas Barajas**

Vicepresidente
**Dr. Enrique Graue Wiechers**

Secretario General
**Dr. Javier Mancilla Ramírez**

Tesorero
**Dr. Germán Fajardo Dolci**

Secretaria Adjunta
**Dra. Elsa Josefina Sarti Gutiérrez**

## Comité Organizador de las Actividades Conmemorativas
## del CL Aniversario de la Fundación
## de la Academia Nacional de Medicina de México

Presidente
**Dr. Enrique Ruelas Barajas**

Coordinador General
**Dr. Carlos E. Varela Rueda**

Coordinador del Subcomité de Actividades Científicas
**Dr. Raúl Carrillo Esper**

Coordinador del Subcomité de Actividades Editoriales
**Dr. Alberto Lifshitz Guinzberg**

Coordinador del Subcomité de Actividades Culturales
**Dr. Emilio García Procel†**
**Dr. Julio Sotelo Morales**

Coordinador del Subcomité de Actividades Sociales
**Dr. Germán Fajardo Dolci**




150 Años

ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA / MÉXICO

# Estado del Arte de la Medicina 2013–2014: Retos de la Medicina Mexicana en el Segundo Decenio del Siglo XXI

## Memorias del Congreso Conmemorativo del CL Aniversario de la Fundación de la Academia Nacional de Medicina de México

Compilación
Carlos E. Varela Rueda
Raúl Carrillo Esper

DERECHOS RESERVADOS © 2015, por:
Academia Nacional de Medicina (ANM)

Editado, impreso y publicado, con autorización de la Academia Nacional de Medicina, por

**Intersistemas, S.A. de C.V.**
Aguiar y Seijas 75
Lomas de Chapultepec
11000, México, D.F.
Tel. (5255) 5520 2073
Fax (5255) 5540 3764
intersistemas@intersistemas.com.mx
www.intersistemas.com.mx

Estado del Arte de la Medicina 2013–2014:
Retos de la Medicina Mexicana en el Segundo Decenio del Siglo XXI
Memorias del Congreso Conmemorativo del CL Aniversario de la Fundación de la Academia Nacional de Medicina de México

Colección: Estado del Arte

Todos los derechos reservados. Ninguna parte de esta publicación puede reproducirse, almacenarse en cualquier sistema de recuperación inventado o por inventarse, ni transmitirse en forma alguna y por ningún medio electrónico o mecánico, incluidas fotocopias, sin autorización escrita del titular de los derechos de autor.

ISBN 978-607-443-544-3

Reproducir esta obra en cualquier formato es ilegal. Infórmate en: info@cempro.org.mx

**Créditos de producción**

Alejandro Bravo Valdez
Dirección editorial

Lic. Penélope Martínez Herrera
Revisión de textos

LDG Edgar Romero Escobar
Diseño de portada

LDG Marcela Solís
Diseño y diagramación de interiores

J. Felipe Cruz Pérez
Control de calidad

Impreso en México

*Printed in Mexico*

# Compilación

Dr. Carlos E. Varela Rueda
Academia Nacional de Medicina de México

Dr. Raúl Carrillo Esper
Academia Nacional de Medicina de México

# CONTENIDO


Presentación ..... IX

*Enrique Ruelas Barajas*

Prefacio ..... XI

Simposios ..... 1

*Retos en Algología y Cuidados Paliativos* ..... 458
*Retos en Atención primaria a la salud** .....
*Retos en Bioética* ..... 251
*Retos en Biología Médica* ..... *140*
*Retos en Biología de la Reproducción* ..... 285
*Retos en Cardiología* ..... 93
*Retos en Cirugía* ..... 215
*Retos en Diabetes mellitus* ..... 63
*Retos en Enfermedad pulmonar obstructiva crónica* ..... 199
*Retos en Enfermedades hepáticas* ..... *163*
*Retos en Enfermedades renales* ..... 178
*Retos en Farmacovigilancia* ..... 297
*Retos en Geriatría* ..... 357
*Retos en Hematología* ..... 307
*Retos en Infectología* ..... 269
*Retos en Inmunología* ..... 333
*Retos en Legislación en salud* ..... *411*
*Retos en Medicina Familiar* ..... 377
*Retos en Medicina Genómica* ..... 123
*Retos en Medicina Interna* ..... 275
*Retos en Medicina de Rehabilitación** .....
*Retos en Mortalidad Materna* ..... 448
*Retos en Neurología* ..... 78
*Retos en Obesidad* ..... 45
*Retos en Oftalmología* ..... 317
*Retos en Oncología* ..... *234*
*Retos en Otorrinolaringología* ..... 210
*Retos en Pediatría* ..... 105
*Retos en Radiología e Imagen* ..... 397
*Retos en Salud Pública** .....
*Retos en Salud Mental* ..... 422
*Retos en la Toma de decisiones en salud** .....
*Retos en Trasplante de órganos* ..... 19
*Retos en Traumatología* ..... 159
*Retos en VIH/SIDA* ..... 7


*Texto no disponible

# PRESENTACIÓN



La Academia Nacional de Medicina de México celebra este año un hito en su historia y en el devenir de la medicina mexicana al cumplir ciento cincuenta años de fructífera y exitosa trayectoria desde su fundación. Por ello, la Mesa Directiva de nuestra Corporación ha considerado indispensable dejar testimonios fehacientes de lo que hoy constituye el estado del arte en torno a múltiples temas médicos. Esta publicación forma parte de una colección editorial de aniversario, de la que este libro junto con otros constituyen la subcolección de estados del arte de la Medicina que la Academia edita para conmemorar este sesquicentenario. La colección completa incluye no solamente la presentación de lo que hoy sabemos, como esta obra, sino también de lo que hemos sido, de lo que suponemos podrá ser el futuro y de lo que pensamos como científicos y humanistas en este 2014.

El propósito de estos análisis sobre el estado del arte es doble. Por supuesto, esperamos que se conviertan en un punto de referencia presente que contribuya a la actualización de los médicos en un buen número de temas de nuestro ámbito de conocimiento. Además, estamos seguros que, con el paso de los años, los textos de la subcolección Estado del Arte deberán convertirse también en una obra clásica que dé cuenta de lo que hoy creemos saber y que pronto se convertirá en historia, continuación de la misma que hoy celebramos con entusiasmo y agradecimiento, cuando miramos atrás y descubrimos la riqueza que sustenta nuestra sólida y entrañable tradición.

**Enrique Ruelas Barajas**

# PREFACIO

En octubre de 2014, el miércoles 1, el jueves 2 y el viernes 3, se llevó a cabo el Congreso Conmemorativo de los 150 Años de la Fundación de la Academia Nacional de Medicina de México, un evento académico especial organizado, entre otros varios festejos, para celebrar este histórico acontecimiento. Para tal efecto, se dispuso de cinco recintos institucionales para recibir de forma simultánea a más de 1 000 asistentes: los auditorios de la Academia Nacional de Medicina, la Academia Mexicana de Cirugía, el Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez, el Hospital de Pediatría Silvestre Frenk Freund, y el de la Coordinación de Investigación en Salud.



Se tuvo la participación exitosa de más de un centenar de conferenciantes, con otro tanto de ponencias enfocadas en diversas y variadas disciplinas médicas.

Con la finalidad de dejar constancia del compromiso de la Academia Nacional de Medicina de México para coadyuvar en el mejoramiento de la salud de los mexicanos, esta publicación recopila las expresiones emitidas en el citado Congreso Conmemorativo del Sesquicentenario, un testimonio fehaciente del compromiso también adquirido por sus académicos, quienes compartieron en 35 simposios durante tres días consecutivos en diferentes foros las aplicaciones, en uso o en proceso de implantarse, de las recientes investigaciones en sus áreas respectivas y los Retos que se afrontarán en el tiempo por transcurrir.

Es muy justo reconocer y agradecer, a nombre de la Academia y del mío propio, la gran calidad del trabajo y el incuestionable compromiso de los doctores Carlos Varela Rueda y Raúl Carrilo Esper por haber logrado que este histórico evento fuese tan exitoso y, seguramente, trascendente. Expreso, también, mi reconocimiento y aprecio a todos los participantes por su esfuerzo y profesionalismo evidente en sus doctas disertaciones y presentaciones de alto nivel.

**Enrique Ruelas Barajas**
Presidente (2013-2014)

# Programa
*Miércoles 1 de octubre de 2014*

## APERTURA/ACCIONES DE INAUGURACIÓN

| | |
|---|---|
| 7:30 a 9:15 horas | Vestíbulo de la Academia Nacional de Medicina<br>Registro |
| 9:30 a 10:15 h | Auditorio de la Academia Nacional de Medicina<br>Ceremonia de inauguración |
| 9:30 a 9:50 h | Semblanza histórica de los Congresos<br>de la Academia Nacional de Medicina de México<br>Dr. Carlos Viesca Treviño |
| 9:50 a 10:00 h | Mensaje del Presidente<br>de la Academia Nacional de Medicina de México<br>Dr. Enrique Ruelas Barajas |
| 10:00 a 10:10 h | Mensaje de la Secretaria de Salud<br>Dra. Mercedes Juan López |
| 10:10 a 10:15 h | Declaratoria inaugural<br>Dra. Mercedes Juan López |
| 10:15 a 10:30 h | Receso |

**10:30 a 11:45 horas Auditorio de la Academia Mexicana de Cirugía**

## RETOS EN VIH/SIDA

Presidente: Dr. José Luis Arredondo García
Coordinador: Dr. José Luis Soto Hernández

| | |
|---|---|
| 10:30 a 10:40 h | Introducción<br>Dr. José Luis Soto Hernández |
| 10:40 a 10:53 h | Retos en el Control de la pandemia<br>Dr. Samuel Ponce de León Rosales |
| 10:53 a 11:06 h | Retos en VIH/SIDA y Tuberculosis*<br>Dr. Gustavo Reyes Terán |
| 11:06 a 11:19 h | Retos en la Coinfección VIH-VPH: problemas clínicos*<br>Dra. Patricia Volkow Fernández |
| 11:19 a 11:32 h | Retos en VIH y su repercusión neurológica<br>Dr. José Luis Soto Hernández |
| 11:32 a 11:45 h | Conclusiones*<br>Dr. José Luis Soto Hernández |

**10:30 a 11:45 horas Auditorio del Hospital de Especialidades**
**Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez**

## RETOS EN TRASPLANTE DE ÓRGANOS

Presidente: Dr. Manuel Campuzano Fernández
Coordinador: Dr. Miguel Ángel Mercado Díaz

| | |
|---|---|
| 10:30 a 10:37 h | Introducción<br>Dr. Miguel Ángel Mercado Díaz |
| 10:37 a 10:48 h | Trasplante hepático multivisceral<br>Dr. Mario Vilatobá Chapa |

*Texto no disponible

| | |
|---|---|
| 10:48 a 10:59 h | Trasplante hepático de donador vivo<br>Dr. Alan Gabriel Contreras Saldívar |
| 10:59 a 11:10 h | Trasplantes renal y pancreático<br>Dra. Josefina Alberú Gómez |
| 11:10 a 11:21 h | Trasplante de corazón-pulmón<br>Dr. Patricio Santillán Doherty |
| 11:21 a 11:32 h | Retos en Inmunosupresión<br>Dr. Ignacio García Juárez |
| 11:32 a 11:45 h | Conclusiones*<br>Dr. Miguel Ángel Mercado Díaz |

**10:30 a 11:45 horas** **Auditorio del Hospital de Pediatría Dr. Silvestre Frenk Freund**

## RETOS EN OBESIDAD

Presidente: Dr. Arturo Zárate Treviño
Coordinador: Dr. Juan Ángel Rivera Dommarco

| | |
|---|---|
| 10:30 a 10:40 h | Introducción<br>Dr. Juan Ángel Rivera Dommarco |
| 10:40 a 10:53 h | Factores epigenéticos de la obesidad<br>Dra. Elena Zambrano González |
| 10:53 a 11:06 h | Fisiopatología de la obesidad<br>Dra. Marcia Hiriart Urdanivia |
| 11:06 a 11:19 h | Alimentación infantil y riesgo de obesidad en una cohorte de niños mexicanos<br>Dra. Ivonne Ramírez Silva |
| 11:19 a 11:32 h | Consumo de bebidas azucaradas en niños y riesgo de obesidad<br>Dra. Alejandra Cantoral Preciado |
| 11:32 a 11:45 h | Conclusiones<br>Dr. Juan Ángel Rivera Dommarco |

**10:30 a 11:45 horas** **Auditorio de la Academia Nacional de Medicina**

## RETOS EN DIABETES MELLITUS

Presidente: Dr. Juan Manuel Malacara Hernández
Coordinador: Dr. Carlos Alberto Aguilar Salinas

| | |
|---|---|
| 10:30 a 10:40 h | Introducción<br>Dr. Carlos Alberto Aguilar Salinas |
| 10:40 a 10:53 h | El impacto de la enfermedad*<br>Dr. Rafael Lozano Ascencio |
| 10:53 a 11:06 h | Genética de la diabetes en mexicanos<br>Dra. María Teresa Tusié Luna |
| 11:06 a 11:19 h | Retos en los Modelos de atención<br>Dr. Sergio C. Hernández Jiménez |
| 11:19 a 11:32 h | Retos en la prevención y en el tratamiento<br>Dr. Carlos Alberto Aguilar Salinas |
| 11:32 a 11:45 h | Conclusiones<br>Dr. Carlos Alberto Aguilar Salinas |

*Texto no disponible

**10:30 a 11:45 horas Auditorio de la Coordinación de Investigación en Salud**

## RETOS EN NEUROLOGÍA

Presidente: Dr. Francisco Rubio Donnadieu
Coordinador: Dr. Julio Sotelo Morales

| | |
|---|---|
| 10:30 a 10:40 h | Introducción*<br>Dr. Julio Sotelo Morales |
| 10:40 a 10:53 h | Terapia endovascular neurológica<br>Dr. Marco Antonio Zenteno Castellanos |
| 10:53 a 11:06 h | La Neurocirugía instrumental del futuro<br>Dr. Miguel Ángel Celis López |
| 11:06 a 11:19 h | Panorama actual de las Enfermedades neurodegenerativas<br>Dra. Mayela Rodríguez Violante |
| 11:19 a 11:32 h | Neuropsicoendocrinoinmunología:<br>el nuevo reduccionismo científico<br>Dr. Julio Sotelo Morales |
| 11:32 a 11:45 h | Conclusiones<br>Dra. Teresa Corona Vázquez |
| 11:45 a 12:15 h | Receso |



**12:15 a 12:45 horas Auditorio de la Academia Nacional de Medicina**

### Conferencia magistral

Presidente: Dr. Alejandro Reyes Fuentes

## CAMBIO CLIMÁTICO Y SALUD

Dr. Pablo Kuri Morales

12:45 a 13:00 horas Receso

**13:00 a 14:15 horas Auditorio de la Academia Mexicana de Cirugía**

## RETOS EN ATENCIÓN PRIMARIA A LA SALUD

Presidente: Dr. Alberto Frati Munari
Coordinador: Dr. Víctor Hugo Borja Aburto

| | |
|---|---|
| 13:00 a 13:10 h | Introducción*<br>Dr. Víctor Hugo Borja Aburto |
| 13:10 a 13:23 h | Modelo de atención a la salud*<br>Dr. Eduardo González Pier |
| 13:23 a 13:36 h | Los retos de la atención primaria en el Instituto Mexicano del Seguro Social*<br>Dr. Javier Dávila Torres |
| 13:36 a 13:49 h | Los retos de la atención primaria en el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado*<br>Dr. José Rafael Castillo Arriaga |
| 13:49 a 14:02 h | La organización de médicos de atención primaria*<br>Dr. Miguel Ángel Fernández |
| 14:02 a 14:15 h | Conclusiones*<br>Dr. Víctor Hugo Borja Aburto |

*Texto no disponible

**13:00 a 14:15 horas** **Auditorio del Hospital de Especialidades**
**Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez**

## RETOS EN CARDIOLOGÍA

Presidente: Dr. Eduardo Salazar Dávila
Coordinador: Dr. Marco Antonio Martínez Ríos

| | |
|---|---|
| 13:00 a 13:10 h | Introducción<br>Dr. Marco Antonio Martínez Ríos |
| 13:10 a 13:23 h | Nuevos anticoagulantes orales en la tromboprofilaxis de la fibrilación auricular<br>Dr. Jesús Antonio González Hermosillo |
| 13:23 a 13:36 h | Imagen cardiovascular: ¿dónde estamos y hacia dónde nos dirigimos?<br>Dr. Erick Alexanderson Rosas |
| 13:36 a 13:49 h | Tratamiento de la valvulopatía aórtica mediante intervención: implantación transcatéter de válvula aórtica (TAVI)<br>Dr. Jorge Gaspar Hernández |
| 13:49 a 14:02 h | Evaluación no invasiva de la insuficiencia cardiaca<br>Dr. José Fernando Guadalajara Boo |
| 14:02 a 14:15 h | Conclusiones<br>Dr. Marco Antonio Martínez Ríos |



**13:00 a 14:15 horas** **Auditorio del Hospital de Pediatría**
**Dr. Silvestre Frenk Freund**

## RETOS EN PEDIATRÍA

Presidente: Dr. Silvestre Frenk Freund
Coordinador: Dr. Onofre Muñoz Hernández

| | |
|---|---|
| 13:00 a 13:10 h | Introducción*<br>Dr. Onofre Muñoz Hernández |
| 13:10 a 13:23 h | Importancia de la salud pública dirigida a la niñez en México<br>Dr. Ricardo Pérez Cuevas |
| 13:23 a 13:36 h | Los determinantes sociales de la salud en Pediatría<br>Dr. Luis Jasso Gutiérrez |
| 13:36 a 13:49 h | Importancia del desarrollo infantil temprano<br>Dr. Onofre Muñoz Hernández |
| 13:49 a 14:02 h | Bienestar infantil y de la adolescencia<br>Dr. José Alberto García Aranda |
| 14:02 a 14:15 h | Conclusiones*<br>Dr. Onofre Muñoz Hernández |

**13:00 a 14:15 horas** **Auditorio de la Academia Nacional de Medicina**

## RETOS EN MEDICINA GENÓMICA

Presidente: Dr. Guillermo Soberón Acevedo
Coordinadora: Dra. Alessandra Carnevale Cantoni

*Texto no disponible

| | |
|---|---|
| 13:00 a 13:10 h | Introducción<br>Dra. Alessandra Carnevale Cantoni |
| 13:10 a 13:23 h | Abordaje genómico de las enfermedades complejas<br>Dra. Lorena Orozco Orozco |
| 13:23 a 13:36 h | Personalización de la medicina<br>Dr. Hugo Barrera Saldaña |
| 13:36 a 13:49 h | Implicaciones éticas y sociales de los estudios genómicos<br>Dra. Patricia Grether González |
| 13:49 a 14:02 h | Retos del Instituto Nacional de Medicina Genómica<br>Dr. Xavier Soberón Mainero |
| 14:02 a 14:15 h | Conclusiones<br>Dra. Alessandra Carnevale Cantoni |

**13:00 a 14:15 horas Auditorio de la Coordinación de Investigación en Salud**

## RETOS EN BIOLOGÍA MÉDICA

Presidenta: Dra. Susana Kofman Epstein
Coordinador: Dr. Jaime Mas Oliva



| | |
|---|---|
| 13:00 a 13:10 h | Introducción<br>Dr. Jaime Mas Oliva |
| 13:10 a 13:23 h | Retos en Toxicología<br>Dra. Patricia Ostrosky Wegman |
| 13:23 a 13:36 h | Retos en Genética molecular<br>Dr. Jaime Berumen Campos |
| 13:36 a 13:49 h | Retos en Inmunología<br>Dr. Julio Granados Arriola |
| 13:49 a 14:02 h | Retos en Parasitología<br>Dr. Adolfo Martínez Palomo |
| 14:02 a 14:15 h | Conclusiones*<br>Dr. Jaime Mas Oliva |
| 14:15 a 15:30 h | Receso |

**15:30 a 18:00 horas Auditorio del Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez**

### Taller
## UTILIZACIÓN DE INSULINAS

Coordinador: Dr. Francisco Javier Gómez Pérez

**15:30 a 18:00 horas Auditorio de la Academia Mexicana de Cirugía**

### Taller
## ULTRASONOGRAFÍA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Coordinador: Dr. José Luis Ramírez Arias

*Texto no disponible

# Retos en VIH / SIDA

## Introducción

*José Luis Soto Hernández*



La evaluación clínica inicial de la infección por VIH está dirigida a ubicar la situación clínica, virológica (carga viral y genotipo del VIH) e inmunológica (cifra de linfocitos CD4); requiere además la detección de posibles coinfecciones (tuberculosis, virus de hepatitis B y C, CMV) y comorbilidades (cardiovascular, hepática, renal y ósea), así como determinar el riesgo de transmisibilidad del VIH con el fin de informar y educar al paciente, decidir el inicio de tratamiento antirretroviral, los fármacos a emplear y, cuando sea necesario, tratar coinfecciones o administrar profilaxis contra infecciones oportunistas, al igual que prevenir y tratar comorbilidades.

A más de 30 años del inicio de la pandemia de VIH/SIDA el tratamiento antirretroviral combinado (TAR) prolonga la vida, permite a muchos individuos mantener su actividad laboral y reduce de manera significativa el riesgo de transmisión del VIH. Para los países de altos ingresos, donde el diagnóstico y el tratamiento tempranos son más frecuentes, la infección por VIH se ha convertido en una enfermedad crónica con una esperanza de vida medible en décadas en aquellos pacientes VIH positivos con acceso a TAR, que puede acercarse a la de la población no infectada con tratamiento y apego óptimos. Sin embargo el TAR tiene limitaciones para restaurar la salud por completo y se asocia con nuevos problemas a los que se hace referencia como comorbilidad no-SIDA. Asimismo, los sistemas de atención de salud en las regiones donde la mayoría de las personas con VIH residen (como África subsahariana) fueron diseñados para proporcionar sólo cuidados agudos, no están equipados para proporcionar la atención a enfermos crónicos y están sobresaturados.

Por último, el TAR no es curativo lo que significa que un adulto joven que adquiere VIH tendrá que tomar medicamentos caros y potencialmente tóxicos por varias décadas, una tarea de grandes proporciones para el individuo y los sistemas de atención de salud. Si bien el SIDA como síndrome disminuirá en frecuencia gracias a la detección temprana y un tratamiento adecuado, la solución de tres problemas asociados con el VIH aparentemente dispares: 1) persistencia del VIH; 2) inflamación continua, y 3) sistemas de atención de salud sobrecargados, son los mayores retos que deben resolverse para modificar el panorama VIH/SIDA a futuro.

Dentro de los sistemas más avanzados para el cuidado de la salud, la atención efectiva relacionada con el VIH está lejos de ser ideal. La cascada de tratamiento es un modelo conceptual que cuantifica la prestación de servicios a las personas que viven con el VIH. Para maximizar beneficios

en el individuo y la comunidad, las personas en riesgo necesitan pruebas diagnósticas; una vez establecido que están infectadas requieren acceso a los sistemas de atención, comenzar su tratamiento y permanecer en seguimiento con adherencia a TAR. En Estados Unidos (EU) los CDC estiman que sólo 28% de los pacientes con infección por VIH gestiona con éxito cada una de estas etapas. La tasa de éxito es mucho menor en las regiones de escasos recursos, en particular África subsahariana, donde la identificación de los pacientes seropositivos es un gran reto.

## Persistencia de VIH a pesar de TAR efectivo

Cuando el TAR se usa de forma correcta los resultados permiten un control rápido del VIH (disminución de la carga viral) y la restauración parcial de la función inmunitaria, lo que da lugar a la prevención de las diversas complicaciones definitorias de SIDA. Sin embargo, estudios realizados en los países de altos ingresos muestran que los adultos infectados por el VIH con supresión prolongada de la replicación del VIH por TAR se encuentran en riesgo de desarrollar varios eventos graves que incluyen enfermedades cardiovasculares, cáncer, enfermedad renal, hepática osteopenia u osteoporosis, y deterioro neurocognitivo de severidad variable. A estos problemas se les designa de forma colectiva como eventos graves no SIDA.



Como ejemplo, en un estudio del Sistema de Administración de Veteranos de EU, los adultos infectados con VIH tuvieron incremento de riesgo de 1.5 veces de sufrir infarto de miocardio después del ajuste de los factores de riesgo tradicionales, en comparación con adultos no infectados. Este efecto se observó en el subgrupo de control duradero de replicación del VIH y tenía un efecto global similar al de otros factores de riesgo como hipertensión, hiperlipidemia y diabetes. El nivel de riesgo atribuido a la infección por el VIH fue mayor en las personas más jóvenes (30 a 39 años de edad).

Las neoplasias asociadas con infecciones por virus del papiloma humano (incluidos urogenital y cánceres de cabeza y cuello), el virus Epstein-Barr (incluido el linfoma de Hodgkin), la hepatitis B y el virus C (carcinoma hepatocelular) también son relativamente comunes en los adultos infectados por el VIH. Se espera que el efecto del TAR sobre el riesgo de estos eventos no SIDA sea similar en regiones de altos y bajos ingresos, aunque requiere definirse mejor para África y los países de bajos ingresos.

Los pacientes infectados por VIH también tienen mayor riesgo de hipertensión y diabetes, reconocidos ya como problemas graves de salud en países de bajos ingresos. Estas complicaciones asociadas con la edad adquirirán mayor relevancia cuando la generación actual de adultos relativamente jóvenes llegue a la vejez.

## ¿Por qué los adultos tratados con antirretrovirales tienen un exceso de riesgo de eventos no-SIDA?

El impacto de los factores de riesgo tradicionales, como tabaquismo, alcohol y otras sustancias es ciertamente una parte del problema. Los efectos tóxicos directos de medicamentos antirretrovirales también contribuyen a estas complicaciones, aunque cada generación sucesiva de TAR se ha asociado con un menor número de efectos adversos. Así, tenofovir, que se incluye en la mayoría de los esquemas de primera línea, y algunos inhibidores de proteasas tienen efectos tóxicos

medibles sobre la función renal. Los cambios metabólicos, incluidas la redistribución de la grasa corporal (lipoatrofia periférica y lipoacúmulo central), la resistencia a la insulina, la diabetes y la hiperlipidemia, se han asociado con la exposición acumulativa a TAR.

Ya que los efectos tóxicos pueden hacerse evidentes varias décadas después de su inicio, las pautas de tratamiento recomiendan fármacos con base tanto en su potencia antiviral como en la toxicidad a largo plazo. Sin embargo, los factores de riesgo tradicionales y la toxicidad del TAR no explican todo el exceso de riesgo para morbilidad no SIDA.

Una evidencia creciente sugiere que muchos marcadores de inflamación se encuentran en valores elevados en adultos tratados con antirretrovirales, en comparación con individuos no infectados y pareados por edad. El incremento leve de estos biomarcadores se relaciona con un aumento importante en el riesgo de enfermedad posterior e incluye todas las causas la mortalidad. Entre los biomarcadores, aquellos mediadores inmunológicos que reflejan activación crónica de la inmunidad innata son clave. Por ejemplo, adultos infectados por VIH tratados con TAR tienen concentraciones de 50 a 100% más altas de la citocina inflamatoria interleucina 6 en comparación con sujetos no infectados pareados por edad.



En el estudio multicéntrico internacional INSIGHT el aumento de las concentraciones de interleucina 6 se encontró en gran medida asociado con la mortalidad global, con razón de momios mucho más alta que la registrada en población general. Una sola medición de interleucina 6 predijo exceso de riesgo de mortalidad a través de varios años de observación. Otros biomarcadores validados son CD14 y CD163 solubles; ambos son fragmentos de receptores de residuos celulares que se liberan por monocitos o macrófagos al plasma después de la activación de dichas células.

En un estudio el aumento de las concentraciones de CD14 soluble se asoció con mayor riesgo de muerte mientras que el incremento en plasma de CD163 soluble se relacionó con aumento del riesgo enfermedad coronaria y aterosclerosis con inflamación.

Los indicadores inespecíficos de inflamación como proteína C-reactiva y cistatina C tienen incrementos variables durante la enfermedad por VIH. Otros marcadores relacionados de manera directa con el sistema inmunitario adaptativo también tienen importancia pronóstica durante el tratamiento de la enfermedad. La velocidad a la que las células T CD4+ aumentan durante el TAR es muy variable. Algunos individuos bien tratados no alcanzan los niveles normales de linfocitos T CD4+ mayores de 500 células. Los factores de riesgo para la recuperación incompleta de T CD4+ incluyen el nadir pretratamiento de T CD4+, la coinfección con otros virus como hepatitis C, la edad avanzada, y factores propiamente virales.

Los niveles subóptimos de recuperación de T CD4+ posiblemente tienen consecuencias clínicas dada la asociación constante entre los recuentos de células T CD4+ durante TAR y el aumento del riesgo de enfermedades concomitantes como cardiopatías, cáncer y mortalidad por todas las causas. La señalización crónica a través de la vía del interferón-α podría contribuir a la inflamación, al igual que el efecto de producción viral o entrada a la célula (sin infección productiva) o piroptosis, que es un proceso altamente inflamatorio que puede causar la muerte de células vecinas. El incremento de células T activadas persiste durante el TAR crónico y parece estar relacionado con el tamaño del reservorio de VIH y el ritmo de reconstitución inmunológica.

Se presenta también un estado de hipercoagulabilidad en los pacientes infectados por VIH que reciben tratamiento antirretroviral. El dímero D y en menor grado las concentraciones de

fibrinógeno se incrementan y se asocian con un mayor riesgo de progresión de enfermedad. El lipopolisacárido, un marcador de translocación microbiana que se observa en concentraciones elevadas en pacientes infectados por VIH, activa el proceso de coagulación (quizás a través de la expresión del factor tisular activador de monocitos), lo que conduce a hipercoagulabilidad sistémica y daño tisular. En el hígado una depuración insuficiente de lipopolisacárido también puede contribuir a este proceso. Varios ensayos clínicos pequeños centrados en biomarcadores han permitido entender una parte del proceso. La intensificación de TAR con fármacos antirretrovirales adicional reduce la activación de células T y la hipercoagulabilidad, lo que sugiere que la replicación del VIH de bajo nivel contribuye al proceso inflamatorio en algunos pacientes. El tratamiento de la coinfecciones como CMV y la hepatitis C también reduce la activación de células T, lo que indica que estas infecciones crónicas también contribuyen al ambiente inflamatorio durante TAR.

La degradación mediada por el VIH en la integridad de la mucosa intestinal y la translocación crónica de productos microbianos de la luz intestinal a la circulación sistémica se aceptan como causa importante de inflamación; para intentar su control algunos ensayos clínicos han mostrado eficacia variable. El depósito de colágeno en los tejidos linfoides es otra causa bien establecida de la disfunción inmunitaria persistente y la inflamación que se está abordando en ensayos clínicos prospectivos.



Se está investigando el uso de inmunomoduladores generales dirigido a la reducción de la inflamación. Las estatinas tienen efectos antiinflamatorios bien establecidos en la población general, y podrían tener beneficios en la morbimortalidad asociada con VIH. La cloroquina, la hidroxicloroquina, los inhibidores COX-2, el ácido acetilsalicílico, el metotrexato y otras drogas antiinflamatorias se han considerado como posibles adyuvantes de los medicamentos antirretrovirales estándar. La interleucina 7 se propone como un medio para mejorar la recuperación de las células T CD4, aunque el interés en este enfoque se ve afectado por el fracaso de la interleucina 2 para proporcionar beneficios clínicos en dos estudios grandes y de alto costo.

## ¿Puede la infección por VIH acelerar el envejecimiento?

Las controversias y oportunidades para estudiar el envejecimiento y la enfermedad por VIH pueden enfocarse mejor a partir del concepto de fragilidad, la cual puede definirse por pérdida de peso, agotamiento, escasa actividad física, debilidad muscular y lentificación de movimientos y marcha. Las personas con estas características tienen incapacidad para compensar y mantener la función normal cuando se enfrentan a algún tipo de estrés (como cirugía menor, infección aguda o la pérdida de un compañero). Con un mayor número de sistemas fisiológicos anormales como anemia, inflamación, enfermedad cardiovascular, o alteraciones metabólicas es más probable que se presente la fragilidad. Otros factores de riesgo para esta condición incluyen la polifarmacia y el aislamiento social. Los enfermos con VIH tratados con TAR a largo plazo tendrán muchos de estos factores de riesgo y es probable que desarrollen el síndrome de fragilidad con el envejecimiento.

La biología de la fragilidad es foco de una intensa investigación y en futuros estudios podrá definirse en qué forma participa el VIH y cómo modifica o acelera el proceso de envejecimiento. El número de personas mayores de 50 años de edad que se espera vivan con VIH, que se triplicará para el año 2040, se cree que serán alrededor de 9 millones; con base en las estimaciones de cobertura de TAR, el deterioro neurocognitivo y la fragilidad aumentarán junto con la tuberculosis

y las comorbilidades no transmisibles, y se exigirán sistemas de salud capaces de manejar con eficiencia y recursos limitados a esta población de mayor edad, lo que sitúa la investigación de estos aspectos como una actividad prioritaria.

## Referencias


Deeks SG, Lewin SR, Havlir DV. The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. Lancet. 2013 Nov 2;382(9903):1525-33.

Maartens G, Celum C, Lewin SR. HIV infection: epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention. Lancet. 2014 Jun 4. pii: S0140-6736(14)60164-1. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60164-1. [Epub ahead of print]


# Retos en el Control de la pandemia



*Samuel Ponce de León Rosales*

No es fácil imaginar una fuerza social que en pocos años modifique de manera radical el panorama social y científico del mundo entero. Pues esto ha sido la epidemia de VIH/SIDA estos años, un empujón brutal que impulsó el desarrollo científico y tecnológico, y desencadenó profundos cambios culturales. Una población marginada que estaba en pleno proceso de asentamiento social, de liberación en todos los ámbitos, fue devastada de forma súbita por una enfermedad desconocida. La respuesta científica, médica y finalmente social es un claro ejemplo de lo mejor de nosotros como especie. El SIDA pasó de ser un diagnóstico con implicaciones rápidamente fatales y de estigmatización social a un padecimiento que hoy permite una supervivencia impensada al inicio. Los infectados hoy pueden suponer un tiempo de vida normal.

El SIDA ha sido un empujón brutal hacia adelante. Estimuló un rápido desarrollo de los análisis epidemiológicos, el descubrimiento de un nuevo virus con novedosos mecanismos de patogenicidad, la construcción de una nueva relación de los enfermos con las instituciones, y de los pacientes con sus médicos, el conocimiento de otros nuevos virus, nuevos antivirales, y un vertiginoso crecimiento de la inmunología, la virología y en cascada en todas las áreas del conocimiento médico. Empero, nada es fácil. Ante este impresionante y exitoso desarrollo ha de identificarse el germen de la complacencia que hoy oscurece la situación del riesgo para las mujeres; que continúe la transmisión perinatal a pesar de la posibilidad de interrumpirlo; que exista una población que por preferencia no utilicen medidas de protección (vuelta al sexo sin protección y anónimo); y que exista una muy amplia población de infectados en nuestro país sin conocerlo, entre otras situaciones relevantes.

Las descripciones de las antes florecientes y vibrantes zonas *gay* de San Francisco se convirtieron en dramáticos relatos, en historias de marchas de pacientes sin opción de tratamiento y de ceremonias fúnebres. Saunas, bares y sitios de reunión de la población homosexual desaparecieron en todas las grandes ciudades. Los pacientes morían con el rechazo social gene-

ralizado y, en los primeros años, desconociendo que se trataba de un proceso infeccioso singular. La epidemia fue devastadora. El panorama fue cambiando conforme se descubrieron opciones terapéuticas, y de manera simultánea la población homosexual reclamó con una ejemplar fortaleza y tenacidad su acceso al tratamiento y un trato digno. Hoy el SIDA es una enfermedad que permite ser controlada crónicamente, y para la que, como en ningún otro padecimiento, se ha desarrollado un sistema de atención particular de alta especialidad.

A pesar de los avances y la sensación de que la tragedia terminó, lo cierto es que el SIDA aún es una importante causa de muerte con 35 millones personas que vive con VIH en 2012, y a pesar de la disminución de la mortalidad, resultado de la terapia antirretroviral, en 2010 de forma global era aún la principal causa de discapacidad para la gente de 30 a 44 años de edad, y la 5ª causa de muerte en todas las edades.

A continuación apunto algunos retos que plantea la infección por VIH, hoy por hoy.

## Definición



Empiezo por apuntar que la epidemia no lo es más. Es una enfermedad endémica que mantiene un canal endémico conocido donde registramos variaciones y se visualizan tendencias. En el futuro a mediano plazo será esperable ver tasas decrecientes, pero no la erradicación de la infección.

## Vigilancia y registro

Desde que se contó con métodos de diagnóstico disponibles en mayor medida se ha discutido la posibilidad de muestrear a toda la población, o al menos a segmentos de población con características (riesgos) específicas. El rechazo ha sido permanente y estuvo bien sustentado, pero hoy las circunstancias no sólo lo permiten sino que en mi perspectiva debe ser un objetivo por lograr, lo antes posible. La evolución de la infección se sostiene principalmente en el largo periodo de latencia entre infección y desarrollo de manifestaciones clínicas, lapso en el que sin advertencia los infectados no reconocen los riesgos y los contagios se mantienen.El tratamiento actual permite disminuir la carga viral en la mayoría a niveles indetectables; la disminución de 0.7 log reduce la transmisión en 50%.

Hoy se cuenta con todos los elementos para realizar un muestreo universal. Las pruebas actuales para el diagnóstico aseguran valores predictivos excepcionalmente buenos (más de 99% en sensibilidad y especificidad), con resultados disponibles en minutos (menos de 2 h). Se garantiza así la identificación correcta de los infectados, con bajo riesgo de falsos positivos (aunque esto dependerá de la prevalencia). Conociendo su situación, cada individuo infectado puede limitar la transmisión y buscar tratamiento de forma temprana. La entrega de resultados puede acompañarse al momento de su comunicación de la instrucción para valorar la necesidad de tratamiento.

A diferencia de hace un par de décadas la enfermedad ha dejado de ser un estigma y se reconoce incluso de manera popular como un asunto únicamente de salud. El reconocimiento temprano le permite al individuo infectado iniciar el tratamiento de forma oportuna con medicamentos de muy alta eficacia en clínicas especializadas. El tratamiento bloquea la multiplicación

del virus y esto tiene dos resultados: se detiene el deterioro inmunológico y el infectado permanece sin complicaciones (infecciones oportunistas, desgaste, cáncer), y por otra parte, la supresión de la multiplicación viral disminuye el riesgo de contagio de manera significativa. La eficacia del tratamiento con antirretrovirales en combinación disminuye la replicación del virus y en consecuencia la cantidad de virus en la sangre y los líquidos corporales. Si bien es discutible cuándo es el mejor momento para iniciar el tratamiento, es cierto que las secreciones genitales tienen menos virus y por tanto son menos infectantes. Así, si la mayoría de los infectados está en tratamiento efectivo la transmisión disminuirá de forma proporcional, ¿la luz al final del túnel?

Empero queda el riesgo de la resistencia que ciertamente crece y es significativa, y para el futuro, conforme más pacientes se traten, mayor resistencia existirá, y por esto es fundamental obtener una correcta supresión asociada con una correcta prescripción y un óptimo apego.

## Acceso al tratamiento

Si bien las condiciones permitirían a cualquier individuo infectado acceder al tratamiento, lo cierto es que la mayor limitante es el desconocimiento de quienes están infectados y no saben que requieren ser tratados. En nuestro país el cálculo del número de infectados es de 225 000 individuos. En la actualidad cerca de 90 000 pacientes reciben tratamiento. Sin embargo, es posible que el requerimiento real sea mucho mayor, si nos atenemos al cálculo según nuestra prevalencia que se mide en 0.38% y que para 117 millones de habitantes son casi 450 000 individuos. En otras palabras, es posible que la mitad de los infectados por VIH en México lo desconozca, y si no se interviene esta población continuará creciendo.



Un escenario posible se deriva de la experiencia de la Ciudad de México. En la Clínica Condesa se ha calculado cómo aumentará el número de pacientes que serán atendidos al considerar que en 2013 fueron 9 144 pacientes y para 2018 aumentará a 14 148 casos. Es de esperar que de la misma forma en el resto del país aumente el número de casos en tratamiento cada año. Incluso podría suponerse que el crecimiento será proporcionalmente mayor, en tanto el acceso al diagnóstico y las medidas de prevención no son tan amplios como en el DF.

## El gasto en antirretrovirales

El presupuesto para antirretrovirales en 2013-2014 fue de 2 300 millones de pesos y la necesidad continuará en aumento mientras no se establezca una intervención para limitar el crecimiento.

Respecto al gasto en antirretrovirales deberá considerarse la posibilidad de un copago en aquellos individuos con infección reciente. Hoy conocemos los riesgos y la forma de mitigarlos, sabemos cómo evitar la infección, y de forma simultánea hay individuos que se exponen de manera voluntaria y con conocimiento de causa a situaciones de alto riesgo. ¿Para qué tomar precauciones si la enfermedad puede ser tan bien controlada como cualquier otra afección crónica? El tratamiento es bien tolerado, accesible, gratuito, e incluso hoy es casi un estandarte de "bravura".

De manera simultánea, las mujeres siguen siendo atendidas de forma marginal. En el estado actual es inaceptable que en nuestro país continúen ocurriendo infecciones por transmisión

perinatal. Contamos con todo lo necesario para cortar esta vía de transmisión y sólo se requiere voluntad y organización.

En estas circunstancias la epidemiología del VIH/SIDA permite delinear las siguientes prioridades:

1. Ampliar en todos los puntos de contacto la disponibilidad de diagnóstico rápido. Debería iniciarse tamizaje en todos los enfermos atendidos en servicios de urgencias y proponer un seguimiento lo antes posible en caso de resultados positivos. Establecer un sistema para evitar perder a todos aquellos que tienen resultado positivo en bancos de sangre y otros sitios en donde en la actualidad se realizan estudios pero no cuentan con el enlace institucional para referencia
2. Enfatizar el escrutinio diagnóstico en el periodo prenatal. Todas las mujeres (con o sin consulta prenatal) deberán ser analizadas y el tratamiento estar disponible de inmediato para iniciarlo con base en ese escrutinio
3. Debe analizarse el financiamiento de antirretrovirales y de manera simultánea el desempeño de los centros especializados para la atención de infectados. Los resultados de la terapia deberán ser cuantificados para evaluar el desempeño con base en el porcentaje de pacientes con carga viral indetectable
4. Debe reevaluarse la estrategia de comunicación y educación. La percepción de riesgo se ha devaluado



## Referencias


Aberg J, Gallant J, Ghanem K, Emmanuel P, Zingman B, Harburg M. Primare care guidelines for the management of persons infected with HIV: 2013 update by the HIV Medicine Association of the IDSA. Clin Infect Dis. 2014 Jan;58(1):1-10. doi: 10.1093/cid/cit757.

Baeten JM, Heffron R. Pre-exposure prophylaxis to intensify the fight against HIV. The Lancet. 2014;(14):443-4.

Kintziger KW, Duffus WA. How useful is universal screening for HIV infection? A review of evidence. Future Virology. 2014;9(2):131-45.

Maartens G, Celum C, Lewin SR. HIV infection: epidemiology, pathogenesis, treatment and prevention. Thelancet.com. http//dx.doi.org/101016/SO140-6736 (14)6014-1


# Retos en VIH y su repercusión neurológica

*José Luis Soto Hernández*

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) puede afectar al sistema nervioso central de manera directa, lo que produce síndromes neurológicos específicos como el deterioro neurocognitivo asociado con VIH (DNCAV), o en forma indirecta que produce la depleción de células T CD4+ con un estado de inmunodeficiencia que facilita la aparición de infecciones oportunistas y neoplasias. Con la terapia antirretroviral combinada (TAR) eficaz, la reconstitución del sistema inmunitario

puede conducir a respuestas aberrantes de células T en el cerebro, con inflamación dirigida contra antígenos virales, micóticos o de micobacterias con una expresión sintomática variable y en ocasiones fatal. El propósito de esta revisión se centra en el DNCAV.

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un virus neurotrópico que afecta al sistema nervioso central (SNC) desde las primeras etapas de la infección. Los pacientes con infección por VIH presentan síntomas de naturaleza neurológica y psicológica. La cognición, del latín *cognoscere*, 'conocer', se define como la facultad para procesar información a partir de la percepción, el conocimiento adquirido (experiencia) y las características subjetivas que permiten valorar la información. La cognición implica la integridad funcional de diversos procesos como aprendizaje, razonamiento, atención, memoria, resolución de problemas, toma de decisiones y procesamiento del lenguaje. La afectación y consiguiente alteración de las funciones neurocognitivas que se observa en los pacientes VIH positivos se describió en 1981, el mismo año en el que se reconoció el síndrome de inmunodeficiencia adquirida como una entidad clínica. La función cognitiva permite al individuo adaptarse a su entorno y llevar a cabo las actividades de la vida diaria. El estudio de la cognición requiere el empleo de instrumentos desarrollados y validados por neuropsicólogos, que no pueden sustituirse por estudios de laboratorio o gabinete, y cuyos resultados integran procesos, mecanismos y sistemas neuronales. La definición por consenso del DNCAV incluye una subclasificación en tres etapas de severidad progresiva: deterioro neurocognitivo asintomático (DNCA), enfermedad neurocognitiva moderada (ENM) y demencia asociada con SIDA (DASIDA). El Cuadro 1 muestra los elementos que se necesitan para el diagnóstico y su impacto funcional.



El reconocimiento del DNCA requiere pruebas neuropsicológicas detalladas, no siempre disponibles en algunos escenarios clínicos. En países occidentales el examen Mini-Mental de Folstein dará como puntuación normal de 27 a 30 puntos; se puede sospechar deterioro cognitivo si un joven o un adulto < 60 años de edad y con 12 años de educación obtiene puntuaciones de 25-26 y en puntuaciones < 25 significa daño cognitivo y puede usarse para decidir si los pacientes necesitan evaluación neuropsicológica detallada.

El DNCA se caracteriza por un rendimiento deficiente en dos o más dominios en las pruebas neuropsicológicas en pacientes que no informan o no demuestran (aparentan) deterioro cognitivo y no tienen evidencia de repercusión en sus actividades de la vida diaria, estatus laboral o funcionamiento social. Los pacientes pueden evolucionar a enfermedad neurocognitiva moderada

**Cuadro 1.** *Categorías de las alteraciones neurocognitivas asociadas con VIH*

| | *Estatus neurocognitivo* | *Estatus funcional* |
|---|---|---|
| Deterioro neurocognitivo asintomático (DNCA) | 1 DE bajo promedio en 2 dominios cognitivos | (No reconocido por el individuo) Sin daño en el desempeño de actividades de la vida diaria |
| Enfermedad neurocognitiva moderada (ENM) | 1 DE bajo promedio en 2 dominios cognitivos | Existe daño en el desempeño de actividades de la vida diaria |
| Demencia asociada con VIH/SIDA (DASIDA) | 2 DE bajo promedio en 2 dominios cognitivos | Daño notable en el desempeño de actividades de la vida diaria |

*Fuente:* Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. Neurology. 2007;69:1789–99.

(ENM), pero el curso temporal de los cambios cognitivos en enfermedad por VIH no es lineal o fácilmente predecible en muchos casos. Incluso bajo TAR el rendimiento cognitivo puede fluctuar con el tiempo, lo que hace el diagnóstico más difícil. En algunos casos la mejoría o incluso una aparente recuperación completa puede observarse después del inicio de TAR. Para identificar a los pacientes con ENM es necesario demostrar deterioro funcional leve que no se explique por una condición comórbida y en pruebas neuropsicológicas mostrar daño adquirido de al menos una DE por debajo de una media normativa en dos o más dominios cognitivos; estas personas pueden reportar por sí mismas o bien sus familiares detectar evidencia de reducción de la agudeza mental, ineficiencia en el trabajo remunerado o doméstico y/o en la interacción social. Podrán ser capaces de continuar un trabajo con un nivel reducido de productividad y mostrar o no trastornos de movimiento, en la marcha, temblor, menor destreza manual y cambios en la personalidad. En formas más avanzadas es improbable que estos pacientes sean capaces de vivir de forma independiente. Esta ENM se puede identificar en 20 a 30% de adultos VIH+.

La ENM tiene consecuencias graves como a una supervivencia más corta, menor adherencia al TAR, deterioro en las posibilidades de empleo y su presencia es predictiva de cambios histopatológicos de encefalitis por VIH; demencia asociada con VIH/SIDA (DASIDA). En los individuos tratados con TAR, la prevalencia de DASIDA es baja, de 2 a 8%; sin embargo, este trastorno tiene un impacto dramático en la calidad de vida y la supervivencia. En una cohorte canadiense, la supervivencia de las personas con DASIDA era la tercera parte de aquellos sin esta condición. Algunos factores de riesgo para DASIDA incluyen un punto de equilibrio viral alto del VIH desde la etapa temprana de la infección. La edad (el riesgo aumenta con la edad), el conteo bajo de CD4, la anemia, el bajo índice de masa corporal, los síntomas sistémicos, la inyección de drogas, sexo femenino, las concentraciones altas en plasma del factor de necrosis tumoral alfa y en LCR de proteína quimiotáctica de monocitos CCL2 son predictivos del desarrollo de DNCAV.



Otro aspecto que incide en el deterioro cognitivo y ocurre con frecuencia es la coinfección con el virus de la hepatitis C (VHC), en especial cuando hay historia de uso de drogas inyectables. La Clínica de VIH de la Universidad Johns Hopkins reportó una tasa de esta coinfección de 61%. El VHC se asocia con deterioro neurocognitivo en forma independiente; un tercio de los individuos infectados por el VHC exhiben deterioro cognitivo, con probabilidad de empeoramiento a mayores niveles de fibrosis hepática o condiciones comórbidas. La disfunción cognitiva se presenta en pacientes con infección por VHC con o sin cirrosis y los dominios de atención, concentración, memoria de trabajo y velocidad psicomotora son los más afectados. Existe un efecto aditivo de la coinfección VIH y VHC. Las personas coinfectadas tienen casi el doble de probabilidades de presentar deterioro global en comparación con individuos VIH+ seronegativos al VHC.

El déficit neurocognitivo en personas infectadas por VHC es consistente con la localización de alteraciones en la espectroscopia por resonancia magnética, con afección de las regiones frontales subcorticales. Estas alteraciones no se encuentran en pacientes con infección por hepatitis B. Se han detectado antígenos del VHC en el cerebro y, de modo similar a lo que ocurre en infección por VIH, los macrófagos aparecen como las células de su transporte hacia el SNC. En la práctica clínica no existe un biomarcador definitivo para el DNCAV, aquellos basados en subproductos inflamatorios tienen mayor probabilidad de ser útiles, pero requerirán validación clínica.

Academia Nacional de Medicina

Entre los marcadores en LCR de activación inmunitaria intratecal persistente o lesión neuronal se encuentran la neopterina, la β2-microglobulina, el ácido quinolínico y el Fas soluble (proteína transmembrana cuya unión a receptor induce apoptosis) correlacionan con la gravedad de la demencia, pero no se han validado en forma completa. Otros marcadores potenciales incluyen la elevación de productos de esfingolípidos, e indicadores de estrés oxidativo como proteínas nitrosiladas.

## Estudios de neuroimagen en DNCAV

En la práctica clínica la resonancia magnética (RM) se utiliza en gran medida para demostrar la atrofia cortico-subcortical y las anormalidades de señal confluentes en la sustancia blanca profunda. Estas alteraciones representan un aumento del contenido de agua intersticial y son visibles en las secuencias T2 y T2 Flair; algunas pueden ser reversibles con TAR. Este tipo de lesiones en sustancia blanca son comunes en pacientes VIH+, aunque de valor predictivo incierto. Se han evaluado secuencias de escaneo en RM para investigar el DNCAV, como el análisis volumétrico, las imágenes de tensor-difusión (ITD) y la espectroscopia por resonancia magnética (MRS). Como ocurre con los estudios de LCR, ninguno tiene validez plena para uso clínico. El análisis volumétrico longitudinal sugiere que las anormalidades de sustancia blanca parecen acumularse con el tiempo, incluso en individuos virológicamente controlados. La atrofia cerebral también parece correlacionarse con el nadir de CD4 y la duración de la enfermedad.



Un estudio longitudinal a 24 meses mostró que personas VIH+ en TAR tuvieron una mayor pérdida de volumen de sustancia blanca que sujetos negativos a VIH, lo que sugiere lesión cerebral continua en presencia de control virológico sistémico. La ITD también demuestra alteraciones de sustancia blanca que correlacionan con el deterioro neurocognitivo y con niveles elevados de la proteína quimioatractante de monocitos (MCP-1). La MRS muestra aumento en los niveles de mioinositol y colina que reflejan astrocitosis y reducción en los niveles de N-acetil aspartato sugerentes de lesión neuronal. Estos correlacionan en gran medida con la función cognitiva global, el recuento de células T CD4+ y la carga viral tanto en plasma como en LCR. Los cambios en metabolitos detectados por la MRS pueden normalizarse después de 9 meses de tratamiento con TAR, aunque estos cambios quedan rezagados al compararlos con la mejoría en el recuento de CD4 y las concentraciones de RNA del VIH en LCR. Sin embargo, en individuos VIH positivos con estadios leves de deterioro cognitivo bajo TAR, el aumento en colina y la reducción de N-acetil aspartato se puede seguir detectando. En general, estas técnicas de imagen han confirmado las sospechas clínicas de que el daño neurológico puede seguir acumulándose en individuos virológicamente bien controlados.

## Deterioro neurocognitivo y terapia antirretroviral

El objetivo principal de la terapia antirretroviral en DNCAV es alcanzar supresión virológica tan completa como sea posible en plasma y SNC. Como con los antimicrobianos, la penetración al SNC es crucial para obtener la máxima supresión de la replicación del VIH. Por desgracia se sabe poco acerca de la penetración del parénquima de los antirretrovirales disponibles. Las concen-

traciones de los fármacos en LCR son mucho menores que las de plasma, en especial para los inhibidores de proteasas en los que además se ha descrito una bomba de eflujo, la glucoproteína P que los elimina del SNC. No está claro qué tan bien las concentraciones en LCR de ciertas combinaciones de medicamentos antirretrovirales reflejan en realidad las concentraciones del parénquima y si una mejor penetración en el cerebro es más eficaz para revertir el DNCAV y la supresión de la carga viral del VIH en LCR.

Se ha desarrollado un índice para clasificar los fármacos antirretrovirales según su penetración teórica al SNC, el cual se presenta en el Cuadro 2. Existen reportes de pacientes bajo TAR con supresión de la carga viral plasmática del VIH y cifras adecuadas de T CD4+ que presentan nuevos síntomas neurológicos, y en el estudio de LCR se han encontrado niveles discordantes de carga viral ≥ 1 log en LCR que en el plasma y ha sido posible detectar mutaciones de resistencia en LCR que han requerido optimización del TAR; estos casos, si bien poco frecuentes, se han asociado con regímenes de TAR con fármacos de baja penetración al SNC. Se desconoce si en el futuro para pacientes que inician TAR un régimen de buena penetración a SNC podría influir en la prevalencia del DNCAV. En la era posTAR la progresión a la DASIDA se ha vuelto más heterogénea y se ha relacionado con la adherencia a TAR, el envejecimiento, el abuso de sustancias y los factores psicosociales.



Un estudio de cohorte que evaluó a 94 pacientes DNCAV encontró que 63% de ellos tenía déficits neurocognitivos persistentes dentro de los 63 meses de tratamiento exitoso y 37% tenía déficits permanentes sin mejoría en las visitas subsiguientes. Se concluyó que la gravedad del DNCAV al inicio del TAR parece predecir con mayor fuerza la persistencia del déficit neuropsicológico.

**Cuadro 2.** *Clasificación de antirretrovirales según su penetración al sistema nervioso central*

| *Fármaco* | *Nivel de penetración teórico al SNC* | | | |
|---|---|---|---|---|
| | *Muy buena* | *Buena* | *Regular* | *Mala* |
| ITRAN | Zidovudina | Abacavir | Lamivudina | Didanosina |
| | | Emtricitabina | Stavudina | Tenofovir |
| | | | | Zalcitabina |
| ITRANN | Nevirapina | Delavirdina | Ertravirina | |
| | | Efavirenz | | |
| Inhibidores de proteasas | Indinavir-r | Darunavir-r | Atazanavir | Nelfinavir |
| | | Fosamprenavir-r | Atazanavir-r | Ritonavir |
| | | Indinavir | Fosamprenavir | Saquinavir |
| | | Lopinavir-r | | Saquinavir-r |
| | | | | Tipranavir-r |
| Inhibidores de entrada | Vicriviroc | Maraviroc | | Enfurtivide |
| Inhibidores de integrasa | | Raltegravir | | |

Finalmente el nadir de CD4 antes del inicio de TAR se ha identificado en cohortes de neuroimagen como un factor de predicción relevante para atrofia y DNCAV.

## Referencias


Clifford DB, Ances BM. HIV-associated neurocognitive disorder. Lancet Infect Dis. 2013 Nov;13(11): 976-86.

Grant I, Franklin DR Jr, Deutsch R, et al. CHARTER Group. Asymptomatic HIV-associated neurocognitive impairment increases risk for symptomatic decline. Neurology. 2014 Jun 10;82(23): 2055-62.

Kranick SM, Nath A. Neurologic complications of HIV-1 infection and its treatment in the era of antiretroviral therapy. Continuum (Minneap Minn). 2012 Dec;18(6 Infectious Disease):1319-37.

McArthur JC, Steiner J, Sacktor N, Nath A. Human immunodeficiency virus-associated neurocognitive disorders: mind the gap. Ann Neurol. 2010 Jun;67(6):699-714.

Sanmarti M, Ibañez L, Huertas S, et al. HIV-associated neurocognitive disorders. Journal of Molecular Psychiatry. 2014;2:2. http://www.jmolecularpsychiatry.com/content/2/1/2.




# Retos en Trasplante de órganos

## Introducción

*Miguel Ángel Mercado Díaz*

Después de un desarrollo exponencial en la mitad del siglo pasado, cuando la cirugía se basaba fundamentalmente en las destrezas, la habilidad y los conocimientos del cirujano (y en ocasiones también la intuición), en la actualidad con la metodología diagnóstica, por medio de estudios de laboratorio y gabinete, es muy preciso y relativamente sencillo diagnosticar padecimientos que con la metodología clínica previa era prácticamente imposible realizar. Casi en toda la disciplina quirúrgica los estudios de imagen (asociados por lo común con características moleculares) confieren capacidad diagnóstica e incluso diseño de planes terapéuticos.

De acuerdo con Atul Gawande[1], en un escrito magistral[1] con motivo de los 200 años del *New England Journal of Medicine*, la cirugía es un proceso de desarrollo extraordinario, surgida al final del siglo XIX, con auge en el siglo XX y que será sustituida de manera parcial y paulatina en el siglo XXI por otras opciones terapéuticas (pero esta evolución no implica su desaparición; por el contrario, será objeto de una gran refinación).

Dentro de las intervenciones quirúrgicas con más amplio desarrollo en las últimas décadas se encuentra la cirugía de trasplantes. El refinamiento técnico de las operaciones, el desarrollo de inmunosupresores, la aparición de antibióticos de amplísimo espectro y antivirales ha hecho que la expectativa de vida de los pacientes trasplantados se haya modificado de manera notable. Desde el primer trasplante

renal de inicio de la segunda mitad del siglo xx hasta nuestros días, la cirugía de trasplantes ha pasado de ser una opción experimental a procedimientos rutinarios en el *armamentarium* terapéutico.

La distinción de que fue objeto el Dr. Joseph Murray con el Premio Nobel refleja la evolución y el reconocimiento a estas opciones terapéuticas, habiendo cumplido los requisitos para esta distinción, originalidad y beneficios para la humanidad.

En nuestro país el desarrollo de los trasplantes ha sido una situación compleja, como es de esperar en un país de medianos y bajos ingresos.

El primer trasplante renal se realizó al final de la década de 1960, el primero de hígado osteotópico en 1985 (un auxiliar en 1976), el primero de corazón en 1988 y el primer trasplante pulmonar un par de años después.

La cultura de donación se ha ido estableciendo en nuestro país y en la actualidad la sociedad se encuentra sensibilizada para estos efectos. Cada vez se regula más la donación como en los países de altos ingresos, lo que permite una asignación de órganos justa y adecuada.

El *simposium* que a continuación se publica nos dará idea del estado actual y los retos que tiene nuestro país para el desarrollo de esta disciplina terapéutica, escritos por autoridades en sus respectivas áreas, que permiten el entendimiento justo del papel de estas operaciones y su impacto en nuestra sociedad.



## Referencias

1. Gawande A. Two hundred years of surgery. N Engl J Med. 2012:366:1716-23.

# Trasplante hepático multivisceral

*Mario Vilatobá Chapa*

## Trasplante hepático

El trasplante hepático ha evolucionado de manera dramática en los últimos 50 años, y en este tiempo pasó de ser un procedimiento fútil al mejor tratamiento para la falla hepática terminal. El primer intento de trasplante hepático en humanos se realizó en Denver en 1963 por el Dr. Thomas Starzl, y en 1967 se obtuvo el primer trasplante hepático exitoso con una sobrevida de 1 año.

El refinamiento de las técnicas quirúrgicas, la mejor selección de los pacientes, el desarrollo de nuevos inmunosupresores y soluciones de preservación, así como la mejoría de técnicas anestésicas y cuidados posoperatorios contribuyeron a que desde 1983 se considere al THO como el mejor tratamiento para la enfermedad hepática terminal, aguda o crónica, así como para ciertos desórdenes metabólicos y algunos tipos de cáncer. En la actualidad el THO ofrece una sobrevida a 1 y 5 años de 90 y 85%, respectivamente, con una excelente calidad de vida en la mayoría de los casos. Las principales indicaciones en la actualidad para THO son VHC, autoinmunes, alcohol, esteatohepatitis no alcohólica (NASH) y carcinoma hepatocelular (CHC).

En la técnica quirúrgica del THO hay que considerar cuatro eventos:

1. El explante del hígado en el donador (procuración) y Cirugía de Banco
2. Hepatectomía del hígado nativo
3. Periodo anhepático
4. Implante del injerto

Con el estudio de los mecanismos fisiopatológicos en los fenómenos de isquemia-reperfusión y los desenlaces clínicos en el receptor que intervienen en cada una de estas fases o eventos quirúrgicos, a través de los años se han podido idear alternativas técnicas para lograr el objetivo fundamental del trasplante hepático: "sustituir el hígado enfermo de un paciente con un injerto hepático funcional".

## Explante del hígado del donador o procuración

Existen varias modalidades según el tipo de donador (vivo o fallecido) y de los órganos a procurar (en el caso del cadáver puede ser monoorgánica o multiorgánica). En cualquiera de las modalidades de procuración es indispensable contemplar que se debe interrumpir el flujo de sangre oxigenada hacia el hígado sólo cuando se pueda ofrecer una perfusión adecuada de solución de preservación (Custodiol o solución UW), así como garantizar refrigeración efectiva del órgano (4 °C) hasta su implante.



Cirugía de banco (*back table*): esta es la parte del THO donde se retira el excedente de tejido del injerto y se prepara para ser implantado en el receptor. Es aquí donde se realizan reconstrucciones vasculares en el injerto, si es necesario.

## Hepatectomía

Con el paso del tiempo la fase de la hepatectomía ha presentado algunas modificaciones. En la técnica original se utilizaba una bomba veno-venosa entre la circulación sistémica y esplácnica además de exclusión total de la vena cava inferior (pinzamiento de cava supra e infrahepática y porta). Esto permite mayor estabilidad hemodinámica del paciente y menos sangrado, sin embargo, la utilización de la bomba no está exenta de complicaciones (embolismo, infecciones, trombosis). Con la mejoría en las técnicas quirúrgicas y por la excelente circulación esplácnica colateral que desarrollan estos pacientes, se optó por la exclusión total de la vena cava inferior sin bomba y es el procedimiento que en la actualidad se utiliza en muchos programas del mundo. En 1992 Belguiti propuso la técnica de *piggy back*, en la cual la vena cava inferior del receptor se queda *in situ* sin excluir durante la hepatectomía dando las mismas ventajas que al utilizar la bomba veno-venosa, poco sangrado y estabilidad hemodinámica, inclusive permite la opción de una *shunt* porto-cava temporal. Está técnica con el paso del tiempo también ha presentado sus modificaciones.

## Fase anhepática e implante del injerto

Durante esta fase se realizan las anastomosis vasculares, lo que depende de si se trata de *piggy back* o exclusión total.

*Piggy back*: consiste en realizar la anastomosis de la vena cava inferior del injerto sobre la vena cava del receptor, de la cual existen dos variantes. La más antigua de las variantes de esta técnica, denominada "*piggy back* clásico", consiste en anastomosis término lateral del muñón suprahepático de la cava del injerto sobre el sitio donde originalmente se encontraban las venas suprahepáticas media e izquierda del receptor, y se realiza ligadura de la suprahepática derecha, aunque también se puede hacer un gran orificio al unir las tres suprahepáticas del receptor. Como ya se mencionó, esta técnica no requiere la exclusión de la vena cava del receptor durante la confección de la anastomosis, y al finalizarlas se utiliza el muñón infrahepático de la cava del injerto para purgar la solución de preservación y toxinas durante la reperfusión. Una vez purgado el injerto se liga este muñón.

Exclusión total: en esta técnica se realiza el explante del hígado nativo junto con la vena cava retrohepática y se llevan a cabo las anastomosis de la cava supra e infrahepática.

Anastomisis portal: al finalizar las anastomosis de la vena cava se realiza la anastomosis portal de manera término-terminal. Si hay un trombo portal se recomienda la trombectomía y si no es posible (trombosis portal estadio III) es necesario hacer un puente venoso con los vasos iliacos del donador de la vena mesentérica superior del receptor a la porta del injerto. No contar con un vaso mesentérico o esplácnico para anastomosar la nueva portal en la mayoría de los casos es una contraindicación absoluta de THO, aunque se podría intentar un trasplante multivisceral (véase más adelante).



Una vez reperfundido el injerto se realiza la anastomosis de la arteria hepática con o sin parche de aorta a la unión de la arteria hepática y gastroduodenal del receptor. Si no existe una buena arteria en el receptor se puede utilizar injerto de vasos iliacos del donador. Por último, se realiza la colecistectomía del injerto y de ser posible una anastomosis del colédoco a colédoco término-terminal; de no ser posible, se puede hacer una derivación biliodigestiva en Y de Roux.

## Trasplante multivisceral

El trasplante multivisceral (TMV) puede tener una gran cantidad de indicaciones como trombosis portomesentérica, síndrome de intestino corto, tumor desmoides, enfermedad de Crohn, enteritis posradiación, trombosis de la arteria y vena mesentérica superior. Todo estos diagnósticos con daño hepático crónico obligan a un TMV.

En esta revisión nos enfocamos en el TMV para pacientes que requieren un THO y presentan trombosis portomesentérica. Como ya se mencionó, el que exista una trombosis portal no debe ser una contraindicación, pero si se presenta una trombosis portomesentérica completa (estadio IV), no existe opción para anastomosar la vena porta del injerto. Aunque se han descrito algunas alternativas para tratar de llevar circulación al nuevo injerto (anastomosis de la porta del injerto a la vena renal izquierda, cava a porta, arterialización portal), ninguna resuelve la hipertensión del sistema esplácnico y por lo tanto no resuelve sus complicaciones (ascitis, sangrado variceal y esplenomegalia). Por consiguiente, en estos casos el TMV puede ser la mejor opción. El diagnóstico se realiza con angiotomografía, angiorresonancia, y en algunos casos es necesario realizar una angiografía para conocer el flujo del sistema esplácnico.

El donador adecuado debe seleccionarse con el tamaño del receptor y el espacio peritoneal, así como todas las otras características del donador de hígado (vasopresores, Na sérico, compati-

bilidad de grupo sanguíneo). Además se debe realizar descontaminación intestinal en el donador con neomicina, eritromicina y anfotericina B vía oral y una cefalospirina de tercera generación IV.

La técnica de la procuración en el donador multivisceral debe tener los mismos pasos que en cualquier donador para hígado, con especial énfasis en el cuidado de la aorta supraceliaca e infrarrenal. No es necesario seccionar la vía biliar y sólo se realiza colecistotomía y lavado de la vesícula biliar. Se canula la vena mesentérica inferior y la aorta por arriba de su bifurcación y se pinza la aorta supraceliaca. Se perfunde con custodiol y a continuación se almacena y traslada de la misma manera que cualquier órgano intraabdominal.

En el receptor es necesario realizar evisceración de hígado, estómago, páncreas, duodeno, bazo, intestino delgado y colon ascendente y transverso. El flujo arterial del injerto se mantiene al hacer unas anastomosis del parche de aorta que contiene el ostium del tronco celiaco y de la arteria mesentérica superior a la aorta infrarrenal del receptor; de ser necesario se realizan las reconstrucciones vasculares en la cirugía de banco.

El flujo venoso de salida se realiza al hacer anastomosis de la cava suprahepática del injerto con las tres venas suprahepáticas del receptor mediante la técnica de *piggy back*. La continuidad gastrointestinal se lleva a cabo al anastomosar el estómago del donador con el esófago o un segmento de estómago del receptor realizando funduplicatura de Nissen y piloroplastia. La continuidad intestinal distal se realiza con una anastomosis iliocólica con iliostomía de protección para monitoreo endoscópico del injerto.



Los resultados del TMV en este tipo de pacientes reportan una mortalidad operatoria de 5%, con un promedio de hospitalización en UTI de 7 días y 40 días en piso, con una sobrevida de 80% a 1 año, y 72% a 3 y 5 años. Si bien la estancia hospitalaria y el costo del TMV es mucho mayor, poder ofrecer una opción a estos pacientes con cirrosis y trombosis portomesentérica hoy en día es una realidad.

## Referencias


Abu-Elmagd KM, Fung J, Bueno J, Martin D, Madariaga JR, Mazariegos G, et al. Logistic and technique for procurament of intestinal, pancreatic, and hepatic grafts from the same donor. Ann Surg. 2000;232:680-7.

Starzl TE. The long reach of liver transplantation. Exp Clin Transplant. 2013;11:87-92.

Vianna RM, Mangus RS, Kubal Ch, Fridell JA, Beduschi T, Tector J. Multivisceral trasplantation for diffuse portomesenteric thrombosis. Ann Surg. 2012;255:1114-50.

Yersiz H, Renz JF, Hisatake GM, Gordon S, Saggi B, Feduska NJ, et al. Multivisceral and isolated intestinal procurament techniques. Liver Transpl. 2003;9:881-6.

Zarrinpar A, Busuttil RW. Liver transplantation: past, present and future. Nature Reviews. 2013;10:434-40.

# Trasplante hepático de donador vivo

*Alan G. Contreras Saldívar*

El mayor conocimiento de la anatomía del hígado como un órgano que se puede dividir en estructuras funcionales independientes llevó a la realización con éxito del primer trasplante de hígado de donador vivo en 1989. El receptor era un paciente pediátrico que recibió el segmento lateral izquierdo del hígado de su madre.

No pasó mucho tiempo antes de que se realizara con éxito el primer trasplante de hígado de donador vivo donde el receptor fuera un adulto. Debido al conocido éxito de la donación de riñón de donante vivo, la utilización de injertos parciales de hígado de donantes vivos era cuando menos promisoria en los esfuerzos por resolver la problemática de la escasez de órganos y disminuir con ello la mortalidad de los pacientes en la lista de espera.

El entusiasmo inicial se extendió de forma rápida, y a los 3 años de que se realizara el primer trasplante de donador vivo de adulto a adulto en Estados Unidos ya se habían realizado 266 procedimientos en 38 diferentes estados.



A pesar de la rapidez con la que se aceptó este procedimiento, la experiencia inicial estaba aún por generarse y era evidente el desconocimiento de múltiples áreas, entre las que se incluían el volumen mínimo necesario del injerto y, más importante aún, la seguridad del procedimiento para el donante. Esto es en particular importante en los donantes vivos de hígado, donde existe un delicado equilibrio entre el volumen hepático remanente, necesario para mantener las necesidades metabólicas del donante, y el volumen del injerto hepático donado que sea suficiente para mantener las necesidades metabólicas del receptor.

Por lo general es aceptado que el peso del injerto debe ser alrededor de 0.8% del peso del receptor y el volumen del injerto debe ser por lo menos 40% del volumen hepático estándar calculado del receptor (estimaciones del volumen hepático según las características de la población) para evitar el riesgo de falla hepática en el receptor secundaria a un volumen insuficiente del injerto (fenómeno conocido como *small for size syndrome*). Sin embargo, otros factores como el flujo portal pueden ser determinantes, por lo que algunos grupos han usado injertos más pequeños con éxito, modulando el flujo portal.

La necesidad de un injerto de volumen suficiente para un adulto promedio ha orillado a que de manera común se use el lóbulo derecho hepático como injerto mientras que el segmento lateral izquierdo es el utilizado con más frecuencia para receptores pediátricos. El donante necesita conservar 35% del volumen hepático y, presumiblemente, a mayor resección hepática mayor el riesgo para el donante, por lo que algunos grupos han llegado a usar el segmento lateral izquierdo de dos donantes vivos para un receptor adulto.

Con el objeto de minimizar el riesgo del donante, la mayor parte de los centros de trasplante tiene criterios estrictos de selección en donde sólo donantes jóvenes en muy buen estado de salud con una anatomía hepática favorable pueden ser considerados como potenciales donantes. Es imprescindible una valoración psicosocial en donde el potencial donante esté informado de los riesgos del procedimiento y se corrobore la voluntad de donar. Además de las pruebas serológicas para enfermedades transmisibles, y los exámenes de laboratorio habituales, es necesaria una valoración cardiopulmonar completa.

La biopsia hepática se realiza de rutina en algunos centros mientras que en otros sólo de manera selectiva en caso de alteración de las pruebas de funcionamiento hepático o sospecha de esteatosis en los estudios de imagen. Los estudios anatómicos más utilizados son la tomografía y la resonancia magnética. Esta última permite además la valoración de la anatomía de la vía biliar. Se presta especial atención a la anatomía de la arteria hepática, la vena porta y el drenaje de las venas de los diferentes segmentos hepáticos a las venas suprahepáticas o directamente a la vena cava para planear la cirugía. Algunas variaciones anatómicas como reemplazos arteriales derecho o izquierdo pueden facilitar la cirugía, mientras que otras como la porta izquierda proveniente de la derecha anterior la contraindican.

Los segmentos hepáticos con problemas de drenaje después de la división del parénquima hepático tienen una mala capacidad de regeneración y esto puede afectar de manera considerable la funcionalidad de ese segmento y, por lo tanto, la función hepática del injerto o el remanente hepático en el donante. Por esta razón, en el caso de hepatectomía derecha, la vena hepática media se deja intacta en el remanente hepático la mayoría de las veces y si existen venas importantes en el injerto que drenaban a la vena hepática media se deben reconstruir en el receptor, ya sea a través de puentes vasculares o de manera directa a la vena cava. Según el volumen residual en el donante se puede considerar incluir la vena hepática media en el injerto, aunque se debe tener en cuenta que cuando los donantes son mayores de 50 años de edad o el volumen remanente en el donante es menor a 35% el riesgo de complicaciones para el donante aumenta de forma considerable.



Debido al extenso escrutinio de los potenciales donantes, menos de la mitad de los pacientes que se someten al protocolo de estudio es seleccionado para la donación y en algunas series es tan bajo como sólo 14%.

La experiencia inicial del uso de injertos parciales de donante vivo para pacientes adultos con falla hepática fulminante mostró resultados poco satisfactorios, atribuibles muy probablemente a la gravedad de los enfermos. El sistema de asignación de órganos actual en la mayoría de los países da preferencia en la lista de espera de donación cadavérica a estos pacientes críticamente enfermos, por lo que la donación viva en este contexto en países occidentales se ha reservado para pacientes pediátricos seleccionados en donde la espera por un donante de tamaño apropiado puede ser prolongada.

Estos resultados iniciales en la sobrevida por debajo de lo esperado se reportaron también en diferentes centros cuando pacientes con enfermedad hepática muy avanzada se sometían a trasplante de donador vivo (basado en un alto puntaje de MELD, escala aceptada para estimar el riesgo de muerte en pacientes con enfermedad hepática). A pesar de que otros centros mostraron resultados favorables en este grupo de pacientes y a que centros de trasplantes en Asia han alcanzado resultados en la sobrevida de los pacientes similares a lo observado en la donación cadavérica, la mayor parte de los centros occidentales prefieren la donación cadavérica para estos pacientes.

El conocimiento de la muerte del primer donante vivo en el 2002 y los resultados iniciales de sobrevida inferior en comparación con los trasplantes hepáticos de donación cadavérica disminuyeron el furor inicial en la realización de este procedimiento en Estados Unidos, y desde entonces se efectúan alrededor de 250 procedimientos al año en comparación a los 524 procedimientos que se realizaron en el año 2001 y a los cerca de 6 000 trasplantes hepáticos de donador cadavérico que en la actualidad se llevan a cabo cada año. Este mismo fenómeno ha ocurrido en otros países

occidentales, sin embargo en países en Asia donde la donación cadavérica todavía es muy limitada, la obtención de órganos de donantes vivos es la práctica más común.

Hasta ahora se han realizado más de 6 000 trasplantes de hígado de donador vivo en todo el mundo y se ha documentado la muerte de más de una docena de donantes. Es indudable el beneficio de este procedimiento, sin embargo la morbilidad y la mortalidad en los donantes ha puesto en evidencia múltiples interrogantes éticas y la necesidad de una adecuada selección de donantes y receptores en manos de un equipo multidisciplinario especializado para obtener la mayor tasa de éxito posible, inclinando la balanza a la seguridad y el bienestar del donador.

## Referencias


Carlisle EM, Testa G. Adult to adult living related liver transplantation: where do we currently stand? World J Gastroenterol. 2012 Dec 14;18(46):6729-36.

Facciuto M, Contreras-Saldivar A, Singh MK, Rocca JP, Taouli B, Oyfe I, et al. Right hepatectomy for living donation: role of remnant liver volume in predicting hepatic dysfunction and complications. Surgery. 2013 May;153(5):619-26.

Miller C, Smith ML, Fujiki M, Uso TD, Quintini C. Preparing for the inevitable: the death of a living liver donor. Liver Transpl. 2013 Jun;19(6):656-60.

Simpson MA, Pomfret EA. Checking the harness: safety for living liver donors. Liver Transpl. 2012 Nov;18 Suppl 2:S15-9.

Valentín-Gamazo C, Malagó M, Karliova M, Lutz JT, Frilling A, Nadalin S, et al. Experience after the evaluation of 700 potential donors for living donor liver transplantation in a single center. Liver Transpl. 2004;10(9):1087.




# Trasplantes renal y pancreático

*Josefina Alberú Gómez*

En el mes de diciembre de 2014 se cumplirán 60 años desde que se llevó a cabo el primer trasplante renal exitoso en el mundo (1954). Los avances científicos que antecedieron a ese primer éxito y los ocurridos en años posteriores han hecho posible que en la actualidad los resultados de supervivencia del paciente receptor renal con injerto funcional se encuentren en 96.5% (donante vivo) y en 92% (donante fallecido) al año postrasplante, y que estos porcentajes se sitúen en 82.5 y 70% a 5 años, respectivamente.

Estos logros no sólo competen a lo acontecido en el desarrollo y uso clínico de fármacos inmunosupresores de probada eficacia –en particular a los inhibidores de calcineurina [ICN (ciclosporina y tacrolimus)]–, incluyen también una mejor preparación integral pretrasplante y mejores cuidados en la etapa postrasplante, así como refinamiento de las técnicas quirúrgicas, uso de profilaxis para infecciones por gérmenes oportunistas, entre otros.

Es así como el trasplante renal es considerado mundialmente como el tratamiento de elección para los enfermos que cursan con falla renal crónica con requerimientos de sustitución de la función, en los cuales no exista alguna contraindicación absoluta para el procedimiento. La evidencia acumulada demuestra las ventajas en calidad de vida y años de supervivencia de los

pacientes que reciben trasplante comparados con aquellos que permanecen en diálisis, sin importar el tipo de terapia dialítica, la edad, la etnia o el padecimiento renal de base.

Los excelentes resultados alcanzados a corto y mediano plazos empiezan a afectar también el largo plazo de manera positiva. En la última década, el incremento en la *vida media* funcional se ha trasladado a 14 años para injertos de donante vivo y 10.5 años para donante fallecido. Esta mejoría obedece a una disminución en la tasa de falla del injerto y regreso a diálisis. Sin embargo, la tasa de muerte con injerto funcional no ha declinado. Es innegable que parte de esta mejoría ha estado ligada al uso de inhibidores de ICN, inmunosupresores que proveen un perfil bien caracterizado de riesgo-beneficio, que disminuyen de manera significativa el riesgo de rechazo agudo pero, a lo largo del tiempo, contribuyen a la nefrotoxicidad que puede acelerar la pérdida del injerto. Asimismo, los ICN afectan un amplio rango de "blancos" no inmunológicos, lo que condiciona hipertensión, dislipidemia y diabetes, factores de riesgo que contribuyen al incremento de morbilidad y mortalidad cardiovascular. Las principales causas de muerte del paciente receptor de trasplante renal continúan siendo las de origen cardiovascular, infecciosas y neoplásicas.



## Perseguir un balance correcto: minimizar el riesgo de rechazo mientras se reducen las toxicidades derivadas de la inmunosupresión

Para reducir la toxicidad de los ICN es necesario desarrollar regímenes inmunosupresores libres de ICN. Al mismo tiempo los regímenes novedosos necesitan ser efectivos para inhibir tanto a las *células vírgenes* como a las *células de memoria*, involucradas en la respuesta inmunitaria; una ventaja real de los ICN es justamente su capacidad inhibitoria de las células de memoria. Estas células de memoria pueden estar presentes en el individuo receptor de un trasplante por haber sido expuesto con anterioridad a antígenos HLA que pueden estar presentes en el injerto; estas células no requieren mucho estímulo para reactivarse, proliferar e iniciar eventos de rechazo, de manera que cualquier nuevo fármaco que pretenda sustituir a los ICN deberá tener de igual manera la capacidad de actuar sobre esta línea celular.

Con este propósito se han desarrollado productos biológicos que interfieren con la coestimulación, evento indispensable durante la presentación antigénica para la plena activación del linfocito T, principal orquestador de la respuesta inmunitaria. El compuesto biológico más avanzado en su tipo y que ha probado su eficacia en estudios clínicos III corresponde a belatacept. Los estudios clínicos que comparan la eficacia de belatacept *vs.* ciclosporina han mostrado una extraordinaria preservación de la función del injerto renal. Con el propósito de hacer más selectivo aún el bloqueo de CD28, se ha diseñado un anticuerpo *monovalente* dirigido de manera específica contra CD28, no estimulante, sino un verdadero antagonista que inhibe la proliferación y la producción de citocinas por el linfocito T y produce anergia *in vitro*. Los resultados favorables observados en estudios preclínicos con este anticuerpo monovalente deberán ser probados en estudios clínicos. Otros anticuerpos monoclonales que serán incorporados a estudios clínicos próximamente actúan al bloquear la interacción de CD40-CD40L.

## Un problema reemergente: anticuerpos anti-HLA

No obstante que las terapias inmunosupresoras en uso clínico han sido de gran utilidad para la prevención del rechazo agudo y pérdida temprana del injerto, en particular para eventos mediados por células T citotóxicas, el efecto deletéreo mediado por anticuerpos (Acs), producto del brazo humoral de la respuesta inmunitaria, descrito hace un poco más de 4 décadas, ha vuelto a ser foco de atención prioritaria en inmunobiología del trasplante. Durante los últimos 15 años valiosas observaciones han confirmado y descifrado de manera progresiva las alteraciones clínicas, patológicas e inmunopatológicas del rechazo mediado por anticuerpos (RMA).

Ya sea que estos Acs anti-HLA, específicos contra determinantes antigénicas del injerto, estén presentes antes del trasplante (individuos presensibilizados) o se desarrollen en la etapa postrasplante (anticuerpos anti-HLA *de novo*), son responsables de eventos de rechazo agudo y crónico, mediados por éstos y la acción del complemento, al igual que de una reducción significativa de la supervivencia del injerto, tal y como lo demuestran plenamente múltiples estudios.



La doble condición de sensibilización pre- y postrasplante así como el rechazo mediado por estos Acs permanecen como un reto vigente de tratamiento. Los resultados con las drogas disponibles utilizadas en la actualidad para desensibilizar y poder trasplantar al paciente o revertir eventos de RMA, en especial en sus formas crónicas, no son totalmente satisfactorios. Los regímenes actuales utilizados incluyen plasmaféresis, inmunoglobulina G, rituximab (anticuerpos quiméricos anti-CD20). En fechas más recientes el inhibidor de proteosomas (Velcade) ha sido reportado de utilidad para revertir rechazos refractarios mediados por Acs y el empleo del anticuerpo monoclonal humanizado anti-C5, eculizumab, inhibidor del complemento que previene la formación del complejo de ataque de membrana, parece proteger al injerto renal a pesar de la presencia de Acs anti-HLA donante específico. Cabe destacar que ninguno de estos agentes o esquemas ha sido probado de manera rigurosa en estudios clínicos aleatorizados con suficiente número de pacientes.

Es indispensable resaltar que otro de los grandes retos actuales para poder mejorar la supervivencia de los injertos está relacionado de forma directa con los mecanismos para prevenir y minimizar el daño por isquemia-reperfusión. Este tipo de daño cobra particular relevancia si consideramos que una proporción creciente de injertos renales procede de donadores con criterios extendidos y de donadores después de muerte por paro cardiaco. Estos riñones tienen un mayor riesgo de pérdida de la función comparados con riñones obtenidos de donadores estándar con muerte encefálica.

En la actualidad existen varias líneas de investigación para definir tratamientos óptimos que permitan minimizar la frecuencia de función retardada del injerto en estos riñones y reducir la morbilidad que ocurre durante la fase de función retardada del injerto y sus consecuencias, toda vez que tornan más proclives a estos injertos a sufrir episodios de rechazo agudo que comprometen la supervivencia de los mismos a largo plazo.

Sin duda los mayores retos actuales y necesidades no cubiertas en el campo de trasplantes de órganos sólidos están constituidos por la escasez de órganos para cubrir la demanda de pacientes en lista de espera y las tareas encaminadas a inducir y alcanzar tolerancia inmunológica en los receptores de estos trasplantes.

## Falta de órganos, un reto con muchas esperanzas

La demanda de injertos para trasplante renal de donante fallecido es mayor que nunca en la mayoría de los países del orbe, con cifras que se incrementan cada año. Acorde con la experiencia de Estados Unidos (EU), alrededor de 30% de pacientes en lista de espera cuenta con un donante vivo, sin embargo se encuentra imposibilitado a recibir el riñón de ese donante debido a incompatibilidad de grupo sanguíneo o presencia de sensibilización en contra del donante. Los protocolos de desensibilización para poder proceder a trasplante en estas dos circunstancias han logrado vencer estos obstáculos con éxito variable. Estos procedimientos tienen costos económicos excesivos y no están exentos de riesgos. Ante esta situación una estrategia que ha resultado ser de gran utilidad es la práctica de intercambio pareado de donador, donde el donador A le dona al receptor B y el donador B le dona al receptor A, habiendo asegurado mediante las pruebas correspondientes que este intercambio de donantes hace plenamente compatible el procedimiento.

Por otro lado, la aceptación gradual del donante no-dirigido, definido como el individuo que de manera voluntaria y por altruismo decide donar uno de sus riñones para pacientes en necesidad, ha permitido que estas estrategias de donación pareada se conviertan en cadenas de trasplante. Así, la cadena se inicia cuando un donador "no dirigido" dona uno de sus riñones a un paciente en la lista de espera, quien a su vez tiene un donador dispuesto pero incompatible. Dicho donador incompatible a su vez le dona a otro receptor, con el cual es compatible, y así de manera sucesiva. El número acumulado de trasplantes de este tipo en EU alcanzó la cifra de 272 procedimientos en el año 2011, como parte de 54 cadenas. Las estrategias para continuar con estos programas se están perfeccionando de forma constante y han tenido cada vez mayor aceptación por un mayor número de centros como una de las mejores alternativas viables para ofrecer trasplante a un mayor número de pacientes en lista de espera.



Empero, la alternativa más fascinante para disponer de un número suficiente de órganos está cifrada en el campo de la medicina regenerativa. La utilización de xenoinjertos decelularizados –en los cuales sólo queda el estroma que actúa como molde, y que más adelante son repoblados con células tallo pluripotenciales del propio receptor– ofrece una opción sin precedente para aliviar la escasez de este recurso. Asimismo, al utilizar las células del propio paciente para el proceso de repoblación celular se estarían implantando órganos por completo tolerables por el receptor. Aun cuando esta herramienta no estará todavía disponible en el corto plazo, tiene un potencial futuro viable y ciertamente muy prometedor.

## Inducción de tolerancia

Las estrategias para inducir tolerancia donador específica en el receptor de trasplante han sido perseguidas de manera activa desde hace por lo menos 2 décadas. El término tolerancia implica la viabilidad funcional y estructural del injerto, libre de rechazo, en ausencia de inmunosupresión, en un individuo por demás inmunocompetente. Se ha demostrado que la inducción de este estado requiere el establecimiento de un estado de quimerismo mixto. Uno de los mecanismos para lograrlo es mediante terapias basadas en infusión de células tallo hematopoyéticas procedentes del

donante, en un sujeto receptor precondicionado con regímenes no mieloablativos; el trasplante renal es efectuado en forma concomitante a la infusión de las células hematopoyéticas.

Existen tres programas en desarrollo que utilizan en forma clínica estos esquemas, con ciertas variantes, en Boston, California y Chicago, respectivamente. A la fecha, el protocolo empleado por la Universidad de Northwestern en Chicago parece el más promisorio. La característica esencial consiste en la utilización de células tronco hematopoyéticas enriquecidas con una población celular denominada "células facilitadoras de tolerancia al injerto". La utilización de este abordaje ha dado como resultado quimerismo duradero e inducción de tolerancia en 5/8 pacientes receptores de injertos no HLA idénticos. No han ocurrido eventos de enfermedad de injerto contra huésped. En los cinco pacientes que han mostrado quimerismo duradero se ha evidenciado inmunocompetencia y tolerancia donador-específico mediante múltiples ensayos *in vitro*; en estos pacientes la inmunosupresión (tacrolimus/micofenolato de mofetilo) fue retirada de manera exitosa al año postrasplante y han permanecido con función renal estable por espacio de 6 a 20 meses posretiro de medicamentos, y sin desarrollo de anticuerpos donante-específico. Los mecanismos subyacentes a este proceso de tolerancia involucran a poblaciones celulares linfocitarias reguladoras en un proceso biológico activo y altamente eficiente.



Habremos de aguardar el seguimiento a más largo plazo de los pacientes incluidos en estos protocolos de investigación clínica, al igual que los biomarcadores (celulares, genéticos) óptimos que permitan garantizar que el estado de tolerancia es persistente y, por ende, los pacientes receptores de estos trasplantes podrán permanecer sin inmunosupresión de manera indefinida.

Si bien son muchos los retos y las necesidades no cubiertas a ser resueltos, el futuro en trasplantes se prevé altamente prometedor. El afán de perseguir el conocimiento y encontrar soluciones a los diversos problemas planteados en esta disciplina de las ciencias de la salud permitirá que en los años por venir los órganos que se trasplanten puedan quizás tener vigencia funcional preservada por tantos años como vida puedan tener los pacientes que los reciben.

## Trasplante de corazón-pulmón

*Patricio Santillán Doherty*

Alexis Carrel creó el antecedente inicial al realizar un trasplante heterotópico de bloque cardiopulmonar en un modelo experimental como parte del trabajo que a la postre significó el Premio Nobel de Medicina para él. Este antecedente marcó la pauta para que James Hardy realizara el primer trasplante pulmonar (TP) en humanos en la Universidad de Mississippi en el año de 1963; a este le siguieron alrededor de 30 trasplantes con resultados no satisfactorios. Poco tiempo después, en 1967, se efectuó el primer trasplante ortotópico de corazón por Christian Barnard en la Universidad del Cabo en Sudáfrica, mismo que causó un verdadero revuelo internacional fuera de toda proporción con respecto del evento y el resultado obtenido (una sobrevivencia de días).

El interés por el trasplante de órganos torácicos decayó de manera considerable hasta el descubrimiento de la ciclosporina A como inmunosupresor, el cual marcó un avance muy importante en el trasplante de órganos sólidos, incluidos los torácicos.

## Corazón

El primer implante realizado por Barnard devino en una actividad importante en distintos centros, principalmente de Norteamérica, sin embargo los resultados a mediano y largo plazos tuvieron que esperar la introducción de la ciclosporina A como modalidad de inmunosupresión.

En México se iniciaron planes para trasplante de corazón por parte de Xavier Palacios Macedo en el Hospital de Tórax del IMMS en la segunda mitad de la década de 1960, sin embargo los esfuerzos hubieron de esperar mejores tiempos al resurgimiento de los trasplantes en general, y no fue sino hasta fines de 1988 en que Rubén Argüero Sánchez y su equipo efectuaron el primer trasplante ortotópico de corazón en el Centro Médico La Raza del IMSS en la Ciudad de México.

En la última década se han reportado entre 3 600 y 3 850 trasplantes de corazón anuales de manera internacional. Los centros con mayor experiencia realizan en promedio entre 10 y 19 trasplantes cardiacos al año; en esta categoría se encuentran 39% de los centros a nivel mundial. En nuestro país, según datos del Centro Nacional de Trasplante, se reportaron cuatro trasplantes cardiacos en el 2013. El centro más activo se encuentra en el Hospital General del Centro Médico La Raza bajo la conducción de Guillermo Careaga Reyna, quien participó con el caso inicial hace 25 años y quien en 2005 reportó 16 casos.



El trasplante en la edad pediátrica resulta más problemático por la dificultad de encontrar donadores que sean compatibles por tamaño al receptor. El grupo de Alejandro Bolio Cerdán en el Hospital Infantil de México lleva un trabajo importante (en 2011 reportaron 22 casos efectuados).

Internacionalmente se considera que la primer causa de trasplante cardiaco es la miocardiopatía no isquémica (53.3%), seguida de la miocardiopatía isquémica (37.7%); en tercer lugar están las malformaciones congénitas del adulto (2.9%), seguidas de enfermedad valvular (2.9%), y por último el retrasplante (2.6%). Un hecho que llama la atención es que 43% de los pacientes trasplantados del corazón ha sido sometido a una cirugía cardiaca previa, y que el número de pacientes trasplantados que previo al mismo contaban con soporte circulatorio mecánico ha ido en aumento, que representa hoy día más de 30% de los pacientes intervenidos.

El promedio de edad del receptor cardiaco es de 54 años, siendo en la última década el rango entre los 60 y 70 años el grupo que más recibe esta opción terapéutica. El promedio de edad del donador cardiaco en la ISHLT fue de 35 años, siendo el rango de los 18 a los 34 años el más frecuente.

El corazón se puede trasplantar de forma simultánea con otros órganos; según la ISHLT en los últimos 5 años se reportaron 401 de estos casos: corazón-riñón (85.5%), corazón-hígado (13%), corazón-hígado-riñón (1%) y corazón-hígado-páncreas (0.5%).

La terapia inmunosupresora de inducción es frecuente en los pacientes trasplantados de corazón (52%), donde el antagonista de receptor de interleucina-2 y los anticuerpos antilinfocitarios policlonales son los más utilizados, 30 y 20% respectivamente. En cuanto a la terapia inmunosupresora de mantenimiento, el tacrolimus ha reemplazado a la ciclosporina, y es empleado en 73% de los casos. Otro agente usado con frecuencia es el ácido mofetil micofenolato (85%).

La sobrevida media de un trasplante cardiaco es de 11 años; los receptores que superan el periodo de mayor riesgo de mortalidad y cumplen 1 año postrasplantados tuvieron una sobrevida de 14 años y se han reportado más de 100 casos con sobrevida de 25 años.

Los factores de riesgo para la sobrevida a 1 año son: rechazo agudo, falla multiorgánica, edad, peso, causa de muerte (anoxia) y tiempo de isquemia. Otras características a evaluar son las del receptor y el centro de trasplante, así como el uso de soporte circulatorio mecánico.

Los factores de riesgo para la sobrevida a 5 años son infecciones por diálisis, rechazo después de 1 año y terapia de inmunosupresión. Los factores de riesgo a 10, 15 y 20 años son el antecedente de hipertensión en el donador y el uso de inotrópico postrasplante. La principales comorbilidades al trasplante cardiaco son vasculopatía y falla renal.

## Pulmón

Gracias al advenimiento de inmunosupresión más potente, el grupo de Toronto regresó a la actividad clínica realizando el primer TP exitoso en 1983, cuyo paciente tuvo una sobrevida de más de 6 años. En México la historia es similar en cuanto al inicio de trabajo al respecto en el laboratorio experimental en la década de 1960 con Carlos Pacheco. Sin embargo el primer trasplante pulmonar clínico fue realizado a principios de 1989, en el INER, en un paciente con fibrosis pulmonar a quien se le trasplantó el pulmón izquierdo y tuvo una sobrevida de 7 años.



En el último reporte de la Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón (ISHLT) se contabilizaron un total de 42 069 trasplantes pulmonares hasta antes de 2012. En el último año reportado se llevaron a cabo 3 640 trasplantes pulmonares, de los cuales más de la mitad se realizó en 31 hospitales (18% de los centros de trasplante pulmonar).

El abordaje técnico quirúrgico de preferencia cambió desde 1990, siendo el abordaje bilateral el empleado en más de las dos terceras partes de los trasplantes pulmonares realizados.

El promedio de edad del donador pulmonar en la ISHLT fue de 38 años; el rango de donador joven (18 a 29 años) fue el más frecuente, el cual representa 30% del total de donadores y sólo 1% se salió de criterios de donación pulmonar (> 65 años de edad). Un estudio reciente realizado en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias revela que en México la edad promedio del donador es de 44 años y el rango de edad más frecuente es de 30 a 39 años.

La ISHLT menciona que 66% de los receptores pulmonares se encuentra entre los 45 a 65 años de edad. La principal indicación de trasplante pulmonar fue enfermedad pulmonar obstructiva crónica (33.5%), seguida de neumopatía intersticial difusa (23.7%) y fibrosis quística (16.6%). Se reportó 2.6% de retrasplante, siendo el síndrome de bronquiolitis obliterante (SOB) la principal causa y 33% de los pacientes trasplantados presentó un episodio de rechazo agudo.

La sobrevida del trasplante pulmonar fue de 5.6 años, con ajustes de sobrevida a 3 meses (88%), 1 año (79%), 3 años (64%), 5 años (53%) y 10 años (31%). Los receptores que cumplieron 1 año postrasplantados tuvieron una sobrevida de 7.9 años; asimismo, los pacientes con trasplante bilateral de pulmón mostraron mejores resultados.

La principal causa de muerte a los 30 días postrasplante fue falla primaria al injerto (24.7%) e infección por citomegalovirus [CMV] (19.6%), de los 30 días al año infecciones por agentes no CMV, y después del año SOB (25.9%).

Los factores de riesgo asociados con mortalidad en pacientes trasplantados fueron enfermedad severa previa, edad avanzada (> 55 años) y centro de trasplante con poca experiencia (< 30 trasplantes pulmonares al año).

Las principales causas de morbilidad postrasplante se debieron a la inmunosupresión, donde hipertensión (51.7%), diabetes mellitus (24.6%), hiperlipidemia (25.5%) y falla renal (23.3) fueron las manifestaciones más frecuentes. Se reportó alguna neoplasia a 5 años en 21% de los pacientes sometidos a trasplante.

En la actualidad los programas registrados en el CENATRA en nuestro país muestran una actividad muy reducida, casi de tipo anecdótico. Estos programas se encuentran en la Ciudad de México (INER, IMSS) y en Monterrey (Hospital Universitario).

## Referencias


Argüero R, Castaño R, Portilla E, Sanchez O, Molinar F. Primer caso de trasplante de corazón en México. Rev Med IMSS. 1989;27:107.

Argüero-Sánchez R. Trasplante de corazón. Rev Invest Clin. 2005;57:333-7.

Barnard CN. The operation. S Afr Med J. 1967;41:1271.

Careaga-Reyna G, Jiménez-Valdivia M, Argüero-Sánchez R. Trasplante de corazón. Preservación y técnica quirúrgica. Once años de experiencia. Rev Invest Clin. 2005;57:344-9.

Carral-Carrasco AC, Alcaraz-Ramos R, Nila-Ruiz ME, Bolio-Cerdán A. Trasplante cardiaco en niños. Experiencia en México. Anest Ped. 2011;34:s171-3.

Hardy JD, Webb WR, Dalton MI, Walker GR. Lung homotrasplantation in man. JAMA. 1963;12:99-108.

Hardy JD. The first lung transplant in man (1963) and the first heart transplant in man (1964). Transplant Proc. 1999;31:25-9.

Santillán-Doherty P. Trasplante unilateral de pulmón en un caso de fibrosis pulmonar terminal. Rev Invest Clin. 1990;42:127-34.

Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-eighth Adult Heart Transplant Report—2011. J Heart Lung Transplant. 2011;30(10):1078-94.

Toronto Lung Transplant Group. Unilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 1986;314:1140-5.

Yusen RD, Christie JD, Edwards LB, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtieth Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report—2013; Focus Theme: Age. J Heart Lung Transplant. 2013;32(10):965-78.




# Retos en Inmunosupresión

*Ignacio García Juárez*

## Inmunosupresión en el trasplante hepático

La inmunosupresión ha evolucionado desde el primer trasplante hepático (TH) exitoso por Starzl en 1967 cuando la supervivencia al primer año era menor a 30%; con la introducción de la ciclosporina en 1979 por Clane y aunado a los avances en la técnica quirúrgica se logró

una supervivencia de 70% al primer año. Este evento transformó rápidamente la historia del trasplante hepático, que fue reconocido como tratamiento de la enfermedad hepática crónica terminal por los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos en 1983, marcando el camino de la época actual que desde entonces ha seguido en progreso con el descubrimiento de nuevos agentes inmunosupresores con el objetivo de mantener la función del injerto, prevenir el rechazo y evitar los indeseables efectos adversos.[1]

El rechazo es la consecuencia de la respuesta aloinmunitaria del receptor a los antígenos extraños expresados en el tejido del donador.[2] En la clínica se puede clasificar en tres grupos: hiperagudo, agudo y crónico. El rechazo hiperagudo es un fenómeno raro que condiciona pérdida del injerto y alta mortalidad.[3,4] El rechazo agudo suele ocurrir durante los 3 primeros meses postrasplante con una incidencia de 15 a 25%.[5,6] Se caracteriza por activación de las células T del receptor a los antígenos presente en el órgano trasplantado.[7] Según datos actuales, el rechazo agudo sobre todo en trasplante hepático se ha asociado con mejor supervivencia del injerto.[8] El rechazo crónico del hígado es poco frecuente con una incidencia entre 1 y 3%, tal vez por las propiedades inmunológicas únicas.[9]



El rechazo celular agudo es un proceso complejo en el cual intervienen varios tipos de células, sin embargo la activación de las células T es la piedra angular de este fenómeno.[10]

Señal 1: reconocimiento del aloantígeno. El reconocimiento de los antígenos del complejo principal de histocompatibilidad (CMH) del injerto es el primer evento que conlleva al rechazo. Los aloantígenos son presentados a los linfocitos T a través de las células presentadoras de antígenos (CPA).[11] El receptor de las células T (TCR) es la unidad de reconocimiento de los antígenos, el cual está asociado con otras moléculas como CD3.[12]

Señal 2: activación de los linfocitos (coestimulación). La activación de las células T requiere coestimulación, un proceso en el cual diversos ligandos en la superficie de la CPA (CD80/CD86, CD154) se unen a los receptores en las células T (CD28). Este fenómeno activa tres vías de transducción: calcio-calcineurina, proteína cinasa activada por mitógenos (MAP), proteína cinasa inductora de NF-kB; este proceso resulta en expresión de CD154, cadena α de receptores de IL-2 (CD25) e IL-2.[7,13]

Señal 3: expansión clonal. Es el resultado de la estimulación autocrina de la IL-2 producida por las células T al unirse al receptor de IL-2R (CD25) activando JAK3. Éste a su vez desencadena las señales de crecimiento por la vía de PI-3K y del blanco molecular de la rapamicina (mTOR) los cuales dan inicio al ciclo celular.[7,14]

La proliferación de las células T está asociada con citocinas, quimiocinas y moléculas de adhesión reclutando más células inflamatorias. El daño celular es consecuencia de la producción de mediadores vasoactivos y tóxicos como TNF-alfa, TNF-beta, perforinas, granzimas y proteasas tipo serina.[7,15]

Las fases de la inmunosupresión son:

1. Inducción: régimen inmunosupresor que se utiliza durante los primeros 30 días del trasplante, cuando existe gran alorreactividad
2. Mantenimiento: régimen inmunosupresor que inicia 30 días después del trasplante y se mantiene por tiempo indefinido. Durante esta fase de tratamiento se busca disminuir la dosis y el número de fármacos inmunosupresores
3. Tratamiento de rechazo agudo: cuando histológicamente se demuestra rechazo agudo se modifican las dosis o se agregan inmunosupresores al esquema de mantenimiento[16]

Los inmunosupresores se pueden clasificar en 1) fármacos de molécula pequeña, y 2) agentes bilógicos.[7] La mayoría de los inmunosupresores de molécula pequeña es derivado de productos bacterianos que están dirigidos contra proteínas específicas. Entre estos se encuentran corticoesteroides, inhibidores de clacineurina (ciclosporina, tacrolimus), inhibidores de biosíntesis de purinas (azatioprina, micofenolato de mofetilo) e inhibidores de mTOR (sirolimus, everolimus).[17]

Lo agentes biológicos incluyen inmunosupresores depletores de linfocitos que son anticuerpos que destruyen a las células T, las células B, o ambas; su uso reduce el rechazo temprano pero aumenta el riesgo de infección y enfermedades linfoproliferativas postrasplante. Las drogas no depletoras son anticuerpos monoclonales o proteínas de fusión que reducen la respuesta sin comprometer a la población de linfocitos.[18]

## Corticoesteroides

Los corticoesteroides se introdujeron como inmunosupresores en 1950 y aunque su uso se ha vuelto más controversial hacia últimas fechas, aún se consideran un componente importante en la mayor parte de los esquemas de inmunosupresión en combinación con otros medicamentos y son de primera línea en el tratamiento del rechazo agudo.[15]



El impacto de los corticoesteroides como mantenimiento de la inmunosupresión es indispensable en pacientes con autoinmunidad, pero en pacientes con infección de virus de hepatitis C continúa siendo debatido.[19-21] Es bien conocido que la dosis de administración de esteroides en bolos como parte del tratamiento del rechazo agudo está asociada con aumento en la replicación y recurrencia del virus C, así como aumento de fibrogénesis.[22]

Respecto a las dosis de mantenimiento, al parecer no tiene un impacto significativo en los pacientes ni en la supervivencia del injerto, sin embargo la forma de destete parece ser el único factor relacionado con la recurrencia y la severidad del VHC; existe un dudoso beneficio del descenso lento o mantenimiento con esteroides en términos de progresión de la fibrosis. Por otro lado, se ha observado disminución de la incidencia de diabetes mellitus e infecciones en los grupos libres de esteroides.[23-27]

## Inhibidores de calcineurina

En 1981 se reportó el primer trasplante hepático que incluyó ciclosporina A como parte del protocolo de inmunosupresión,[28] y hasta la fecha los esquemas de mantenimiento se basan en los inhibidores de calcineurina (ciclosporina, tacrolimus) [Figura 1].

La ciclosporina dentro de los linfocitos se une a diferentes lipoproteínas de transporte, incluida la ciclofilina. El complejo ciclosporina-ciclofilina se une a la calcineurina e inhibe la defosforilación estimulada por $Ca^{2+}$ del componente NFAT (factor nuclear de células T activadas) de manera que no penetra al núcleo y no se activa la transcripción de diversos factores de crecimiento de células T y citocinas esenciales para la respuesta aloinmunitaria como IL-2, IFN-γ, TNF-α y moléculas de coestimulación como CD40. También aumenta la expresión de TFG-β, un inhibidor potente de la proliferación de linfocitos T estimulados por IL-2 y de la generación de células T citotóxicas.[28-30]

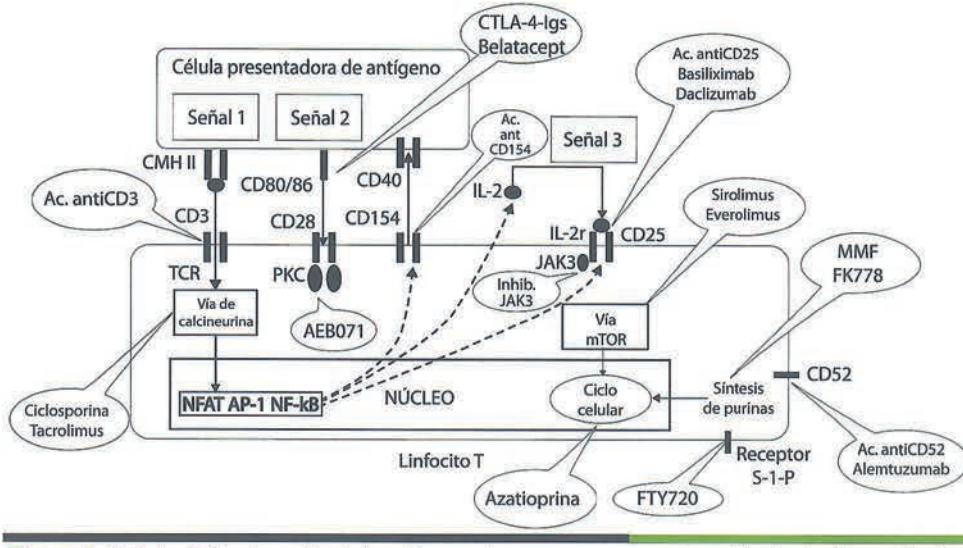





***Figura 1.*** *Linfocito T. Vías de acción de los diferentes inmunosupresores en el modelo de vías de señalización.*

La mayoría de los efectos adversos son dosis dependientes y están relacionados con los sitios donde la concentración de calcineurina es mayor como en el riñón y el cerebro.[31] La nefrotoxicidad es el efecto adverso más común y con mayor relevancia clínica. La ciclosporina causa vasoconstricción de la arteriola glomerular aferente y eferente, lo que condiciona la disminución del flujo sanguíneo y por lo tanto filtración glomerular;[32] estos cambios son reversibles con la suspensión.[33] Sin embargo este efecto crónico presenta fibrosis y vasculitis obliterante que son irreversibles.[34]

Otro efecto adverso importante es la neurotoxicidad, la cual ocurre en 10 a 20% de los pacientes de forma temprana postrasplante y es exacerbada en la presencia de hipomagnesiemia.

El tacrolimus se une a otra inmunofilina FKBP12 para formar un complejo que inhibe a la calcineurina de forma más eficiente.[35] El efecto inmunosupresor del tacrolimus es 100 veces mas potente que el de la ciclosporina.[36] La superioridad de tacrolimus sobre ciclosporina fue demostrada en 2006 en un metaanálisis que incluyó 16 estudios clínicos donde el tacrolimus fue superior en supervivencia, pérdida del injerto, rechazo agudo y rechazo resistente a esteroides durante el primer año[37] y, al igual que la ciclosporina, el tacrolimus se asocia con los mismos efectos secundarios.

## Ácido micofenólico

Existen disponibles en el mercado dos prodrogas, el micofenolato de mofetilo y el micofenolato sódico; ambos sufren metabolismo de primer paso en el hígado para transformarse en ácido micofenólico (Figura 1).

El ácido micofenólico es un inhibidor no competitivo de inosina 5'-monofosfato deshidrogenasa (IMPDH) que evita la formación de monofosfato de guanosina (GMP), lo que resulta en el bloqueo selectivo de la proliferación de linfocitos debido a que éstos no poseen la vía de salvamento de las purinas a diferencia del la mayoría de la células.[38] La principal ventaja del MMF es la au-

sencia de nefrotoxicidad por lo que se puede utilizar en conjunto con inhibidores de calcineurina y corticoesteroides como ahorrador de los mismos. Sin embargo, como monoterapia se asocia con mayor riesgo de rechazo agudo en comparación con los inhibidores de calcineurina.[8]

## Inhibidores de mTOR

Sirolimus y everolimus son lactonas macrocíclicas; el sirolimus es producto de fermentación de un actinomiceto y el everolimus representa una modificación química para mejorar la absorción del sirolimus.

Al igual que los inhibidores de calcineurina, los mTOR (Figura 1) se unen a inmunofilinas, en particular a FKPB12, sin inhibir la actividad de la calcineurina. El complejo formado inhibe la vía del blanco de la rapamicina en mamíferos (mTOR), lo que resulta en la inhibición selectiva de síntesis de nuevas proteínas ribosomales que son esenciales para la progresión de la células de la fase G1 a S.[39]

Los efectos adversos son dosis-dependientes, los más comunes asociados con el uso crónico son hiperlipidemia y citopenias. Otros efectos adversos menos frecuentes son neumonitis intersticial, úlceras orales, exantema y diarrea. En el posoperatorio se asocia con retraso en la cicatrización y hernias incisionales. Algunos estudios muestran mayor incidencia de trombosis de la arteria hepática, no universalmente demostrado.[40-41] La principal ventaja de los mTOR son los pocos efectos adversos de nefrotoxicidad como proteinuria o neurotoxicidad.[42-44] En la actualidad se puede utilizar la propiedad antiproliferativa en pacientes trasplantados por carcinoma hepatocelular o en quienes desarrollan una neoplasia posterior al trasplante, sobre todo cutáneas; otra ventaja es en pacientes con falla renal en combinación con los inhibidores de calcineurina.[45-47]



## Anticuerpos policlonales

La globulina antitimocito y timoglobulina son derivados de animales inoculados con timocitos humanos. La preparación obtenida posee anticuerpos contra múltiples antígenos de células T, incluidos CD2, CD3, CD4 y CD8; su administración resulta en linfopenia debido a lisis mediada por complemento y opsonización por el sistema retículo endotelial.[8]

Los anticuerpos policlonales se han utilizado para inducción de la inmunosupresión y retrasar el uso de ICN evitando la nefrotoxicidad asociada o como tratamiento del rechazo agudo resistente a esteroides. Algunos han mostrado beneficio al permitir disminuir el uso de esteroides con el objeto de minimizar la fibrosis en los receptores con VHC.[48]

Las complicaciones relacionadas con el uso de estos agentes son más infecciones, anemia, trombocitopenia, enfermedad del suero y nefritis.[48-50]

## Anticuerpos monoclonales

### Muromonab-CD3 (OKT3)

Es un anticuerpo monoclonal de origen murino contra el receptor de células T (CD3) al cual se une e internaliza desapareciendo de la superficie de la célula-T por lo que es opsonizada y retirada de la circulación por el sistema reticuloendotelial. Asimismo bloquea la función de las células T asesinas en el injerto.[15,17]

El uso de OKT3 se asocia con una variedad de efectos adversos conocido como síndrome de liberación de citocinas caracterizado por fiebre, diarrea, náusea, vómito, cefalea, mialgias, disnea, edema pulmonar y mayor número de infecciones por CMV y Epstein-Barr.[17]

Este anticuerpo monoclonal (Figura 1) suele utilizarse en el tratamiento de rechazo resistente a esteroides, como profilaxis en situaciones especiales, sin embargo la tendencia es a evitar su uso, en especial en aquellos con infección por hepatitis C debido a su asociación con recurrencia de la infección y síndrome linfoproliferativo postrasplante.[51]

## Anticuerpos antirreceptor de IL-2

En la actualidad existen dos anticuerpos humanizados contra receptor IL-2 (CD25), basiliximab y daclizumab. Su estructura quimérica los hace menos inmunogénicos que el OKT3, tienen una vida media más larga y por lo tanto son mejor tolerados. Se unen al receptor de IL-2, y compiten con la IL-2 al inhibir la activación de los linfocitos y la expansión clonal. Debido a que la expresión de CD25 requiere la activación de las células T no causan depleción significativa y sólo son moderadamente efectivos en la prevención del rechazo.



Debido a que estos medicamentos continúan teniendo efecto hasta 4 semanas después de su aplicación se han utilizado como inductores para ahorrar el uso de ICN, sobre todo en pacientes con o susceptibles a falla renal. A pesar de que no se ha demostrado que su efecto inmunosupresor sea suficiente para estandarizar un régimen sin ICN, el uso de anti-IL2 se ha asociado con menor incidencia de rechazo agudo.[52] El daclizumab tiene efectos similares a los del basiliximab, sin embargo fue sacado del mercado en 2009 por cuestiones comerciales. Estudios en murinos han observado que el uso de anticuerpos anti-CD25 disminuyen la población de células T reguladoras con efectos deletéreos en el desarrollo de tolerancia.[53,54]

## Nuevos inmunosupresores

### Inhibidores de la señal 1 (Figura 1)

#### ETOL101

Es un anticuerpo monoclonal murino contra las subunidades alfa y beta del TCR que condiciona su internalización. En la actualidad se encuentra en evaluación en estudios fase 2 como parte del régimen de la inmunosupresión en pacientes con trasplante renal. Debido a su perfil farmacocinético probablemente tenga aplicación en el trasplante hepático.[55]

#### Sotrastaurina

Es un inmunosupresor que bloquea de manera temprana la activación de las células T mediante la inhibición selectiva de la proteína cinasa C. Su uso en trasplante renal se ha evaluado en dos ensayos clínicos, los cuales se terminaron de manera prematura por su pobre eficacia.[56]

En trasplante hepático se encuentra en fase 1 de investigación y a la fecha se ha publicado su perfil farmacocinético en este grupo de pacientes.[57,58]

## Inhibidores de la señal 2 (Figura 1)

### Belatacept (LEA29Y)

Belatacept, un bloqueador selectivo de la coestimulación, es una proteína de fusión soluble formada por un dominio extracelular modificado del antígeno 4 asociado con el linfocito T citotóxico humano (CTLA-4) unido a una porción del fragmento Fc de un anticuerpo inmunoglobulina G1 humana.[39,59]

Ejerce su efecto inmunosupresor al unirse a CD80/CD86 en las CPA, bloqueando la coestimulación de los linfocitos T mediada por los CD28, lo que inhibe su activación.

Varios reportes han demostrado su eficacia en el trasplante renal. Sin embargo se ha observado un incremento considerable del riesgo de enfermedades linfoproliferativas, en particular en pacientes con serología negativa para virus Epstein-Barr, por lo que su uso se ha limitado a pacientes con serología positiva. Además del beneficio de requerir una aplicación mensual con poca nefrotoxicidad, existe evidencia de que produce tolerancia.[52]

Un estudio en fase II prospectivo aleatorizado evaluó el uso de belatacept en trasplante hepático *versus* tacrolimus para rechazo agudo, muerte y pérdida del injerto durante los primeros 6 meses del trasplante. Se observó una mejor función renal, menor incidencia de complicaciones cardiovasculares, neurológicas y metabólicas en el grupo tratado con belatacept. Se reportaron dos casos de enfermedad linfoproliferativa y un caso de encefalopatía multifocal progresiva. Se encontró un mayor número de infecciones virales y hongos en el grupo de belatacept.[59,60] Asimismo, un estudio retrospectivo realizado en pacientes con infección por VHC y disfunción renal mostró que el belatacept con micofenolato de mofetilo tal vez sea seguro como régimen de mantenimiento en este grupo de pacientes.[61]



### Efalizumab

Es un anticuerpo monoclonal que inhibe la molécula asociada con la función linfocítica-1 (LFA-1), la cual cumple un rol importante en la adhesión de los leucocitos a las células endoteliales y como una molécula de coestimulación que altera la migración celular, la adhesión celular y la estabilización del complejo CPA-célula T.[36,62]

Un estudio piloto evaluó su uso en receptores de trasplante renal, en el cual se demostró su eficacia; sin embargo 11% de los pacientes presentó enfermedad linfoproliferativa y reportes subsecuentes documentaron leucoencefalopatía multifocal progresiva en pacientes con psoriasis y uso prolongado, por lo que se retiró del mercado. Sin embargo el bloqueo de esta vía de señalización parece ser un blanco para futuros estudios.[56]

### Alefacept

En el trasplante renal se ha demostrado buen perfil de eficacia y seguridad.[56,63] En trasplante hepático se ha utilizado con éxito para el tratamiento de enfermedad de injerto contra huésped; esto puede ser porque las células T de memoria tienen un rol esencial en la fisiopatología de esta entidad.[64]

### Voclosporin (ISA247)

Es un análogo semisintético de la ciclosporina A, que en estudios *in vitro* ha demostrado ser más potente. Estudios toxicológicos en animales han mostrado preservación de la función renal sin

efectos secundarios graves. En estudios fase II en trasplante renal el voclosporin mostró eficacia similar a tacrolimus con menor incidencia de diabetes mellitus *de novo*; en la actualidad se encuentra en evaluación en estudios fase III en trasplante renal. Hasta el momento no hay estudios en relación con trasplante hepático, pero su perfil de toxicidad reducido sin comprometer la eficacia podría significar un avance.[52,63]

## Inhibidores de la señal 3 (Figura 1)

### Tasocitinib

Inhibe JAK3, tirosina cinasa exclusiva de la células hematopoyéticas. Suprime la transducción de la señal intracelular de los receptores comunes para las IL-2, 4, 9, 15 y 21, y también interrumpe la activación y proliferación de las células T colaboradoras y las citotóxicas.[65]

Un estudio piloto en receptores de trasplante renal mostró rechazo en 5% de los pacientes con dosis bajas de tasocitinib, sin embargo un mayor número de infecciones por virus BK y CMV se presentó en dosis altas, resultados corroborados en estudios con un mayor número de pacientes.[66]



### Anti CD-40

CD-40 forma parte del grupo de receptores del factor de necrosis tumoral que es expresado por células B, macrófagos y células dendríticas. Los anticuerpo monoclonales específicos contra CD-40 previenen y posiblemente revierten el rechazo agudo del injerto en primates sin necesidad de inmunosupresión crónica. Sin embargo, se asoció con complicaciones tromboembólicas.[56] Ante los beneficios de bloquear esta vía de señalización y prevención del rechazo se desarrolló un nuevo anticuerpo completamente humano anti CD-40 (4D11) el cual ha mostrado en estudios en animales un efecto inmunosupresor potente sin complicaciones tromboembólicas.[63]

### Alemtuzumab

Es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado contra CD-52, el cual es una glucoproteína de superficie expresada por 95% de los linfocitos, monocitos, macrófagos y NK. Mediante activación del complemento, el alemtuzumab lleva a depleción profunda de linfocitos, sin embargo respeta células plasmáticas y células de memoria, lo cual en teoría disminuye las tasas de infecciones postrasplante y la recurrencia de VHC.

En el trasplante hepático se ha propuesto el alemtuzumab como un método para disminuir el uso de esteroides e ICN con buena supervivencia del injerto y del paciente sin deterioro de la función renal,[67] sin embargo este beneficio sólo se ha observado en receptores sin infección con HVC debido a que puede existir una recurrencia rápidamente progresiva de la infección.[68]

## Inhibidores de células B

### Rituximab

Anticuerpo monoclonal quimérico contra CD20, molécula que se encuentra en la superficie de las células pre-B y en células B maduras (no en células plasmáticas). Desde la década de 1990 forma parte del tratamiento para linfoma No Hodgkin, sin embargo en trasplante se ha utilizado con

diversos objetivos como disminuir el nivel de anticuerpos alorreactivos en pacientes muy sensibilizados, así como para el manejo de los trasplantes con incompatibilidad ABO, rechazo mediado por anticuerpos y tratamiento de enfermedades linfoproliferativas postrasplante.[52] Se ha evaluado como parte del esquema de inducción en trasplante renal mostrando diminución en la incidencia de rechazo agudo en los 6 primeros meses posterior al trasplante sin efectos adversos graves.[63]

### Bortezomib

Es un inhibidor del proteosoma aprobado para el tratamiento del mieloma múltiple. Se ha diseñado de manera específica para inhibir la actividad quimiotripsina del proteosoma 26S en células de mamíferos. El proteosoma 26S es un complejo proteico de gran tamaño que degrada las proteínas ubiquitinadas.[69] Ha sido utilizado con éxito en el tratamiento de rechazo agudo mediado por anticuerpo en trasplante renal. Algunos de los efectos adversos reportados es neuropatía importante.[63]

A pesar de que el rechazo agudo mediado por anticuerpos en el trasplante hepático ha resurgido el interés respecto a su manejo, sólo hay reportes de casos en los que se ha utilizado de forma exitosa.[70]



### EFK778

Es una malononitrilamida sintética que inhibe la biosíntesis *de novo* de pirimidina bloqueando la proliferación de células B y células T y suprimiendo la formación de anticuerpos IgG e IgM.[15] Al parecer bloquea la replicación de diversos virus incluido CMV. En trasplante renal se ha observado menor incidencia de rechazo agudo. Hasta el momento no existen resultados en trasplante hepático.[7,15,17]

## Inmunotolerancia

El tratamiento estándar a largo plazo en el trasplante todavía son los inmunosupresores (IS) ante su indudable beneficio en supervivencia del injerto y del receptor, sin embargo los efectos adversos como nefrotoxicidad, infecciones, neoplasia o enfermedad cardiovascular se han convertido en una de las principales preocupaciones.[63,71]

El establecimiento de la tolerancia, que en el ámbito clínico se ha definido como tolerancia operacional (TCO), es aquella situación en la que existe función normal del injerto y ausencia de rechazo agudo o crónico en un paciente inmunocompetente al que se le retiró por completo la inmunosupresión. La tolerancia es un evento espontáneo proco frecuente, 1% en trasplante renal y 20% en trasplante hepático.[72]

Con el objetivo de inducir tolerancia se han desarrollado diferentes ensayos clínicos, como el uso de células hematopoyéticas como antígenos que facilitan la tolerancia, el establecimiento de quimerismo mixto, radiación corporal total pretrasplante, uso de anticuerpos policlonales para depletar linfocitos y bloqueo de las vías de coestimulación.

La mayor barrera para la tolerancia clínica es que no existe un método para detectar de forma confiable y segura a quienes desarrollarán tolerancia.[71]

Hasta el momento la mayoría de estudios clínicos se ha centrado en conocer los factores que favorecen o determinan la tolerancia espontánea o la tolerancia tras la retirada de los fármacos inmunosupresores. En fechas recientes Benítez y colaboradores demostraron en el análisis multi-

variado que la tolerancia operacional se puede predecir, en particular cuando la inmunosupresión es descontinuada 10.6 años después del trasplante con una tasa de éxito de 79.2%, mientras que en aquellos trasplantados con más de 5.7 años y menos de 10.6 años de evolución el éxito fue de 38%. En estos grupos no existió diferencia respecto a la edad de los individuos; sin embargo en aquellos entre 3 a 5.7 años del trasplante la edad del receptor ayudó a identificar subgrupos, uno con muy baja probabilidad de éxito 0% (< 49.6 años) y otro con probabilidad intermedia 30% (> 49.6 años).[73]

Otra línea de trabajo desarrollada para conocer cómo evitar la inmunosupresión ha sido la investigación de biomarcadores capaces de identificar la TCO. Dichos biomarcadores podrían ser la base de una guía a los médicos implicados en el trasplante para retirar o minimizar la inmunosupresión. Sin embargo, hasta el momento ninguno de estos estudios de retirada de IS ha podido establecer una herramienta diagnóstica útil que identifique a los pacientes con TCO.

A pesar del interés creciente en inmunotolerancia para así suspender los inmunosupresores, en ningún estudio se ha demostrado beneficio clínico a largo plazo.



## Conclusiones

Hasta el momento la inmunosupresión es la base del trasplante para evitar el rechazo; dentro de los inmunosupresores de mayor utilidad como terapia de mantenimiento están los inhibidores de calcineurina, en combinación de ahorradores del mismo como esteroides y/o ácido micofenólico y/o mTOR.

Existen nuevos fármacos en desarrollo no aprobados hasta el momento. Asimismo existe un pequeño grupo de pacientes que puede desarrollar inmunotolerancia y beneficiarse del retiro de la inmunosupresión.

## Referencias


1. Pillai A, Levitsky J. Overview of immunosuppression in liver transplantation. World J. Gastroenterol. 2005;15:4225-33.
2. Abdeldayem H. Liver transplantation. Basic Issues. Croatia: Intech; 2012.
3. Perry I, Neuberger JM. Immunosuppression: towards a logical approach in liver transplantation. Clin Exp Immunol. 2005;139:2–10.
4. Eksteen B, Neuberger JM. Mechanisms of disease: the evolving understanding of liver allograft rejection. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol. 2008;5:209–19.
5. Maluf DG, Stravitz RT, Cotterell AH, et al. Adult living donor versus deceased donor liver transplantation: a 6-year single center experience. Am J Transplant. 2005;5(1):149-56.
6. Wiesner RH, Demetris AJ, Belle SH, et al. Acute hepatic allograft rejection: incidence, risk factors, and impact on outcome. Hepatology. 1998;28(3):638-45.
7. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. N Engl J Med. 2004;351:2715–29.
8. Choudhary NS, Saigal S, Shukla R, et al. Current status of immunosuppression in liver transplantation. J Clin Exp Hepatol. 2013;3:150–8.
9. Demetris A, Adams D, Bellamy C, et al. Update of the International Banff Schema for Liver Allograft Rejection: working recommendations for the histopathologic staging and reporting of chronic rejection. An International Panel. Hepatology. 2000;3:792-9.
10. Demetris AJ, Qian S, Sun H, et al. Early events in liver allograft rejection: delineation of sites of simultaneous intragraft and recipient lymphoid tissue sensitization. Am J Pathol. 1991;138(3):609-18.
11. Frauwirth KA, Thompson CB. Activation and inhibition of lymphocytes by costimulation. J Clin Invest. 2002;109:295–9.

12. Choudhuri K, Wiseman D, Brown MH, et al. T-cell receptor triggering is critically dependent on the dimensions of its peptide-MHC ligand. Nature. 2005;436:578–82.
13. Martinez OM, Rosen HR. Basic concepts in transplant immunology. Liver Transpl. 2005;11:370–81.
14. Rosen HR. Transplantation immunology: what the clinician needs to know for immunotherapy. Gastroenterology. 2008;134:1789–801.
15. Mukherjee S, Mukherjee U. A comprehensive review of immunosuppression used for liver transplantation. J Transplant. 2009;2009:701464.
16. Wiesner RH, Fung JJ. Present state of immunosuppressive therapy in liver transplant recipients. Liver Transplant. 2011;17(11):1–9.
17. Conti F, Morelon E, Calmus Y. Immunosuppressive therapy in liver transplantation. J Hepatol. 2003;39(5):664-78.
18. Wiesner RH. Immunosuppression: The Global Picture. En: Schiff's Diseases of the Liver. Wiley-Blackwell; 2011:1096–109.
19. Marubashi S, Dono K, Nagano J, et al. Steroid-free living donor liver transplantation in adults: impact on hepatitis C recurrence. Clin Transplant. 2009;22:892–905.
20. Sgourakis G, Radtke A, Fouzas I, et al. Corticosteroid-free immunosuppression in liver transplantation: a meta-analysis and meta-regression of outcomes. Transpl Int. 2009;22:892–905.
21. Manousou P, Samonakis D, Cholongitas E, et al. Outcome of recurrent hepatitis C virus after liver transplantation in a randomized trial of tacrolimus monotherapy versus triple therapy. Liver Transpl. 2009;15:1783–91.
22. Weiler N, Thrun I, Hoppe-Lotichius M, et al. Early steroid-free immunosuppression with FK506 after liver transplantation: long-term results of a prospectively randomized double-blinded trial. Transplantation. 2010;90(12):1562–6.
23. Kato T, Gaynor JJ, Yoshida H, et al. Randomized trial of steroid-free induction versus corticosteroid maintenance among orthotopic liver transplant recipients with hepatitis C virus: impact on hepatic fibrosis progression at one year. Transplantation. 2007;84:829–35.
24. Llado L, Fabregat J, Castellote J, et al. Impact of immunosuppression without steroids on rejection and hepatitis C virus evolution after liver transplantation: results of a prospective randomized study. Liver Transpl. 2008;14:1752–60.
25. Vivarelli M, Burra P, Barba GL, et al. Influence of steroids on HCV recurrence after liver transplantation: a prospective study. J Hepatol. 2007;47:793–8.
26. Klintmalm GB, Washburn WK, Rudich SM, et al. Corticosteroid-free immunosuppression with daclizumab in HCV liver transplant recipients: 1-year interim results of the HCV-3 study. Liver Transpl. 2007;13:1521–31.
27. Brillanti S, Vivarelli M, De Ruvo N, et al. Slowly tapering off steroids protects the graft against hepatitis C recurrence after liver transplantation.Liver Transpl. 2002;8:884–8.
28. Kapturczak MH, Meier-Kriesche HU, Kaplan B. Pharmacology of calcineurin antagonists. Transplant Proc. 2004;36(2):25S–32S.
29. Clipstone NA, Crabtree GR. Identification of calcineurin as a key signaling enzyme in T-lymphocyte activation. Nature. 1992;357:695–7.
30. Borel JF, Feurer C, Gulber HU, Stahelin H: Biological effects of cyclosporine A: A new lymphocyte agent. Agents Actions. 1976;6:486.
31. Shibasaki F, Hallin U, Uchino H. Calcineurin as a multifunctional regulator. J Biochem. 2002;131(1):1–15.
32. Lanese DM, Conger JD. Effects of endothelin receptor antagonist on cyclosporine-induced vasoconstriction in isolated rat renal arterioles. J Clin Invest. 1993;91(5):2144.
33. Lamas S. Cellular mechanisms of vascular injury mediated by calcineurin inhibitors. Kidney Int. 2005;68(2):898.
34. Mattos A, Olyaei A, Bennett W. Nephrotoxicity of immunosuppressive drugs: long-term consequences and challenges for the future. Am J Kidney Dis. 2000;35(2):333–46.
35. Cardenas ME, Hemenway C, Muir RS, et al. Immunophilins interact with calcineurin in the absence of exogenous immunosuppressive ligands. EMBO J. 1994;13:5944.
36. Geissler EK, Schlitt HJ. Immunosuppression for liver transplantation. Gut. 2009;58(3):452–63.
37. McAlister VC, Haddad E, Renouf E, et.al. Cyclosporin versus tacrolimus as primary immunosuppressant after liver transplantation: a meta-analysis. Am J Transplant. 2006;6(7):1578.

38. Jain A, Venkataramanan R, Hamad IS, et al. Pharmacokinetics of mycophenolic acid after mycophenolate mofetil administration in liver transplant patients treated with tacrolimus. J Clin Pharmacol. 2001;41:268–76.
39. Taylor AL, Watson CJE, Bradley JA. Immunosuppressive agents in solid organ transplantation: Mechanisms of action and therapeutic efficacy. Crit Rev Oncol Hematol. 2005;56(1):23–46.
40. McAlister VC, Peltekian KM, Malatjalian DA, et al. Orthotopic liver transplantation using low-dose tacrolimus and sirolimus. Liver Transpl. 2001;7:701–8.
41. Liang W, Wang D, Ling X, et al. Sirolimus-based immunosuppression in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. Liver Transpl. 2012;18:62–9.
42. Bumbea V, Kamar N, Ribes D, et al. Long term results in renal transplant patients with allograft dysfunction after switching from calcineurin inhibitors to sirolimus. Nephrol Dial Transplant. 2005;20:2517–23.
43. Diekmann F, Gutierrez-Dalmau A, Lopez S, et al. Influence of sirolimus on proteinuria in de novo kidney transplantation with expanded criteria donors: comparison of two CNI-free protocols. Nephrol Dial Transplant. 2007;22:2316–21.
44. DuBay D, Smith RJ, Qiu KG, et al. Sirolimus in liver transplant recipients with renal dysfunction offers no advantage over low-dose calcineurin inhibitor regimens. Liver Transpl. 2008;14(5):651.
45. Kneteman NM, Oberholzer J, Al Saghier M, et al. Sirolimus-based immunosuppression for liver transplantation in the presence of extended criteria for hepatocellular carcinoma. Liver Transpl. 2004;10(10):1301.
46. Toso C, Meeberg GA, Bigam DL, et al. De novo sirolimus-based immunosuppression after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: long-term outcomes and side effects. Transplantation. 2007;83(9):1162.
47. Zimmerman MA, Trotter JF, Wachs M, et al. Sirolimus-based immunosuppression following liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Liver Transpl. 2008;14(5):633.
48. Eason JD, Nair S, Cohen AJ, et al. Steroid-free liver transplantation using rabbit antithymocyte globulin and early tacrolimus monotherapy. Transplantation. 2003;75(8):1396–9.
49. Richardson AJ, Higgins RM, Liddington M, et al. Antithymocyte globulin for steroid resistant rejection in renal transplant recipients immunosuppressed with triple therapy. Transpl Int. 1989;2(1):27–32.
50. Berenguer M, Pons JA. rATG in liver transplantation: "all that glitters is not gold", but 1000 patients are so many to dazzle. Liver Transpl. 2012;18(7):755–60.
51. McLaughlin K, Wajstaub S, Marotta P, et al. Increased risk for posttransplant lymphoproliferative disease in recipients of liver transplants with hepatitis C. Liver Transpl. 2000;6(5):570.
52. Zarrinpar A, Busuttil RW. Immunomodulating options for liver transplant patients. Expert Rev Clin Immunol. 2012;8(6):565–78.
53. Li W, Carper K, Liang Y, et al. Anti-CD25 mAb administration prevents spontaneous liver transplant tolerance. Transplant Proc. 2006;38(10):3207–8.
54. Li W, Kuhr CS, Zheng XX, et al. New insights into mechanisms of spontaneous liver transplant tolerance: the role of Foxp3-expressing CD25+CD4+ regulatory T cells. Am J Transplant. 2008;8(8):1639–51.
55. Fung JJ, Bollinger JE, Miller C, et al. Future prospects in immunosuppression for liver transplantation. Liver Transpl. 2011;17(3):S54–S59.
56. Ídem.
57. Manicassamy S. Sotrastaurin, a protein kinase C inhibitor for the prevention of transplant rejection and treatment of psoriasis. Curr Opin Investig Drugs. 2009;10(11):1225–35.
58. Kovarik JM, Neuhaus P, Cillo U, et al. Sotrastaurin single-dose pharmacokinetics in de novo liver transplant recipients. Transpl Int. 2011;24(3):276–83.
59. Beckebaum S, Cicinnati VR, Radtke A, et al. Calcineurin inhibitors in liver transplantation still champions or threatened by serious competitors? Liver Int. 2013;33(5):656–65.
60. Garcia-Valdecasas JC, Feng S, Lake JR, et al. Belatacept-based immunosuppression in de novo liver transplant recipients: 1-year experience from a phase II study [abstract]. Liver Transpl. 2011;17(suppl 1):S79.
61. LaMattina JC, Jason MP, Hanish SI, et al. Safety of belatacept bridging immunosuppression in hepatitis C-positive liver transplant recipients with renal dysfunction. Transplantation. 2014;97(2):133–7.

62. Pribila JT, Quale AC, Mueller KL, et al. Integrins and T cell-mediated immunity. Annu Rev Immunol. 2004;22:157–80.
63. Selzner N, Grant DR, Shalev I, et al. The immunosuppressive pipeline: meeting unmet needs in liver transplantation. Liver Transpl. 2010;16:1359–72.
64. Stotler CJ, Eghtesad B, Hsi E, et al. Rapid resolution of GVHD after orthotopic liver transplantation in a patient treated with alefacept. Blood. 2009;113:5365-6.
65. West K. CP-690550 a JAK3 inhibitor as an immunosuppressant for the treatment of rheumatoid arthritis, transplant rejection, psoriasis and other immune-mediated disorders. Curr Opin Investig Drugs. 2009;10:491-504.
66. Busque S, Leventhal J, Brennan DC, et al. Calcineurin-inhibitor-free immunosuppression based on the JAK inhibitor CP-690,550: a pilot study in de novo kidney allograft recipients. Am J Transplant. 2009;9:1936-45.
67. Levitsky J, Thudi K, Ison MG, et al. Alemtuzumab induction in non-hepatitis C positive liver transplant recipients. Liver Transpl. 2011;17(1):32–7.
68. Marcos A, Eghtesad B, Fung JJ, et al. Use of alemtuzumab and tacrolimus monotherapy for cadaveric liver transplantation: with particular reference to hepatitis C virus. Transplantation. 2004;78(7):966–71.
69. Hayashi T, Hideshima T, Akiyama M, et al. Molecular mechanisms whereby immunomodulatory drugs activate natural killer cells: clinical application. Br J Haematol. 2005;128:192-203.
70. Paterno F, Shiller M, Tillery G, et al. Bortezomib for acute antibody-mediated rejection in liver transplantation. Am J Transplant. 2012;12(9):2526–31.
71. Levitsky J. Immunosuppression withdrawal following liver transplantation: the older, the wiser... but maybe too late. Hepatology. 2013;58(5):1529–32.
72. Sanchez-Fuello A. Hot-topic debate on tolerance: immunosuppression withdrawal. 2011; 17(11): 69–73.
73. Benítez C, Londoño MC, Miquel R, et al. Prospective multicenter clinical trial of immunosuppressive drug withdrawal in stable adult liver transplant recipients. Hepatology. 2013;58(5):1824–35.



# Retos en Obesidad

## Introducción

*Juan Ángel Rivera Dommarco*

Se ha estimado que entre 42.5 y 51.8 millones de niños y adolescentes en América Latina (entre 20 y 25% de la población de edad) están afectados por el sobrepeso o la obesidad, y en México una tercera parte de estos grupos de edad padece dicha condición.[1]

La causa última de obesidad reconocida en niños y adultos es el balance positivo de energía, el cual es causado por un consumo de energía superior a su gasto, lo que resulta en la acumulación de cantidades de grasa superiores a las fisiológicas, que a su vez llevan a varias enfermedades crónicas relacionadas con la nutrición, como diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares y hepáticas, así como varios tipos de cáncer.

Además de los factores ambientales que definen la ingestión y el gasto de energía, existe evidencia sobre la influencia de un gran número de genes en el padecimiento de obesidad. Las causas de obesidad se presentan a lo largo del curso de la vida, iniciando desde el periodo periconcepcional, durante la gestación y durante la vida posnatal, etapas en las que la influencia del ambiente tiene efectos en los riesgos de obesidad a lo largo del curso de vida.[2]

El conocimiento sobre los factores de riesgo de obesidad en las edades tempranas es fundamental para el diseño de acciones de prevención desde el inicio de la vida. Por esta razón presentamos este simposio como parte del Congreso Bienal de la Academia Nacional de Medicina. Participarán cuatro investigadoras, que cubrirán la siguiente temática:

La Dra. Elena Zambrano presenta evidencia epidemiológica y en modelos animales, incluidos resultados de sus estudios, sobre la influencia del ambiente nutricional y metabólico de la madre (ambiente fetal) y del ambiente posnatal temprano en el riesgo de obesidad, es decir, el papel de los factores epigenéticos en el desarrollo de obesidad y síndrome metabólico.

La Dra. Marcia Hiriart Urdanivia presentará un recuento del conocimiento sobre la fisiopatología de la obesidad y sobre las complejas interacciones entre las características genéticas y el funcionamiento del sistema neuroinmunoendocrino, las cuales dan como resultado que el síndrome metabólico evolucione o no hacia las otras patologías. Presentará, además, resultados de investigación original en su laboratorio que muestra, en modelos animales, los efecto de una dieta alta en azúcar sobre la obesidad y el síndrome metabólico.



La Dra. Ivonne Ramírez Silva presentará resultados de un estudio de cohorte de nacimientos realizado por el INSP, en colaboración con el IMSS; expondrá la relación encontrada entre las prácticas de lactancia materna en los primeros 3 meses de vida de los niños y los indicadores de adiposidad y riesgo cardiometabólico a los 4 años de edad.

La Dra. Alejandra Cantoral presentará resultados de un estudio de cohorte de nacimientos en el que la diada madre-hijo ha sido estudiada en forma longitudinal por varios años. Presenta resultados sobre la relación entre el consumo de bebidas azucaradas en edades tempranas de los niños y la probabilidad de consumo posterior de bebidas azucaradas y el riesgo de presentar obesidad.

La intención del simposio es mostrar tanto evidencia internacional como de estudios realizados en México sobre factores durante edades tempranas y el riesgo de obesidad y sus comorbilidades, la cual puede ser utilizada para el diseño de acciones preventivas. Asimismo, los resultados encontrados permiten identificar nuevas preguntas de investigación que deberán ser resueltas para una mejor comprensión de los factores etiológicos de la obesidad en la etapa temprana de la vida.

## Referencias


1. Rivera JA, Gónzalez de Cossio T, Pedraza LS, Aburto T, Sanchez TG, Martorell R. Childhood and adolescent overweight and obesity in Latin America: a systematic review. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014;2:321-32.
2. Rivera JA, Velasco A, Hernández M, Aguilar C, Vadillo F, Murayama C. Obesidad en México. Recomendaciones para una política de Estado. Trabajo de postura. Academia Nacional de Medicina. México, 2012.

# Factores epigenéticos de la obesidad

*Elena Zambrano González*

Los cambios en los patrones de alimentación y de actividad física han incrementado el desarrollo de obesidad a nivel mundial. Dentro de los sectores de la población afectados por el desarrollo de obesidad se encuentran las mujeres en edad reproductiva y los niños en edad escolar.[1]

La obesidad infantil puede ser el resultado no sólo de las condiciones de sedentarismo, estilos de vida y alimentación, sino también del ambiente nutricional y metabólico de la madre. La obesidad materna durante la gestación y la lactancia es una condición de estrés que predispone al feto en crecimiento al desarrollo de enfermedades metabólicas desde la niñez y en mayor grado en la vida adulta.

Investigaciones científicas tanto en humanos como en animales de experimentación han demostrado que la salud está íntimamente relacionada con la calidad de vida en las primeras etapas del crecimiento. El fenotipo del adulto es la suma de los factores genéticos, así como de la influencia del ambiente fetal y posnatal. El ambiente perinatal subóptimo puede programar y predisponer el desarrollo de enfermedades crónicas, incluida la alteración del metabolismo de lípidos e hidratos de carbono.



De esta evidencia surge la hipótesis de los orígenes en el desarrollo de la salud y la enfermedad (*developmental origins of health and disease*, DOHaD), antes conocida como "programación del desarrollo", la cual propone que la fisiología y el metabolismo fetal y neonatal pueden ser alterados por cambios durante periodos críticos del desarrollo, como la gestación y la lactancia. Estas modificaciones generan una respuesta fisiológica permanente en el feto que se asocia con el desarrollo de enfermedades, lo que afecta profunda e irreversiblemente las características funcionales y metabólicas del adulto.[2]

El ambiente perinatal subóptimo puede programar la predisposición para el desarrollo de enfermedades crónicas. Diversos retos durante periodos críticos se traducen en cambios epigenéticos que se manifiestan en cambios en el funcionamiento de ejes endocrinos y que podrían explicar el desarrollo de ciertos rasgos de obesidad. El término de epigenética fue descrito por primera vez por Conrad Waddington como la parte de la Biología que estudia las interacciones causales entre los genes y sus productos, lo que genera un fenotipo específico. En la actualidad este concepto es interpretado como los cambios en la funciones de los genes que suceden sin cambios en la secuencia del DNA. De tal forma que "epigenética" es la diversidad o las múltiples formas en que un gen es expresado.

Existen dos clases de información epigenética que puede ser heredada a través de los cromosomas. La primera involucra modificaciones del empaquetamiento de la cromatina a través de cambios en las proteínas que se unen al DNA, siendo más afectadas las regiones terminales de las histonas, las cuales pueden ser modificadas por acetilación, metilación, ubiquinación, fosforilación, glicosilación y ribosilación del ADP. Las modificaciones más comunes son la acetilación y la metilación de los residuos de lisina en las histonas H3 y H4. La segunda clase de regulación epigenética es la metilación de residuos de citosina en el dinucleótido CpG, lo cual está asociado con el silenciamiento del gen y contribuye con la inactivación del cromosoma X y la regulación transcripcional tejido-específica durante la diferenciación celular.

La expresión de un gen puede ser modificada por factores ambientales, lo que puede contribuir al desarrollo de fenotipos anormales.[3] Los cambios sutiles de la nutrición materna durante la gestación determinan de manera potencial los cambios epigenéticos, por ejemplo, la escasez o abundancia de algunos micronutrientes como la vitamina $B_{12}$ y el ácido fólico, que son donadores del grupo metilo, afecta el establecimiento y mantenimiento de la metilación de citosinas.

Una de las características más significativa e interesante de la programación del desarrollo es la evidencia generada de diversos estudios de que las consecuencias adversas del ambiente intrauterino inadecuado pueden pasar a través de generaciones, de madre a hija a nieta, por medio de mecanismos que no involucran cambios genéticos sino la expresión alterada de los genes. Para obtener el fenotipo transgeneracional es necesario tener la exposición directa de la condición negativa durante la vida fetal y/o neonatal, de tal forma que el fenotipo fisiológico de alguna enfermedad puede ser transmitida a través de la línea germinal sin que las generaciones subsecuentes hayan estado en contacto de forma directa con el factor tóxico o adverso.[4]



## Estudios epidemiológicos

Existe una clara asociación entre la obesidad materna durante el embarazo y la programación negativa durante el desarrollo del metabolismo y las funciones cardiaca y endocrina de la cría. Los estudios epidemiológicos muestran que la obesidad materna aumenta la incidencia de la obesidad y el síndrome metabólico en niños.[2]

Por otro lado, la desnutrición durante las diferentes etapas de la gestación altera la trayectoria de crecimiento del feto, lo que compromete el adecuado desarrollo de diversos órganos, por lo que es probable que tenga un mal funcionamiento posterior. Las personas que nacen pequeñas para su edad gestacional, si son alimentadas de forma abundante con respecto a su peso y talla, presentan crecimiento acelerado en la niñez y más adelante en la vida adulta sobrepeso u obesidad. Los estudios han demostrado que esta rápida recuperación puede ser benéfica a corto plazo, sin embargo con el tiempo puede ser dañina, con mayor predisposición a problemas metabólicos y de peso, y disminución de la calidad de vida y la longevidad.

## Estudios con animales experimentales

Los estudios con animales de experimentación han sido de mucha utilidad para elucidar los mecanismos involucrados en la programación del desarrollo; es posible establecer condiciones específicas y analizar la causa-efecto al tener un fondo genético homogéneo. El uso de animales de experimentación dentro del estudio de la programación ayuda a poder controlar los factores ambientales que cambian de forma constante durante los estudios epidemiológicos humanos.

Varios modelos animales se utilizan para estudiar los efectos del exceso de nutrición durante la gestación y el periodo posnatal temprano en las crías en desarrollo. En la actualidad el modelo más utilizado es el de las madres alimentadas con dietas ricas en grasa durante la gestación y la lactancia, para desarrollar obesidad materna. En la rata, las crías provenientes de estas madres son más pesadas, más gordas, desarrollan hiperglucemia y tienen mayor contenido de lípidos hepáticos al destete, comparadas con las crías de madres control.

Nuestro grupo de investigación, con ratas madres obesas con dietas hiperlipídicas, ha comprobado el incremento de peso, adiposidad, concentraciones en suero de leptina, así como hígado graso en las madres; mientras que en la progenie, tanto hembras como machos, no existe diferencia de peso al nacimiento ni al destete (día 21 posnatal), pero sí incremento de peso desde edades tempranas, que se acentúa con la edad, así como incremento del tejido adiposo con características hipertróficas, hiperleptinemia y trigliceridemia.[1]

Para investigar si los efectos adversos de la programación del desarrollo pueden prevenirse mediante diferentes esquemas de intervención materna (dieta, actividad física o consumo de antioxidantes) es necesario realizar estudios controlados en modelos animales. Nuestro grupo ha identificado que el consumo de una dieta baja en proteínas durante la gestación incrementa las especies reactivas de oxígeno en el hígado fetal de la rata y en la vida adulta; sus crías presentan mayor daño oxidativo, además de alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono y de los lípidos. De manera interesante, el consumo materno de antioxidante como el resveratrol reduce de forma significativa dichas alteraciones. Por otro lado, mediante modelos de intervención tanto nutricional como de ejercicio en la rata madre obesa se pudieron prevenir muchos de los efectos adversos en la descendencia generados por la obesidad materna.[1]



El incremento de obesidad de mujeres en edad reproductiva y las complicaciones que implica a corto y a largo plazos tanto en la madre como en el hijo es motivo para desarrollar a la brevedad posible estudios sobre la intervención preventiva que mejoren la calidad de vida de ambos. Las medidas del cuidado prenatal deben ser reanalizadas y adaptadas a mejores programas de atención de estas etapas críticas del desarrollo humano.

## Referencias


1. Nathanielsz PW, Ford SP, Long NM, Vega CC, Reyes-Castro LA, Zambrano E. Interventions to prevent adverse fetal programming due to maternal obesity during pregnancy. Nutr Rev. 2013;71(suppl 1):S78-87.
2. Langley-Evans SC. Nutrition in early life and the programming of adult disease: a review. J Hum Nutr Diet. Epub 2014 Jan 31.
3. Devaskar SU, Raychaudhuri S. Epigenetics–a science of heritable biological adaptation. Pediatr Res. 2007;61:1R-4R.
4. Skinner MK. What is an epigenetic transgenerational phenotype? F3 or F2. Reprod Toxicol. 2008;25:2-6.

# Fisiopatología de la obesidad

*Marcia Hiriart Urdanivia, Myrian Velasco, Carlos Larqué, Carlos Manlio Díaz García, Carmen Sánchez Soto*

La obesidad es un problema mayor de salud pública en el mundo y en México, en fechas recientes se ha llegado a considerar una enfermedad más que una característica fenotípica. A la asociación de obesidad central con otros signos como, dislipidemia, hipertensión, hiperinsulinemia, resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa se le conoce como síndrome metabólico (SM). Este síndrome constituye un riesgo elevado para desarrollar diabetes mellitus tipo 2, enfermedades cardiovasculares y algunos tipos de cáncer.

No está por completo entendido cómo inician estos trastornos metabólicos, pero el aumento en la ingesta asociado con una baja actividad física da como resultado el aumento del peso corporal, la obesidad y el SM. Las complejas interacciones entre las características genéticas, el funcionamiento del sistema neuroinmunoendocrino y estos factores dan como resultado que el SM evolucione o no hacia las otras patologías.



Durante la vida adulta el peso corporal tiende a mantenerse estable por periodos largos, a pesar de las variaciones en la cantidad de calorías ingeridas. Tanto los periodos de restricción calórica, como los de sobrealimentación llevan a compensaciones fisiológicas que resisten los efectos de las variaciones alimentarias. Se ha propuesto que las señales que reflejan el tamaño de los depósitos de grasa son importantes en la homeostasis del peso corporal.

El cerebro juega un papel crítico en la regulación del apetito y la saciedad, así como la tasa de gasto energético y la secreción de hormonas que actúan sobre el metabolismo de los depósitos de energía. El hipotálamo se reconoce como el centro más importante en el control del metabolismo, ya que integra un conjunto de señales internas y externas relacionadas con la homeostasis energética y genera señales eferentes que promueven los cambios apropiados para mantener el balance energético. Existen señales de saciedad que tienen influencia sobre la cantidad, el momento y el tipo de comida que se ingiere.

El tejido adiposo blanco (WAT) juega un papel importante en el metabolismo de los nutrientes. Por un lado promueve el almacenamiento de triglicéridos después de la ingesta y libera ácidos grasos cuando el aporte de energía excede el gasto de ésta. El tejido adiposo blanco es además un órgano endocrino que sintetiza mediadores hormonales llamados adipocinas, como leptina, adiponectina, resistina, factor de crecimiento neural, factor de crecimiento derivado del cerebro, algunas interleucinas, etc.

Por otro lado, cuando este tejido aumenta de volumen es infiltrado por macrófagos y otros leucocitos, los cuales son fuente de citocinas inflamatorias, como factor de necrosis tumoral alfa, interleucinas, factor transformante beta, etc. El sobrepeso promueve la liberación de lípidos y citocinas del tejido adiposo, lo que favorece un estado de inflamación crónica.

Las células beta de los islotes pancreáticos son las únicas en el organismo que producen y secretan insulina. Esta hormona es fundamental en la homeostasis de los nutrientes. Sus acciones son anabólicas, ya que estimula la entrada de glucosa al tejido graso y al músculo esquelético, y promueve el almacenamiento de nutrientes en ellos, así como en el hígado. Además la insulina previene las acciones de otra hormona del islote pancreático, el glucagón, lo que previene la liberación de glucosa hepática.

La insulina y sus hormonas contrarreguladoras mantienen la homeostasis de la glucosa. En la obesidad se produce más insulina, y esta es en principio suficiente para mantener los niveles de glucosa por debajo de 100 mg/dL en los humanos. La estimulación persistente de estas células causa hiperinsulinemia y a la par resistencia a la insulina, lo cual se ha propuesto que con el tiempo puede causar agotamiento de las células beta, lo que conlleva al desarrollo de diabetes mellitus tipo 2.

## Un modelo animal para estudiar la obesidad y el síndrome metabólico

Con el fin de estudiar el efecto de una dieta alta en azúcar sobre la obesidad y el síndrome metabólico hemos desarrollado un modelo de síndrome metabólico en ratas Wistar macho adulto (2 meses), mediante la administración de sacarosa a 20% en el agua de bebida. Este modelo presenta la ventaja de aislar los factores genéticos, ya que las ratas Wistar no son propensas a padecer obesidad, y la variación de un solo parámetro en la dieta.

Después de 2 meses de tratamiento los animales presentan obesidad central, aumento sérico de los triglicéridos, hipertensión moderada, hiperinsulinemia y resistencia a la insulina. Después de 6 meses de tratamiento todos los signos persisten, pero además presentan hiperglucemia, lo cual implica que a pesar de la hiperinsulinemia, ésta ya no es capaz de mantener los niveles de glucosa dentro de límites fisiológicos, por lo que pensamos que las células beta se empiezan a agotar.



La obesidad central en los animales con SM se caracteriza por un aumento notable de la grasa epididimal y la grasa peripancreática. Además esta grasa secreta una mayor cantidad de leptina, interleucinas 1B y 6, factor de crecimiento neuronal y factor de crecimiento derivado de cerebro, algunos de los que podrían estimular la secreción de insulina. Caracterizamos los cambios fisiológicos de las células beta en estos dos estadios y encontramos variaciones en los componentes del sistema intracelular contra la secreción de insulina, lo cual explica la secreción aumentada de la hormona.

En nuestro modelo la grasa también se acumula en el hígado, lo que propicia que se infiltre de ésta y también en el sistema de conducción del impulso cardiaco, lo cual puede explicar las arritmias que se observan en estos animales. Estas indicaciones correlacionan también con lo observado en los humanos.

Si despues de ingerir agua con azúcar durante 2 meses se cambia la dieta a agua natural los animales al principio comen más y tardan varios meses en regresar a un estado metabólico normal. Si después del periodo de tratamiento se ofrece a las ratas un bebedero con agua simple, los animales continúan bebiendo agua azucarada, lo cual impide que bajen de peso.

## Conclusión

El análisis de la obesidad y el síndrome metabólico en los humanos es mucho más complejo porque el aumento de peso viene de distintas fuentes de nutrientes. Así también las características genéticas y epigenéticas son muy variables. No obstante, algunos de los cambios observados en las ratas con síndrome metabólico se observan también en los humanos. Para contrarrestar la epidemia de diabetes es necesario realizar cambios en el estilo de vida, lo cual es el reto más complejo que tiene en la actualidad la salud pública.

# Alimentación infantil y riesgo de obesidad en una cohorte de niños mexicanos

*Ivonne Ramírez Silva, Juan A. Rivera Dommarco, Belem Trejo Valdivia, Reynaldo Martorell, Aryeh D. Stein, Usha Ramakrishnan, Isabelle Romieu, Albino Barraza Villarreal*

## Introducción

México tiene bajas prevalencias de lactancia materna. Entre 1999 y 2012 la prevalencia de lactancia exclusiva disminuyó de 20.3 a 14.4%, y la lactancia continua hasta los 2 años pasó de 25.1 a 14.1%.[1] Al mismo tiempo la prevalencia de sobrepeso y obesidad en la población mexicana de niños menores de 11 años se ha incrementado.[2] Entre 1988 y 2012 el sobrepeso en niños menores de 5 años de edad incrementó de 7.8 a 9.7%.[2]



La nutrición es un importante regulador del crecimiento y la composición corporal. Estudios epidemiológicos han documentado asociaciones de la lactancia materna con el riesgo de obesidad. Una posible explicación sobre estas asociaciones podría deberse a: I) la autorregulación de ingesta de energía en los lactantes amamantados en comparación con los que reciben fórmula;[3] II) la menor ingestión de proteína en los niños amamantados *vs.* los alimentados con fórmula, lo que resulta en lactantes con menor riesgo de secreción de insulina, factor de crecimiento insulínico (IGF-1) y ganancia de peso; III) la regulación del apetito a través de adipocinas (leptina y adiponectina) presentes en la leche materna,[4] y IV) la temprana exposición al colesterol de la leche materna.[5]

Revisiones sistemáticas y metaanálisis de estudios observacionales sobre los efectos a corto y largo plazos de la lactancia materna documentan efectos modestos de protección de la lactancia respecto al sobrepeso u obesidad, hipertensión y colesterol sérico.[6] No obstante, un estudio experimental no encontró efecto protector de la lactancia materna para adiposidad o indicadores de riesgo cardiovascular a los 6 años de edad. Otros estudios a través de diversas poblaciones han reportado hallazgos inconsistentes.

Las bajas prevalencias de lactancia materna y el incremento en sobrepeso y obesidad en México, así como en otros países, sustentan la necesidad de clarificar el rol que la lactancia materna tiene en la prevención de obesidad. El objetivo del presente trabajo fue estudiar la asociación entre las prácticas de lactancia materna (a los 3 meses de edad y su duración total) con indicadores de adiposidad y riesgo cardiometabólico en niños a los 4 años de edad en una cohorte contemporánea en México.

## Metodologías

Se estudiaron a los hijos de mujeres que participaron en un ensayo clínico aleatorizado sobre suplementación con DHA (400 mg) durante el embarazo, y en el cual se ha continuado con el seguimiento prospectivo de los niños desde el nacimiento. Se reclutaron 1 094 mujeres derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) en el Hospital General No. 1 en la ciudad de Cuernavaca, en Morelos. El estudio original incluyó un total de 978 nacimientos de 973 mujeres (hubo 5 partos gemelares). El análisis incluyó un total de 611 niños que tuvieron

información completa sobre antropometría y 446 niños que tuvieron indicadores cardiometabolicos a los 4 años de edad (de muestras de sangre venosa en no ayuno).

Las variables del desenlace fueron: adiposidad [medida a través del índice de masa corporal (IMC, kg/m$^2$), sumatoria de pliegues (SP) subescapular y tricipital, circunferencia media de brazo (CMB) y circunferencia abdominal (CA)]; e indicadores de riesgo cardiometabólicos medidos a través del perfil de lípidos (triglicéridos, lipoproteína de baja densidad, lipoproteína de alta densidad, colesterol total), glucosa e insulina. Todas las variables fueron continuas.

Variable de exposición: la lactancia materna a los 3 meses de edad fue categorizada con base en la clasificación de la OMS [lactancia materna exclusiva (LME); lactancia materna predominante (LMPre); lactancia materna parcial (LMPa) y no lactancia materna (NLM)]. La duración total de la lactancia se clasificó como < 3 meses, 3 a 6 meses, > 6 a 12 meses y > 12 meses.

Las variables de ajuste fueron nivel socioeconómico, educación materna, índice de masa corporal de la madre durante el embarazo (en la semana 18 a 22 de embarazo), peso al nacer del niño, hábito tabáquico durante el embarazo, tipo de tratamiento DHA o placebo que la mujer recibió según el estudio original, horas de ayuno, sexo y edad del niño.



A fin de evaluar los efectos y patrones de asociación directos e indirectos se llevó a cabo un análisis de senderos (*path analysis*). Todos los análisis estadísticos se realizaron mediante STATA 12.0 (College Station, Texas 77845 USA).

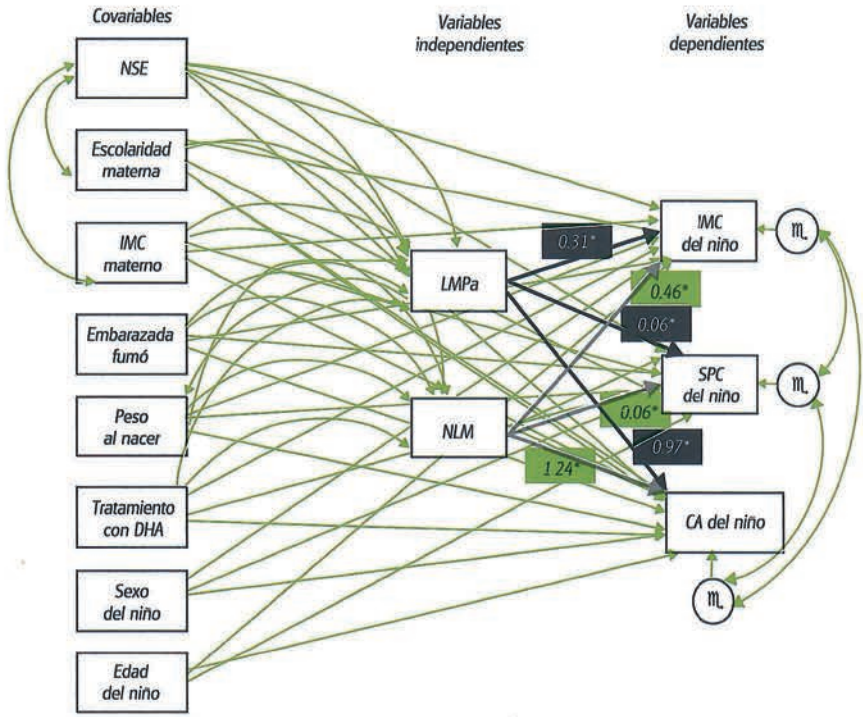
## Resultados

Los niños de NLM y con LMPa tuvieron mayor IMC, CA y SP a los 4 años de edad en comparación con los niños con LME o LMPre ($p < 0.01$). Los niños de NLM en promedio tuvieron mayores concentraciones de colesterol total en comparación con los niños que recibieron LME o LMPre ($p < 0.05$) [Figura 1]. Para LDL y triglicéridos se observó una tendencia marginal semejante a la del colesterol total ($p < 0.1$) [Cuadro 1]. Se identificó que la asociación entre lactancia e insulina fue mediada por adiposidad vía circunferencia abdominal; encontrando que los niños con NLM y los que recibieron LMPa tuvieron una media de insulina más alta que la de niños que recibieron LME o LMPre (Cuadro 2).

En duración de lactancia materna para todos los indicadores de adiposidad se notó que los niños lactados por menos de 3 meses tuvieron mucho mayor IMC, SP, CA, en comparación con los que fueron lactados por más de 12 meses (Cuadro 3). Respecto a los indicadores cardiometabólicos no se encontró ninguna asociación directa o indirecta con duración total de la lactancia materna.

## Conclusión

El presente estudio provee evidencia de la asociación entre las prácticas de lactancia recomendadas y la reducción de niveles de adiposidad y mejora en los indicadores cardiometabólicos en una cohorte contemporánea de niños mexicanos.




** p < 0.01. LME o LMPre son categorías de referencia. (LME, lactancia materna excusiva; LMPre, lactancia materna predominante; SPC, sumatoria de pliegues cutáneos.)*

**Figura 1.** *Modelo Path de la relación directa entre lactancia a los 3 meses y adiposidad a los 4 años de edad.*

**Cuadro 1.** *Diferencia de medias (e IC 95%) en perfil de lípidos a los 4 años según tipo de lactancia materna a los 3 meses de edad.*

| | | Coeficiente Path | | |
|---|---|---|---|---|
| *Indicador* | *Tipo de lactancia matena* | *Efecto-total*[1] | *IC 95%* | *p* |
| Colesterol total (mg/dL)[2] | Lactancia materna exclusiva o predominante | Ref | - | - |
| | Lactancia materna parcial | 3.62 | -1.52, 8.76 | 0.17 |
| | No lactancia materna | 8.02 | 1.39, 14.64 | 0.02 |
| Log-HDL[2] | Lactancia materna exclusiva o predominante | Ref | - | - |
| | Lactancia materna parcial | -0.018 | -0.06, 0.02 | 0.40 |
| | No lactancia materna | 0 | -0.06, 0.06 | 1.00 |
| LDL (mg/dL)[2] | Lactancia materna exclusiva o predominante | Ref | - | - |
| | Lactancia materna parcial | 3.29 | -1.18, 7.76 | 0.15 |
| | No lactancia materna | 5.04 | -0.72, 10.81 | 0.09 |
| Log-triglicéridos[3] | Lactancia materna exclusiva o predominante | Ref | - | - |
| | Lactancia materna parcial | 0.07 | -0.03, 0.17 | 0.18 |
| | No lactancia materna | 0.12 | -0.01, 0.24 | 0.08 |

*[1] Se presentan efectos totales, los cuales corresponden a efectos directos porque no hubo efectos indirectos en el análisis path.*
*[2] Ajustado por IMC durante el embarazo (semana 18-22), peso al nacer del niño, hábito tabáquico durante el embarazo, educación materna, nivel socioeconómico, tratamiento de DHA, horas de ayuno del niño, sexo y edad del niño (n = 446).*
*[3] Ajustado por IMC durante el embarazo (semana 18-22), peso al nacer del niño, hábito tabáquico durante el embarazo, educación materna, nivel socioeconómico, tratamiento de DHA, horas de ayuno del niño, sexo y edad del niño (n = 467).*

**Cuadro 2.** *Diferencia de medias (e IC 95%) en insulina y glucosa a los 4 años según tipo de lactancia materna a los 3 meses*

| *Efectos directos* | | *Coeficiente Path* | *IC 95%* | *p* |
|---|---|---|---|---|
| Log- insulina[1] | Lactancia materna exclusiva o predominante | Ref | - | - |
| | Lactancia materna parcial | -0.03 | -0.20, 0.15 | 0.76 |
| | No lactancia materna | 0.13 | -0.09, 0.36 | 0.25 |
| Glucosa (mg/dL)[1] | Lactancia materna exclusiva o predominante | Ref | | |
| | Lactancia materna parcial | -1.65 | -3.86, 0.55 | 0.14 |
| | No lactancia materna | -0.96 | -3.82, 1.91 | 0.51 |
| Efectos indirectos (Vía circunferencia abdominal) | | | | |
| Log-insulina[1] | Lactancia materna exclusiva o predominante | Ref | - | - |
| | Lactancia materna parcial | 0.04 | 0.00, 0.09 | 0.04 |
| | No lactancia materna | 0.07 | 0.02, 0.13 | 0.01 |
| Glucosa (mg/dL)[1] | Lactancia materna exclusiva o predominante | Ref | - | - |
| | Lactancia materna parcial | 0.21 | -0.09, 0.51 | 0.17 |
| | No lactancia materna | 0.35 | -0.12, 0.81 | 0.14 |
| Efecto total | | | | |
| Log- insulina[1] | Lactancia materna exclusiva o predominante | Ref | - | - |
| | Lactancia materna parcial | 0.02 | -0.16, 0.19 | 0.86 |
| | No lactancia materna | 0.21 | -0.02, 0.43 | 0.08 |
| Glucosa (mg/dL) | Lactancia materna exclusiva o predominante | Ref | - | - |
| | Lactancia materna parcial | -1.45 | -3.64, 0.75 | 0.2 |
| | No lactancia materna | -0.61 | -3.45, 2.24 | 0.68 |

*[1] Ajustado por IMC durante el embarazo (semana 18-22), peso al nacer del niño, hábito tabáquico durante el embarazo, educación materna, nivel socioeconómico, tratamiento de DHA, horas de ayuno del niño, sexo y edad del niño (n = 457).*

**Cuadro 3.** *Diferencia de medias (e IC 95%) en adiposidad según duración total de lactancia materna*

| | Duración total de la lactancia materna | Coeficiente Path | | | P de tendencia |
|---|---|---|---|---|---|
| *Indicadores* | | *Efecto-total*[1] | IC 95% | *p* | |
| Índice de masa corporal (kg/m²)[2] | | | | | |
| | < 3 meses | 0.44 | 0.11, 0.77 | 0.01 | 0.01 |
| | 3 a 6 meses | 0.21 | -0.06, 0.47 | 0.13 | |
| | > 6 a 12 meses | 0.21 | -0.04, 0.46 | 0.09 | |
| | > 12 meses | Ref | - | - | |
| Log-suma de pliegues[2] | | | | | |
| | < 3 meses | 0.06 | 0.00, 0.11 | 0.04 | 0.05 |
| | 3 a 6 meses | 0.02 | -0.02, 0.07 | 0.3 | |
| | > 6 a 12 meses | 0.02 | -0.02, 0.06 | 0.25 | |
| | >1 2 meses | Ref | - | - | |
| Circunferencia abdominal (cm)[2] | | | | | |
| | < 3 meses | 1.29 | 0.39, 2.19 | 0.01 | < 0.01 |
| | 3 a 6 meses | 0.56 | -0.17, 1.29 | 0.13 | |
| | > 6 a 12 meses | 0.4 | -0.28, 1.08 | 0.25 | |
| | > 12 meses | Ref | - | - | |

*[1] Se presentan efectos totales, los cuales corresponden a efectos directos porque no hubo efectos indirectos en el análisis. path.*
*[2] Ajustado por IMC durante el embarazo (semana 18-22), peso al nacer del niño, hábito tabáquico durante el embarazo, educación materna, nivel socioeconómico, tratamiento de DHA, datos imputados para duracion, sexo y edad del niño (n = 671).*



## Referencias


1. González de Cosío T, Escobar-Zaragoza L, González-Castell LD, Rivera-Dommarco JA. Infant feeding practices and deterioration of breastfeeding in Mexico. Salud Pública Mex. 2013;55(suppl 2):S170-9.
2. Rivera JA, González de Cossío T, Pedraza LS, Aburto TC, Sánchez TG, Martorell R. Childhood and adolescent overweight and obesity in Latin America: a systematic review. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014;2:321-32.
3. Dewey KG, Heinig MJ, Nommsen LA, Lönnerdal B. Adequacy of energy intake among breast-fed infants in the DARLING study: relationships to growth velocity, morbidity, and activity levels. Davis Area Research on Lactation, Infant Nutrition and Growth. J Pediatr. 1991;119(4):538-47.
4. Gillman MW, Mantzoros CS. Breast-feeding, adipokines, and childhood obesity. Epidemiology. 2007;18(6):730-2.
5. Robinson S, Fall C. Infant nutrition and later health: a review of current evidence. Nutrients. 2012;4(8):859-74.
6. Horta BL, Bahl R, Martinés JC, Victora CG; World Health Organization. Evidence on the long-term effects of breastfeeding Systematic reviews and meta-analysis. WHO Switzerland; 2007. pp. 1-43.

# Consumo de bebidas azucaradas en niños y riesgo de obesidad

*Alejandra Cantoral Preciado*

## Introducción

El consumo de bebidas azucaradas (BA) ha incrementado en los últimos 20 años.[1-3] Estas bebidas se consideran sin beneficio nutrimental, y estudios previos han reportado que su consumo elevado en la niñez se asocia con ganancia de peso.[4,5] La ganancia de peso vinculada con el consumo de BA se atribuye a una respuesta de saciedad insuficiente del organismo a las calorías líquidas y a la incapacidad del mismo para compensar dichas calorías.[6]

Aunque en los últimos años se han realizado diversos estudios relacionados con el tema, pocos son los que han incluido estudios de cohorte a largo plazo que permitan estimar el efecto del consumo de BA desde la infancia hasta la preadolescencia y adolescencia. Es por ello que el objetivo del presente estudio es estimar la asociación entre la edad de inicio y el consumo acumulado de BA durante la etapa preescolar con el desarrollo de obesidad en las edades de 8 a 14 años.



## Diseño

Se trata de un estudio de cohorte que utiliza información de una submuestra de 196 niños del proyecto *Early Life Exposure in Mexico to Environmental Toxicants* (ELEMENT) realizado en la Ciudad de México, cuya metodología ha sido descrita de forma previa.[7,8] En resumen, mujeres embarazadas fueron reclutadas entre 1996 y 2002 durante el primer trimestre de la gestación, y sus hijos fueron seguidos del nacimiento hasta los 5 años de vida. Durante las visitas de seguimiento a partir de los 12 meses de edad, y con una periodicidad promedio de 6 meses, se realizaron mediciones dietéticas a través de la aplicación de un cuestionario de frecuencia de consumo semicuantitativo (CFC) validado por Hernández-Ávila y colaboradores[9] siguiendo la metodología de Willett,[10] con el que se identificó la edad de inicio de consumo de BA, así como el tipo de bebidas consumidas por el preescolar (jugos naturales, leche materna, leche, refrescos, jugos industrializados y aguas de sabor industrializadas o naturales endulzadas con azúcar) y la cantidad de las mismas. En la visita de los 12 meses de edad además se recabó información antropométrica (peso y longitud) del niño y la madre (peso y estatura).

Se consideraron como BA la suma del consumo de refrescos, jugos industrializados y aguas de sabor industrializadas o naturales endulzadas con azúcar; no se consideraron a los jugos naturales dentro de la categoría de BA. Como el CFC preguntaba por el recordatorio de consumo de los meses previos a cada visita, se estimó una medida del consumo acumulado al tomar en cuenta el promedio diario en mililitros del consumo reportado por la totalidad de días transcurridos entre las visitas, dando al final un consumo total de mililitros en el periodo preescolar (hasta los 5 años de edad). Este consumo fue categorizado en terciles.

En 2010 los niños y adolescentes fueron recontactados cuando sus edades oscilaban entre 8 y 14 años.[11] En dicha visita además de aplicarse de nuevo el CFC se recabó información antropo-

métrica (peso, estatura y circunferencia de cintura) y de actividad física.[12] De dicha información se obtuvieron las variables de respuesta índice de masa corporal (IMC), presencia de obesidad (> 2 DE del puntaje Z de IMC) con el programa WHO Anthro Plus, y obesidad abdominal según los criterios de circunferencia de cintura (percentil > 90 para edad y sexo[13]). También se obtuvo información sobre covariables relevantes como: calorías consumidas al día, calorías no provenientes de BA consumidas al día, horas a la semana de actividad física y de ver TV.

## Análisis estadístico

Se realizaron modelos logísticos para estimar la relación entre la edad de inicio del consumo de BA y el consumo acumulado en terciles de las mismas durante la etapa preescolar con obesidad y obesidad abdominal en edades posteriores (8 a 14 años) ajustados por edad concurrente, horas de AF por semana, horas de TV por semana, energía consumida no proveniente de BA, lactancia materna hasta los 12 meses, IMC del niño a los 12 meses de edad e IMC de la madre a los 12 meses posparto. [Este estudio fue aprobado por las comisiones de Ética y Bioseguridad de las instituciones participantes. Todos los análisis estadísticos se realizaron con STATA 11.0 (StataCorp LP, College Station, Texas USA, © 1985-2009)].



## Resultados

Las características principales de la población de estudio se detallan a continuación. De los 196 participantes, 45% era hombre y la mayoría (75%) se encontraba entre los 8 y 11 años de edad, con una media de 10 años. La prevalencia de obesidad fue de 24% sin diferencia estadística entre sexos. El tiempo semanal promedio de ver TV fue de 24 h mientras que el correspondiente para la realización de actividad física fue menor a 6 h. En relación con la dieta, los participantes tuvieron un consumo diario promedio de energía de 2 658 kcal de las cuales más de 6% provino del consumo de BA, estas últimas con un consumo medio de 411 mL/día (14 oz/día).

En relación con la edad preescolar antecedente, más de 70% comenzó a beber BA antes de los 12 meses y 29% aún se alimentaba con leche materna a esa edad. Como se puede observar en la Figura 1 el consumo de BA en las edades de 8 a 11 años incrementa conforme al tercil de consumo acumulado de BA en la edad preescolar; para el tercil más bajo la mediana actual de consumo fue de 240 mL/día mientras que en el más alto fue de 497 mL/día ($p < 0.01$), lo que sugiere que los hábitos adquiridos en dicha edad permanecen.

Los resultados de los modelos logísticos se presentan en el Cuadro 1. En cuanto al consumo acumulado de BA en la edad preescolar, los niños en el tercil más alto presentaron tres veces más posibilidad de tener obesidad entre los 8 y 14 años (OR = 3.04, $p = 0.02$) en relación con los niños en el tercil más bajo. La edad de inicio de las BA no muestra significancia estadística para obesidad u obesidad abdominal, tal vez debido al tamaño de muestra reducido o a que la mayoría de la muestra (73%) comenzó antes de los 12 meses de edad, por lo que resultaría conveniente para estudios posteriores recabar información durante el primer año de vida en relación con el tiempo en que comienza este consumo. Por otro lado las covariables de ajuste IMC del niño a los 12 meses de edad e IMC de la mamá a los 12 meses posparto muestra un incremento en las OR tanto de presentar obesidad como obesidad abdominal.

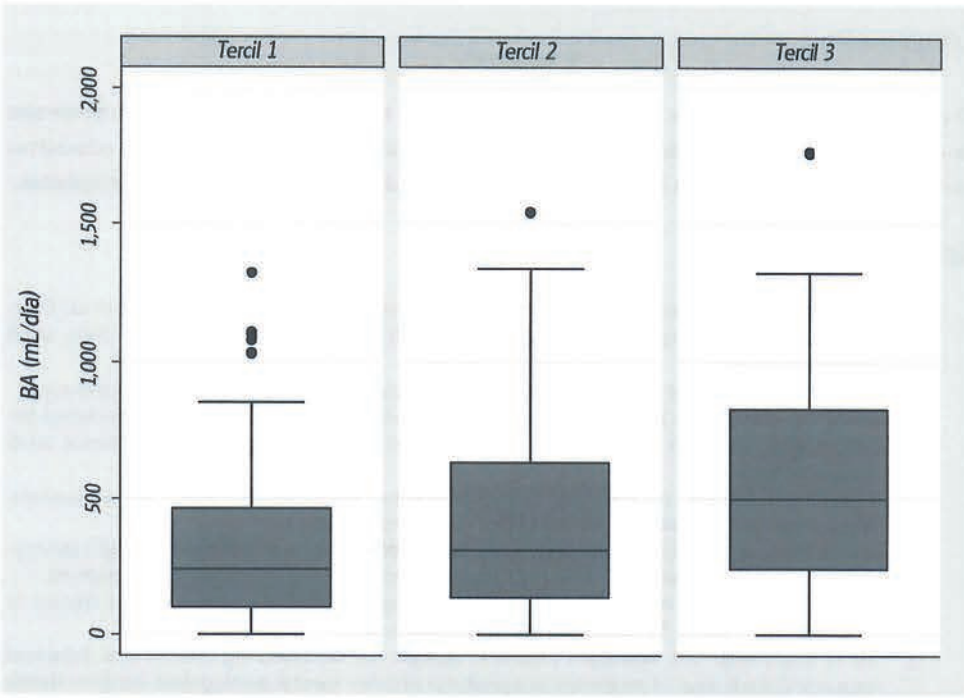





**Figura 1.** *Consumo medio de los participantes de BA a las edades de 8 a 14 años estratificado por el consumo acumulado de BA en terciles durante la edad preescolar.*

**Cuadro 1.** *OR ajustadas de presentar obesidad en relación con la edad de inicio de consumo de las BA y del consumo acumulado de BA en terciles*

| | *Obesidad* | | *Obesidad abdominal* | |
|---|---|---|---|---|
| | OR | *P* | OR | *P* |
| Inicio antes de los 12 meses de edad | 2.18 | 0.19 | 1.83 | 0.33 |
| Segundo tercil de consumo acumulado de BA | 0.87 | 0.80 | 0.89 | 0.84 |
| Tercer tercil de consumo acumulado de BA | 3.04 | 0.02 | 2.31 | 0.12 |
| Sexo | 0.77 | 0.50 | 1.59 | 0.28 |
| Edad | 0.92 | 0.53 | 0.85 | 0.25 |
| Energía consumida al día no proveniente de BA | 1.00 | 0.16 | 1.00 | 0.15 |
| Horas a la semana de ver TV | 1.02 | 0.59 | 1.06 | 0.08 |
| Horas a la semana de actividad física | 0.96 | 0.59 | 0.91 | 0.25 |
| IMC del participante a los 12 meses de edad | 1.39 | 0.02 | 1.40 | 0.03 |
| IMC de la madre a los 12 meses posparto | 1.17 | < 0.01 | 1.27 | < 0.01 |

*Referencia: inicio de consumo de BA posterior a los 12 meses, primer tercil de consumo de BA*

## Conclusión

El consumo acumulado de las BA en la etapa preescolar tiene una asociación con la presencia de obesidad en etapas posteriores. Se recomienda diseñar e implementar acciones educativas para la población tendientes a informarla sobre el riesgo de consumir BA en etapas tempranas.

## Referencias


1. Barquera S, Hernandez-Barrera L, Tolentino ML, Espinosa J, Ng SW, Rivera JA, et al. Energy intake from beverages is increasing among Mexican adolescents and adults. J Nutr. 2008 Dec;138:2454-61.
2. Popkin BM. Patterns of beverage use across the lifecycle. Physiol Behav. 2010 Apr 26;100:4-9.
3. Wang YC, Bleich SN, Gortmaker SL. Increasing caloric contribution from sugar-sweetened beverages and 100% fruit juices among US children and adolescents, 1988-2004. Pediatrics. 2008 Jun;121:e1604-e1614.
4. Malik VS, Willett WC, Hu FB. Sugar-sweetened beverages and BMI in children and adolescents: reanalyses of a meta-analysis. Am J Clin Nutr. 2009 Jan;89:438-9.
5. Hu FB. Resolved: there is sufficient scientific evidence that decreasing sugar-sweetened beverage consumption will reduce the prevalence of obesity and obesity-related diseases. Obes Rev. 2013 Aug;14:606-19.
6. Mattes RD. Dietary compensation by humans for supplemental energy provided as ethanol or carbohydrate in fluids. Physiol Behav. 1996 Jan;59:179-87.
7. Hu H, Tellez-Rojo MM, Bellinger D, Smith D, Ettinger AS, Lamadrid-Figueroa H, et al. Fetal lead exposure at each stage of pregnancy as a predictor of infant mental development. Environ Health Perspect. 2006 Nov;114:1730-5.
8. Ettinger AS, Lamadrid-Figueroa H, Tellez-Rojo MM, Mercado-Garcia A, Peterson KE, Schwartz J, et al. Effect of calcium supplementation on blood lead levels in pregnancy: a randomized placebo-controlled trial. Environ Health Perspect. 2009 Jan;117:26-31.
9. Hernandez-Avila M, Romieu I, Parra S, Hernandez-Avila J, Madrigal H, Willett W. Validity and reproducibility of a food frequency questionnaire to assess dietary intake of women living in Mexico City. Salud Publica Mex. 1998 Mar;40:133-40.
10. Willett WC, Sampson L, Stampfer MJ, Rosner B, Bain C, Witschi J, et al. Reproducibility and validity of a semiquantitative food frequency questionnaire. Am J Epidemiol. 1985 Jul;122:51-65.
11. Lewis RC, Meeker JD, Peterson KE, Lee JM, Pace GG, Cantoral A, et al. Predictors of urinary bisphenol A and phthalate metabolite concentrations in Mexican children. Chemosphere. 2013 Sep 13.
12. Hernandez B, Gortmaker SL, Laird NM, Colditz GA, Parra-Cabrera S, Peterson KE. Validity and reproducibility of a questionnaire on physical activity and non-activity for school children in Mexico City. Salud Publica Mex. 2000 Jul;42:315-23.
13. Fernandez JR, Redden DT, Pietrobelli A, Allison DB. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. J Pediatr. 2004 Oct;145:439-44.

# Conclusiones

*Juan Ángel Rivera Dommarco*

Los trabajos presentados en este simposio son todos originales. Muestran la calidad y el talento de cuatro mujeres investigadoras, quienes presentan resultados de investigación que además de contribuir al conocimiento universal sobre las causas de la obesidad durante el periodo temprano de la vida, son también de utilidad para el diseño de acciones preventivas de la obesidad durante dicho periodo.

## Factores epigenéticos de la obesidad

Estudios epidemiológicos indican una clara asociación entre la obesidad materna durante el embarazo y la programación negativa durante el desarrollo del metabolismo y las funciones cardiaca y endocrina de la cría. Los estudios epidemiológicos muestran que la obesidad materna aumenta la incidencia de la obesidad y el síndrome metabólico en niños.



Por otro lado, la desnutrición durante las diferentes etapas de la gestación altera la trayectoria de crecimiento del feto, lo que compromete el adecuado desarrollo de diversos órganos, que tal vez resulte en mal funcionamiento posterior de los mismos. Los lactantes que nacen pequeños para su edad gestacional, si son alimentados de manera abundante con respecto a su peso y talla, presentan crecimiento acelerado en la niñez y más adelante sobrepeso u obesidad en la vida adulta y mayor predisposición a problemas metabólicos que disminuyen la calidad de vida y la longevidad.

La expresión de un gen puede ser modificada por factores ambientales, lo que puede contribuir al desarrollo de fenotipos anormales. Los cambios sutiles de la nutrición materna durante la gestación determinan de forma potencial los cambios epigenéticos, por ejemplo, la escasez o abundancia de algunos micronutrientes como la vitamina $B_{12}$ y el ácido fólico, que son donadores del grupo metilo, afecta el establecimiento y mantenimiento de la metilación de citosinas.

La Dra. Zambrano y colaboradores, utilizando como modelos ratas madres obesas con dietas hiperlipídicas, han comprobado incremento de peso, adiposidad, concentraciones en suero de leptina, así como hígado graso en las propias madres. No se encontró diferencias de peso al nacimiento ni al destete (día 21 posnatal) en sus crías; en cambio hallararon evidencia de incremento de peso en edades posteriores al destete, que se acentuó con la edad, y el aumento del tejido adiposo con características hipertróficas e hiperleptinemia.

Al investigar posibles medidas preventivas en etapas tempranas, la Dra. Zambrano y su grupo han identificado que el consumo de una dieta baja en proteínas durante la gestación incrementa las especies reactivas de oxígeno en el hígado fetal de la rata, lo que lleva a que sus crías presenten mayor daño oxidativo y alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono y de los lípidos. El consumo materno de antioxidante como el resveratrol redujo de manera significativa dichas alteraciones. Por otro lado, al usar modelos de intervención tanto nutricional como de ejercicio en la rata madre obesa se evitaron varios efectos adversos de la obesidad materna en la descendencia. Los resultados indican la necesidad del estudio de medidas preventivas dirigidas

a mejorar la salud y nutrición de las madres embarazadas y sus hijos. Dichos estudios pueden ser de utilidad para identificar intervenciones en el periodo prenatal.

Con el fin de estudiar el efecto de una dieta alta en azúcar sobre la obesidad y el síndrome metabólico, la Dra. Hiriart y su grupo han desarrollado un modelo de síndrome metabólico en ratas Wistar macho adulto, a las que administraron sacarosa a 20% en el agua de bebida. Después de 2 meses de tratamiento los animales presentan obesidad central, aumento sérico de los triglicéridos, hipertensión moderada, hiperinsulinemia y resistencia a la insulina. Después de 6 meses de tratamiento todos los signos persisten, pero además presentan hiperglucemia, lo cual implica que a pesar de la hiperinsulinemia, ésta ya no es capaz de mantener los niveles de glucosa dentro de límites fisiológicos, por lo que pensamos que las células beta se empiezan a agotar.

La obesidad central en los animales con síndrome metabólico se caracteriza por un aumento notable de la grasa epididimal y grasa peripancreática, la cual secreta una mayor cantidad de leptina, interleucinas 1B y 6, factor de crecimiento neuronal y factor de crecimiento derivado de cerebro, algunos de los cuales podrían estimular la secreción de insulina. Se encontraron variaciones en los componentes del sistema intracelular que controla la secreción de insulina, lo cual explica la secreción aumentada de la hormona. En el modelo animal estudiado la grasa se acumula también en el hígado y en el sistema de conducción de impulsos cardiacos, lo cual puede explicar las arritmias que se hallan en estos animales. Estas observaciones correlacionan también con lo notado en los humanos. Si después de ingerir agua con azúcar durante 2 meses se cambia la dieta a agua natural sin azúcar, los animales comen mayores cantidades de alimento en una primera etapa y tardan varios meses en regresar a un estado metabólico normal. Si después del periodo de tratamiento se ofrece a las ratas un bebedero con agua simple, los animales continúan bebiendo agua azucarada, lo cual impide que bajen de peso. En conclusión, a pesar de las diferencias entre los modelos animales y humano, algunos de los efectos del agua azucarada observados en las ratas con síndrome metabólico se observan también en los humanos que consumen bebidas azucaradas. Para contrarrestar la epidemia de diabetes es necesario realizar cambios en la alimentación, incluido el consumo de bebidas azucaradas.



El estudio de la Dra. Ramírez y colaboradores, sobre los patrones de alimentación infantil a los 3 meses de vida del niño y su seguimiento hasta los 4 años de edad, muestra que los niños que no recibían leche materna (NLM) y aquellos que recibían lactancia parcial (LMPa) a los 3 meses de vida tuvieron mayores índices de adiposidad (IMC, circunferencia abdominal y suma de pliegues subcutáneos) a los 4 años de edad en comparación con los niños alimentados con lactancia materna exclusiva (LME) o predominante (LMPre).

Los niños NLM tuvieron en promedio mayores concentraciones de colesterol total en comparación con los niños que recibieron LME o LMPre. Se encontró también una asociación entre patrones de lactancia y concentraciones de insulina, mediada por circunferencia abdominal. Los niños NLM y LMPa tuvieron una media de insulina más alta que la de niños que recibieron LME o LMPre. La duración de la lactancia tuvo efectos de disminución de los valores de adiposidad (IMC, circunferencia abdominal y suma de pliegues subcutáneos), pero no se encontró asociación directa o indirecta entre la duración total de la lactancia materna y los indicadores cardiometabólicos.

Se concluye que las prácticas de lactancia recomendadas por la OMS se asocian con reducción de niveles de adiposidad y mejora en los indicadores cardiometabólicos en una cohorte contempo-

ránea de niños mexicanos. Estos resultados son un argumento más para desarrollar intervenciones efectivas de promoción de las prácticas recomendadas de lactancia materna por la OMS.

La Dra. Cantoral y colaboradores realizaron un estudio de cohorte de nacimientos. Los niños fueron seguidos hasta los 5 años de edad y más adelante revisitados cuando tenían entre 8 y 14 años de edad. Los resultados mostraron que los niños en el tercil más alto de consumo acumulado de bebidas azucaradas (BA) presentaron 3 veces mayor posibilidad (razón de momios) de tener obesidad entre los 8 y 14 años en relación con los niños en el tercil más bajo de consumo de BA. Por otro lado, el ajuste por covariables relevantes muestra un incremento en la razón de momios de presentar tanto obesidad general como obesidad abdominal. Estos resultados son compatibles con los presentados por la Dra. Hiriart en modelos animales.

Se concluye que el consumo acumulado de BA en la etapa preescolar tiene una asociación con la presencia de obesidad en etapas posteriores. Se recomienda diseñar e implementar acciones educativas para la población tendientes a informarla sobre el riesgo de consumir BA en etapas tempranas y a la implementación de medidas regulatorias e incentivos para evitar el consumo de BA en edades tempranas de la vida.



En conjunto, los resultados presentados señalan la importancia de los factores ambientales fetales y durante los primeros años de vida como causas de obesidad y sus comorbilidades, y advierten sobre la necesidad de implementar acciones preventivas en las mujeres en edad reproductiva, durante la gestación y durante los primeros años de vida para coadyuvar a prevenir la obesidad y sus comorbilidades.

Los primeros 1 000 días de vida, que incluyen los 9 meses de gestación y los 24 meses de vida, se consideran una ventana de oportunidad para la prevención de la desnutrición y para la promoción del desarrollo de capital humano. Los resultados de estos estudios indican que esta etapa es también una ventana de oportunidad para evitar la obesidad y sus comorbilidades.

# Retos en Diabetes mellitus

## Introducción

*Carlos A. Aguilar Salinas*

La diabetes tipo 2 es el principal problema de salud del país.[1] Es la primera causa de muerte y la más frecuente de incapacidad prematura, ceguera, insuficiencia renal y amputaciones. Es una de las diez causas más comunes de hospitalización en adultos. Su presencia disminuye la expectativa de vida 8 años en promedio.

El porcentaje de adultos con diabetes creció entre 1993 y 2006 en los adultos residentes en México. En 1993 la prevalencia de la diabetes era de 6.7% (casos antes diagnosticados 4.6% y diagnosticados durante la encuesta 2.1%); en el 2000 fue de 7.5% (5.8% casos diagnosticados de forma previa y 1.7% diagnosticado durante la encuesta); mientras que en 2006 fue de 14.4% (7.3% casos previamente diagnosticados y 7.1% diagnosticados durante la encuesta); cerca de 60% de los casos había sido diagnosticado 5 o más años antes de participar en la encuesta.

En la encuesta más reciente (ENSANut 2012) se actualizó la información para los casos que conocían su diagnóstico al participar en la encuesta.[2] El porcentaje incrementó de 7.3 a 9.2%, lo que se traduce en 6.4 millones de adultos que requieren atención por el Sistema nacional de salud. La diabetes es más común en el norte y centro del país.

La expresión fenotípica de la diabetes tiene peculiaridades en México. Al comparar los datos con lo informado en Estados Unidos, las personas que viven con diabetes en México son más jóvenes (56 *vs.* 59 años) y tienen un índice de masa corporal menor (28 *vs.* 32.8 kg/m$^2$). El 22% de los casos en México es diagnosticado antes de los 40 años de edad, característica que tiene implicaciones socioeconómicas mayores. Estas observaciones sugieren que la enfermedad tiene una presentación temprana y la severidad del exceso de grasa corporal requerida para expresar la enfermedad es menor a la observada en caucásicos.



Las comorbilidades son comunes. Al usar como fuente de información la Encuesta Nacional de Salud 2006,[3] la mitad de los casos tenía hipertensión arterial. Un tercio de los casos de hipertensos fue diagnosticado en el estudio. La coexistencia de hipertensión sistólica y diastólica fue la anormalidad más frecuente (50.3%). Entre los casos de hipertensos diagnosticados de forma previa, sólo 30.6% de los hipertensos tratados tenía una presión arterial menor de 140/90 mm Hg, pese a que la mayoría (80%) tomaba uno o más antihipertensivos. Un alto porcentaje de la población tenía al menos un factor de riesgo cardiovascular (86.7%). Si se incluyen sólo los factores de riesgo modificables (hipercolesterolemia, hipertensión arterial y tabaquismo), 65% tenía una o más condiciones que podían tratarse a fin de reducir su riesgo cardiovascular. El consumo actual de tabaco fue registrado en 14.5% de los casos. La historia familiar de enfermedad coronaria en familiares de primer grado fue reportada en 28.7%.

El índice de masa corporal (IMC) es un determinante de la prevalencia de la diabetes. La enfermedad es más común en las personas con IMC mayor a 30 kg/m$^2$ (18.5%), empero, aún la población no obesa tiene prevalencias mayores a las descritas en la mayoría de los países europeos (IMC mayor a 25 kg/m$^2$: 9%; IMC 25 a 29 kg/m$^2$: 15.4%). El 75% de los casos tiene un IMC mayor de 25 kg/m$^2$.

La dislipidemia es una de las comorbilidades más comunes en la diabetes tipo 2. Valores de colesterol LDL mayores de 100 mg/dL fueron observados en 74.8% (IC 95% 72.5 a 76.9%) de los casos diagnosticados de manera previa. Sin embargo, sólo 7.6% (IC 95% 6.3 a 9.1%) sabía la existencia de la hipercolesterolemia.

Por otro lado, un alto porcentaje de las mujeres con diabetes había tenido al menos un embarazo durante sus vidas ($n$ = 2 373, 94.7%). Esta proporción fue similar a la encontrada en las mujeres sin diabetes. Empero, el número de mujeres que habían sufrido al menos un aborto fue mucho mayor en el grupo con diabetes (OR 1.67, IC 95% 1.53 a 1.83). La misma tendencia fue encontrada con los mortinatos (OR 1.99, IC 95% 1.75 a 2.3). Un alto porcentaje de mujeres con capacidad reproductiva que vive con diabetes no usa métodos anticonceptivos (42.5%); esta tasa

no fue diferente a la encontrada en las mujeres sin diabetes (38.8%). Asimismo, su riesgo de sufrir un accidente es mayor al del resto de la población (OR 1.42, IC 95% 1.25 a 1.60); la mitad de los accidentes ocurrieron en el hogar de la paciente. El mayor riesgo de caídas accidentales encontrado en la población con diabetes no es significativo si se controla por edad.

La ENSANut 2012[2] hace un diagnóstico de la calidad de la atención que el Sistema nacional de salud brinda al control de la hiperglucemia y sus comorbilidades. Un alto porcentaje de los pacientes tiene un acceso frecuente a los servicios de salud; la mediana del número de consultas en el último año para control de la diabetes fue 7, cifra mayor a la recomendada en guías internacionales (3 a 4 por año). La mayoría de los casos tenía acceso a un sistema de seguridad social. El más común fue el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). La glucemia de ayuno es el método más usado para la evaluación del control glucémico; 52% tenía una o más mediciones en el año previo. En contraste, la hemoglobina glucosilada (considerado como estándar de oro) fue usada con este fin en sólo 9.6% de los casos. Aún más, el empleo de métodos que han sido abandonados por su imprecisión (como la glucosuria) sigue vigente.

La HbA1c promedio reportada en la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012 fue 10.6%, valor superior al hallado en otros países (7.7% en Estados Unidos). El porcentaje de los casos que tenían una HbA1c acorde con las guías vigentes (< 7%) era bajo (25%); la tasa de control es inferior a lo observado en otros países con nivel de desarrollo similar (cercano a 40%). La deficiencia del control glucémico no se debe a falta de acceso al tratamiento. El 85.5% de las personas recibían tratamiento médico. La opción más usada es el uso de hipoglucemiantes orales (72.4%). El porcentaje de casos que incluyen a la insulina en su tratamiento es menor a lo esperable; sólo 13% recibían insulina sola o combinada con hipoglucemiantes orales, lo que contrasta con 30% informado en Europa y Estados Unidos. Aún más, sólo 27% incluía a la alimentación recomendada entre sus acciones contra la enfermedad; el porcentaje correspondiente para el ejercicio es aún menor (10.3%). Los factores asociados con un control glucémico insatisfactorio fueron la edad, un IMC bajo, la atención por un médico privado, una mayor duración de la diabetes y el uso de insulina.



Las deficiencias del tratamiento no se limitan al control de la hiperglucemia; ocurren por igual para el tratamiento de las comorbilidades de la diabetes. Tendencias similares suceden en el tratamiento de la hipertensión o las dislipidemias. En la Encuesta Nacional de Salud 2000, 80% de los casos con diabetes e hipertensión arterial recibía medicamentos antihipertensivos. Empero, 76.7% de los casos tenía valores de presión arterial por arriba de los objetivos terapéuticos.

En la ENSANut 2006, cerca de la mitad de los casos con hipertensión y diabetes desconocía ser hipertenso. Este porcentaje es mayor en los casos menores de 35 años de edad. De los casos diagnosticados y tratados, muy pocos alcanzaban los objetivos terapéuticos (menos de 5%). Una quinta parte de los hipertensos no recibía tratamiento con antihipertensivos a pesar de conocer su diagnóstico. Menos de 10% de las personas con diabetes reciben una estatina, pese a que su empleo es recomendado por las guías vigentes en la mayoría de los pacientes con diabetes mayores de 40 años de edad.

Las acciones que previenen o hacen posible la detección oportuna de las complicaciones crónicas no son implementadas en forma sistemática. Por ejemplo, el porcentaje de casos en que se llevó a cabo una revisión de los pies fue muy bajo (14.6%). Las proporciones correspondientes para la revisión oftalmológica y la evaluación de la función renal fueron aún menores. Un porcen-

taje muy pequeño recibe antiagregantes plaquetarios (4.9%). La vacunación contra influenza no cumplió con las recomendaciones internacionales; la cobertura incluyó sólo a 66% de las personas con diabetes.

El análisis conjunto de las cuatro encuestas nacionales permite identificar tres retos mayores a resolver para el control de las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) como la diabetes: existe un número creciente de casos en riesgo, un porcentaje alto de los casos con ECNT no están diagnosticados y la efectividad del tratamiento es insuficiente.[4] La diabetes y otras ECNT deben ser confrontadas con acciones complementarias.

Las estrategias requeridas para la prevención y el control de la diabetes son complejas y costosas. Implican la existencia de un entorno que permita la adopción de un estilo de vida saludable, una sociedad informada sobre los riesgos resultantes de la enfermedad y el acceso a un sistema de salud eficiente, capaz de prevenir o paliar las complicaciones crónicas. El tratamiento es capaz de retrasar o evitar los desenlaces que reducen la calidad y la expectativa de vida. La implementación de las intervenciones requiere el empoderamiento del individuo para adoptar cambios perdurables en su estilo de vida y la adherencia a los fármacos que reducen la morbimortalidad. Por ende, el proceso implica la participación de múltiples sectores de la sociedad. Se requieren cambios en la organización y la ejecución de procesos cotidianos, amén del fortalecimiento de la infraestructura del sistema de salud. Aún más, las acciones requieren de una planeación estratégica, una gobernanza eficaz y de liderazgos convencidos de que la meta a alcanzar es el bien común. Se requiere una estrategia multidimensional que permita lograr a mediano plazo profesionales de la salud con las competencias adecuadas para lograr la transmisión y utilización del conocimiento, la participación de equipos multidisciplinarios, el otorgamiento de la atención con estándares de calidad, la sistematización del seguimiento, el monitoreo de los procesos y la reducción en el gasto resultante de la diabetes.



En suma, la diabetes es el mayor problema de salud que México confronta. No existe área o grupo que pueda considerarse libre del impacto de la enfermedad. Durante el simposium "Retos en diabetes" se revisa el estado del arte con un enfoque local. El Dr. Rafael Lozano, experto en economía de la salud y uno de los líderes del proyecto "Carga Global de Enfermedad", analiza el impacto económico y social de la diabetes en nuestro país. La Dra. María Teresa Tusié Luna, investigador principal del proyecto SIGMA, describe los factores genéticos que han sido identificados como responsables de la susceptibilidad de nuestra población para tener la enfermedad. El Dr. Sergio Hernández Jiménez, coordinador del "Centro de Atención Integral del Paciente con Diabetes" del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, describe diversas estrategias aplicables en el país para mejorar la calidad de la atención de la diabetes. Por último, el Dr. Carlos A. Aguilar Salinas describe los resultados de la toma de postura de la Academia Nacional de Medicina que integran las acciones factibles en nuestro medio para reducir la carga de enfermedad atribuible a la diabetes.

## Referencias


1. Córdova-Villalobos JA, Barriguete-Meléndez JA, Lara-Esqueda A, et al. Chronic non-communicable diseases in Mexico: epidemiologic synopsis and integral prevention. Salud Pública Mex. 2008;50:419-27.
2. Jiménez-Corona A, Aguilar-Salinas CA, Rojas-Martínez R, Hernández-Ávila M. Diabetes mellitus tipo 2 y frecuencia de acciones para su prevención y control. Salud Pública Mex. 2013;55(supl 2):S137-43.
3. Jiménez-Corona A, Rojas-Martínez R, Gómez-Pérez FJ, Aguilar-Salinas CA. Early onset type 2 diabetes in a Mexican, population-based, nation-wide survey: Results of the Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Salud Pública Mex. 2010;52(supl1):S27-35.
4. Aguilar-Salinas CA. Las enfermedades crónicas no transmisibles: el principal problema de salud en México. Salud Pública Mex. 2013;55(supl 2):S347-50.


# Genética de la diabetes en mexicanos



*Ma. Teresa Tusié Luna*

La diabetes tipo 2 (DM2) conjunta un grupo de enfermedades caracterizadas por alteraciones en la producción y/o la acción de la insulina que resultan en hiperglucemia crónica y el desarrollo de distintas complicaciones agudas y crónicas.

La causa de DM2 es de naturaleza compleja y heterogénea. Entender a detalle su origen y los factores ambientales que promueven su desarrollo dependerá de nuestra capacidad de integrar el conocimiento generado a nivel metabólico. Esto impone enormes retos tanto a nivel metodológico como en la capacidad de almacenamiento, procesamiento y de análisis masivo de datos.

No obstante, el conocimiento de la causa de la DM2 ha experimentado un avance espectacular en la última década. Lo anterior es resultado de la aplicación de herramientas metodológicas centradas en la identificación de marcadores genéticos a nivel global (p. ej., en el genoma completo), la búsqueda de marcas bioquímicas sobre la molécula de DNA y la cromatina que participan en la modulación de la expresión génica, lo que se denomina epigenómica, y en fechas más recientes a la identificación de marcadores proteicos y de cientos de metabolitos en suero, áreas conocidas como proteómica y metabolómica, respectivamente.

Las herramientas metodológicas generadas a partir del proyecto del genoma humano, en particular los estudios de asociación con el genoma completo o GWAS, utilizan cientos de miles de marcadores genéticos distribuidos en todo genoma y buscan contrastar la frecuencia de cada marcador entre individuos con DM2 y sujetos control. A la fecha, mediante decenas de miles de individuos de distintos grupos étnicos se han descrito cerca de 70 regiones cromosómicas o *loci* asociadas con el riesgo de padecer DM2. Es importante señalar que la mayoría de los *loci* de riesgo se han identificado en poblaciones europeas, asiáticas y afroamericanas, utilizando información de variantes genéticas descritas en un principio en poblaciones europeas. Las variantes genéticas asociadas hasta ahora con la DM2 están presentes en las distintas poblaciones humanas y tienen una frecuencia mayor a 5%.

Un estudio de asociación con el genoma completo (GWAS) publicado en fechas recientes para la población mexicana mostró que distintos genes antes vinculados con el riesgo de DM2 también participan en la susceptibilidad para desarrollar DM2 en sujetos mestizos-mexicanos (SIGMA *Type 2 Diabetes Consortium*, 2014a). Entre los genes identificados se encuentran *KCNQ1* y *TCF7L2*, con efectos similares a los descritos para poblaciones asiáticas y europeas, respectivamente. Además, es interesante destacar que este mismo estudio reportó el hallazgo del gen *SLC16A11* como el de mayor contribución al riesgo de DM2 en individuos de Latinoamérica, incluidos mestizos-mexicanos.

La identificación del gen *SLC16A11* y su efecto sobre el riesgo a la DM2 en nuestra población es de enorme relevancia, ya que entender su función en los distintos tejidos como el hígado, el páncreas o el tejido adiposo permitirá diseñar estrategias de tratamiento dirigidas. El gen *SLC16A11* codifica para un trasportador cuyo ligando es todavía desconocido. Pertenece a una familia de transportadores de moléculas pequeñas como hormonas tiroideas y urea.

La sobreexpresión del gen *SLC16A11* en un sistema celular provoca la acumulación de triglicéridos al interior de la célula, por lo que se ha propuesto que puede participar al alterar la función de los distintos órganos y tejidos a través de un mecanismo de lipotoxicidad por triglicéridos.



Es en particular relevante que a pesar del enorme esfuerzo y los recursos destinados a la identificación de los genes y variantes de riesgo para la DM2 en la última década, los *loci* y variantes descritas al momento explican apenas 10% de la heredabilidad de la DM2. En la mayoría de las regiones de susceptibilidad se han identificado un número reducido de variantes de riesgo. Por lo tanto, se propone que en estas mismas regiones existen variantes adicionales de igual o menor frecuencia, con efectos mayores, con un papel aditivo o, bien, independiente al de las variantes descritas en un principio. En este sentido existe evidencia reciente de variantes menos comunes (con frecuencias menores a 5%), presentes en algunas poblaciones particulares (SIGMA *Type 2 Diabetes Consortium*, 2014b). Estas variantes menos comunes podrían presentarse de manera exclusiva en ciertas poblaciones humanas, por lo que su identificación ha requerido el empleo de estrategias de secuenciación masiva.

Resulta interesante que estas variantes menos comunes tienen efectos 5 a 10 veces mayores que las variantes comunes sobre el riesgo de desarrollar DM2. Se espera entonces que la identificación de estas variantes adicionales en cada *locus* de riesgo incrementará de forma significativa la proporción de heredabilidad explicada hasta ahora, así como el valor predictivo de esta información.

Por la magnitud de su efecto la identificación de ciertas variantes con frecuencias menores a 5%, como el caso de la variante E508K del gen *HNF1A*, pueden tener implicaciones en la elección y el empleo de medicamentos existentes. Pacientes con mutaciones en el gen *HNF1A* presentan respuesta incrementada al uso de sulfonilureas, por lo que se ha propuesto que portadores de variante E508K puedan responder mejor al uso de sulfonilureas, mostrando un mejor control de la glucemia (SIGMA *Type 2 Diabetes Consortium*, 2014b).

El conocimiento adquirido sobre los determinantes genéticos de riesgo en la población mestiza mexicana permitirá evaluar la utilidad clínica de esta información y en el mediano y largo plazos desarrollar estrategias más efectivas para su prevención y control.

## Referencias


Gamboa-Melendez MA, et al. Contribution of common genetic variation to the risk of type 2 diabetes in the Mexican Mestizo population. Diabetes. 2012;61:3314-21.

Lu J, Xie G, Jia W, Jia W. Metabolomics in human type 2 diabetes research. Front Med. 2013;7:4-13.

Saxena R, et al. Large-scale gene-centric meta-analysis across 39 studies identifies type 2 diabetes loci. Am J Hum Genet. 2012;90:410-25.

SIGMA Type 2 Diabetes Consortium, Williams AL, Jacobs SB, Moreno-Macías H, Huerta-Chagoya A, Churchhouse C, Márquez-Luna C, et al. Sequence variants in SLC16A11 are a common risk factor for type 2 diabetes in Mexico. Nature. 2014a Feb 6;506(7486):97-101. doi: 10.1038/nature12828. Epub 2013 Dec 25.

SIGMA Type 2 Diabetes Genetics Consortium. A low frequency variant in HNF1A has a large effect on type 2 diabetes risk in a latino population. JAMA. 2014b, in press.


# Retos en los Modelos de atención



*Sergio C. Hernández Jiménez*

## Introducción

Las enfermedades crónicas no transmisibles están relacionadas en gran medida con el envejecimiento de la población y la adopción de estilos de vida no saludables. Estos factores están modulados por aspectos psicológicos, sociales, educativos y económicos.

Como enfermedad crónica no transmisible, la diabetes requiere un enfoque de tratamiento y seguimiento a largo plazo que involucre modelos de atención diferentes al esquema tradicional de consulta médica. Estudios observaciones sugieren que prácticas de alto rendimiento en el ámbito de una intervención multidisciplinaria producen mayor impacto en la mejoría de la calidad de vida de enfermos con diabetes.

## Modelos de atención de enfermedades crónicas

Éstos se han desarrollado desde hace más de una década y se basan en los siguientes pilares:

- Estrategias educativas basadas en competencias dirigidas a profesionales de la salud
- Empoderamiento educativo del paciente (autoayuda para el paciente, con apoyo de su familia)
- Conformación de un equipo de atención multidisciplinaria
- Soporte en la decisión profesional (p. ej., guías clínicas)
- Sistemas de información electrónica para el seguimiento, la atención y la evaluación

Varios países han aplicado este modelo con algunas variaciones y en su mayoría con resultados favorables en la disminución de desenlaces de la diabetes (eventos cardiovasculares, ceguera o insuficiencia renal) y con reducción en los costos de la atención por estas complicaciones.

La Organización Mundial de la Salud emitió el Modelo de Atención Innovador para las Condiciones Crónicas (ICCC). En éste se incluyen acciones en la comunidad como concientización y reducción de estigmas, fomento de mejores resultados a través del liderazgo, así como ayuda para movilización y coordinación de recursos; creación de políticas eficaces de liderazgo, legislación, integración política, colaboración y financiamiento; además del aseguramiento material de los equipos básicos de salud, uso de sistemas de información y fomento al autocuidado y la prevención.

Por lo general este cambio en los modelos de atención tiende a implementarse en algunas instituciones del segundo y tercer niveles de atención, pero es muy poco frecuente en el primer nivel. Se ha reportado que el trabajo multidisciplinario ha contribuido a reducir de manera significativa los valores promedios de hemoglobina glucosilada en la población, basándose en proporcionar medidas de prevención adecuada, detección oportuna y atención óptima.

Las estrategias de mayor eficacia son la promoción del autocuidado, la conformación de equipos multidisciplinarios, la educación del paciente, la transferencia de recursos, los registros electrónicos de pacientes, los recordatorios a pacientes, las auditorias y la retroalimentación, la educación y los recordatorios a médicos, así como el otorgamiento de incentivos financieros. Por último, parece ser que la mejor opción es la suma de todas estas intervenciones.



Dentro de las múltiples acciones en nuestro país para reducir el impacto de la diabetes se ha creado el Centro de Atención Integral del Paciente con Diabetes en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, en el cual se llevan a cabo la construcción y la evaluación de modelos de prevención y atención de pacientes con diabetes.

Como se ha comentado, la intervención interdisciplinaria es indispensable, por lo que incluye la participación de profesionales certificados y reconocidos por su capacidad en el manejo de estos pacientes, entre los que se encuentran endocrinólogos, nutriólogos, oftalmólogos, odontólogos, psicólogos, psiquiatras, educadores en diabetes y activadores físicos. En su programa se llevan a cabo consultas individuales y sesiones grupales, en la cuales se hace partícipe a familiares para consolidar medidas de prevención y detección tempranas, así como el reforzamiento de lo aprendido. El programa está estructurado en cuatro visitas mensuales y seguimiento a distancia y a largo plazo. El modelo se dirige a pacientes con diagnóstico reciente de diabetes y sin complicaciones, de tal manera que sea una intervención costo-eficaz que disminuya el impacto de los desenlaces incapacitantes que son frecuentes en este grupo de pacientes.

El objetivo primordial es lograr el empoderamiento del paciente como participante activo del control de su enfermedad por medio del reforzamiento de conocimientos y del cambio de actitudes propias y de su entorno. Se deben establecer herramientas específicas para evaluar y asegurar este empoderamiento para lograr su mantenimiento a largo plazo.

Asimismo, este programa busca la formación de recursos humanos de alto nivel científico que a su vez sean capaces de extrapolar el modelo de atención a nivel nacional incluida siempre la investigación para la evaluación de la intervención y la búsqueda de mayor conocimiento.

## Conclusiones

Dada la emergencia epidemiológica que constituye la diabetes en nuestro país, se debe fomentar el cambio del modelo de atención tradicional a la estructuración del modelo de atención de enfermedades crónicas, con la conformación de equipos multidisciplinarios y el establecimiento de medidas terapéuticas costo-eficaces y estandarizadas para aplicarse en todos los ámbitos del cuidado del paciente con diabetes.

## Referencias


Bodenheimer T, Wagner EH, Grumbach K. Improving primary care for patients with chronic illness. JAMA. 2002;288:1775-9.

Coleman K, Austin BT, Brach C, Wagner EH. Evidence on the chronic care model in the new millennium. Health Affairs. 2009; 28:75-85.

Estrategia Nacional para la Prevención y el Control del Sobrepeso, la Obesidad y la Diabetes. Gobierno de la República; 2013.

Morel RV, Rodríguez-Salvá A, Díaz-Piñera A, Balcindes-Acosta S, Sosa-Lorenzo I, et al. Care patterns for patients with non-communicable chronic diseases in Cuba and in the world. MEDISAN. 2011;15(11):1609.

Tricco AC, Ivers NM, Grimshaw JM, Moher D, Turner L, Galipeau J, et al. Effectiveness of quality improvement strategies on the management of diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2012;379:2252–61.




# Retos en la prevención y el tratamiento

*Carlos A. Aguilar Salinas*

El análisis de las encuestas nacionales de México permite identificar tres retos mayores a resolver para el control de la diabetes: existe un número creciente de casos en riesgo, un porcentaje alto de los casos no está diagnosticado y la efectividad del tratamiento es insuficiente.[1]

Las estrategias de solución son complejas y costosas. Implican la existencia de un entorno que permita la adopción de un estilo de vida saludable, una sociedad informada sobre los riesgos resultantes de la enfermedad y el acceso a un sistema de salud eficiente, capaz de prevenir o paliar las complicaciones crónicas.[2]

El tratamiento es capaz de retrasar o evitar los desenlaces que reducen la calidad y la expectativa de vida. Sin embargo la implementación de las intervenciones requiere el empoderamiento del individuo para adoptar cambios perdurables en su estilo de vida y la adherencia a los fármacos que reducen la morbimortalidad. Por ende, el proceso implica la participación de múltiples sectores de la sociedad. Se requieren cambios en la organización y la ejecución de procesos cotidianos, amén del fortalecimiento de la infraestructura del sistema de salud. Aún más, las acciones precisan una planeación estratégica, una gobernanza eficaz, así como liderazgos convencidos de que la meta a alcanzar es el bien común. Se requiere una estrategia multidimensional que permita lograr a mediano plazo profesionales de la salud con las competencias adecuadas para

lograr la transmisión y utilización del conocimiento, la participación de equipos multidisciplinarios, el otorgamiento de la atención con estándares de calidad, la sistematización del seguimiento, el monitoreo de los procesos y la reducción en el gasto resultante de la diabetes.

La Academia Nacional de Medicina asume el liderazgo que le corresponde como consultor del gobierno federal, presentando un catálogo de acciones que por las evidencias disponibles y su factibilidad pueden mitigar el impacto social causado por la diabetes.[3] El listado incluye iniciativas que podrían ser aplicadas a nivel federal, estatal o local. La responsabilidad de la implementación no se limita a los gobiernos y los sistemas nacionales de salud; se identifican las áreas donde el sector privado, los académicos y las organizaciones no gubernamentales deben asumir su papel (Figura 1).

La selección de las propuestas deriva de cuatro mapas conceptuales creados para impactar los retos mayores relacionados con la diabetes. Al conjuntar las acciones en una estrategia es posible generar un abordaje transversal y longitudinal que puede modificar diversas etapas de la evolución de la enfermedad.

La selección de las propuestas tuvo como criterio primario que las acciones pudieran llevarse a cabo mediante cambios en la organización o que los recursos requeridos pudieran generarse mediante alianzas intersectoriales. El documento señala a las instituciones que deben jugar un papel protagónico en cada etapa del proceso y las líneas en que podrían participar. Por último, se sugieren los pasos iniciales que deben llevarse a cabo para que los proyectos propuestos puedan convertirse en realidad.



Entre las propuestas que se desean resaltar están:

1. La generación de portafolios de intervenciones estructuradas contra condiciones específicas (como la obesidad, el pie diabético y otras complicaciones crónicas) o para el manejo de la diabetes en estratos de la población en los que el tratamiento estándar es insuficiente. Los porta-

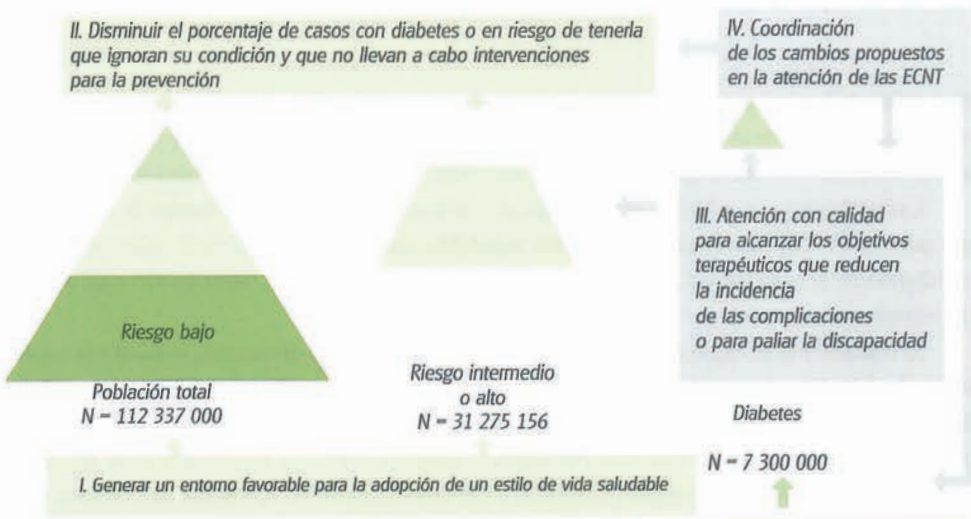



**Figura 1.** *Objetivos de la estrategia propuesta por la Academia Nacional de Medicina para mitigar el impacto social de la diabetes en México.*

folios deben ser generados con la mejor evidencia disponible por un equipo multidisciplinario. Las intervenciones deben ser exportables a las unidades del sector salud

2. Generar herramientas que estimulen el autocuidado. Los instrumentos deben compartirse con todos los componentes del sistema nacional de salud. Ejemplos son portales de Internet, dispositivos basados en telefonía, audiolibros, cursos interactivos y nuevas tecnologías diseñados para el empoderamiento de los pacientes y los sujetos en riesgo de sufrir diabetes. Otras opciones son las herramientas que ayuden en la toma de decisiones de médicos y pacientes o instrumentos que estimulen la adherencia
3. Optimizar los recursos existentes mediante la reorganización de los servicios; ejemplos de ello son la utilización de herramientas para hacer el diagnóstico operacional de la atención de las personas con diabetes en las unidades de primer contacto, la descripción de los sistemas de mejoramiento continuo según la metodología del Institute for Health Improvement (IHI), la prestación de los servicios basados en el tipo de intervención (en vez del tipo de paciente), la organización de equipos hospitalarios para el manejo de la hiperglucemia, la operación de consultas grupales mediante manuales de procedimientos, el uso homogéneo de indicadores, la unificación de las políticas de comunicación en salud usando estrategias útiles para el empoderamiento de la población, entre otros
4. Replantear las líneas de investigación en diabetes para generar las evidencias faltantes a nivel local
5. Otorgar una posición prioritaria a la capacitación del médico de primer contacto. Se requieren sistemas de cobertura nacional; su diseño debe basarse en experiencias exitosas como el sistema ACLS (*Advanced Cardiorespiratory Life Support*)



El ejercicio fue complementado con un taller de priorización en que expertos y tomadores de decisiones calificaron las propuestas y las clasificaron basados en su impacto, viabilidad y sustento.

Modificar los fenómenos que han determinado el impacto social de la diabetes será una tarea compleja.[4] Se requiere una acción coordinada y consensuada por los principales prestadores de servicios de salud. El convencimiento y compromiso de las autoridades, la constitución de un comité multisectorial al más alto nivel y la operación de un centro coordinador que funja como motor de las acciones lucen como las primeras propuestas a poner en práctica para lograr un plan de acción con cobertura nacional. La conformación de grupos multidisciplinarios que diseñen y vigilen la implementación de las diversas propuestas es el siguiente paso. La creación de alianzas, la distribución de manuales de procedimientos y herramientas que faciliten la toma de decisiones, el registro de la información o que reviertan tendencias negativas de la atención (como la inercia clínica o la duplicación de servicios), además del entrenamiento de los prestadores de servicio son acciones necesarias para lograr un impacto nacional, o al menos sectorial. El reto mayor será convertir en práctica cotidiana el cumplimiento de los estándares de tratamiento.

Más allá de la decisión de las autoridades en salud se encuentra la responsabilidad de cada prestador de servicio para otorgar atención con calidad y su capacidad para lograr el empoderamiento de los individuos en su autocuidado. Por ello, se incluyen propuestas que pueden ser

encabezadas por pacientes, organizaciones no gubernamentales, académicos y el sector privado. La respuesta a la diabetes se encuentra en manos de todos.

En suma, el documento ofrece una gama de opciones para los interesados en mitigar el impacto social de la diabetes.

## Referencias


1. Aguilar-Salinas CA. Las enfermedades crónicas no transmisibles:el principal problema de salud en México. Salud Pública Mex. 2013;55(supl 2):S347-50.
2. Córdova-Villalobos JA, Barriguete-Meléndez JA, Lara-Esqueda A, et al. Chronic non-communicable diseases in Mexico: epidemiologic synopsis and integral prevention. Salud Pública Mex. 2008;50:419-27.
3. Aguilar-Salinas CA, Hernández-Jiménez S, Hernández-Ávila M, Hernández-Ávila JE, Ruelas E. Recomendaciones de la Academia Nacional de Medicina sobre la creación de una política de estado para mitigar el impacto de la diabetes en México. Cien propuestas para generar políticas públicas. Ciudad de México: Intersistemas Editores; 2014.
4. Barceló A, Luciani S, Agurto I, et al. Improving Chronic Illness Care through Integrated Health Service Delivery Networks. PAHO HQ Library Cataloguing-in-Publication 2012. Washington D.C.




# Conclusiones

*Dr. Carlos A. Aguilar-Salinas*

Los participantes en el simposio "Retos en diabetes mellitus" describieron el estado actual del conocimiento sobre la carga de enfermedad causado al país por la diabetes y los factores genéticos propios de la población de mestizos mexicanos que explican su susceptibilidad para tener hiperglucemia. El evento se completó con un análisis de las acciones viables para mejorar la eficiencia del Sistema nacional de salud y la presentación de las conclusiones de la toma de postura de la Academia Nacional de Medicina para confrontar la diabetes.

El análisis de la carga de enfermedad tiene una complejidad alta debido a la coexistencia de comorbilidades y el efecto confusor de la edad. El Dr. Rafael Lozano (Instituto Nacional de Salud Pública) describió la iniciativa "Carga global de enfermedad", la cual genera instrumentos (www.healthmetricsandevaluation.org) y la información necesaria para estimar los indicadores socioeconómicos requeridos para evaluar acciones contra la enfermedad. El proyecto "Carga global de enfermedad" es una colaboración de 500 investigadores en 50 países coordinados por el Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) de la Universidad de Washington (Seattle, WA).[1] Es el proyecto científico de mayor tamaño para cuantificar la magnitud de la pérdida de salud y su tendencia debido a las enfermedades y los factores de riesgo. La información generada es de gran valor para la planeación de políticas públicas. La diabetes se encuentra entre las principales causas de pérdida de años de vida (YYL). Su contribución creció en el periodo 1990-2010; de la décima causa [606 000 YYL (3.3% de la mortalidad prematura total)], la diabetes se convirtió en

la segunda (1 085 000 YYL, 6.7% del total). Además aumentó su contribución al número de años vividos con discapacidad (DALY). El cambio fue de casi 100%; sólo la insuficiencia renal crónica tuvo un incremento de mayor magnitud. Por último, la hiperglucemia es uno de los tres factores de riesgo para sufrir carga de enfermedad (junto con el índice de masa corporal y los hábitos dietéticos inadecuados). El proyecto "Carga global de enfermedad" complementa las estadísticas generadas por el gobierno federal y permite su comparación con otros países.

La Dra. María Teresa Tusié Luna describió los avances recientes ocurridos en el estudio de la genética de la diabetes tipo 2 en mexicanos. El estudio SIGMA (*Slim Initiative in Genomic Medicine for the Americas*) es un escrutinio completo del genoma cuyo objetivo fue describir las variantes genéticas asociadas con la diabetes en México y otras poblaciones latinoamericanas residentes en Los Angeles.[2] Se incluyeron 3 848 casos con diabetes tipo 2 y 4 366 sujetos control. Se obtuvo información de 1.3 millones de SNP genotipados y 9.2 millones en total (incluidos aquellos que fueron imputados), lo que permitió hacer estudios de asociación con genes cuyo alelo, con frecuencia menor, fuera > 1% de la población. El estudio confirmó 56 de las 68 asociaciones reportadas de forma previa con la diabetes tipo 2. Se replicó la relación con *TCF7L2* (OR 1.41, IC 95% 1.30 a 1.53) para *rs7903146*, el cual es el gen que tiene la mayor contribución en caucásicos por la frecuencia de su alelo de riesgo y por la magnitud de su razón de momios. Sin embargo, un porcentaje alto de la asociación no podía ser explicada por los genes antes identificados. El componente restante fue definido por dos regiones cromosómicas, 11p15.5 y 17p13.1. La primera incluye los genes de la insulina de IGF2. El pico de asociación se encontró en un SNP localizado en una región no transcrita de IGF2. La segunda es explicada por 5 alelos localizados en el gen *SLC16A11*. Las variantes de riesgo se hallan en una frecuencia sustancialmente más alta en las personas con ascendencia indígena que en otras poblaciones.



Debido a su prevalencia (28% en mestizos) y la fuerza de su asociación (OR 1.28, 1.19-1.37), este hallazgo puede explicar 27% del incremento en el riesgo de tener diabetes descrito en individuos con ancestros amerindios. La asociación no se había descrito debido a que la prevalencia de los alelos de riesgo es muy baja en otros grupos étnicos (caucásicos < 2%, africanos 0%, asiáticos 11%). Las variantes no estaban incluidas en las bases de datos derivadas de los estudios Hapmap o DECODE. Fueron identificadas en el genoma Neandertal, lo que sugiere la adquisición de las variantes por un proceso de selección natural. El porcentaje de variaciones alélicas de origen Neandertal es distinto entre los grupos étnicos; es mayor en los caucásicos (cerca de 4%) debido a que este grupo tenía como sitio de residencia el centro y este de Europa. Los mestizos mexicanos tienen el mismo porcentaje de variantes de origen Neandertal que los asiáticos.

Este hallazgo demuestra la importancia de estudiar la genética de la diabetes tipo 2 en latinoamericanos. El componente amerindio abre la oportunidad de identificar nuevas asociaciones, ya que dicha población ha sido motivo de varios procesos de selección por infecciones, guerras o carencias nutricionales. La asociación entre la diabetes tipo 2 y las variantes de *SLC16A11* abre una línea de trabajo que puede resultar en nuevos mecanismos patogénicos de la enfermedad y nuevas alternativas terapéuticas potenciales.

Uno de los mayores retos para nuestro sistema de salud es mejorar la calidad de la atención que se brinda a la diabetes tipo 2. El Dr. Sergio Hernández Jiménez, coordinador del "Centro

de Atención Integral de las personas con diabetes" del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, analizó los barreras que enfrenta el sistema de salud para mitigar el impacto social de la diabetes. La Organización Mundial de la Salud emitió el Modelo de Atención Innovador para las Condiciones Crónicas (ICCC). En éste se incluyen acciones en la comunidad como concientización y reducción de estigmas, fomento de mejores resultados a través del liderazgo, así como ayuda para la movilización y coordinación de recursos, creación de políticas eficaces de liderazgo, legislación, integración política, colaboración y financiamiento, además del aseguramiento material de los equipos básicos de salud, uso de sistemas de información y fomento al autocuidado y la prevención.[3] Por lo general el cambio en los modelos de atención tiende a implementarse en algunas instituciones del segundo y tercer niveles de atención, pero es muy poco frecuente en el primer nivel. Se ha reportado que el trabajo multidisciplinario ha contribuido a reducir de manera significativa los valores promedios de hemoglobina glucosilada en la población, con base en proporcionar medidas de prevención adecuada, detección oportuna y atención óptima.

El Dr. Hernández revisó los resultados de proyectos designados para mejorar la atención mediante el empoderamiento de los usuarios; esta opción es la que tiene la mayor probabilidad de ser costo-eficaz ya que reduce el empleo de los servicios de salud. Incluyó datos generados del centro a su cargo y describió las acciones para exportar el programa a otras instituciones.



La Academia Nacional de Medicina, como consultor del gobierno federal, presentó un catálogo de acciones que, por las evidencias disponibles y su factibilidad, pueden mitigar el impacto social causado por la diabetes.[4] Sus conclusiones, incluidos los resultados de un taller de priorización, fueron presentadas por el Dr. Carlos A. Aguilar Salinas.

El listado comprende iniciativas que podrían ser aplicadas a nivel federal, estatal o local. La responsabilidad de la implementación no se limita a los gobiernos y a los sistemas nacionales de salud; se identifican las áreas donde el sector privado, los académicos y las organizaciones no gubernamentales deben asumir su papel. La selección de las propuestas deriva de cuatro mapas conceptuales creados para impactar los retos mayores relacionados con la diabetes: existe un número creciente de casos en riesgo, un porcentaje alto de los casos con ECNT no están diagnosticados, la efectividad del tratamiento es insuficiente y la coordinación de los programas contra la diabetes es deficiente. Por lo tanto, se exponen acciones articuladas diseñadas para modificar los aspectos ambientales que determinan el crecimiento en el número de nuevos casos, detectar y empoderar a los casos en riesgo para disminuir las probabilidades de tener hiperglucemia, además de brindar atención eficaz basada en intervenciones consideradas costo-eficaces y paliar las consecuencias de las complicaciones crónicas. Al conjuntar las acciones en una estrategia es posible generar un abordaje transversal y longitudinal que puede modificar diversas etapas de la evolución de la enfermedad.

El proceso tiene una complejidad alta; se requiere una acción coordinada y consensuada por los principales prestadores de servicios de salud para tener éxito. El convencimiento y compromiso de las autoridades, la constitución de un comité multisectorial al más alto nivel y la operación de un centro coordinador que funja como motor de las acciones lucen como las primeras propuestas a poner en práctica para lograr un plan de acción con cobertura nacional. La conformación de grupos multidisciplinarios que diseñen y vigilen la implementación de las diversas propuestas es el siguiente paso.

La creación de alianzas, la distribución de manuales de procedimientos y herramientas que faciliten la toma de decisiones, el registro de la información o que se reviertan tendencias negativas de la atención (como la inercia clínica o la duplicación de servicios), además del entrenamiento de los prestadores de servicio son acciones necesarias para lograr un impacto nacional, o al menos sectorial. El reto mayor será convertir en práctica cotidiana el cumplimiento de los estándares de tratamiento.

En suma, el contenido del simposio "Retos en diabetes mellitus", organizado por la Academia Nacional de Medicina, brinda un panorama de los esfuerzos llevados a cabo en el país para confrontar la enfermedad. México comparte con el mundo occidental el creciente impacto de la diabetes. Pese a ser un área de alta competitividad científica, se requiere la generación de evidencia local, ya que la etnicidad de nuestra población y sus características socioeconómicas impiden la extrapolación irrestricta de las acciones. La Academia Nacional de Medicina deberá jugar un papel central en los esfuerzos contra la diabetes.

## Referencias




1. Aguilar Salinas CA, et al. The Global Burden of Metabolic Risk Factors for Chronic Diseases Collaboration. Cardiovascular disease, chronic kidney disease, and diabetes mortality burden of cardiometabolic risk factors from 1980 to 2010: a comparative risk assessment. The Lancet Diabetes & Endocrinology. Early Online Publication; 17 May 2014.
2. The SIGMA Type 2 Diabetes Consortium, Williams AL, Jacobs SB, Moreno-Macías H, Huerta-Chagoya A, Churchhouse C, Márquez-Luna C, et al. Sequence variants in SLC16A11 are common risk factor for type 2 diabetes in Mexico. Nature. 2014;506:97-101.
3. Coleman K, Austin BT, Brach C, Wagner EH. Evidence on the chronic care model in the new millennium. Health Affairs. 2009;28:75-85.
4. Aguilar-Salinas CA, Hernández-Jiménez S, Rivera-Dommarco J, Hernández-Ávila M. Recomendaciones de la Academia Nacional de Medicina sobre la creación de una política de estado para mitigar el impacto de la diabetes en México. Cien propuestas para generar políticas públicas. Academia Nacional de Medicina. Ciudad de México: Intersistemas Editores; 2014.

# Terapia endovascular neurológica

*Marco Antonio Zenteno Castellanos*

## Concepto y antecedentes

El intervencionismo surge en general, y en lo particular para el sistema nervioso, como una metodología que da respuesta a la dificultad para la cirugía en el manejo de lesiones complejas.



El inicio es a través de Egas Moniz, neurólogo y psiquiatra portugués, quien desarrolla la angiografía cerebral.

En esta forma se inicia la exploración de las estructuras vasculares cerebrales, al asociar la invasión vascular con la radiología, por lo que rápidamente diversos grupos de radiólogos intentan sumarse a esta tarea. Al tomar en cuenta lo peligrosa y altamente invasiva de esta técnica, el radiólogo sueco Seldinger desarrolla una nueva metodología para que a través de la arteria femoral se puedan introducir tubos plásticos llamados catéteres. A pesar de la nobleza de esta técnica, que encareció el intervencionismo, pronto se reconocen sus virtudes, limitaciones y riesgos.

Posterior a esto el neurocirujano ruso Fiodor Servinenko diseña un ingenioso dispositivo en que la asociación de un microcatéter con un pequeño balón de látex en su punta permite navegar e introducirse y bloquear los aneurismas por primera vez sin necesidad de craneotomía.

A pesar del hermetismo soviético, pronto el grupo francés liderado por el Prof. Rene Djindjan y Gerard Debrun desarrolla los primeros balones desprendibles desarrollados en París, lo cual permitía navegar y liberar los balones en lesiones como las fístulas carotidocavernosas y los aneurismas. Por lo tanto, observamos la interacción entre neurólogos, neurocirujanos y radiólogos en la implementación del llamado neurointervencionismo.

## Terminología y conceptos

Durante el inicio de la especialidad, la mayor parte de centros adoptó el término Neurorradiología intervencionista, independientemente de que en algunos países como Argentina, Japón y ciertos casos aislados de Estados Unidos figuraron neurocirujanos. En Europa la tendencia fue al control absoluto por parte de la Radiología al igual que en Estados Unidos y Canadá, no siendo así en Japón donde la Neurocirugía ha dominado de forma extensa.

A pesar de que Egas Moniz y René Djindjan son de origen neurológico, su influencia en la radiología fue determinante y acuñaron el término de Neurorradiología intervencionista.

Los primeros en intentar cambiar esta tendencia fueron dos latinos, el primero de origen mexicano, Alejandro Berenstein, quien determinó su práctica con el nombre de Neuroangio-

grafía quirúrgica (*Surgical Neuroangiography*) en la ciudad de Nueva York. El otro, de origen uruguayo y formado en Canadá, Fernando Viñuela, es el primero en llamar a la especialidad Terapia endovascular, y el primero en reclutar desde un inicio a un neurocirujano (Pedro Lilik-Argentina), una neuróloga (Teresa Lin-Uruguay) y un neurorradiólogo (Jorge Campos-Portugal). Estos cuatro personajes migran en grupo junto con un neurorradiólogo canadiense, Jacques Dion, a los Ángeles, California, para desarrollar el servicio más exitoso de la especialidad a nivel mundial.

Además de su talento, Fernando Viñuela se convierte en el heredero del mejor neurocirujano vascular de la época, Charles Drake, quien impulsa seriamente a Fernando para desarrollar alternativas endovasculares al complejo problema de las lesiones vasculares de la fosa posterior.

Inspirados en lo anterior y en gran medida influidos por Fernando Viñuela, iniciamos la institucionalización de todo lo anterior a través de la gremialización, ya que a iniciativa de Fernando Viñuela y Marco Zenteno se funda en Acapulco la Sociedad Iberoamericana de Neurorradiología Diagnóstica y Terapéutica (SILAN), y por otra parte el desarrollo de cursos protocolizados en forma de *fellows* en Estados Unidos. Modificamos a partir de 1988 el nombre del Departamento de Neurorradiología por el de Neuroimagen y Terapia Endovascular. Después de varios intentos fallidos en 1992, 1993 y 1995, ante la UNAM se logra el otorgamiento de plazas federales para residentes en una nueva especialidad llamada Terapia Endovascular Neurológica, donde el término elimina la palabra Neurorradiología, y se conserva de manera exclusiva "Neurorradiología" para integrar en un solo esfuerzo a egresados de Neurorradiología, Neurología y Neurocirugía. Los primeros residentes fueron un neurólogo colombiano (Omar López) y un neurocirujano panameño (Anastasio Almejeiras).



A partir de esto, la insistencia ante la UNAM persistió y no fue sino con la ayuda e intervención directa del Dr. Julio Sotelo, director del INNN, y la Dra. Teresa Corona, en ese momento directora de enseñanza, que el Dr. Alejandro Cravioto apoya ante el consejo universitario la iniciativa para formalizar la creación de la Terapia Endovascular Neurológica como subespecialidad oficial del PUEM (Programa Universitario de Especialidades Médicas). Con esto México se consolida como el primer centro universitario a nivel mundial de la especialidad.

Por todo lo anterior la Terapia endovascular neurológica es una nueva medicina que no es *Neurocirugía endovascular*, *Neurología Invasiva*, ni tampoco *Neurorradiología intervencionista*; es una nueva especialidad con una filosofía propia, con un ejercicio y estrategia intelectual rápidos, propios y con instrumental propio y "habilidades y destrezas propios", razones por las que es una especialidad independiente de los ramales que le dieron origen.

## Contribuciones y liderazgo

En el mes de junio del año 1988 se consolida la creación de la clínica multidisciplinaria de Terapia endovascular integrada por los servicios de Neurocirugía (Prof. Sergio Gómez Llata), Neurología vascular (Fernando Barinagarrementería) y Neurorradiología (Marco Antonio Zenteno), fungiendo el Dr. Edgar Nathal como punto de enlace entre los servicios de Neurocirugía y Neurorradiología con adscripción al Departamento de Neuroimagen y Terapia Endovascular.

Gracias al apoyo de la UCLA el avance fue muy rápido y pronto pudimos capitalizar las primeras contribuciones, donde la participación del Dr. Luis Igartua y el Dr. José de Jesús Jaramillo

nos permitió desarrollar el cateterismo superselectivo con "prueba de Wada" como predictor de funcionalidad en las malformaciones arteriovenosas, con lo que en el año 1991 se obtiene el primer "Cum Lauda" y el "High Light" del Congreso de Chicago; esta evaluación recibe la denominación de "Tlalpan Test".

En Agosto de 1990 Buenos Aires y México se convierten por 1 semana de diferencia en el segundo y tercer centro en utilizar los "coils" desarrollados en fechas recientes en la UCLA y que se habían utilizado por primera ocasión en el mes de marzo del mismo año en Los Ángeles, California.

En 1996, una vez consolidado el uso y la aprobación de la FDA de los coils, de nuevo en compañía de la UCLA emprendimos la utilización de un nuevo embolizante para malformaciones llamado "Embolix" ahora "OnyX", convirtiéndose el Instituto en el primer centro mundial que utilizó este nuevo embolizante. El impulso del Prof. Gómez Llata y el Dr. Manuel Velasco Suárez como titular del Comité de Ética facilitó esta empresa, que consolidó la nueva era de cirugía de malformaciones arteriovenosas en el Instituto.



No fue sino hasta 2002, 2003 y 2004 cuando el Instituto se convierte en el segundo Centro más importante en colocación de "Stents" intracraneales, y esto favoreció el interés de otros grupos sudamericanos en particular Brasil, en donde José María Freitas lideraba un nuevo stent liberado por balón altamente prometedor para el manejo de la patología isquémica intracraneal, el manejo de aneurismas de la fosa posterior y de ciertos aneurismas de la circulación anterior. El desarrollo del proyecto *Lekton-Pharos* lleva al primer stent neurológico liberado por balón a nivel mundial gracias al trabajo conjunto de Sao Paulo, Brasil, Ciudad de México y algunos grupos alemanes, lo que llevo rápidamente al registro del dispositivo por la Comunidad Económica Europea, por primera vez basado en una experiencia prácticamente latinoamericana; esto generó diversas publicaciones internacionales y el desarrollo de protocolos internacionales.

Desde 1992 y gracias a la visita académica de la Dra. Miriam Fumero (neurorradióloga cubana del Instituto Nacional de Neurología de La Habana y alumna de Servimenko) se inició el trabajo experimental, en donde participaron, entre otros, el Dr. Nathal y el actual jefe del Departamento de Neuroimagen, Jesús Taboada, en la desviación de flujos a través de balones, y en 1993 el pronunciamiento de que el desvío de flujos debería de ser a través de stents para modificar la arquitectura y el cierre progresivo de los aneurismas.

No fue sino hasta 1997 cuando gracias a la colaboración con el Dr. Camilo Gómez de la Universidad de Alabama, en Birmingham, y el apoyo definido del Prof. Gómez Llata que se colocó el primer stent del mundo que dio por resultado el cierre de un aneurisma gigante de la arteria basilar cuya publicación se anexa.

Basado en toda esta experiencia y liderazgo el Instituto se considera para el desarrollo del primer "modificador de flujo" a través del proyecto "Merlín"; México, después de Brasil, España, Portugal y Bélgica, se integró al grupo de trabajo. Se modificó el protocolo inicial al hacer un análisis comparativo entre la experiencia Europa y la experiencia México. Esto dio por resultado buenas y malas noticias; el cierre obtenido por México superó ampliamente al de otras técnicas y en particular a las experiencias europeas. Sin embargo, el fantasma de la hiperplasia fue en gran medida superior en el grupo mexicano, lo que nos obligó a iniciar tratamiento, pero nos permitió

perfeccionar la tomografía computada a partir del angiógrafo y demostrar por primera vez a nivel mundial el efecto farmacológico y el éxito de la hiperplasia, nunca antes documentado por ninguna otra fuente internacional.

## Innovación y futuro

La marca fundamental del departamento ha sido la innovación y ruptura de paradigmas.

*Heparina:* después de una complicación grave, nos dimos a la tarea de eliminar la heparina en forma gradual de todos los procedimientos endovasculares, tanto diagnósticos como terapéuticos. En la actualidad hemos completado más de 7 000 casos sin uso de heparina sin que esto haya alterado la morbilidad y/o la mortalidad asociada con eventos de tipo embolígeno; nos constituimos como el primer centro mundial con esta tendencia (en prensa).

*Utilización de bloqueadores IIb-IIIa (Tirofiban-Agrastat) como único fármaco en el manejo endovascular:* esta nueva modalidad evita el uso de antiplaquetarios por lo que gracias a su rápida reversión se ha constituido en un excelente elemento para antiagregación total, rápida reversión (90 min) y factibilidad de cirugía; nos constituimos como el primer centro del mundo en rescatar de forma quirúrgica a pacientes 100% antiagregados.



Sustituimos a la angiografía por catéter en el seguimiento de estabilidad de aneurismas tratados con coils a través de resonancia magnética, consecuencias modificadas por personal de nuestro departamento y el de Neuroimagen gracias al apoyo del titular Jesús Taboada, la intervención del Dr. Rodolfo Zavaleta y el grupo de física médica del INNN.

Consideramos como estándar de oro en la evaluación de implantes endovasculares al *Flat Panel Tomography* (DynaCT) ampliamente desarrollado en nuestro departamento y con los mejores estándares de calidad a nivel mundial.

Consideramos, por el momento, como estándar de oro al doppler carotídeo por encima de la angiografía, e incorporamos el videoultrasonido en los nuevos hallazgos de *plaque motion* como nueva indicación absoluta de tratamiento armado en la patología aterosclerótica carotídea. (Tomado de Desarrollo de nueva técnica de vasodilatación arterial inducida por fármacos cardiológicos para la correcta identificación del nivel de lesión en malformaciones vasculares medulares mediante métodos no invasivos [en prensa].)

Es el Departamento a nivel americano que ha adoptado la vía radial como sustitución a la vía femoral para procedimientos tanto diagnósticos como terapéuticos. Las ventajas son innumerables; destacan disminución de la morbilidad y confort posprocedimiento, caracterizado por deambulación inmediata en manejo de aneurismas y lesiones carotídeas incidentales en pacientes de corta estancia, permite el manejo con *reposet* y estancias no mayores a 3 h, a diferencia de las 10 h ligadas al abordaje femoral. (*Tomado de* Utilización de estrategia "Coil-Clip alike" en casos selectos de aneurismas gigantes [novedad del INNN] [en prensa].)

Lo anterior demuestra el dinamismo de un departamento en el que la adversidad ha sido el principal motor para la innovación y el desarrollo intelectual.

## Conclusiones

En resumen, podemos decir que somos un sólido centro de formación de recursos humanos, hemos generado un movimiento integrador de las neurociencias al reclutar tanto a neurólogos, como a neurocirujanos y neurorradiólogos; innovando tanto en el campo de desarrollo de dispositivos como el de la implantación de los mismos.

## Referencias


Freitas JM, Zenteno M, Aburto-Murrieta Y, Koppe G, Abath C, Nunes JA, et al. Intracranial arterial stenting for symptomatic stenoses: a Latin American experience. Surg Neurol. 2007 Oct;68(4):378-86.

Góngora-Rivera F, Gutiérrez-Jiménez E, Zenteno MA; GEPEVC Investigators. Knowledge of ischemic stroke among a Mexico City population. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2009 May-Jun;18(3):208-13. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2008.10.002.

Higashida RT, Hopkins LN, Berenstein A, Halbach VV, Kerber C. Program requirements for residency/fellowship education in neuroendovascular surgery/interventional neuroradiology: a special report on graduate medical education. AJNR Am J Neuroradiol. 2000 Jun-Jul;21(6):1153-9.

Zenteno M, Gómez CR, Santos-Franco J, Vinuela F, Aburto-Murrieta Y, Lee A. Ten-year follow-up of giant basilar aneurysm treated by sole stenting technique: a case report. J Med Case Rep. 2010 Feb 22;4:64. doi: 10.1186/1752-1947-4-64.

Zenteno M, Modenesi-Freitas JM, Aburto-Murrieta Y, Koppe G, Machado E, Lee A. Balloon-expandable stenting with and without coiling for wide-neck and complex aneurysms. Surg Neurol. 2006 Dec;66(6):603-10; discussion 610.

Zenteno M, Murillo-Bonilla LM, Guinto G, Gomez CR, Martinez SR, Higuera-Calleja J, et al. Sole stenting bypass for the treatment of vertebral artery aneurysms: technical case report. Neurosurgery. 2005 Jul;57(1 suppl):E208; discussion E208.

Zenteno M, Santos-Franco J, Freitas-Modenesi J, Gómez C, Murillo-Bonilla L, Aburto-Murrieta Y, et al. Use of the sole stenting technique for the management of aneurysms in the posterior circulation in a prospective series of 20 patients. J Neurosurg. 2008 Jun;108(6):1104-18. doi: 10.3171/JNS/2008/108/6/1104.

Zenteno M, Santos-Franco J, Rodríguez-Parra V, Balderrama J, Aburto-Murrieta Y, Vega-Montesinos S, et al. Management of direct carotid-cavernous sinus fistulas with the use of ethylene-vinyl alcohol (Onyx) only: preliminary results. J Neurosurg. 2010 Mar;112(3):595-602. doi: 10.3171/2009.6.JNS09440.




# La Neurocirugía instrumental del futuro

*Miguel Ángel Celis*

Hay muchos factores, como el económico y la regulación sanitaria, que están influyendo en los servicios médicos dentro de las políticas de salud públicas y privadas, que tratan de implantar medidas de calidad y seguridad en el paciente y evitar la inducción de condiciones médicas por errores u omisiones que prolonguen la estancia hospitalaria o impacten en la salud de los pacientes. Ese tema se reporta en fechas recientes en el estudio *Incidence, cost, and mortality associated with hospital-acquired conditions following resection of cranial neoplasms* por BE Zacharia (Neurosurgery; 2014).

Sin embargo, el impacto tecnológico se ha convertido en un elemento dominante en la práctica médica actual y ganará más terreno en el futuro. Un ejemplo de ello es el advenimiento de la endoscopia y sus aplicaciones en la cirugía laparoscópica abdominal, cuyo impacto ha sido enorme en las últimas dos décadas y que hoy en día ya se considera como un estándar de atención en un gran número de padecimientos. En el campo de la Neurocirugía sus aplicaciones son para la navegación intraventricular, o en la remoción de tumores de hipófisis.

Otra área que en el futuro cambiará la práctica de la Neurocirugía será el campo de la Neurooncología. La incidencia sostenidamente alta de los gliomas ha constituido un reto permanente para el cirujano, que intenta lograr resecciones cada vez más amplias. Se ha implementado la fluorescencia para lograr una mejor visualización con el 5- ALA, para gliomas tanto de alto como de bajo grado, en particular estos últimos por su carácter infiltrativo y debido a que los bordes quirúrgicos a la visión humana son indistinguibles del tejido sano.[1,2] En fechas más recientes está emergiendo el uso de la mínima invasión con los sistemas de neuronavegación y de robótica tanto a nivel intracraneal como espinal.[3-5]



## Referencias


1. Sanai N, et al. Intraoperative confocal microscopy in the visualization of 5ALA in low grade gliomas. J Neurosurg. 2011;115(4):740-8.
2. Mooney MA, et al. Laser scanning confocal endomicroscopy in the neurosurgical operating room: a review and discussion of future applications. Neurosurg Focus. 2014;26(2):E9.
3. Kim TT, et al. Clinical and radiographic outcomes of minimally invasive percoutaneous pedicle screw placement with intraoperative CT (O-arm) image guided navigation. Neurosurg Focus. 2014;36(3):E1.
4. Shweikeh F, et al. Robotics and the spine: a review of current and ongoing applications. Neurosurg Focus. 2014;36(3):E10.
5. Kazemi N, et al. The future of spine surgery: new horizons in the treatment of spinal disorders. Surg Neurol Int. 2013;4:S15-21.


# Panorama actual de las Enfermedades neurodegenerativas

*Mayela Rodríguez Violante*

## Introducción

México está atravesando por una transición epidemiológica incompleta y una transición demográfica en fase avanzada. En 1970 el grupo de 5 años de edad representaba 17% de la población; en la actualidad uno de cada 20 mexicanos tiene 65 años de edad o más. Más aún, se estima que para 2030 dicha relación será de uno por cada ocho.

Las circunstancias poblacionales y epidemiológicas también generan problemas de salud similares a los de países avanzados, en gran medida por el envejecimiento de la población. En

países de altos ingresos se considera a una población envejecida cuando 10% o más de su población tiene 60 años de edad o más. En la actualidad en México 7.5% del total de la población tiene 60 años de edad o más, por lo que en poco tiempo llegaremos a ser una población envejecida. La discapacidad funcional considerada en la población general es mayor a 2%; de ellos, 40% ocurre en adultos mayores de 60 años. Asimismo, son las mujeres las que presentan la mayor tasa de discapacidad; a los 85 años de edad 87% de las mujeres presenta deterioro funcional.

El envejecimiento de la población, aunado a factores ambientales y sociales, entre otros, se acompaña de un aumento significativo en la prevalencia de las enfermedades crónico-degenerativas, las cuales son causa de discapacidad importante, lo que genera consecuencias económicas, familiares, laborales y sociales que las determina como enfermedades familiares y sociales.

El caso de las enfermedades crónico-degenerativas del sistema nervioso, denominadas como neurodegenerativas, no es la excepción y en la actualidad se contemplan ya como un problema de salud. La enfermedad de Parkinson y las demencias, sobre todo Alzheimer, se encuentran dentro de los 12 trastornos neurológicos más frecuentes en el mundo tanto por su incidencia como su prevalencia.



## Demencias

La demencia se define como un síndrome caracterizado por un deterioro adquirido y persistente de la función intelectual, con afección de diversas esferas de la actividad mental, en el cual la edad es el factor de riesgo más importante. Este problema ha cobrado relevancia en el contexto que se ha mencionado de la transición epidemiológica mundial y en particular en los países de medianos y bajos ingresos, dada la velocidad con la que dicha transición se está presentando. En zonas como América Latina, China e India se espera un envejecimiento demográfico rápido y sin precedentes.

En 2010 se estimó que había 35.6 millones de personas con demencia a nivel mundial, número que se duplicará en 2030 y se triplicará en 2050, lo cual implica que en algún lugar del mundo hay un nuevo caso de demencia cada 4 segundos.

En un estudio realizado para evaluar a personas con deterioro cognitivo en la población con personas sanas y su participación en actividades recreativas cognitivas y físicas, se encontraron diferencias significativas en relación con la presencia o la ausencia de eventos vasculares cerebrales y depresión; la primera de las patologías contribuyendo seguramente a las demencias con componente vascular y la segunda como una comorbilidad asociada con mucha frecuencia a la patología demencial, y que además puede contribuir como factor de riesgo o sintomatología comórbida.

También se hallaron diferencias de importancia estadística significativa en cuanto al grado de escolaridad; esto es de vital importancia, ya que la educación se postula como un elemento protector para el síndrome demencial. El mecanismo que se ha propuesto es la creación, a lo largo de la vida, de un mayor número de uniones sinápticas y el consecuente incremento de la reserva cognitiva generada por una actividad mental intensa y prolongada, que es probable que retrase la aparición de las manifestaciones clínicas de la demencia debido a mecanismos compensatorios. Es por esto que la participación en actividades cognitivas puede incrementar la reserva cognitiva, al retardar el inicio clínico de la demencia.

Desde el punto de vista físico se encontró que una puntuación mayor en la escala de actividad física se asoció con una menor vinculación a presentar demencia, ya que se postula que el ejercicio tiene efectos benéficos en el cerebro, lo que promueve la plasticidad, incrementa los niveles de factores neurotrópicos e incrementa la resistencia a diversos daños, lo que tiene una clara importancia en la promoción de la salud y una conocida disminución en los factores de riesgo vasculares.

## Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la demencia más frecuente en adultos mayores, y en la actualidad se considera una enfermedad neurodegenerativa de proporciones epidémicas en las sociedades contemporáneas. La EA está determinada por un inicio gradual caracterizado por un deterioro cognitivo progresivo, no atribuible a otras condiciones médicas del sistema nervioso central (SNC).

La EA y la demencia de origen vascular representan más de 80% de todos los casos de demencia. Una revisión sistemática de la epidemiología de la EA en China entre 1990 a 2010 reportó una incidencia de demencia de forma global de 9.87 casos por cada 1 000 personas-año. En el caso particular de la EA la incidencia fue de 6.25 casos por cada 1 000 personas-año. Aún más importante es el hecho de que en 1990 la incidencia de demencia era de 1.8% de la población entre los 65 a 69 años de edad; para 2010 la incidencia en ese mismo grupo de edad fue de 2.6%.



En población mexicano-estadounidense radicada en Estados Unidos se ha descrito un inicio de la EA más temprano, un menor nivel educativo, un peor desempeño en las pruebas de tamizaje de función cognitiva, una mayor tasa de depresión y una mayor prevalencia de diabetes mellitus. En México se ha informado una incidencia de 333 casos por cada 12 980 personas-años; en fechas más recientes en el estudio 10/66 se reportó una tasa de incidencia de 30.4 casos (IC 95% de 25.5 a 36.3) por cada 1 000 personas-año en población mexicana.

Existe otro factor que resulta de gran relevancia en México; en fechas recientes se ha descrito que el síndrome metabólico y la diabetes mellitus podrían estar relacionados con el desarrollo de demencia no sólo vascular, sino también de EA. En forma general la demencia se presenta en promedio 2 años más temprano en personas con diabetes mellitus y los tiempos de supervivencia son menores. Estudios recientes han intentado demostrar que los cambios neurodegenerativos y el deterioro cognitivo asociado con la EA son mediados, por lo menos de forma parcial, por la disminución de insulina en el SNC y por la pérdida secundaria de neuronas. La distribución de los receptores de insulina en el SNC provee una base teórica para justificar los efectos de la insulina sobre las funciones cognitivas y de memoria, y como consecuencia un potencial mecanismo de la demencia.

Desde el punto de vista clínico, y considerando la transición epidemiológica y demográfica, no sólo los aspectos amnésicos son relevantes. Otros síntomas neuropsiquiátricos como la apatía requieren una atención integral. El síndrome apático se ha relacionado con una mayor discapacidad, sin importar el grado de alteración cognitiva. Más aún, la apatía se ha asociado con un riesgo de mortalidad incrementado.

En la actualidad la EA se considera un reto económico tanto a nivel individual como macroeconómico; los costos directos e indirectos que genera son importantes. Se ha estimado que hasta 60% del gasto en salud pudiera estar de alguna forma relacionado con la demencia y la EA.

En la actualidad existe un gran interés en el desarrollo de biomarcadores con utilidad diagnóstica para la EA. Debido a que aún no se cuenta con tratamientos modificadores del curso de la enfermedad efectivos es indispensable un diagnóstico temprano. Dicha detección oportuna conducirá necesariamente a un incremento en el número de personas diagnosticadas con deterioro cognitivo leve, moderado y etapas tempranas de demencia para su intervención.

## Enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson es una de las afecciones neurodegenerativas más comunes de inicio en el adulto, y es la segunda causa más frecuente de enfermedad degenerativa después de la demencia de Alzheimer.

El origen de la EP aún no se ha dilucidado, en más de 90% de los casos proviene de una condición esporádica o multifactorial. Esta afección se manifiesta en la clínica por síntomas motores, de los cuales destacan la bradicinesia, el temblor, la rigidez y la inestabilidad postural. Estos síntomas suelen iniciar de forma asimétrica y se extienden de manera gradual al lado contralateral, aunque por lo general el lado al inicio afectado tiende a afectarse de manera más severa durante el curso de la enfermedad.



Las manifestaciones no motoras se pueden clasificar en disfunción conductual, disfunción autonómica, trastornos del sueño, disfunción sensorial y disfunción sensomotora. Dentro de la disfunción conductual se tiene a la depresión, el deterioro cognitivo, la ansiedad, los trastornos obsesivos, la demencia y la psicosis; la disautonomía abarca desde disfagia hasta disfunción gástrica e intestinal, así como disfunción urinaria, sexual, cardiovascular y de termorregulación; las alteraciones del sueño comprenden insomnio, trastorno conductual del sueño de movimientos oculares rápidos (MOR), somnolencia diurna excesiva y apnea del sueño; la disfunción sensorial incluye déficits visuales primarios y visuocognitivos, disfunción olfatoria y síndromes dolorosos; por último las alteraciones sensomotoras son la disfunción oculomotora y la fatiga.

En la actualidad la EP afecta entre 4.1 a 4.6 millones de personas mayores de 50 años de edad; se ha estimado que para el año 2030 esta cifra será duplicada, lo que conducirá a un problema de salud pública. La incidencia de la enfermedad de Parkinson en personas mayores de 50 años de edad se ha reportado en Reino Unido en 84 casos por 100 000 personas-año (IC 95% 82 a 85). En términos generales las tasas de incidencia son mayores en hombres y discretamente mayores en zonas urbanas.

Por otra parte, se ha reportado un marcado aumento de las sinucleinopatías, como la EP, en relación con la edad. La incidencia de la EP está en incremento por diversos factores, entre los cuales destaca el aumento de la expectativa de sobrevida. Lo anterior conlleva a una mayor población en riesgo de desarrollar enfermedades neurodegenerativas como la EP, pero también implica que sujetos que ya la padecen o que iniciaron con la misma a edades más tempranas desarrollarán un mayor número de complicaciones secundarias a la enfermedad.

Conforme la EP progresa, la calidad de vida del paciente se deteriora como consecuencia de la discapacidad motora y el incremento de los síntomas no motores. El estudio de validación del *Parkinson's Disease Quality of Life Questionnaire* (PDQL) mostró una relación entre mala calidad de vida y edad avanzada, severidad de la enfermedad, sintomatología depresiva y disfunción cogni-

tiva. Se sabe que la tasa o velocidad de progresión de la EP tiende a ser más rápida durante las fases iniciales que en las tardías. Se ha reportado un incremento en la puntuación de las escalas motoras de 5.1% por año en la enfermedad temprana, mientras que para el caso de la enfermedad avanzada el incremento por año es sólo de 0.4%. La progresión de la discapacidad motora impacta de forma directa en las actividades de la vida diaria de la persona; es en estas etapas en las que la persona puede perder su independencia y requerir un cuidador primario de forma continua.

Adicional a los efectos deletéreos de los síntomas motores se agrega de forma notoria la aparición o el empeoramiento de los síntomas no motores. Entre los síntomas no motores que se presentan de forma más frecuente en edades avanzadas destacan el deterioro cognitivo, la psicosis, la ansiedad y la depresión.

Las afecciones cognitivas reportadas en pacientes con EP incluyen alteraciones en la memoria que abarcan desde deterioro cognitivo leve hasta demencia, alteraciones en las habilidades visuoespaciales y en funciones ejecutivas; su detección se complica debido a la frecuente sobreposición de depresión. En fechas recientes se ha sugerido la posibilidad de que el involucro de áreas de la neocorteza que producen deterioro cognitivo esté ligado a disfunción del sistema nervioso autónomo, esto debido a la alta prevalencia de disautonomía clínica y demencia en EP.



La depresión se considera como el problema psiquiátrico más común en los pacientes con EP con una prevalencia estimada en 43%, donde la mitad de ellos son trastorno depresivo mayor y el resto distimias. Asimismo, se ha propuesto una distribución bimodal de la depresión, donde el primer pico ocurre al momento del diagnóstico y el segundo en etapas tardías, lo que se asocia con decremento de las actividades de vida diaria. Los trastornos de ansiedad en EP son más prevalentes que en el resto de la población geriátrica lo que hace suponer un origen relacionado con las alteraciones neurobiológicas de la enfermedad.

La psicosis se puede presentar en la EP como consecuencia de la misma enfermedad, o bien como psicosis inducida por fármacos; en cualquier caso la psicosis es uno de los síntomas más incapacitantes de la EP, así como causa de internamiento en asilos.

Con base en lo anterior es evidente que la transición demográfica que vive México tendrá un impacto significativo en el número de casos de EP incidentes, pero también un efecto en la prevalencia acumulada de la misma como resultado de una mayor expectativa de sobrevida. Asimismo, la frecuencia de complicaciones motoras, pero sobre todo de tipo no motor y en particular neuropsiquiátricas, repercutirá en la calidad de vida de las personas con EP, la sobrecarga de sus cuidadores, así como el innegable impacto económico en costos directos e indirectos.

## Conclusiones

Las enfermedades neurodegenerativas son una causa importante de discapacidad, pérdida de empleo, baja calidad de vida y generación de sobrecarga para el cuidador. El aumento de la esperanza de vida en conjunto con un diagnóstico más temprano incrementa el impacto de estas enfermedades tanto en el aspecto relacionado con la salud como en el económico. La enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson son consideradas ya un problema de salud y su prevalencia continúa en aumento. Se requieren programas prioritarios de salud para desarrollar estrategias efectivas de diagnóstico y tratamiento pero también de difusión.

## Referencias


Chan KY, Wang W, Wu JJ, Liu L, Theodoratou E, Car J, et al. Epidemiology of Alzheimer's disease and other forms of dementia in China, 1990-2010: a systematic review and analysis. Lancet. 2013;381:2016-23.

Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, Biglan KM, Holloway RG, Kieburtz K, et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. Neurology. 2007;68:384-6.

Horsfall L, Petersen I, Walters K, Schrag A. Time trends in incidence of Parkinson's disease in UK primary care. J Neurol. 2013;260:1351-7.

Mejia-Arango S, Gutierrez LM. Prevalence and incidence rates of dementia and cognitive impairment no dementia in the Mexican population: data from the Mexican Health and Aging Study. J Aging Health. 2011;23:1050-74.

Prince M, Acosta D, Feri CP, Huang Y, Libre-Rodríguez JL, Salas A, et al. Dementia incidence and mortality in middle-income countries, and associations with indicators of cognitive reserve: a 10/66 Dementia Research Group population-based cohort study. Lancet. 2012;380:50-8.

Rodríguez-Violante M, Cervantes-Arriaga A, Berlanga-Flores C, Ruiz-Chow A. Depresión como determinante de la calidad de vida de pacientes mexicanos con enfermedad de Parkinson. Arch Neurocien (Mex). 2011;16(supl I):120-2.

Rodríguez-Violante M, Cervantes-Arriaga A, Corona T, Martínez-Ramírez D, Morales-Briseño H, Martínez-Martín P. Clinical determinants of health-related quality of life in Mexican patients with Parkinson´s disease. Arch Med Res. 2013;44:110-4.

Savica R, Grossardt BR, Bower JH, Ahlskog JE, Rocca WA. Incidence and pathology of synucleinopathies and taupathies related to parkinsonism. JAMA Neurol. 2013;70:859-66.

Zilkens RR, Davis WA, Spilsbury K, Semmens JB, Bruce DG. Earlier age of dementia onset and shorter survival times in dementia patients with diabetes. Am J Epidemiol. 2013;177:1246-54.




# Neuropsicoendocrinoinmunología: el nuevo reduccionismo científico

*Julio Sotelo*

De todas las estructuras biológicas de los organismos complejos, dos son los más sofisticados y comparten notables similitudes; el sistema nervioso y el sistema inmunitario. Es interesante que a simple apreciación estos dos sistemas parecen claramente distintos, sus fines y funciones parecen diferentes uno del otro. Sin embargo, sus mecanismos fisiológicos básicos mantienen notorias similitudes a través de vías moleculares elaboradas y, en muchos casos, poco entendidas. Tanto el sistema nervioso como el sistema inmunitario elaboran inteligencia, sus respuestas son moduladas de forma delicada, ambos aprenden por experiencia y mantienen memoria; su respuesta precisa a innumerables estímulos se conforma a través de la experiencia. Estas capacidades no son heredadas, a pesar de que sus efectores celulares heredan competencias fisiológicas elementales. Sólo mediante la exposición del individuo a miles de diferentes desafíos se integran y determina la funcionalidad de ambos sistemas. De igual manera, otras muchas peculiaridades son compartidas casi en forma exclusiva por actividad "neuro-inmunitaria".

Por ejemplo, ambos sistemas usan gran parte de sus constituyentes celulares no en actividades excitatorias sino en el mantenimiento de mecanismos inhibitorios con objeto de mantener "silenciadas" múltiples potencialidades intrínsecas.

El sistema nervioso y el sistema inmunitario están formados por un linaje celular básico (neuronas y linfocitos, respectivamente), pero cada linaje comprende innumerables subgrupos celulares con funciones diferentes y altamente especializadas que, en contraste con otros órganos, conforman el concepto de que su operación primaria es "una célula, una función". De la misma manera las células neurales y las inmunitarias, a través de su funcionamiento armónico, confieren identidad que diferencia un individuo de muchos otros en su misma especie. Mediante el uso de inteligencia ambos sistemas regulan sus respuestas auxiliados por numerosos recursos biológicos de variable intensidad que amplifican o reducen estas hormonas, péptidos, citocinas, etc. La forma en que los sistemas nervioso e inmunitario construyen memoria, capacidad de aprendizaje y exquisito control de sus mecanismos excitatorios e inhibitorios constituyen uno de los mayores desafíos de la ciencia contemporánea.



## Conclusiones

*Teresa Corona*

El simposio ha tratado temas de gran interés en el ámbito de las Neurociencias clínicas y sus conceptos actuales. Desde la Terapia endovascular neurológica, en donde el Dr. Marco Zenteno ha ampliado su ponencia a partir de la historia del nacimiento de esta disciplina hasta su estado actual; así como las contribuciones efectuadas por el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, en materia docente y el liderazgo relevante que mantiene en Latinoamérica, en donde convergen especialistas en Neurorradiología, Neurocirugía y Neurología.

En referencia a la Neurocirugía instrumental del futuro, el Dr. Miguel Ángel Celis abarca el tema, desde los sistemas de calidad de atención para los pacientes neuroquirúrgicos hasta las nuevas técnicas de navegación y robótica, en particular aborda los tumores cerebrales como un problema creciente de salud pública.

Ahora bien, en alusión al panorama actual de las enfermedades neurodegenerativas, la Dra. Mayela Rodríguez desarrolla un tema y un texto, que se ha elaborado en el laboratorio que lleva el nombre de ese tema en el propio Instituto, que tiene como afecciones emergentes en este sentido a la enfermedad de Alzheimer y otras demencias, y la enfermedad de Parkinson; todas ellas son entidades que van aparejadas a las transiciones demográficas y epidemiológicas de nuestro país, las cuales van a requerir a futuro de una visión más amplia del sector salud y de la propia sociedad civil.

En la última ponencia, el Dr. Julio Sotelo nos muestra el concepto de la Neuropiscoinmunología como parte del reduccionismo científico, y hace énfasis en las similitudes entre los sistemas nervioso e inmunitario.

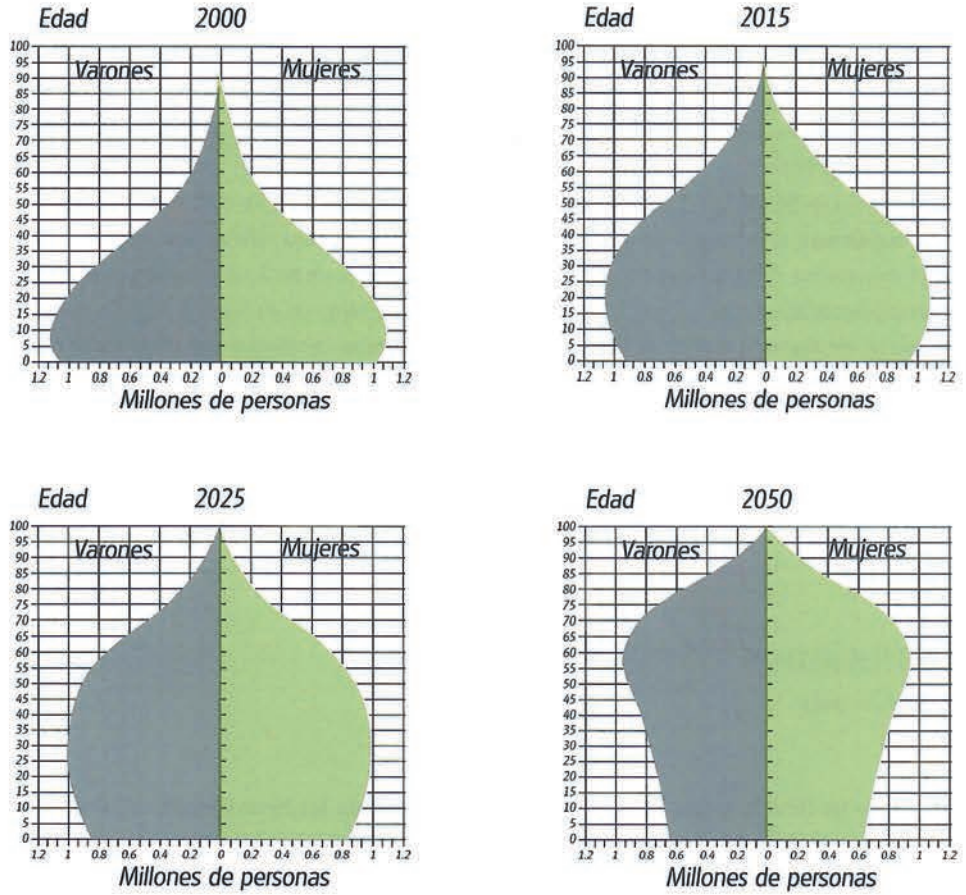



**Figura 1.** *Estimaciones de la pirámide poblacional según el Consejo Nacional de Población (CONAPO).*

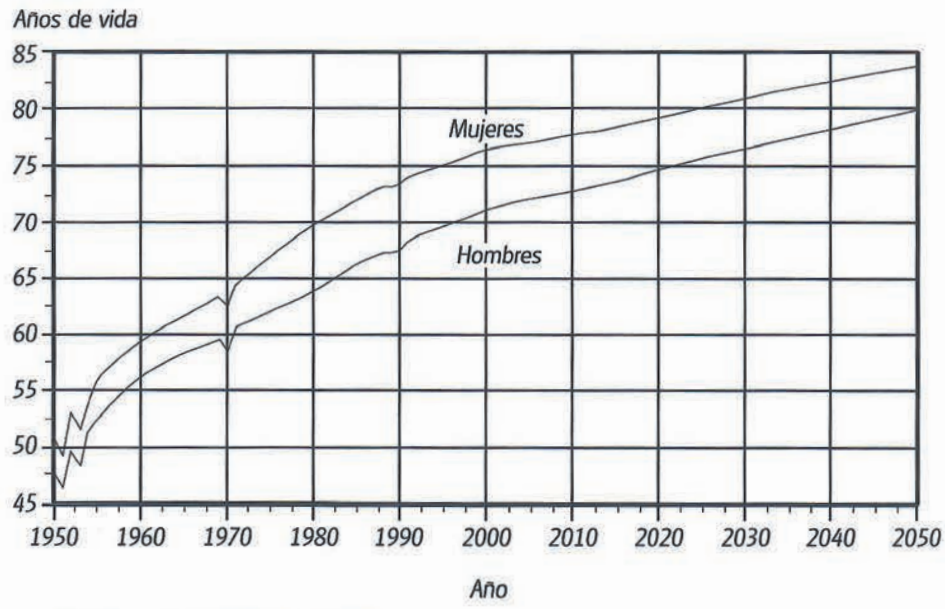
Para concluir, me refiero a las transiciones epidemiológica incompleta y demográfica avanzada por las que atraviesa nuestro país, mostrando figuras de estimaciones de la pirámide poblacional de acuerdo al Consejo Nacional de Población (CONAPO) (Figura 1), así como el mapa mundial de neurocisticercosis (Figura 2) en referencia a la mencionada transición epidemiológica incompleta, en donde México aún presenta enfermedades infectocontagiosas de países de medianos y bajos ingresos, y enfermedades neurodegenerativas de países de altos ingresos, que tiene que ver con la sobrevida de la población mexicana (Figura 3), que es mayor en las mujeres, las cuales también están sujetas a mayor incidencia de deterioro cognitivo.

Asimismo, México pronto será considerado como un país envejecido, según lo establecido por la OMS, que determina a una población envejecida cuando 10% o más de los sujetos tienen 60 o más años de edad.






**Figura 2.** *Áreas de neurocisticercosis endémica.*




*Fuente: Estimaciones del CONAPO*

**Figura 3.** *Estimación de la sobrevida en sujetos mexicanos.*

Por otro lado, la prevalencia de las enfermedades neurológicas más frecuentes tiene una estrecha relación con los temas aquí tratados: enfermedad vascular cerebral, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y esclerosis múltiple. En el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía estos padecimientos se encuentran entre las primeras causas de consulta, junto a los tumores cerebrales.

La esclerosis múltiple, considerada en la actualidad como una enfermedad neurodegenerativa, que es la causa de discapacidad más frecuente en población joven, sólo superada por los traumatismos carenoencefálicos, se ha estudiado en las últimas dos décadas en México y Latinoamérica, en donde el incremento en su prevalencia ha llamado la atención, aun cuando no llegue a tener cifras tan altas como en países más occidentalizados. Sin embargo, estudios inmunológicos, genéticos y clínicos le han conferido a esta población algunas características étnicas especiales. Por ejemplo, en un estudio llevado a cabo en la zona lacandona, del estado de Chiapas en México, no se encontró esta enfermedad, siendo ésta una zona de características amerindias casi puras.

El estudio de las Neurociencias, desde sus componentes moleculares hasta sus determinantes sociales, abre un abanico de oportunidades para entender mejor los procesos no sólo de salud-enfermedad del sistema nervioso, sino de sus vínculos con otras áreas del conocimiento y el comportamiento humano.

# Introducción

*Marco Antonio Martínez Ríos*

La patología cardiovascular incrementa en incidencia y prevalencia de forma considerable con el paso de los años; a la par, la Cardiología se desarrolla intentando atacar este problema de salud.

Hoy en día se cuenta con nuevas terapéuticas que intentan ser menos invasivas en el tratamiento de los pacientes junto con técnicas diagnósticas que incrementan día con día su precisión y sus blancos diagnósticos, que permiten evaluar un amplio espectro de las cardiopatías, equipos híbridos de imagen que permiten evaluar distintos aspectos al aprovechar las ventajas de ambos y eliminar las desventajas de un método con las cualidades del otro, lo que permite un mejor entendimiento de la fisiopatología.



Otro problema importante debido al incremento en la expectativa de vida de la población en general es la fibrilación auricular; a este respecto, se han desarrollado nuevas estrategias terapéuticas basadas en evidencia, que han cambiado desde los primeros tratamientos enfocados en la conversión del ritmo; la evidencia indica que es más importante la tromboprofilaxis de manera global para la vida del paciente. Esto ofrece múltiples ventajas, dentro de las cuales destaca un mejor apego al tratamiento por parte de los pacientes gracias al desarrollo de terapéuticas más simples que no requieren controles periódicos.

Con el incremento en la frecuencia de los procedimientos "invasivos" no sólo es posible tratar ya la cardiopatía isquémica, y el desarrollo de válvulas que se colocan con este método ha incrementado en su aplicación y estudio. El tratamiento de los pacientes con valvulopatía aórtica que no son candidatos a cirugía, o en los cuales se prefiere un método menos cruento, ha permitido extensos estudios sobre el tratamiento percutáneo con prótesis aórtica (TAVI) con resultados prometedores para el desarrollo de nuevas técnicas que mejoren la calidad de vida de los pacientes sometidos a dicho procedimiento.

Debido a las mismas situaciones sociales y demográficas, el incremento en la prevalencia de la insuficiencia cardiaca ha ido de la mano con la investigación en este campo; cabe destacar que se pueden obtener estimaciones fieles de la función ventricular a través de métodos "no invasivos", que permiten establecer no sólo un diagnóstico y pronóstico para los pacientes que sufren de esta patología, sino también guiar el tratamiento en función de la mejoría o el deterioro de los parámetros cardiovasculares que se evalúan a través de estos métodos, sin presentar gran molestia a los pacientes, lo que permite, al ser "no invasivos", su realización periódica sin establecer un riesgo al paciente por el procedimiento como tal.

# Nuevos anticoagulantes orales en la tromboprofilaxis

*Jesús Antonio González-Hermosillo González*

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia sostenida más común. Su prevalencia y la de su principal consecuencia, el evento vascular cerebral cardioembólico, han alcanzado proporciones epidémicas. Los eventos vasculares cerebrales (EVC) y los ataques isquémicos transitorios del cerebro son causados por embolias que se originan en el corazón en 15% de los casos. Las fuentes de embolias más frecuentes son la aurícula izquierda y su orejuela.

La FA ocurre en 1 a 2% de la población y es la arritmia sostenida más común en el adulto. La prevalencia de FA se incrementa con la edad, y es mayor en hombres que en mujeres. La hipertensión arterial en la actualidad es el factor de riesgo más común para la FA (60% de los casos), seguido de la cardiopatía isquémica y las enfermedades valvulares del corazón (que son responsables de 22%).



Se proyecta que debido al envejecimiento de la población y al concomitante incremento en las enfermedades crónico-degenerativas, para el 2050 la prevalencia de FA aumentará 2.5 veces.

La FA aumenta cinco veces el riesgo de un EVC, dos veces la mortalidad (debida al EVC e insuficiencia cardiaca) y el riesgo de alteraciones cerebrovasculares cognitivas y demencia (debido a EVC y enfermedad de vasos pequeños secundaria a la hipertensión), en comparación con controles pareados por edad.

Los EVC causados por FA son más graves e incapacitantes y tienen una mayor mortalidad que los de otro origen, en parte porque son producidos por embolias de un trombo grande que ocluyen las grandes arterias cerebrales, y en parte porque ocurren en sujetos de mayor edad con más comorbilidades.

Los EVC en pacientes con FA aumentan de manera progresiva con la edad y varían de 1.5% en individuos de 50 a 59 años a 23.5% en los que tienen de 80 a 89 años de edad.

El riesgo individual de sufrir un EVC relacionado con fibrilación auricular puede ser estimado con escalas como el $CHADS_2$ o el $CHA_2DS_2VASc$ y reducido con una anticoagulación efectiva. De manera ideal el riesgo de sangrado debe ser valorado en todo individuo que se pretende anticoagular, y éste debe ser balanceado contra el riesgo de sufrir un EVC. HAS-BLED es un esquema de puntuación que otorga un punto a cada una de las siguientes condiciones: hipertensión descontrolada, función renal anormal, función hepática alterada, historia de EVC, historia de sangrado o predisposición al mismo, un INR lábil, edad avanzada (> 65 años), uso concomitante de medicación antiplaquetaria o antiinflamatorios no esteroides, y excesiva ingesta de alcohol. Un HAS-BLED de más de 3 puntos identifica a los pacientes con FA que tienen un riesgo alto de sangrado, en los que cuando se emplean los anticoagulantes hay que ser muy cuidadosos y requieren de vigilancia estrecha. Es importante señalar que una puntuación alta no contraindica el uso de anticoagulantes, porque el riesgo de sufrir un EVC isquémico sin la anticoagulación a menudo es mayor que el riesgo de sufrir una hemorragia con estas drogas, y un beneficio clínico netamente positivo es observado a menudo cuando la prevención de los EVC es balanceada de forma correcta contra el riesgo de una hemorragia intracraneal.

Desde hace 50 años los antagonistas de la vitamina K se usan para la prevención del EVC en la FA, con una reducción del riesgo de 62%. Los antagonistas de la vitamina K como la warfarina y el acenocumarol están subempleados y a menudo son mal manejados. La aspirina reduce el EVC sólo en 22%, sin estar exenta del riesgo de sangrado. ACTIVE W demostró que los antagonistas de la vitamina K reducen el EVC en 42%, comparados con la combinación de ácido acetilsalicílico y clopidogrel. El efecto secundario más grave asociado con el uso de los antagonistas de la vitamina K es la hemorragia, con el sangrado intracraneal como la complicación más temida.

Los antagonistas de la vitamina K tienen muchas limitaciones: lentitud en el comienzo y la eliminación de su efecto, variaciones en el contenido de vitamina K de la dieta y en su producción por la flora intestinal que modifican su efecto anticoagulante, estrechez de su ventana terapéutica y un metabolismo afectado por dieta, drogas y polimorfismos genéticos, los que dificultan la respuesta anticoagulante y requieren de ajustes frecuentes de la dosis. El temor a la hemorragia iatrogénica es la principal causa por la que no se prescriben los antagonistas de la vitamina K en pacientes (ancianos) que podrían ser los más beneficiados. En contraposición, con las guías actuales, sólo 40 a 50% de los pacientes son tratados con antagonistas de vitamina K. Otro problema es la calidad de la terapia anticoagulante. En Estados Unidos (EU) el INR es terapéutico sólo 55% del tiempo. En México es peor, en RE-LY fue sólo 47%.



En los últimos años han surgido nuevos anticoagulantes orales que actúan en sitios específicos de la cascada de la coagulación, al inhibir la actividad del factor Xa como apixabán, rivaroxabán y edoxabán y de la trombina (factor IIa) como el dabigatrán.

La eficacia y la seguridad de dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán en comparación con la warfarina han quedado bien demostradas en cuatro grandes estudios clínicos multicéntricos: RELY, ROCKET-AF, ARISTOTELES y ENGAGE-AF, respectivamente. Todos ellos son de fácil manejo y más efectivos y seguros que los antagonistas de la vitamina K. Sus efectos anticoagulantes son previsibles, tienen pocas interacciones con otros medicamentos y ninguna con alimentos. Las desventajas son que todavía no existe disponible comercialmente un antídoto para poder revertir su acción en casos de hemorragia o cirugía de urgencia, o pruebas de laboratorio estandarizadas que permitan evaluar la intensidad de la anticoagulación, así como la necesidad de monitorear de manera periódica la función renal porque su excreción en mayor o menor grado se hace por esta vía y, desde luego, su mayor costo.

En general es aceptado que los pacientes bien controlados (adecuado INR) con un antagonista de la vitamina K no necesitan ser cambiados a uno de estos nuevos medicamentos. Sin embargo, aun estos pacientes podrían beneficiarse con los nuevos anticoagulantes orales al reducirse de manera significativa (alrededor de 50%) la probabilidad de sangrado intracraneal. Los pacientes con una mala adherencia al uso de los antagonistas de la vitamina K no son beneficiados con el cambio debido a que los nuevos AO tienen una vida media más corta y algunos requieren de dosificación dos veces al día, por lo que la omisión de una sola dosis dejaría al paciente en riesgo.

Con el advenimiento de estas drogas de forma gradual se incrementará el número de pacientes con fibrilación auricular y riesgo de un EVC que podrán beneficiarse con su protección.

## Referencias


Connolly S, Eikelboom J, Joyner C, Diener HCh, Hart R, Golitsyn S, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;364:806-17.

Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Olgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361:1139-51.

Fitzmaurice DA, Hobbs FDR, Jowett S, Mant J, Murray ET, Holder R, et al. Screening versus routine practice for detection of atrial fibrillation in people aged 65 or over: cluster randomized controlled trial. BMJ. 2007;335:383-6.

Granger Ch, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365:981-92.

Healey JS, Hart RG, Poue J, Pfeffee MA, Hohnloser S, De Caterina R, et al. Risks and benefits of oral anticoagulation compared with clopidogrel plus aspirin in patients with atrial fibrillation according to stroke risk. The atrial fibrillation clopidogrel trial with irbesartan for prevention of vascular events (ACTIVE W). Stroke. 2008;39:1482-6.

Hohnloser SH, Oldgren J, Yang S, Wallentin L, Ezekowitz M, Reilly P, et al. Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY (Randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy) trial. Circulation. 2012;125:669-76.

Lip GY, Brechin CM, Lane DA. The global burden of atrial fibrillation and stroke: a systematic review of the epidemiology of atrial fibrillation in regions outsider North America and Europe. Chest. 2012;142:1489-98.

Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, et al. Rivaroxaban in patients with a recent coronary syndrome. N Engl J Med. 2012;366:9-19.

Olesen JB, Torp-Pedersen, Hansen MI, Lip GY, et al. The value of the CHA2DS2-VASc score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a CHADS2 score 0-1: a Nationwide cohort study. Thromb Haemost. 2012;107:172-9.

Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365:883-91.

Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, Vos CB, Crijns HL, Lip GY, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: the Euro-Heart Survey. Chest. 2010;138:1093-100.

Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran is associated with higher risk of acute coronary events: a meta-analysis of non-inferiority randomized controlled trials. Arch Intern Med. 2012;172:397-402.

Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz M, Alings M, Flather M, Grazia-Franzosi M, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an análisis of the RE-LY trial. The Lancet. 2010;376:975-83.

Wolf PA, Abbot RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke. The Framingham Study. Stroke. 1991;22:983-8.




# Imagen cardiovascular: ¿dónde estamos y hacia dónde nos dirigimos?

*Erick Alexanderson Rosas*

En la actualidad existe un incremento en la velocidad de desarrollo y la mejoría de los métodos de imagen cardiovascular. A continuación se mencionan puntos cardinales en algunos de ellos, junto con sus avances prospectivos, los cuales ocurren día con día.

La tomografía computada cardiovascular (CCT) tiene dentro de sus ventajas la posibilidad de caracterizar las placas ateroscleróticas en la vasculatura coronaria, posee una gran sensibilidad para detectar lesiones obstructivas con un valor predictivo negativo de 100% en algunos grupos, y permanece consistentemente elevada; dicha reproducibilidad demuestra la efectividad del método para descartar con certeza la enfermedad arterial coronaria. Dentro del umbral de desarrollo, este método ahora es capaz de calcular el FFRct, medida que correlaciona de forma precisa su valor análogo FFR obtenido por intervención coronaria, con la ventaja de que éste es un método no invasivo. De igual manera, está en desarrollo un software que permite evaluar aspectos específicos de la placa que confieren vulnerabilidad a la misma y traducen incremento en el riesgo cardiovascular de los pacientes. Otra técnica que aún está en refinamiento está encaminada a poder cuantificar la perfusión cardiaca de manera más objetiva al comparar adquisiciones en reposo y en estrés como con otros métodos.

La resonancia magnética cardiovascular (CMR) es conocida por no emplear radiación ionizante; con alta resolución temporal y espacial es posible caracterizar finamente el miocardio y su organización estructural. Dentro de los avances de este método se intenta obtener la cuantificación de flujos miocárdicos, y uno de los principales prospectos es la fusión de este método que provee información anatómica con la tomografía por emisión de positrones (PET) a través del sistema híbrido PET/MR.



Dentro de la Cardiología nuclear es posible destacar el método de tomografía por emisión de fotón único SPECT, dentro del cual sobresalen su altísima sensibilidad diagnóstica y pronóstica en cuanto a cuantificación de flujo miocárdico y su relación con la cardiopatía isquémica y la enfermedad arterial coronaria, con la desventaja de en ocasiones utilizar múltiples dosis de radiofármacos, junto con tiempos prolongados de adquisición de imágenes. Los avances de este método se han encaminado a la reducción de la dosis total de radiación con la creación de cámaras ultrarrápidas que acortan de forma exponencial el tiempo de adquisición, y con esto disminuir la necesidad de utilizar grandes dosis de fármacos radiactivos.

Otro método que utiliza la Cardiología nuclear es el PET, ampliamente conocido por su gran sensibilidad diagnóstica y por ser capaz de estratificar riesgo y pronóstico en el campo de la enfermedad arterial coronaria y la cardiopatía isquémica. Dentro de sus múltiples avances destaca la utilización de nuevos radiofármacos con propósitos moleculares específicos, en especial el uso de fluoruro de sodio (NaFl) como marcador de inflamación, útil en enfermedad de vasos grandes como la aorta, pero siendo implementado a la vasculatura coronaria; al añadir información anatómica que provee la CCT a través del método híbrido PET/CT es posible identificar, con aún mayor certeza, características que reflejan vulnerabilidad de la placa ateromatosa, lo que se traduce en un mejor desempeño pronóstico y de estratificación de riesgo comparado con la utilización aislada de uno de estos métodos.

Como conclusión es importante mencionar que los métodos de imagen cardiovascular permanecen en constante desarrollo, buscando alternativas y mejorías que confieran incremento en sus valores como pruebas diagnósticas. Lo anterior confiere certeza clínica, lo cual llevará a su más frecuente utilización, motivo para la búsqueda de protocolos de imagen y estudio adecuados para los pacientes adecuados.

## Referencias


Dey D, Schepis T, Marwan M, Slomka P, Berman D, et al. Automated three dimensional quantification of non-calcified coronary plaque from coronary CT angiography: comparison with intravascular ultrasound. Radiology. 2010 Nov;257(2):516-22.

Hachamovitch R, Berman D, Shaw L, Kiat H, et al. Incremental prognostic value of myocardial perfusion SPECT to predict cardiac death, differential stratification for risk. Circulation. 1998 Feb 17;97(6):535-43.

Pencina M, Lin F, Dunning A, Achenbach S, et al. CCTA and risk of all cause mortality and non-fatal myocardial infarction in subjects without chest pain syndrome. Circulation. 2012 Jul 17;126(3):304-13.


# Tratamiento de la valvulopatía aórtica mediante intervención: implantación transcatéter de válvula aórtica (TAVI)



*Jorge Gaspar Hernández*

## Estenosis aórtica calcífico-degenerativa

La válvula aórtica normal está formada por tres valvas cuya apertura durante la sístole ventricular procura un área de 2.5. a 4.0 $cm^2$ (~2.0 $cm^2/m^2$ cuando se ajusta al índice corporal). Con la edad, la válvula aórtica empieza a ser afectada en algunos individuos por un proceso degenerativo y progresivo que culmina con el depósito de nódulos calcificados que interfieren con la movilidad de sus valvas y provocan obstrucción al vaciamiento del ventrículo izquierdo.

Esta enfermedad, denominada estenosis aórtica calcífico-degenerativa, es causada por diferentes tipos celulares ("residentes" y circulantes) que se tornan disfuncionales y secretan factores procalcificantes y/o siguen transición a un fenotipo parecido al del osteoblasto e infiltran la válvula en donde provocan el depósito de una matriz aberrante. Esto favorece la formación de microcalcificaciones que se acumulan hasta formar los nódulos típicos de esta entidad. Según la población estudiada, 2 a 9% de los individuos mayores de 65 años de edad son afectados por este proceso.[1]

Cuando la estenosis aórtica alcanza grados significativos de obstrucción (área valvular menor de 0.6 $cm^2/m^2$),[2] la oposición al vaciamiento ya provocó hipertrofia del ventrículo izquierdo y empiezan a aparecer manifestaciones: a) del impedimento al llenado diastólico ventricular que eleva la presión diastólica del VI y cuya transmisión retrógrada se expresa como disnea; b) de obstáculo al vaciamiento sistólico del ventrículo izquierdo que dificulta la capacidad para aumentar el gasto sistólico con el esfuerzo y se puede manifestar con lipotimias o síncope; o c) del deterioro de la contractilidad ventricular que se hace aparente con el cortejo de síntomas y signos de insuficiencia cardiaca izquierda. Cuando se hacen presentes estos indicios clínicos de estenosis aórtica severa, la mortalidad aumenta 50% a 5 años cuando el síntoma es angina, a 3 años cuando es síncope, y a 2 años cuando corresponden a falla ventricular.[3]

## Tratamiento de la estenosis aórtica

Desde la década de 1960 hasta principios del siglo XXI el tratamiento de la estenosis aórtica era exclusivamente quirúrgico: resección de la válvula dañada e implante de una prótesis valvular bajo cardioplegia y circulación extracorpórea.

Los resultados quirúrgicos son excelentes en centros experimentados. En el octogenario el éxito del cambio valvular es > 95%; la mortalidad a 30 días 3.4%; y la sobrevida a 6 meses, 1 año y 2 años de 95.6, 87.6 y 58.4%, respectivamente.[4] Sin embargo, un número no despreciable de pacientes de edad avanzada son *rechazados* para cambio valvular por el alto riesgo quirúrgico a consecuencia de las comorbilidades y la fragilidad biológica que con frecuencia les aqueja.

Para atender este problema, en la última década del siglo XX se reanimaron los esfuerzos para desarrollar una prótesis valvular que, sin cirugía, se implante mediante acceso vascular periférico con catéter. La primera de estas válvulas se implantó con éxito en 2002 en Francia, a lo que siguió el perfeccionamiento de esta técnica, llamada en Europa "implante valvular aórtico transcatéter" (TAVI; TAVR en Estados Unidos, aunque en realidad no corresponde a un Reemplazo).



La evaluación de eficacia y seguridad de TAVI en pacientes rechazados para cirugía con las válvulas CoreValve® (de Medtronic Inc.) y Sapien® (de Edwards, Figura 1) rindió mejores resultados comparada con las cifras históricas en este tipo de pacientes manejados con tratamiento médico. Esto permitió que en 2007 las dos prótesis recibieran la marca CE (Conformité Européenne) que aprueba su uso en Europa para pacientes con estenosis aórtica severa rechazados para cirugía.

A partir de entonces su empleo se extendió rápidamente en Europa, Canadá, Asia y, desde hace 6 años, en varios países de América Latina (República Dominicana, Panamá, Colombia,

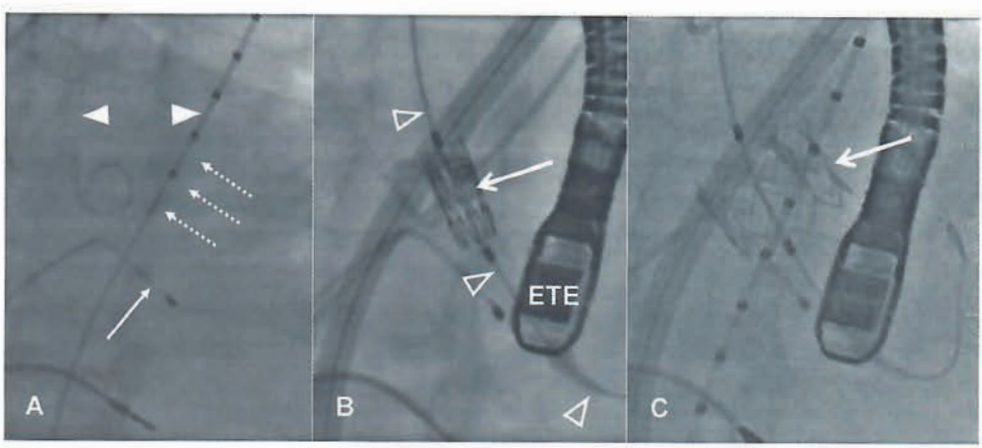



**Figura 1.** *Implante de prótesis Sapien. A,* líneas punteadas: *calcificación valvular aórtica;* línea continua: *electrodo de marcapaso;* cabezas de flecha: *catéter cola-de-cochino que asciende por aorta torácica a la derecha y colocado por arriba del plano valvular aórtico. B,* línea: *prótesis Sapien en el anillo valvular;* cabezas de flecha: *catéter portador de la prótesis; ETE, transductor de ecocardiograma transtorácico. C, la flecha señala la prótesis desplegada.*

Venezuela, Brasil, Chile y Argentina), en donde se mejoró la expectativa de vida de considerable número de pacientes: para 2010 se habían realizado cerca de 20 000 implantes en el mundo, y para finales de 2013 más de 100 000.

## TAVI: descripción de la técnica

### Los dispositivos

Las prótesis vienen montadas en el extremo distal del catéter. La estructura de la válvula Sapien es de cromo-cobalto, con valvas de pericardio bovino, soporte de polietileno; su implante es mediante expansión con balón y se puede colocar por vía retrógrada o desde el ápex del ventrículo izquierdo (acceso transapical mediante minitoracotomía). La estructura de la CoreValve es de nitinol, las valvas son de pericardio porcino, el modo de implante es el autoexpandible y sólo se coloca por vía retrógrada.



### Selección del paciente

A la fecha, el TAVI está indicado en pacientes con estenosis aórtica severa que han sido rechazados para cirugía por el riesgo elevado que representan, y cuya calidad y expectativa de vida con la liberación de la obstrucción aórtica se pronostica como favorable. Esta indicación se empezó a extender hace 4 años para incluir a pacientes con riesgo quirúrgico alto pero sin rechazo absoluto para cirugía; asimismo, ya se acepta tratar a pacientes con insuficiencia aórtica asociada de grado no mayor que moderado.

La estimación del riesgo quirúrgico se establece con la opinión del equipo de cirujanos del centro y la aplicación de puntajes semicuantitativos validados para este fin (el más empleado es el modelo desarrollado por la Society for Thoracic Surgeons, en el que se considera riesgo indicativo para TAVI un puntaje mayor de 10%). Por otro lado, la prótesis JenaValve (JenaValve Technology Inc.) recibió la marca CE en 2013 para el tratamiento con TAVI de insuficiencia aórtica pura severa.

Una vez considerado que existe la indicación de TAVI, la evaluación del paciente incluye la apreciación del estado clínico global (función renal, pulmonar, neuromuscular, nivel de fragilidad, y descartar la coexistencia de morbilidades intercurrentes que presagien una abreviada expectativa de vida), la función ventricular, la anatomía del anillo aórtico (con las precisiones del septum adyacente, la magnitud de calcio y la altura de la salida en el seno de Valsalva de las arterias coronarias que pueden limitar el TAVI), y la vía de acceso vascular con angiografía TC aorto-iliaco-femoral para verificar que esta vasculatura cumple los criterios de idoneidad para TAVI. Los dispositivos iniciales de TAVI requerían catéteres ≥ 24F: ∅ = 8 mm, lo que impedía su empleo en los pacientes de estatura baja; en la actualidad los catéteres se han reducido hasta 18F (6 mm) para las válvulas mas pequeñas, lo cual permitirá tratar a pacientes otrora contraindicados por acceso vascular de diámetro reducido. Como al inicio del TAVI, en la mayoría de los casos el acceso vascular es quirúrgico, aunque cada vez más el acceso es percutáneo.

## Procedimiento

Bajo anestesia general y después de dilatar la válvula aórtica con balón, el catéter se avanza hasta posicionar la prótesis en el anillo aórtico. Verificado que se cumplen los criterios de buen posicionamiento bajo fluoroscopia, con inyección de medio de contraste y ecocardiografía transesofágica, la válvula se libera (mediante insuflación con balón para la prótesis Sapien, y la retracción de la vaina que la comprime para el dispositivo CoreValve).

Aunque el resumen del párrafo previo sugiere que es una intervención sencilla, en realidad tiene una miríada de pormenores que tanto para la prótesis CoreValve como para la Sapien los primeros 10 a 12 casos se hacen bajo un riguroso programa de supervisión y apoyo por un tutor experimentado ("*proctor*") para asegurar la buena selección de pacientes, y para adiestrar en los detalles del acceso vascular, el avance del catéter, el posicionamiento correcto de la prótesis, la técnica de liberación de ésta, y las estrategias alternativas al procedimiento estándar que pueden imponer las variantes anatómicas y funcionales de algunos pacientes.



## Resultados

En la actualidad se pueden citar las siguientes cifras promedio para los dos sistemas: el éxito del procedimiento es ≥ 94%, la mortalidad hospitalaria es ≤ 5%, las complicaciones mayores del sitio de acceso vascular son ~15%, y la incidencia de evento vascular cerebral intrahospitalario es ≤ 5%.

Con la prótesis de Edwards en el primer estudio PARTNER la mortalidad a 1 año no fue inferior a cirugía (24.2 *versus* 26.8%) y la mortalidad por toda causa fue menor con TAVI que con tratamiento médico convencional (30 *versus* 50.7%).[5]

Este año se publicaron los resultados del estudio comparativo y aleatorizado de 795 pacientes con estenosis aórtica y riesgo quirúrgico elevado, aleatorizados por partes iguales a CoreValve *versus* cirugía: la tasa de mortalidad de cualquier causa a 1 año fue mucho menor con TAVI que con cirugía (14.2 *versus* 19.1%, <0.001 para no-inferioridad y 0.04 para superioridad).[6]

Por último, una comparación también reciente entre los dispositivos CoreValve y Medtronic en 793 pacientes (a 57.1% se les implantó el primero de éstos) encontró que a 30 días del implante 22.5% de los pacientes con CoreValve requirió marcapaso cardiaco definitivo comparado con 5.9% que recibió válvula Sapien ($p < 0.001$); fuera de esta desigualdad, los autores no encontraron otras diferencias entre el desempeño de las dos prótesis.[7]

# TAVI: experiencia en México

Como ha sucedido en las últimas dos décadas con otros dispositivos médicos, en nuestro país tuvimos un retraso inadmisible para poder disponer de los dispositivos para TAVI por las consabidas trabas que significa Cofepris, principalmente por trámites burocráticos excesivos y lentos, y por una buena dosis de soberbia (el que escribe estuvo en reuniones para el registro de una de las válvulas, y la ignorancia sobre el tema de quienes dictaminan fue, por decirlo de manera eufemística, desconcertante). Tan evidente llegó a ser el entorpecimiento de registros que el presidente Calderón tomó cartas en el asunto y el 17 de agosto de 2010 anunció que los trámites

se agilizarían, lo cual así se informó en la página de Cofepris de ese día, y el 24 de octubre de ese año el titular de la dependencia anunció que en breve se publicarían las medidas que agilizarían los trámites.[8] Sin mejoría notoria, se prometió que bajo la fórmula de dispositivo en investigación se podría acelerar su importación, pero el desgaste con esta modalidad resultó igual. Cabe anotar que desde enero de 2010 el INC ya había sido aprobado por el comité de selección de Edwards como centro para el implante de la válvula Sapien.

Los procedimientos TAVI empezaron en México a mediados de 2012 (5 años después de estar comercialmente disponible) con la prótesis CoreValve en tres centros, con dos implantes en cada uno: Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez (INC), y Hospital San José del Tecnológico de Monterrey en Monterrey, N.L.

En el INC se continúa con un activo programa de TAVI al que en febrero de 2013 se adicionó el implante de la válvula Sapien. Al 24 de junio del 2014 se han tratado a 31 pacientes (48% del sexo femenino) con edad promedio de 81 años (extremos 64 a 94); el éxito técnico ha sido de 96.7%, con reducción del gradiente aórtico máximo de 75.8 a 5.4 mm Hg y mortalidad a 30 días de 6.4%. En el Cuadro 1 se resumen los datos más relevantes de esta experiencia inicial con la presentación separada de los resultados obtenidos con la Core-Valve y la Sapien XT.



## Comentarios finales

En vista de que la población mexicana mayor de 60 años de edad va en acelerado aumento, la estenosis aórtica calcífico-degenerativa va a afectar a un segmento cada vez mayor de nuestra población. Está demostrado que los pacientes *rechazados* para cirugía de cambio valvular aórtico tienen mejores resultados con TAVI que con tratamiento médico. Ante esta evidencia el TAVI se ha extendido a pacientes con riesgo quirúrgico elevado pero no rechazados para cirugía, situación en la que se ha comprobado que la TAVI no es inferior a cirugía. Es por tanto muy probable que el uso de TAVI se extienda a mayor número de pacientes, incluidos aquellos con insuficiencia aórtica pura. Ante este cuadro, es necesario que la comunidad de cardiólogos intervencionistas que ejercen en centros de tercer nivel estén capacitados en esta técnica. De abatirse el costo de la misma, se puede anticipar que su empleo será aún mayor, sobre todo en su indicación para los pacientes con expectativas de sobrevida más extendida.

**Cuadro 1.** *Resultados de TAVI en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez (mayo de 2012 a junio de 2014)*

| *Dispositivo* | *N* | *Éxito técnico* | *Éxito clínico* | *Acceso percutáneo* | *Marcapaso definitivo* | *Eventos adversos mayores* | *Mortalidad a 30 días* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Core-Valve | 21 | 20 (95%) | 19 (90.5%) | 0 (0%) | 9/17 (52.91%) | 3 (14.3%) | 2 (9.5%) |
| Sapien XT | 10 | 10 (100%) | 9 (90%) | 4 (40%) | 0 (0%) | 1 (10%) | 0 (0%) |

## Referencias


1. Leopold JA. Cellular mechanisms of aortic valve calcification. Circ Cardiovasc Inter. 2012;5:605-14.
2. Rahimtoola S. Determining that aortic valve stenosis is severe. American College of Cardiology Foundation. J Am Coll Cardiol Img. 2010;3(6):563-6.
3. Carabello B. Evaluation and management of patients with aortic stenosis. Circulation. 2002;105:1746-50.
4. Harris RS, Yan TD, Black D, et al. Outcomes of surgical aortic valve replacement in octogenarians. Heart Lung Circ. 2013;22:617-26.
5. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al. PARTNER trial investigators. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. N Engl J Med. 2011;364:2187-98.
6. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a new self-expanding prosthesis. N Engl J Med. 2014;370:1790-98.
7. Chieffo A, Buchanan GL, Van Mieghem NM, et al. Transcatheter aortic valve implantation with the Edwards SAPIEN versus the Medtronic CoreValve Revalving system devices: a multicenter collaborative study: the PRAGMATIC Plus Initiative (Pooled-RotterdAm-Milano-Toulouse in Collaboration). J Am Coll Cardiol. 2013;26:61:830-6.
8. http://www.salud.gob.mx/ssa_app/noticias/datos/2010-10-24_4874.html




# Evaluación no invasiva de la insuficiencia cardiaca

*José Fernando Guadalajara Boo*

## Resumen


Los avances en el conocimiento de la función ventricular y la insuficiencia cardiaca fueron cuantiosos y de gran valía en el siglo pasado; sin embargo, la sobresimplificación de la medicina en guías y algoritmos ha traído, por consecuencia, que la fisiopatología pase a un segundo término o no se utilice. Este fenómeno negativo, precisamente, es el que ha desmantelado los conceptos fisiopatológicos de la función ventricular y la insuficiencia cardiaca. En efecto, en la actualidad para la evaluación diagnóstica y terapéutica de la función ventricular sólo se utiliza la fracción de expulsión y se olvidan las otras condicionantes fisiológicas de la función ventricular.

Por su parte, en la actualidad la insuficiencia cardiaca sólo se cataloga por sus síntomas, también sin tomar en cuenta el significado real de la función del corazón y su alteración por la enfermedad. Los estudios no invasivos han seguido la misma tónica, y al ser estos instrumentos muy valiosos para investigar el significado y la importancia que tienen todas las determinantes de la función del corazón, sólo se evalúa la fracción de expulsión.

A continuanción se presenta un caso para ejemplificar la riqueza de las capacidades de la ecocardiografía para evaluar a los pacientes con insuficiencia cardiaca.

Se trata de un paciente de 34 años de edad, con un gran aneurisma de la raíz aórtica, que se acompaña de grave insuficiencia aórtica e insuficiencia mitral, que 2 años después de haberle cerrado con amplatzer un conducto arterioso persistente complicado con hipertensión pulmonar cae en grave insuficiencia cardiaca al grado de llevarlo a la incapacidad física total y a la caquexia cardiaca. La radiografía del tórax muestra un ICT de 0.73 con graves signos

de hipertensión venocapilar e hipertensión arterial pulmonar. El eco muestra un DD de 86 mm, el DS es de 74 mm, una FE de 28%, un dp/dt de 646 mm Hg y signos de grave hipertensión venosa sistémica. Existe hipertrofia inadecuada (h/r 0.23)[1] con masa ventricular de 417 g, y el estrés sistólico se calculó en 191 g/cm$^2$ (normal: 0.41 ± 0.0.5).[1,2] Se presentó en sesión médico-quirúrgica y fue rechazado para cirugía; sin embargo, al considerar el riesgo prohibitivo por alta mortalidad se revaloró el caso, y con el argumento de que la poscarga se encontraba excesivamente elevada se concluyó que la insuficiencia cardiaca se debía a la poscarga y que no había daño miocárdico intrínseco,[2,3] por lo que se llevó a reemplazo de la raíz aórtica (Bental y Bono) con cambio valvular aórtico y mitral (prótesis de St. Jude el 21 de enero de 2011).

La evolución posoperatoria fue tormentosa, pero el paciente finalmente progresó en forma satisfactoria y en la actualidad a los 37 años de edad ya recuperó la masa corporal, y se encuentra en clase funcional I. El ecocardiograma muestra DD de 53 mm (antes 86 mm), DS de 35 mm (antes 74 mm), AP 34% (antes 15%), FE 73% (antes 28%), relación h/r 0.48 (hipertrofia adecuada; antes 0.23)[1] y masa ventricular de 246 g (antes 417 g), lo que demuestra reducción de hipertrofia; asimismo, la poscarga se normalizó (estrés sistólico: 42 g/cm$^2$)[2] al igual que la presión sistólica de la arteria pulmonar (30 mm Hg). El ECG reveló una reducción muy significativa del índice de Sokolow (de 82 a 37 mm); y, por último, la radiografía de tórax demostró un índice cardiotóracico normal (0.51) en relación con el preoperatorio (0.73), con desaparición de los signos de congestión pulmonar.



## Conclusión

En pacientes con insuficiencia cardiaca debida a sobrecarga hemodinámica por valvulopatía aórtica el cálculo de la poscarga es esencial para una valoración integral de la función ventricular;[2-4] ello no sólo constituye una guía racional para la indicación quirúrgica de estos pacientes, sino que además ayuda a reducir la mortalidad operatoria y mejorar la sobrevida a largo plazo.

## Referencias


1. Guadalajara JF, Martínez SC, Gutiérrez PE, Zamora C, Huerta D. Estudio de la función ventricular mediante la cuantificación de la relación grosor/radio (h/r) del ventrículo izquierdo en sujetos sanos. Arch Inst Cardiol Mex. 1989;59:293-300.
2. Guadalajara JF, González Zárate J, Bucio Reta E, Pérez P, Cué-Carpio RJ. La cuantificación no invasiva del estrés parietal sistólico del ventrículo izquierdo en pacientes con insuficiencia cardiaca y su aplicación clínica. Arch Cardiol Mex. 2007;77:120-9.
3. Ross J Jr. Afterload mismatch in aortic and mitral valve disease: implications for surgical therapy. J Am Coll Cardiol. 1985;5:811-26.
4. Carabello BA, Green LH, Grossman W, Cohn L, Koster JK, Colins JJ. Hemodynamic determinants of prognosis of aortic valve replacement in critical aortic stenosis and advanced congestive heart failure. Circulation. 1980;62:42-8.

## Conclusiones

*Marco Antonio Martínez Ríos*

Con el paso del tiempo surgen nuevos problemas de salud pública, con el incremento en la esperanza de vida de la población es notable una mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular; destaca la cardiopatía isquémica, aunque no se debe menospreciar de igual forma a la fibrilación auricular, ya que ambas impactan de manera significativa tanto la sobrevida como la calidad de vida de los pacientes que las padecen.

Los nuevos métodos de imagen permiten adquirir estudios con menores dosis de radiación en menos tiempo; mejores imágenes traducen en mejor calidad diagnóstica, y de igual forma permiten establecer un pronóstico más adecuado. La terapéutica intenta entender y manejar mejor al paciente sin ser cruenta, reduce los tiempos de estancia hospitalaria y costos en general.

En conclusión, con el paso del tiempo se esperan cambios en la patología, que debemos sobrellevar al generar conocimiento médico en general según la tasa de cambio en la enfermedad.



# Retos en Pediatría

## Importancia de la salud pública dirigida a la niñez en México

*Ricardo Pérez Cuevas, Onofre Muñoz Hernández*

### Introducción

Los niños y niñas tienen derecho a la salud y a disfrutar su niñez de la mejor forma posible.[1] Los niños saludables tienen mejores oportunidades de crecer, desarrollarse y aprender para convertirse en adultos sanos y productivos.[2] La salud pública contribuye a lograr estas aspiraciones; sus acciones se realizan en la etapa del desarrollo y sus efectos en el estado de salud son inmediatos, al igual que en edades posteriores.

En México las condiciones de inequidad de la población requieren que la salud pública cumpla dos roles: reducir las disparidades y mejorar el estado de salud de los niños y adolescentes. Este trabajo presenta algunos de los principios de la salud pública dirigida a los niños y adolescentes, aborda el papel de los principales determinantes de la salud y las herramientas modernas de la salud pública para este grupo de edad y describe los retos que México enfrenta.

## Definiciones de salud y salud pública en la niñez

La definición de salud en la niñez (0 a 18 años de edad) es la siguiente:

> *"La salud representa el grado en que los niños, de manera individual o colectiva, son capaces o se les habilita para desarrollarse y realizar su potencial, satisfacer sus necesidades y ampliar sus capacidades para interactuar exitosamente con los ambientes biológico, físico y social."*

Debido a su desarrollo los niños tienen un estado de salud con una dinámica propia, pues son expuestos longitudinalmente a múltiples influencias de carácter biológico, ambiental, cultural y conductual que pueden convertirse en factores de riesgo, protectores y/o promotores de la salud.[3]

La definición de salud pública para la niñez y la adolescencia es la siguiente:

> *Arte y ciencia de promover y proteger la salud y el bienestar, y de prevenir la enfermedad en los lactantes, niños y adolescentes, mediante las competencias y los esfuerzos organizados del personal de salud, las instituciones públicas, las agrupaciones civiles y la sociedad en su conjunto.*[4]



Para lograr su cometido las acciones se sustentan en el conocimiento de los patrones de salud y enfermedad, la identificación de los factores de riesgo y las estrategias para mitigar su efecto, y para mejorar el estado de salud y el bienestar de los niños y adolescentes.

## Objetivos de la salud pública en edad pediátrica

La población en edad pediátrica tiene características específicas y necesidades de salud que requieren respuestas puntuales en salud pública, por lo que es indispensable generar mayor evidencia y conocimiento para el análisis y la implementación de soluciones a escala poblacional de los problemas de salud que afectan a este grupo de edad.

La identificación de los aspectos que afectan la salud y el desarrollo involucran el conocimiento de las condiciones demográficas, el estado socioeconómico, la situación de equidad, la cohesión social y familiar, la migración, la marginalización, la salud mental, la calidad de vida, el bienestar, el estilo de vida, el efecto de políticas de promoción de la salud, nutrición y crecimiento físico, el desarrollo (intelectual y social), los registros vitales, la lesiones, el ambiente, así como el acceso y la utilización de servicios.[5] Estos aspectos son dinámicos, por lo que resulta necesario identificarlos, cuantificar su magnitud y medir su influencia en el estado de salud.

El Comité de Evaluación de la Salud Infantil: medición del riesgo, factores protectores y promotores para evaluar la salud de los niños en la comunidad propone cinco principios rectores:

1. Los niños son parte vital de la sociedad
2. Existen diferencias fundamentales entre los niños y los adultos, lo cual debe motivar que se brinde especial atención a la salud de los niños
3. La salud durante la niñez tiene efectos que se manifiestan en edades posteriores
4. Las manifestaciones e interpretaciones de salud varían en las diferentes comunidades y culturas

5. Los datos epidemiológicos y de los determinantes de la salud son indispensables para diseñar servicios que maximicen su impacto en el estado de salud durante la niñez y, de forma consecuente, en edades adultas

## Aspectos demográficos y epidemiológicos

El perfil demográfico y epidemiológico del grupo de 0 a 20 años de edad ha cambiado en un periodo muy breve. Entre 1950 y 1970 se incrementó hasta representar 57% del total de la población y en la actualidad es de 38%. La declinación en la fertilidad se traduce en la posibilidad de una mayor transferencia de recursos tanto de la familia como públicos hacia los niños; lo cual se ha asociado con una mejor inversión en salud y educación. En términos poblacionales esto significa que, de forma proporcional, los niños tienen mayor oportunidad de recibir más recursos per cápita, los cuales sin la declinación de la fertilidad se verían diluidos.

Las tasas de mortalidad neonatal, infantil y preescolar se han reducido; sin embargo todavía no se logran las cifras establecidas para las Metas del Milenio. Entre 1980 y 2009 la mortalidad neonatal se redujo de 15.7 a 9.2 por 1 000 nacidos vivos. La mitad de las muertes neonatales son prevenibles y ocurren durante el trabajo de parto, el parto y en las primeras 24 h de edad.



Entre 1990 y 2010 la tasa de mortalidad infantil se redujo de 38 a 14 por 1 000 nacidos vivos[6] y entre 1970 y 2010 la tasa de mortalidad en niños menores de 5 años de edad se redujo de 109 a 17 por 1 000 nacidos vivos. La mortalidad atribuible a las enfermedades prevenibles ha declinado de forma sensible gracias a las mejoras en las condiciones sanitarias, de acceso a servicios de salud y de ampliación de los programas preventivos.

El cambio en la composición demográfica tiene efectos en la población de 0 a 20 años tanto en términos de su estado de salud como del capital social. La mejora en el acceso y las condiciones de atención del parto favorecen la reducción de la mortalidad neonatal e infantil; sin embargo también han contribuido a que sobreviva un mayor número de niños más vulnerables a distintos factores de riesgo, lo cual se refleja en la creciente proporción de niños y adultos con enfermedades crónicas y que requieren cuidados de largo plazo, cuyo costo social y económico es elevado.

La situación epidemiológica de los niños y adolescentes mexicanos refleja necesidades complejas de salud. En el país la doble carga de enfermedad también se observa en la niñez. Un número creciente de niños padece enfermedades crónicas, entre las que se encuentran los problemas emergentes que reflejan la interacción entre el ambiente, la conducta y los aspectos genéticos. La creciente proporción de niños con sobrepeso, diabetes, hipertensión, cáncer y asma es evidente, junto con otros problemas como lesiones no intencionales, síndrome de deficiencia de la atención y problemas de desarrollo.

En algunas regiones del país aún se informan altas prevalencias de desnutrición y anemia. La Ensanut 2012 reportó el análisis comparativo de las prevalencias nacionales de bajo peso, baja talla, emaciación y sobrepeso en los menores de 5 años de edad con datos de las encuestas nacionales realizadas en 1988, 1999, 2006 y 2012. Se corroboró la reducción progresiva de bajo peso, baja talla y emaciación; sin embargo, también se hizo visible el creciente problema de sobrepeso cuya proporción se ha incrementado de 7.8 a 9.7%. La prevalencia de anemia está disminuyendo de manera gradual, aunque todavía un porcentaje elevado de la población la padece. Ensanut

2012 reportó una prevalencia nacional de anemia de 38% en niños de 12 a 23 meses de edad y de 23.3% en niños preescolares, lo que indica que el problema persiste.

En los niños y adolescentes las prevalencias de sobrepeso y obesidad, diabetes, asma y cáncer van en aumento. Entre 1975 y 2000 la incidencia del cáncer en edad pediátrica se incrementó a niveles alarmantes. El cáncer pediátrico representa 5% de todos los padecimientos oncológicos y ya es la segunda causa de muerte después de los accidentes en el grupo de 5 a 18 años de edad.

En el país se ha invertido de manera sustancial en el financiamiento para la atención de estos cánceres en población vulnerable y su progreso es patente; sin embargo no existen campañas informativas y de prevención, dirigidas a la población acerca de cómo mitigar los factores de riesgo y tampoco de orientación al personal de salud para la identificación temprana.

## Los determinantes sociales de la salud



La noción de la influencia de los determinantes de la salud y su naturaleza ecológica ha cobrado creciente relevancia debido a su interconexión con los dominios biológicos, conductuales, físicos y socioambientales. La evidencia ha permitido dimensionar la magnitud de los riesgos, entender su distribución en la población, y diseñar tanto políticas de salud como estrategias orientadas a mitigar sus efectos.[7,8]

El modelo modificado de Dahlgren y Whitehead[9] parte de la trayectoria de vida, la cual señala que los determinantes influyen de forma dinámica y continua durante la vida del individuo. El punto de partida son las condiciones innatas de la persona: edad, sexo, raza y factores biológicos. El siguiente ámbito es la conducta individual, la cual se determina en los primeros años de edad; el tercer ámbito consiste en las redes sociales, familiares y comunitarias que constituyen el entorno del individuo y que tienen influencia en el estado de salud; el cuarto ámbito son las condiciones de vida y laborales que comprenden los factores psicosociales, la condición laboral y los factores ocupacionales, el estado socioeconómico (ingreso, educación, ocupación), los ambientes naturales y urbanos, los servicios de salud pública, así como los servicios de salud. Por último, el ámbito final corresponde a las condiciones sociales: inequidad económica, urbanización, movilidad, valores culturales, actitudes y políticas relacionadas con la discriminación o la tolerancia. Otras condiciones incluyen situaciones sociopolíticas importantes (guerra, recesión, epidemias) y el entorno, que incluye: transporte, agua, sanidad, condiciones de la vivienda y otras dimensiones urbanas.

Wadsworth[10] propone una perspectiva que aborda de forma comprensiva los procesos biológicos durante la gestación y la lactancia, y su interacción con los factores sociales. Durante la gestación el estado nutricional de la madre se refleja en el estado nutricional del feto. La malnutrición en el embarazo contribuye al retraso en el desarrollo de los sistemas vitales, cuyos efectos se manifestarán en edades posteriores, por ejemplo, en su capacidad de aprendizaje o, bien, en padecimientos específicos. Entre los factores de riesgo de diabetes tipo 2 se encuentran la desnutrición *in utero* y el peso bajo al nacimiento, a lo que se agrega el problema de la obesidad en edades adultas.

A las consecuencias de un desarrollo deficiente, a las que se añade la exposición a factores de riesgo, se les conoce como programación biológica, la cual es una respuesta adaptativa de los órganos y sistemas que se desarrollaron de forma deficiente y cuya capacidad de respuesta ante los factores de riesgo es débil, lo que condiciona que se detone el desarrollo de la enfermedad.

El nivel socioeconómico bajo es uno de los predictores más fuertes de una salud deficiente y de limitaciones en el desarrollo durante la vida. Esto ocurre por dos vertientes, la primera es la deprivación material (p. ej., mala alimentación, deficiente habitación) y la segunda son los factores psicosociales que median muchos de los efectos negativos y que se reflejan en los mecanismos neuroendocrinos de respuesta al estrés. Los integrantes de los hogares pobres tienen niveles más altos de deserción escolar, se enferman con más frecuencia, sus tasas de desnutrición son más elevadas, y de manera consecuente tienen menor probabilidad de encontrar empleos productivos y mejorar su ingreso. Este ciclo se repite de una generación a la siguiente.

## Principios de la salud pública aplicables en Pediatría

Se proponen 10 principios específicos para la práctica de la salud pública en la niñez:[5]

1. Vigilancia y evaluación de la salud y el bienestar de la población
2. Protección y promoción de la salud y el bienestar
3. Desarrollo de la calidad en una cultura de evaluación que pone la evidencia en la práctica y gestiona el riesgo
4. Gestión, análisis e interpretación de la información, el conocimiento y la estadística
5. Priorización y asesoramiento profesional en salud y atención médica
6. Desarrollo e implementación de políticas y estrategias
7. Colaboración en el desarrollo de la comunidad, lo que promueve la salud y reduce la inequidad
8. Liderazgo estratégico para la salud y el bienestar en los diferentes sectores
9. Educación, investigación y desarrollo
10. Gerencia y gestión del capital humano y los recursos físicos en un entorno de ética en la práctica de la salud pública



## Retos para la salud pública enfocada a la niñez

Existen distintos retos que se deben afrontar para brindar al profesional de la salud las herramientas que le permitan mejorar en su quehacer: 1) la medición de necesidades y del estado de salud; 2) la capacitación y actualización del personal en técnicas modernas de salud pública; 3) el diseño e implementación de mediciones del desempeño en salud pública y de las intervenciones de mejora y sus consecuentes evaluaciones, y 4) el desarrollo de investigación multidisciplinaria en salud pública.

1. La medición del estado de salud y de sus determinantes es en muchos casos innovadora. Incluye la identificación y medición de los factores de riesgo/protectores asociados con las condiciones de salud; su conocimiento permite diseñar intervenciones y programas de carácter intersectorial
2. Capacitación de profesionales de la salud para comprender cómo los cambios en conducta, provisión de servicios e intervenciones innovadoras pueden apoyar a mejorar el estado de salud de los niños. La capacitación en salud pública también requiere competencias para la gerencia, la gestión, la administración y la provisión de los servicios de salud pública

3. La medición del desempeño de las acciones de salud pública identifica si se están logrando avances en relación con las metas planteadas, se están realizando las actividades apropiadas para lograr dichas metas, cuáles áreas requieren atención y si las acciones y sus logros pueden servir como referentes para otros. La asimetría de las condiciones de salud de los niños requiere mayor atención, permite establecer análisis comparativo y orienta para atender a las poblaciones más necesitadas
4. La investigación en salud pública requiere mayor diversificación, recursos y, sobre todo, mayor cercanía con el diseño de políticas y servicios de salud. Los vínculos todavía son muy escasos, a pesar de que se realiza investigación de alta calidad. Los ámbitos de investigación en salud pública son muy amplios y van desde la biología molecular al estudio de grandes poblaciones. Algunos ejemplos comprenden el diseño de intervenciones orientadas a promover el potencial de desarrollo y salud de los niños, entender la importancia y las interacciones entre las distintas influencias en la salud de los niños, evaluar las exposiciones de los niños a los ambientes contaminados y a otros riesgos ambientales para la salud, así como propuestas para reducir las disparidades en salud. Asimismo es indispensable avanzar en el diseño de estudios orientados a medir el impacto de los programas actuales de salud pública y un ejercicio constante que identifique las nuevas necesidades de esta población y que todavía no son cabalmente atendidas



Lo antes expuesto intenta mostrar un panorama de análisis y perspectivas de desarrollo de la salud pública dirigida a los niños y adolescentes. Las características demográficas y epidemiológicas de este grupo de edad son dinámicas y es indispensable mantener un paralelismo entre la oferta de servicios de salud pública y las necesidades en salud que se traducen en una demanda permanente. La inversión en actividades de salud pública brinda la posibilidad de lograr mejor estado de salud en edades posteriores.

## Referencias


1. United Nations. Convention on the Rights of the Child. New York: United Nations; 1989.
2. Blair M, Hall D. From health surveillance to health promotion: the changing focus in preventive children's services. Arch Dis Child. 2006;91:730-5.
3. National Research Council and Institute of Medicine. Children's health, the nation's wealth: Assessing and improving child health. Committee on Evaluation of Children's Health. Board on Children, Youth, and Families, Division of Behavioral and Social Sciences and Education. Washington, DC: The National Academies Press; 2004.
4. Blair M, Stewart-Brown S, Waterston T, Crowther R. Child public health. Oxford: Oxford University Press; 2003.
5. Rigby M, Köhler L, Blair M, Metchler R. Child health indicators for Europe: a priority for a caring society. Eur J Public Health. 2003;13(3 suppl):38-46.
6. http://www.unicef.org/infobycountry/mexico_statistics.html#88
7. Bambra C, Gibson M, Sowden A, Wright K, Whitehead M, Petticrew M. Tackling the wider social determinants of health and health inequalities: evidence from systematic reviews. J Epidemiol Community Health. 2010 April;64(4):284-91.
8. Kripper CE, Sapag JC. Social capital and health in Latin America and the Caribbean. A systematic review. Rev Panam Salud Pública. 2009;25(2):162-70.
9. Dahlgren, Whitehead M. Policies and strategies to promote social equity in health. Institute for the Futures Studies Stockholm; 1991.
10. Wadsworth M. Early life. En: Marmot M, Wilkinson R (ed). Social determinants of health. Oxford: Oxford University Press; 2003:44-58.

# Los determinantes sociales de la salud en Pediatría

*Luis Jasso Gutiérrez*

*"Un niño es pobre cuando no puede ejercer cualquiera de sus derechos, aunque sea sólo uno."*[1]

Las inequidades existentes en una misma población a nivel local, estatal o de un país relacionadas con menores condiciones de salud, menor acceso a la educación formal, a trabajos seguros, con inadecuada remuneración, que nacen y viven a lo largo de su vida en condiciones de desventaja, se enferman y mueren en mayor proporción que el resto de la poblaciones que se encuentran en condiciones más favorables.[2] Esta asociación en la actualidad está bien identificada a través del ciclo de la vida, y de manera paradójica cabe destacar que esas inequidades sociales y en salud también ocurren en países desarrollados o "ricos". Si a lo anterior se agrega que las intervenciones utilizadas sean de tipo curativo en vez de preventivas, los resultados son aún más desafortunados.



Uno de los trabajos pioneros y más utilizados como sustento teórico de lo anterior, llamado Arcoiris de los Determinantes Sociales de Salud (DSS), ejemplifica lo anterior, en el que en el centro del mismo se sitúa al individuo y sus características sociodemográficas y uno a uno se van sobreponiendo los grupos de determinantes como son: el estilo de vida, las redes sociales, las condiciones de vida, trabajo, socioeconómicas, culturales y ambientales de cada localidad. En el informe intitulado Subsanar las desigualdades en una generación: Alcanzar la equidad sanitaria actuando sobre los determinantes sociales de la salud[3] se recomendó a los países efectuar acciones específicas para lograr mejorar las condiciones de vida, en las que se puso muy especial énfasis en grupos específicos, como es el caso de la primera infancia.

Con la finalidad de mostrar los resultados del trabajo de distintos países a favor de luchar por eliminar las inequidades en salud y enfrentar los DSS, la OMS organizó en el año 2011 en Río de Janeiro, Brasil, una trascendente reunión en la que los Estados participantes, incluido México, se comprometieron a garantizar la eficacia, la calidad y la buena orientación de sus acciones; promover la participación social; fortalecer la función del sector salud; generar políticas y acciones sobre los DSS; y mantener la vigilancia del progreso de esas acciones mediante la medición y el análisis de las políticas y las acciones específicas.[3]

La necesidad de enfocarse en la infancia y la niñez se sustenta en la creciente evidencia de la investigación en salud del desarrollo, que indica que los efectos adversos en esta etapa de la vida juegan un papel fundamental en generar y mantener las inequidades socioeconómicas en salud en la vida adulta en cuyo paradigma se incluyen: el reconocimiento de los derechos de los niños; el reconocimiento de los límites del modelo médico para atender todas las necesidades de los niños y adolescentes; caminar hacia modelos de atención primaria integral que favorezcan las acciones preventivas en lugar de las curativas; promover modelos que incorporen a los niños como integrantes plenos dentro de un contexto social, económico y político amplio, entre otros.

Los derechos del niño como sustento de su bienestar se guían por cuatro principios básicos: 1) el interés superior del niño; 2) su derecho a la vida, la supervivencia y el desarrollo; 3) el respeto a sus opiniones, lo que implica la ciudadanía de los niños, niñas y adolescentes, y 4) el principio de no discriminación, que significa que cualquier negación o exclusión por motivos

de raza, pertenencia étnica, género o nacionalidad es inaceptable. Esos derechos son integrales e indivisibles e impulsan un único marco jurídico, programático y de política en los que el Estado, las instituciones, la comunidad, las familias y los individuos comparten esa responsabilidad. El carácter universal no sólo supone que se aplican a todos y cada uno de los niños, sino que a su vez debe vigilarse su aplicación, sobre todo en aquellos grupos que presentan desventajas sociales y que en consecuencia enfrentan mayores dificultades para ejercerlos.

La Convención de los Derechos del Niño reconoce la función primordial de los padres o tutores legales en la crianza y el desarrollo del niño, pero destaca la obligación de los Estados para apoyar a las familias a través de "asistencia apropiada", "el desarrollo de instituciones, instalaciones y servicios para el cuidado de los niños" y "todas las medidas apropiadas para garantizar que los hijos de padres que trabajan tengan derecho a beneficiarse de los servicios e instalaciones que sean elegibles. Los Estados partes están obligados a "garantizar en la máxima medida posible la supervivencia y el desarrollo del niño".



## Los determinantes sociales y el bienestar de los niños en las zonas urbanas en el mundo

Cada vez más y en forma rápidamente progresiva, la mayoría de los niños en cualquier país, incluido México, crecerá en las zonas urbanas y menos en las rurales. En general, los niños que habitan en las zonas urbanas tienen estándares más elevados de salud, protección, educación y saneamiento. Sin embargo, los avances no han sido uniformes en las áreas urbanas marginadas, ya que al interior de los países en que se dispone de información detallada se identifican asentamientos urbanos informales y de barrios empobrecidos con amplias disparidades en las tasas de supervivencia, el estado nutricional, el acceso a los servicios de salud o a la educación.[4]

La Organización Mundial de la Salud ha calculado que uno de cada tres habitantes de las ciudades vive en condiciones de tugurio, falta de seguridad, viviendas hacinadas, antihigiénicas, con mayor contaminación, tráfico y delincuencia, con un alto costo de vida, deficiente cobertura de los servicios y competencia entre ellos por los recursos. Los niños que viven en la pobreza urbana tienen cercanos a ellos, pero no disponibles, toda la gama de derechos civiles, políticos, sociales, culturales y económicos reconocidos por los instrumentos internacionales de los derechos humanos. De hecho, muchos habitantes urbanos viven cerca de escuelas y hospitales, pero tienen pocas posibilidades de usar estos servicios. En algunos casos la pobreza urbana tiene condiciones tan malas o peores que las de los niños que viven en la pobreza rural, en términos del peso para la talla o de la mortalidad en los menores de 5 años. Los desafíos son mayores en los países de bajo o mediano desarrollo, donde el crecimiento rápido de la población urbana rara vez está acompañado de inversiones adecuadas en infraestructura y servicios.

## Los determinantes sociales en los niños en América Latina y el Caribe

En reciente estudio realizado por CEPAL y UNICEF sobre la Pobreza Infantil en la Región de América Latina y el Caribe[1] se encontró que uno de cada cinco niños de América Latina y el Cari-

be es extremadamente pobre, flagelo que afecta a más de 32 millones de ellos, y uno de cada tres en situación de pobreza extrema se ve afectado en más de un derecho fundamental.

En las zonas rurales tres de cada cuatro niños viven en pobreza, mientras que en las zonas urbanas uno de cada tres está en esta situación. Por otra parte, 2 300 000 tienen bajo peso para la edad y 8.8 millones están afectados por desnutrición crónica. Asimismo, cuatro de cada 10 niños de zonas rurales se enfrentan a privaciones vinculadas a las inadecuadas condiciones de las viviendas en que habitan, ya que 9.4% de los niños (16.8 millones) no cuenta con un sistema de evacuación por alcantarillado. En total, los niños con privaciones, sean graves o moderadas, suman poco más de 46 millones en la región. Los niños indígenas[1] y afrodescendientes presentan en mayor medida privaciones vinculadas al acceso a la educación y la información.

Los avances registrados en la región con respecto al acceso a la educación permiten afirmar que en este ámbito es donde han disminuido las privaciones; sin embargo han abandonado la escuela 10 millones, con el riesgo de incorporarse desde temprano al mercado laboral y en ocasiones experimentar formas de explotación.

Según el método monetario utilizado para la medición de la pobreza,[1] en el año 2008 10% de los hogares de la región se encontraba en situación de indigencia, es decir, con ingresos que no alcanzaban siquiera para cubrir las necesidades nutricionales de sus miembros. En términos absolutos esta realidad afectaba a unos 14 millones de hogares. Sin embargo, la heterogeneidad de realidades infantiles difiere mucho de un país a otro. Por ejemplo, 53% de los niños extremadamente pobres se concentraba en Brasil (8.5 millones), México (4.3 millones) y Perú (4.1 millones).



## Algunas consideraciones de los determinantes sociales de salud en México: infancias urbanas y rurales

Con base en el Censo Nacional de Población del año 2010 se identificó que del total de 39 226 744 niños menores de 0 a 17 años de edad, 10 428 007 vivían en 171 993 localidades de menos de 2 500 habitantes, ubicados en mayor proporción en Chiapas, Guerrero, Guanajuato, México, Oaxaca, Puebla, San Luis Potosí y Veracruz, y que de ese total 4 438 961 vivían en un hogar con al menos un integrante de habla indígena.[5,6] En el Tercer Informe de la Convención sobre los Derechos del Niño de la ONU le señalan a nuestro país una gran preocupación por el limitado ejercicio de los derechos de los niños indígenas, en especial los trabajadores migrantes indígenas y, en particular, por un bajo acceso a la educación y la salud, por su tasa de desnutrición desproporcionadamente elevada y la de mortalidad maternoinfantil; haciendo notar también el muy elevado número de los niños indígenas que trabajan.

*Población infantil con discapacidad.* El Censo 2010 reporta 567 095 niños y niñas de 0 a 17 años con alguna discapacidad. A nivel nacional en el año 2006 en información de la Organización la Infancia Cuenta[4] se señala que mientras el promedio nacional de niños y niñas de entre 6 y 14 años de edad que no asisten a la escuela es de 8.7%, el promedio para población infantil con discapacidad en ese rubro de edad se cuadruplica.

*El derecho a la identidad.*[5] Las cifras nacionales muestran que en el 2004, 25.3% de la población infantil no fue registrada antes de cumplir 1 año de edad, lo que disminuyó a 19.2% en el 2009, brecha que aunque ha disminuido requiere de avanzar de manera sustancial a este respecto.

*Salud del adolescente.*[5,6] Si bien se reconoce que el gradiente de la salud y las inequidades son universales, en las últimas décadas, debido a la creciente evidencia de la investigación en salud del desarrollo, se ha trabajado en la identificación de DSS de los grupos etarios que comprenden la Pediatría. Al igual que los niños en la primera etapa de su vida, los adolescentes como grupo merecen especial atención debido a la multiplicidad de factores que influyen sobre su desarrollo pleno. Estudios de diversos autores afirman que ante la situación que vive México en la actualidad, y en vista de las transformaciones en el perfil epidemiológico, demográfico y social, es imperativo atender las necesidades de salud de la adolescencia desde un enfoque holístico, con énfasis en la promoción de estilos de vida sana, que favorezcan un desarrollo justo y equitativo, y que además ayuden a enfocar la respuesta social organizada.

La Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud informó que en el año 2010 la distribución de la población adolescente, según el grado de marginación, era aún con los avances logrados en materia de desarrollo social y salud, de alrededor de 17%, lo que representa cerca de 3.6 millones de ellos. En materia educativa la matriculación sigue en aumento, si bien hay que continuar trabajando en favor de la eficiencia terminal. En 2010 a nivel nacional 78.5% de los adolescentes logró aprobar la secundaria, 15.4% no aprobó el nivel en curso y 6.1% abandonó los estudios. Para el bachillerato estas cifras estimaron que 60% aprobó su grado, 31.7% no aprobó y 8.3% abandonó el curso.[5]



Las principales causas de mortalidad en adolescentes de 10 a 19 años de edad para el año 2010 fueron los accidentes con una tasa de 39.4, los homicidios con 11.6 y los tumores malignos de 11.5.[5] Cabe destacar que en el año 2009 un total de 11 360 niñas de 10 a 14 años de edad registraron al menos un hijo vivo y aquellas de 15 a 17 años fueron 204 547. Lo anterior cobra aún más relevancia, ya que el país está pasando de una población con un marcado predominio de menores de edad a uno donde los jóvenes son la proporción más importante.

*Vivienda.*[5] 14.6 millones de niños y niñas habitan en viviendas sin acceso al abastecimiento de agua; 13.4 millones no tienen conexiones a sistemas integrales de recolección y tratamiento final de residuos; 1.1 millones sin electricidad; 5.2 millones habitan en lugares con piso de tierra dentro de sus viviendas; y 18.6 millones en espacios en donde hay hacinamiento. El porcentaje de población infantil que habita en viviendas con hacinamiento se incrementó de 42.6 en el año 2000 a 49.2% en el año 2005.

*Educación.*[6] En esta área se hallan varias consideraciones. Así, a manera de ejemplo, se señala que en el año 2010 hubo un total de 326 684 niños de 5 a 11 años de edad que no asistieron a la escuela. Respecto a la tasa neta de cobertura en educación, aunque ésta se incrementó del 2001 al 2011 de 50.5 a 81.8%, es de hacer notar que la calidad es deficiente, como se encontró con respecto al elevado porcentaje de alumnos del 6º de primaria con logro insuficiente o básico en la prueba ENLACE que de 84.2% en español y de 87.1% en matemáticas que se obtuvo en el año 2006, disminuyó en 2011 a 60.27 y 67.93%, respectivamente. Otro dato de las varias deficiencias es que 1 186 250 (9.1%) adolescentes de la población de 12 a 17 años en el año 2010 ni estudiaban ni trabajaban.

*Población infantil trabajadora.*[6] Dos de cada ocho niños y niñas entre 12 y 17 años de edad forman parte de la población económicamente activa (PEA) con tasas superiores a 26% en los estados de Campeche, Chiapas, Hidalgo, Jalisco, Nayarit, Sinaloa y Zacatecas.

*Leyes de Protección en los estados.*[5] En el año 2006, 22 estados de México ya contaban con leyes relacionadas con los derechos de niñas, niños y adolescentes, en las que se definen de manera clara su propósito o bien jurídicamente tutelado, donde se consideran a todos los niños

y niñas como sujetos plenos de derecho, sin embargo para el 2006 18% aún no incorporaba esta noción en su legislación.

Con respecto al criterio de edad, la Convención de los Derechos de los Niños señala que hasta los 18 años es la edad a la que una persona es considerada niña, niño o adolescente, sin embargo la legislación de Tamaulipas contraviene esta disposición, al establecer los 16 años como edad límite para considerar a niños y niñas.

## Retos para México

1. Lograr en un plazo de 20 a 25 años índices iguales o cercanos a los de países de mayor desarrollo, integrantes de la OCDE, que incidan en las deficiencias en educación, vivienda, seguridad y condiciones sanitarias de las localidades, entre otras, con metas específicas por lograr, las cuales sean medidas en periodos trianuales o sexenales
2. Establecer una organización nacional presidida por el gobierno federal que en una sola línea de mando aglutine acciones conjuntas enfocadas a disminuir las desigualdades antes mencionadas, en donde se incluyan las secretarías de Salud, Economía, Desarrollo Social, Agricultura-Ganadería y Educación, entre otras, incorporando además al Sector Privado
3. Incorporar a sus contrapartes de los gobiernos estatales en las líneas de acción que se acuerden
4. Empoderar a la población para que permita que las acciones se realicen en el menor tiempo posible
5. Para lograr lo anterior es indispensable una firme, estrecha y simultánea colaboración entre los sectores públicos del país



## Referencias


1. Pobreza infantil en América Latina y el Caribe. CEPAL Unicef diciembre 2010. Las privaciones que sufren los niños: examen de los derechos infantiles incumplidos. Disponible en http://www.unicef.org/lac/Libro-pobreza-infantil-America-Latina-2010(1).pdf [consultado 03/08/2012].
2. Wilkinson R, Marmot M. Social determinants of health: The solid facts. 2nd edition. Denmark: WHO, 2006. Disponible en: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/98438/e81384.pdf [consultado 10/06/2013].
3. Organización Mundial para la Salud. Subsanar las desigualdades en una generación: alcanzar la equidad sanitaria actuando sobre los determinantes sociales de la salud: OMS, Ginebra; 2009. Disponible en: http://www.who.int/social_determinants/final_report/csdh_finalreport_2008_execsumm_es.pdf [consultado 14/06/2013].
4. UNICEF, Child poverty in perspective: An overview of child well-being in rich countries, Innocenti Report Card 7, 2007. UNICEF Innocenti Research Centre, Florence. Disponible en http://www.unicef-irc.org/publications/pdf/rc7_eng.pdf [consultado el 20 de junio de 2012].
5. La infancia cuenta en México 2006. Red por los derechos de la infancia en México. México. Disponible en: http://www.infanciacuenta.org/08publicaciones.html [consultado el 03 de agosto de 2012].
6. La infancia cuenta en México 2011. Red por los derechos de la infancia en México. México. Disponible en: http://www.derechosinfancia.org.mx/ICM2011_librodedatos.pdf [consultado el 03 de agosto de 2012].

# Importancia del desarrollo infantil temprano

*Onofre Muñoz Hernández, Antonio Rizzoli Córdoba*

El desarrollo infantil temprano (DIT), que abarca desde el embarazo y hasta los 6 años de edad, es un proceso de cambio en el que el niño aprende a dominar niveles siempre más complejos de movimiento, pensamientos y relaciones con los demás. Se produce cuando el niño interactúa con las personas, los objetos y otros estímulos en su ambiente biofísico y social, y aprende de ellos.

Para alcanzar este objetivo no sólo basta con que el niño cuente con vida, salud y una buena alimentación como bases para desarrollarse, es indispensable satisfacer las necesidades de apego, interacción social, comunicación, seguridad emocional, consistencia y accesos a las oportunidades de exploración y descubrimiento.[1]

En las últimas décadas se han generado una serie de cambios políticos, sociales, tecnológicos y culturales que están produciendo un cambio en la forma de ver a la infancia y la importancia que tiene invertir en esta etapa de la vida. El objetivo de este artículo es presentar un panorama general de la evidencia, las acciones y los retos para una política pública de desarrollo infantil en México.



## Reto 1: Concientizar sobre la importancia de intervenir en los 5 primeros años de vida

Desde el punto de vista de política pública está demostrado que, al establecerse de forma inicial una inversión igual en todas las edades, por cada dólar que se invierte en la primera infancia, el Estado se ahorra hasta 8 dólares por disminución en el crimen e infracciones penales, lo que hace que la tasa de retorno de la inversión en capital humano en la primera infancia sea la más alta.[2] Ejemplos de aspectos que condicionan esta tasa de retorno se describen a continuación:

a) Cada función cerebral tiene un periodo crítico de máximo potencial de desarrollo en función de la edad; esto está dado por el número de sinapsis que se forman para conectar las diferentes regiones cerebrales y dar lugar a la consolidación de diferentes circuitos como el sensorial, de lenguaje y la consolidación de las funciones cognitivas. Ejemplos claros de las experiencias tempranas en la consolidación de las funciones cerebrales se puede ver en el caso del lenguaje:
   - Para una persona cuya lengua materna es el inglés que trata de aprender a hablar español en la adolescencia o la etapa adulta es muy difícil el poder pronunciar de forma adecuada una serie de fonemas
   - Una persona que vivió los 5 primeros años en una región concreta del país, en etapas adultas su lugar de procedencia podrá ser identificado con facilidad al tener un tono particular al hablar. En ambos casos se podría llegar a tener una pronunciación adecuada o un acento neutro, pero requeriría de esfuerzo y dedicación mayores que si se hubiera tenido una experiencia temprana en los primeros años de vida con otros tonos o idiomas

b) Respecto al vocabulario, se puede observar una diferencia de más de 50% en el número de palabras de los niños a los 3 años de vida, asociado con disimilitudes en el nivel socioeconómico. Una persona utiliza de forma habitual entre 600 a 800 palabras diferentes por día. La lectura aumenta el vocabulario al tener contacto con palabras que no son de

uso habitual, lo que permite contar con un léxico más amplio. Por ejemplo, al leerle al niño: "Érase una vez una liebre a la que le gustaba alardear, mira cómo corre, se jactaba", en una sola frase el niño puede escuchar palabras que enriquezcan su vocabulario

## Reto 2: Contar con un modelo de servicios que actúe en los diferentes ámbitos en los que se desarrollan los niños

Para que los niños se desarrollen de forma integral se requiere la intervención de múltiples ámbitos:

a) *Familiar*: incluye aspectos sociodemográficos, económicos y culturales, donde la incorporación de la mujer al mercado laboral disminuye el tiempo que pasa con sus hijos

b) *Ambiental*: tanto físico como social, donde la tecnología ha cambiado la forma de establecer relaciones interpersonales, y la inseguridad hace más difícil la interacción con otros niños

c) *Educativo*: donde existen retos tanto en el acceso como en la calidad de los servicios, y la dificultad para alcanzar una cobertura de 100% a corto plazo en educación preescolar para los niños de 3 años de edad

d) *Salud*: tanto individual como familiar, donde no basta con tener servicios de salud, se requiere un acceso efectivo y de calidad de los mismos



Tomando en consideración estos puntos es que el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG) desarrolló en 2013 el Modelo PRADI (PRomoción y Atención del Desarrollo Infantil: motor, cognitivo, lenguaje y socioemocional familiar), con acciones en diferentes ámbitos: detección y atención oportuna, promoción del desarrollo socioemocional y cognitivo, prácticas de crianza, promoción del desarrollo cognitivo y estimulación del desarrollo motor y de lenguaje; todo esto a través de dos componentes:

*Educativo a nivel comunitario*: la única forma de poder llegar a tener un impacto a largo plazo y cambiar conductas es a través del empoderamiento social y la educación. A nivel internacional la evidencia del impacto de intervenciones a este nivel es muy escasa, en su mayor parte basado en visitas domiciliarias y estudios pequeños. Durante 2014 inició un estudio piloto de 18 meses de duración, desarrollado como parte de un convenio entre el HIMFG y la CNPSS, junto con la Coordinación Nacional del Programa Oportunidades y el Banco Interamericano de Desarrollo (BID). Este estudio permitirá identificar la mejor intervención a nivel comunitario, lo que generará conocimiento de punta en el campo, que permitirá implementar a mayor escala en el país la mejor intervención posible para favorecer el desarrollo infantil

*Detección y atención oportuna*: este componente tiene como objetivo la identificación temprana de problemas y poder brindar una intervención acorde con su magnitud. Dado que cada persona tiene el derecho a alcanzar su máximo potencial, una evaluación sistemática mediante una herramienta que monitoree el desarrollo de los niños permite: igualdad en la oportunidad de detección, equidad para que los niños en riesgo reciban la atención necesaria, y poder evaluar el impacto, así como realizar acciones de mejora continua. La prueba Evaluación del Desarrollo Infantil "EDI" fue desarrollada en su versión original por la Dra. Lourdes Schnaas del Instituto Nacional de Perinatología, y la validación de desarrollo de la versión modificada actual por el equipo de la Unidad de Investigación en Neurodesarrollo del HIMFG.[3] El HIMFG llevó a cabo el

desarrollo del sistema de capacitación en la correcta aplicación de la prueba con un estudio piloto en Chihuahua, Nayarit, Yucatán y Oaxaca, además de los siguientes materiales:

1. Manual para la aplicación de la prueba Evaluación del Desarrollo Infantil "EDI", necesario para la correcta aplicación de la prueba de tamizaje
2. Manual complementario para la aplicación de la prueba Evaluación del Desarrollo Infantil "EDI", desarrollado como complemento al manual de aplicación, útil para consultar la forma correcta de aplicar los ítems
3. Manual para la formación de facilitadores en la prueba Evaluación del Desarrollo Infantil "EDI", desarrollado para explicar qué es un facilitador y los elementos de la capacitación en la prueba EDI. Incluye los formatos de evaluación y cómo crear el material necesario para la aplicación
4. Manual de exploración neurológica para niños menores de 5 años de edad en el primer nivel de atención, desarrollado como un material de consulta complementario a la estrategia; es útil para consultar la forma de realizar una exploración neurológica básica en menores de 5 años de edad
5. Manual para la evaluación de menores de 5 años de edad con riesgo de retraso en el desarrollo: realizado para explicar los diagramas de flujo una vez que el niño obtuvo una calificación de retraso (rojo) en la prueba "EDI"; incluye las recomendaciones del panel de expertos, una descripción breve, los puntos clave sobre los diagnósticos más comunes de retraso en el desarrollo, y el árbol de decisiones a partir de los resultados de la prueba diagnóstica



Este componente de detección y atención oportuna ya se ha implementado en algunos estados del país, el cual estandariza la evaluación del desarrollo infantil con la prueba EDI como instrumento único para toda la población menor de 5 años de edad en el país.[4]

Durante 2013 se aplicaron 126 355 pruebas EDI en México a niños menores de 5 años, en las que se obtuvieron: 76.2% con resultado normal, 17.3% con rezago en el desarrollo y 6.4% identificados con riesgo de retraso en el desarrollo. La meta es que a partir de 2014 la prueba se aplique de forma gradual en las edades recomendadas (al mes, 6, 18, 30, 42 y 60 meses) en todos los niños del país para la identificación oportuna de problemas. A los niños identificados con rezago en el desarrollo se les recomendará acudir a los talleres mensuales de estimulación temprana; y si se identifican con retraso menores de 16 meses, o en todas las edades por señales de alarma, se realizará la evaluación pediátrica o neurológica pediátrica; en caso de ser mayores de 16 meses se les valorará mediante una prueba diagnóstica (*Inventario de Desarrollo de Battelle* 2ª edición en español) para establecer un perfil y realizar la intervención correspondiente (consejería o referencia al especialista pertinente).

## Reto 3: Consolidar las acciones en una política pública nacional, donde todos los esfuerzos lleguen a beneficiar a los niños del país

Por primera vez en el país el desarrollo infantil temprano aparece en el Plan Nacional de Desarrollo 2013-2018 del gobierno de la República, en la Meta Nacional: México Incluyente, en varios objetivos, a través de líneas de acción específicas:

- Promover acciones de desarrollo infantil temprano (Estrategia 2.1.2)
- Promover el desarrollo integral de los niños y niñas, en particular en materia de salud, alimentación y educación, a través de la implementación de acciones coordinadas entre los tres órdenes de gobierno y la sociedad civil (Estrategia 2.2.4)
- Establecer esquemas de atención integral para las personas con discapacidad, a través de acciones que fomenten la detección de discapacidades, la estimulación temprana y su rehabilitación (Estrategia 2.2.4)

Así, el desarrollo infantil temprano ya está plasmado en el papel y en líneas de acción específicas, lo que demuestra voluntad política, pero el reto es que las acciones lleguen a los niños y sus familias, para lo cual se requiere:

1. Concientizar a la alta gerencia para que los recursos se ejerzan en la primera infancia. Cada entidad federativa tiene aspectos únicos, por lo cual es fundamental el acompañamiento para que el modelo pueda ser aterrizado y funcional en cada una de ellas
2. Para reducir la brecha del gradiente social en salud las acciones deben ser universales, pero con una escala e intensidad proporcional al nivel de desventaja[5]
3. Una articulación efectiva entre las partes operativas y financiadoras, para que los recursos lleguen en tiempo y forma, además de que los recursos obtenidos a través del Seguro Médico Siglo XXI para la atención a la infancia sean reencaminados a la misma para poder fortalecer la infraestructura y contar con recursos humanos en el país
4. Sumar esfuerzos para ganar-ganar y evitar la duplicidad, lo que ya se está logrando para la población sin seguridad social a nivel federal; falta sumar esfuerzos con las instituciones de seguridad social y verificar que se concrete en las entidades federativas
5. Concientizar a las familias sobre los primeros años de vida. La única forma de que se llegue a mejorar el desarrollo de los niños es a través de cambios en las prácticas de crianza y las acciones que realiza la familia con los niños
6. Desarrollo de capacidades para el diagnóstico y la atención oportunos de problemas en el desarrollo, concientizando al personal de salud de que si hoy no se favorecen y atienden los problemas de forma oportuna, las complicaciones se terminan atendiendo mañana
7. Brindar herramientas a los padres para que se den cuenta de que:
   a. No se requieren cosas caras y sofisticadas, sólo creatividad
   b. Todo lugar y en todo momento hay oportunidades de aprendizaje
   c. Es fundamental hablarle y leerle desde el embarazo

Sólo a través de estas acciones y sumando esfuerzos, al considerar que los niños son también el presente, y el momento de actuar es hoy, es que podremos Mover a México desde la Infancia para que cada niño pueda alcanzar su máximo potencial.

## Referencias


1. Myers R, Martínez A, et al. Desarrollo infantil temprano en México: diagnóstico y recomendaciones. 2013, Washington D.C., Banco Interamericano de Desarrollo.
2. Carneiro P, Heckman J. Human capital policy. En: Heckman JJ, Krueger AB, Firedman BM (ed). Inequality in America: what role for human capital policies? Cambridge, MA: MIT Press; 2003.
3. Rizzoli-Córdoba A, Schnaas-Arrieta L, et al. Validación de un instrumento para la detección oportuna de problemas del desarrollo en menores de 5 años en México. Bol Hosp Infant Mex. 2013;70(3): 195-208.
4. Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia. Desarrollo infantil temprano: lineamientos técnicos. 3ª ed. México D.F.: Secretaría de Salud; 2014.
5. Marmot M, Atkinson T, et al. Fair society, healty lives. London: The Marmot Review; 2010.




# Bienestar infantil y de la adolescencia

*José Alberto García Aranda, Juan Garduño Espinosa*

No existe un consenso sobre la definición de bienestar, sin embargo en general se le describe como una evaluación positiva de la vida relacionada con el hecho de sentirse bien. Para propósitos de salud pública se consideran los dominios de bienestar físico, bienestar económico, bienestar social, desarrollo personal, bienestar emocional, bienestar psicológico, satisfacción vital y compromiso con actividades y trabajo. En cuanto a la descripción del bienestar infantil, se consideran importantes además otros dominios como el bienestar en la familia y en la escuela.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, la salud y el bienestar se corresponden de manera directa en función de que la definición de salud que la Organización ha propuesto hace referencia a "un estado de completo bienestar físico, mental y social y no sólo la ausencia de afecciones o enfermedades". En congruencia con esta visión universal, las políticas nacionales en México en las últimas dos décadas han incluido estrategias dirigidas a mejorar distintos aspectos del bienestar infantil.

La Organización de las Naciones Unidas en su Observación General Número 15, emitida en el año 2013, enfatiza la importancia de estudiar la salud infantil desde la perspectiva de los derechos del niño, en el entendido de que "...todos los niños tienen derecho a oportunidades de supervivencia, crecimiento y desarrollo en un contexto de bienestar físico, emocional y social al máximo de sus posibilidades...".[1]

El bienestar infantil se asume como un constructo multidimensional que abarca por lo menos las siguientes dimensiones: física, mental, psicológica y social.[1] Sin embargo, al aceptar que la ausencia de enfermedad o la riqueza material no son desenlaces suficientes para medir el impacto de las políticas públicas en la calidad de vida de las personas, diferentes especialistas en áreas de salud, Psicología, Sociología, educación y desarrollo, entre otras, han buscado diferentes formas de cuantificar el bienestar a través de una óptica más integral y de manera fundamental se ha buscado relacionarlo con lo que en verdad es importante para los individuos, desde su propia perspectiva.

Si en la población adulta la medición del bienestar es de por sí una tarea compleja, al tratarse de niños el reto es aún mayor, ya que las diferentes dimensiones que componen el "bienestar" repercuten en el desarrollo y la calidad de vida del niño en su presente, pero también tendrán sin lugar a dudas un papel determinante en su futuro potencial, en términos de que la experiencia infantil actuará como un condicionante del máximo o mínimo desarrollo humano alcanzable para cada persona.

La Organización de las Naciones Unidas interpreta el derecho del niño a la salud como un

> *[...] "derecho inclusivo que no sólo abarca la prevención oportuna y apropiada, la promoción de la salud y los servicios paliativos, de curación y de rehabilitación, sino también el derecho del niño a crecer y desarrollarse al máximo de sus posibilidades y vivir en condiciones que le permitan disfrutar del más alto nivel posible de salud...".*[1]

A este respecto, algunas organizaciones internacionales han intentado evaluar no sólo el estado de salud física infantil, sino el estado de bienestar global, entendido como salud en el sentido amplio del término y en todas sus dimensiones.[2,3] Tanto la Organización para la Cooperación y Desarrollo Económico (OCDE)[4] como el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF)[5] han realizado estudios comparativos de indicadores de bienestar infantil entre los países económicamente desarrollados, en los que se encontraron disparidades amplias entre éstos, tanto en medidas objetivas como subjetivas de bienestar.[4,5] Estas medidas han permitido comprender mejor los determinantes del bienestar infantil y resultan útiles para el diseño de políticas públicas, encaminadas a mejorar las condiciones de bienestar de los diferentes países.



La OCDE evalúa el bienestar infantil a partir de seis dimensiones que intentan cubrir aspectos de gran relevancia en la vida de los niños: el bienestar material; las condiciones del hogar y el ambiente; la educación que reciben; los aspectos de salud y seguridad personal; las conductas de riesgo; y la calidad de la vida escolar. Cada una de las dimensiones está compuesta a su vez por varios indicadores, seleccionados en función de constituir fenómenos susceptibles de modificación por la adopción de políticas públicas.

Los reportes de la UNICEF sobre bienestar infantil se han basado en gran parte en el estudio *Health Behaviour in School-aged Children* (HBSC). La iniciativa de este estudio surgió en la década de 1980 entre algunos países de Europa con la intención de que los comportamientos relacionados con la salud en los adolescentes se entendieran como parte de un estilo de vida más amplio y como parte de un contexto social. Éste fue uno de los primeros estudios en reconocer que la forma como se sienten los adolescentes es un aspecto importante de su salud y que además pueden reportarlo de forma válida. El grupo de estudio del HBSC trabaja en colaboración con la OMS en el marco de la "Estrategia Europea para la Salud del Niño y del Adolescente" adoptada en el 2005 por el comité regional de la OMS al que se han integrado más de 40 países europeos y de Norteamérica.

A partir de la encuesta 2009/2010 del estudio HBSC, la UNICEF generó un reporte sobre "Determinantes sociales de salud y bienestar en personas jóvenes" que consiste en diversos indicadores relacionados con bienestar entre los países participantes. Existen diversos instrumentos para evaluar bienestar infantil en los diferentes grupos etarios, incluidos Kidscreen® (a partir de los 8 años), PedsQoL® (instrumentos para aplicación desde recién nacidos y que mide de manera

específica la calidad de vida), Kiddy-Kindl®, Kid-Kindl® y Kiddo Kindl® (para niños de 4 a 7, 8 a 12 y 13 a 16 años, respectivamente).

## Retos

Éstos pueden agruparse en tres categorías:

a) Elaborar un marco conceptual que permita diferenciar aspectos como desarrollo infantil, calidad de vida y bienestar
b) Desarrollar instrumentos para medir el bienestar en la infancia
c) Establecer un diagnóstico comparativo del bienestar entre las diferentes poblaciones de niños en México y su contrastación internacional

En el Plan Nacional de Desarrollo se contempla como meta la mejoría de diferentes componentes del bienestar infantil, sin embargo en México no se cuenta con la medición sistemática de indicadores de bienestar. Existe, por lo tanto, una clara necesidad de definir indicadores de bienestar pertinentes para la infancia mexicana que nos permitan hacer un monitoreo nacional con una perspectiva temporal de corto, mediano y largo plazos, del tal manera que esto se constituya en una guía para la elaboración y la evaluación de programas diseñados para mejorar la situación global de los niños mexicanos.



En México un claro ejemplo del esfuerzo que se ha hecho por medir algunos componentes del bienestar infantil es la Encuesta Nacional de Salud en sus diferentes ediciones, la cual brinda un panorama del estado de salud físico de los niños mexicanos y su comportamiento en años recientes. Sin embargo, el alcance de esa y otras encuestas de vigilancia epidemiológica, desde una perspectiva holística del concepto de bienestar, es bastante limitado, por lo que se requiere llevar a cabo más investigación en este campo en aras de contribuir al diseño de un sistema válido de indicadores de bienestar en niños mexicanos.

Es un tema pendiente en México hacer un diagnóstico con mayor precisión del bienestar infantil que permita evaluar las políticas públicas que han sido adoptadas para mejorarlo. De ese modo podremos contribuir a un México mejor, a partir de adoptar medidas cada vez más racionales y basadas en evidencia que permitan un mejor cuidado de los que constituyen la base de la sociedad del mañana.

## Referencias


1. Organización de las Naciones Unidas. Observación General 15 (2013). Sobre el derecho del niño al disfrute del más alto nivel posible de salud. Comité de los Derechos del Niño (artículo 24).
2. Bradshaw J, Bloor K, Huby M, Rhodes D, Sinclair I, Gibbs I , et al. Local Index of Child Well-Being Summary Report. Communities and Local Government Publications; 2009.
3. UNICEF España. El bienestar infantil desde el punto de vista de los niños: ¿qué afecta el bienestar de niños y niñas de 1º de ESO en España? España: UNICEF España; 2012.
4. OECD. Social spending across the Child's life cycle. En: OECD, Doing better for children. Capítulo 2: OECD Comparative Child Well-being across the OECD. OECD Publishing; 2009. En: http://www.oecd.org/els/family/43570328.pdf
5. Oficina de Investigación de UNICEF. Bienestar infantil en los países ricos: un panorama comparativo. Report Card nº 11; Oficina de Investigación de UNICEF, Florencia; 2013.

# Retos en Medicina Genómica

## Introducción

*Alessandra Carnevale*

La publicación de la secuencia del genoma humano en el 2003 señaló el fin del proyecto del genoma humano, y en los siguientes años hemos podido apreciar avances espectaculares en la ciencia y la tecnología, la impresionante disminución en los costos de estas tecnologías y los progresos en el conocimiento de la estructura y función del genoma, así como en el conocimiento de las bases moleculares de las enfermedades. En la actualidad se cuenta con bases de datos accesibles que contienen la secuencia de prácticamente todos los genes y sus variantes polimórficas como son aquellos de una sola base (SNP) o de un número variable de copias de genes (CNV), de expresión génica y fenotipos relacionados.



Con esto se ha facilitado en gran medida el mapeo y la caracterización de los genes y las mutaciones responsables de las enfermedades y los defectos mendelianos. Se pueden conocer mejor los mecanismos moleculares que causan la enfermedad, y por lo tanto su fisiopatología, y buscar mejores métodos diagnósticos y tratamientos más precisos y personalizados.

Por otra parte, una de las áreas más beneficiadas por las tecnologías y los conocimientos aportados por la genómica es sin duda la de las enfermedades multifactoriales, ya que se ha generado una enorme cantidad de conocimiento acerca de las bases genéticas de las enfermedades complejas como la obesidad, la diabetes, el asma, el cáncer, las enfermedades autoinmunitarias y cardiovasculares, entre otras. Los estudios se enfocan a entender la interacción entre las variaciones genéticas y el ambiente, y su papel en la salud y la enfermedad, a identificar los genes que participan en la fisiopatología de estas enfermedades, los factores que confieren susceptibilidad para desarrollarlas y que influyen en respuesta a los medicamentos.

Es necesario tomar en consideración que en la mayoría de los estudios de asociación de genoma completo (GWA) realizados hasta la fecha, los sujetos estudiados son de origen europeo y que las variantes genéticas descritas y que se encuentran en las bases de datos accesibles en Internet corresponden a esos estudios, mientras que el resto de las poblaciones de Asia, África y América han sido muy poco estudiadas. Si bien falta mucho por estudiar, las evidencias muestran que la población de México, producto de la mezcla entre los nativos americanos, los europeos y en menor proporción los africanos, difiere de otras y es muy heterogénea, por lo cual se requiere conocer la frecuencia de las variantes polimórficas y de las mutaciones, así como identificar aquellas que no se han descrito en otros países.

Puesto que el objetivo de la medicina genómica es lograr una medicina más predictiva, preventiva, personalizada y participativa, las áreas en las que ya se empiezan a ver con claridad las aplicaciones médicas son el diagnóstico y los tratamientos muy dirigidos y personalizados en cáncer y la farmacogenética en diversos padecimientos.

Los nuevos conocimientos de la genómica y los avances tecnológicos son muy importantes para la salud del humano, ya que proporcionan oportunidades para prevenir o reducir los efectos de las enfermedades, pero también conllevan graves riesgos para las personas y dilemas para los científicos, el personal y las autoridades de salud.

Algunos riesgos son la estigmatización basada en el genotipo y la discriminación genética que puede ser contra una persona, una familia, una etnia o una población, el paternalismo en vez del respeto a la autonomía, la invasión de la privacidad de los datos genéticos y la inequidad en los servicios y en el acceso a las pruebas genómicas.

En este proceso es importante tener en cuenta minimizar daños, maximizar beneficios, confidencialidad de la información genética y el consentimiento informado, entre otros. Consideramos que uno de los grandes obstáculos es el costo, ya que dificulta el acceso a las pruebas y conlleva a la falta de justicia distributiva. En los estudios de genoma o exoma completo la posibilidad de hallazgos imprevistos es alta y las controversias se centran en qué y cómo comunicar estos hallazgos.

Los retos para México son enormes, ya que muy pocas instituciones cuentan con la infraestructura y el capital humano especializado para competir con otros países en la generación de conocimientos y productos innovadores. Por otra parte, se perciben los retos en la formación del personal de salud, de especialistas en bioinformática y genómica computacional y en la educación de la población general. En el ámbito jurídico existen lagunas del Derecho y colisiones normativas que habrá que analizar y resolver a la brevedad para emitir recomendaciones regulatorias y de políticas públicas, con base en estudios jurídico-sociales.



## Abordaje genómico de las enfermedades complejas

*Lorena Orozco*

Se ha establecido que el genotipo es la constitución genética de un individuo, mientras que el fenotipo es la expresión del genotipo, el cual puede ser normal o patológico. La patología genética se clasifica en cuatro grandes grupos: cromosómica, herencia no tradicional, mendeliana y multifactorial. Esta última será ampliamente explicada en esta sección.

Las enfermedades o la expresión de fenotipos causados por la interacción aditiva de un número desconocido de factores genéticos y ambientales se definen como multifactoriales o complejas. Se piensa que los factores genéticos y ambientales son capaces de causar enfermedad cuando en combinación alcanzan el umbral de susceptibilidad.

Las primeras evidencias de que los factores genéticos juegan un papel importante en el desarrollo de la enfermedades complejas vinieron principalmente de estudios epidemiológicos que comparan la frecuencia de una enfermedad en individuos genéticamente relacionados con la de la población general. Los estudios familiares definen el riesgo que existe a desarrollar la enfermedad entre los parientes de los casos afectados. Por su parte, los estudios en gemelos monocigotos (MC) y dicigotos (DC) permiten estimar la influencia cuantitativa de los factores genéticos y

ambientales en el desarrollo de la enfermedad. Los estudios familiares definen el riesgo relativo que existe a desarrollar cierta enfermedad entre los parientes de los casos afectados. Este riesgo es proporcional al grado de parentesco que se tenga con el paciente. Sin embargo, debe tomarse en cuenta que los miembros de una familia además de compartir sus genes, también comparten un ambiente común, por lo que no todo lo que se presenta como familiar es necesariamente genético, aunque pocas entidades son influenciadas sólo por los genes o por el ambiente, en la mayoría participan ambos. Este tipo de estudios puede proporcionar alguna información acerca de la participación genética en diferentes enfermedades, aunque no permiten discriminar con certeza la influencia de los factores genéticos y ambientales.

En la 7ª década del siglo xx la unificación de tres disciplinas como la Genética, la Bioquímica y la Biología celular trajo como consecuencia el surgimiento de una avalancha de técnicas novedosas que, décadas más tarde, dio como consecuencia la secuenciación del genoma humana y el surgimiento de la medicina genómica, cuyo principal objetivo es aplicar el conocimiento de la secuencia del genoma al diagnóstico, la prevención y el tratamiento de las enfermedades. El proyecto del genoma humano ha generado bases de datos accesibles que contienen la secuencia de prácticamente todos los genes y sus variantes polimórficas como aquellos de una sola base (SNP) o de un número varible de copias de genes (CNV), de clonas, de expresión génica y fenotipos relacionados.



Una de las áreas más beneficiadas con la medicina genómica es sin duda la de las enfermedades multifactoriales. La reciente secuenciación del genoma humano ha generado una avalancha de conocimiento de las bases genéticas de las enfermedades complejas como obesidad, diabetes, asma, cáncer, afecciones autoinmunitarias y cardiovasculares, entre otras. Los importantes avances de la medicina genómica nos están permitiendo entender la variabilidad genética, su interacción con el ambiente y sus implicaciones en el cuidado del paciente. En la búsqueda de los factores responsables de la susceptibilidad para desarrollar enfermedades complejas, en los últimos años se han identificado genes con un papel potencial (genes candidatos) en su etiopatogenia y se sabe que algunos de estos genes presentan variantes alélicas (polimorfismos) que muestran asociación con la susceptibilidad, la gravedad o la respuesta al tratamiento de estas patologías. Es importante mencionar que aunque algunos de estos genes pueden tener un efecto importante sobre la enfermedad, la mayoría de ellos ejerce un efecto modesto en el riesgo a desarrollar la enfermedad.

Aunque en México existen pocos estudios encaminados a identificar los factores genéticos que participan en la etiopatogenia de las enfermedades multifactoriales, los pocos resultados obtenidos sugieren que los factores genéticos que confieren susceptibilidad/protección son diferentes a los reportados en otras poblaciones.

En fechas recientes ha crecido el interés por los estudios genéticos masivos de problemas de salud pública y México no es la excepción. Este interés condujo a una colaboración internacional para el estudio genómico de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) que dio surgimiento al Consorcio SIGMA y cuyos resultados fueron publicados recientemente en la revista Nature (2014).

Los resultados obtenidos del proyecto SIGMA mostraron que en la población mexicana existen, además de un número considerable de variantes génicas asociadas de forma previa con el riesgo para padecer DM2 en otras poblaciones (TCF7L2 y KCNQ19), polimorfismos enriquecidos

o privativos de nuestra población. Un hallazgo relevante fue la identificación de un locus nuevo en el cromosoma 17q13.1 asociado con DM2 que abarca los genes *SLC16A13*, casi de manera simultánea encontrado como vinculado con DM2 en asiáticos y el gen *SLC16A11* que no había sido asociado con ninguna enfermedad en otras poblaciones.

Cabe señalar que los microarreglos de SNP diseñados para estudios de asociación de genoma completo (GWAS) se han basado sobre todo en resultados obtenidos de individuos con ascendencia europea o asiática, por lo que es posible que la identificación de variantes asociadas con las enfermedades que sean frecuentes en la población mexicana, pero raras o ausentes en otras poblaciones, aún se encuentren sin identificar. De hecho, *SLC16A11* contiene un haplotipo de riesgo para DM2 altamente frecuente en poblaciones de origen nativoamericano (> 50%) con frecuencia intermedia en Asia (10%) y es raro o está ausente en Europa y África, lo que podría explicar por qué la asociación de este gen con DM2 no fue encontrada en estudios anteriores.

Dado lo anterior, es necesario identificar las variantes raras o exclusivas de las poblaciones, para que en un futuro cercano seamos capaces de mejorar las estrategias del manejo y la prevención de las enfermedades metabólicas que afectan a la población mexicana. En un estudio independiente en población indígena de las diferentes regiones del país se observó que la distribución de los polimorfismos que participan en la etiopatogenia de las EMet muestra diferencias interétnicas importantes, y que algunos de ellos se encuentran enriquecidos en las diferentes poblaciones, lo que apoya la hipótesis de un enriquecimiento de alelos "ahorradores de energía" en poblaciones que han padecido hambre y otras penurias. Así, es probable que los descendientes de poblaciones como la amerindia sean más eficientes en el uso y almacenamiento de nutrientes, pero en un ambiente de exceso calórico, como el actual, esta característica puede ser parte fundamental del surgimiento de un problema de salud pública. En un análisis de ancestría en 100 muestras tomadas al azar de un banco de DNA de 3 000 indígenas (Laboratorio de Inmunogenómica y Enfermedades Metabólicas, Inmegen) se observó que el componente amerindio es mayor a 90% en la mayoría de los individuos y una gran proporción de ellos tiene 100% de ancestría amerindia.



Es evidente que aún se requieren más estudios poblacionales sistematizados y con criterios unificados para la selección de los grupos de estudio que permitan identificar marcadores genéticos útiles para el diagnóstico, la clasificación, el tratamiento y la prevención de este grupo de enfermedades. En la actualidad, nuestra capacidad para dilucidar la base genética de la enfermedad continúa evolucionando gracias a los avances tecnológicos y a la capacidad de reunir grandes colecciones de muestras de pacientes.

# Personalización de la medicina

*Hugo A. Barrera Saldaña*

## Del proyecto del genoma humano a la medicina genómica

Las ciencias genómicas buscan convertir la recientemente concluida secuenciación del genoma humano tanto en nuevas pruebas diagnósticas (genética molecular) como en nuevas pruebas predictivas que definan riesgos individuales de padecer enfermedades con componente genético (medicina genómica), así como para predecir el éxito de tratamientos farmacológicos (medicina personalizada).

Hoy en día millones de pacientes alrededor del mundo han recibido diagnósticos de enfermedades que pudieron haber sido prevenidas o prescripciones médicas que al no ser las más adecuadas para tratar sus enfermedades han ocasionado innumerables casos de fallas terapéuticas y de efectos adversos de gran severidad (incluso desenlaces fatales). En Estados Unidos (EU) se estima que hasta 10% de las hospitalizaciones es causado por esta clase de efectos adversos.



Una gran cantidad de variaciones en nuestro legado de genes (el genoma) puede influir en cada uno de estos casos. Por ello, en la actualidad se está buscando de forma sistemática y afanosa variaciones en el genoma de cada individuo (como los polimorfismos de un solo nucleótido o SNP) que contribuyan al riesgo de padecer enfermedades y que influyan en el efecto terapéutico de determinados fármacos con los que éstas se tratan.

El concepto anterior también se extiende al riesgo hereditario de padecer las enfermedades diversas que más aquejan a nuestra población y merman su calidad de vida y productividad, las principales de las cuales son blancos de nuestra investigación actual.

Este nuevo enfoque de la medicina permite las innovaciones tecnológicas que avizoramos y perseguimos para hacer posible:

1. Predecir qué medicamentos y dosis de los mismos son la mejor opción para combatir las enfermedades de un determinado paciente, logrando con ello un mayor cuidado de su integridad física, al evitar la experimentación con medicamentos y dosis no prescritas con precisión
2. Proteger la economía de los pacientes al evitar estudios, consultas y medicamentos innecesarios para tratar sus enfermedades, a causa de diagnósticos equivocados
3. Emitir recomendaciones a los médicos sobre enfermedades predecibles en función del perfil genómico de cada paciente
4. Permitir, de igual manera, una gestión más eficiente de recursos hospitalarios y de médicos especialistas en el cuidado de la salud

En estos casos dicha información no sólo contribuirá a instalar de manera oportuna los mejores tratamientos, sino incluso a asesorar a las personas en riesgo y sus familiares para que adopten las mejores decisiones reproductivas, hábitos de vida y regímenes terapéuticos, con miras a minimizar los impactos de las enfermedades que la herencia les condiciona a padecer.

## Desarrollo de la medicina personalizada en México

En la actualidad la mayoría de los medicamentos se desarrolla siguiendo un modelo denominado "un medicamento para todos", de forma que son eficaces para una amplia mayoría de la población. Esta metodología de diseño de fármacos ha traído consigo distintos problemas debido a la alta variabilidad de los tratamientos en función del genoma, en cuya variación de individuo a individuo (~0.2%) reside la explicación de las diferencias en las respuestas de éstos frente a los medicamentos.

Hoy en día se ha observado una reducida eficacia de algunos medicamentos, que se ha plasmado en porcentajes de eficacia que no superan 70% para enfermedades tan comunes como la epilepsia, la hipertensión o la propia diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Un estudio particular en España reveló que 9.3% de los casos de hospitalización se debe a la presencia de efectos adversos a medicamentos.[1]

La farmacogenética es un tipo de medicina personalizada en expansión, enfocada en el estudio de cómo las variaciones en los genes de las enzimas metabolizadoras de fármacos afectan su actividad. Estas enzimas participan de forma regular tanto en la conversión de profármacos a metabolitos activos, como en el proceso de eliminación de estos últimos.



En la actualidad existen pocos centros de investigación o laboratorios que lleven a cabo diagnósticos del perfil genético y menos aún del genómico (abarcando de forma simultánea decenas o incluso centenas de genes, en vez de unos cuantos) de los pacientes antes de que les sea prescrito un tratamiento en particular.

Al seguir bajo el dogma de "un medicamento para todos", los facultativos determinan los tratamientos con base en el estado de salud del individuo, obtenido a partir de exámenes médicos, y más adelante se observa si dicho tratamiento fue efectivo o es pertinente hacer un ajuste en la dosis, el tipo de fármaco o aplicar una terapia combinada. Esto trae como consecuencia directa un aumento en los costos de productos y servicios de salud para el paciente. A través de la farmacogenética sería posible obtener información precisa sobre el perfil genético del paciente y con base en esta información establecer el tratamiento con el que se obtendrán óptimos resultados.

En años recientes se ha venido observando la tendencia de las grandes farmacéuticas a asociarse con pequeñas empresas capaces de desarrollar la investigación en farmacogenética y farmacogenómica; sin embargo, en México sólo nuestra empresa ha publicado estudios poblacionales en los que se trata de genotipificar a un grupo específico de pacientes para hacer la respectiva predicción de respuesta a un fármaco.[2] Esta información hasta hace poco sólo provenía de las universidades y los centros públicos de investigación.

## Herramientas para develar los secretos de la herencia

En la actualidad los gastos sanitarios no han dejado de incrementarse, para alcanzar valores de hasta 15% del producto interno bruto (PIB) en algunos países. Esto simboliza una repercusión importante en los sistemas de salud públicos en los que los financiamientos llegan a asumir hasta 75% del total del gasto sanitario.

La secuenciación del genoma humano ha venido a representar un gran avance que ha permitido revolucionar las herramientas de diagnóstico basadas en el análisis de DNA, así como el desarrollo de nuevos fármacos más eficaces y seguros para el paciente.

A pesar de la incertidumbre sobre hasta qué punto estas nuevas tecnologías podrán satisfacer todas las expectativas que se han formado, a qué costo, y con qué rapidez vendrán las innovaciones, muchos avances se han realizado en los últimos años que han disparado la velocidad y las expectativas sobre estos nuevos procedimientos.

Existen hoy en día distintas tecnologías que permiten la obtención de un perfil genético, como son técnicas de amplificación, secuenciación o hibridación como los microarreglos.

Las tecnologías de amplificación incluyen el multicopiado de genes diana por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) convencional, lo que permite obtener millonarias copias de un fragmento de ácido desoxirribonucleico (DNA) particular; o la PCR tiempo real, utilizada para amplificar y de manera simultánea cuantificar de forma absoluta el amplicón generado.

Entre las tecnologías de secuenciación se pueden mencionar la técnica de Sanger y la pirosecuenciación, que si bien son muy efectivas tienen el problema de que los costos son elevados al tratar de cubrir secuencias de gran tamaño.



Se pretende que las tecnologías de secuenciación de alto rendimiento disminuyan los costos de secuenciación de colecciones de fragmentos de DNA (bibliotecas de blancos genómicos para secuenciación nucleotídica) más allá de lo que se puede hacer con el método actual de terminación de cadena o método de Sanger, al emplear electroforesis capilar. Muchas de las nuevas técnicas de alto rendimiento para secuenciación nucleotídica usan métodos que paralelizan el proceso de secuenciación, lo que produce miles o millones de secuencias a la vez.

Por otro lado, las tecnologías de hibridación han desembocado en la miniaturización de los dispositivos de laboratorios en la forma de chips de DNA o microarreglos. De esta manera se pueden colocar en una matriz de microconjuntos una inmensa cantidad de sondas génicas diferentes y, mediante un proceso de hibridación, detectar en el DNA de la muestra todos aquellos alelos que tienen una secuencia perfectamente complementaria. Al modificar las características de las moléculas presentes en la matriz, así como cambiar las sondas utilizadas, las posibilidades de análisis de variación génica que proporcionan los chips de DNA son enormes.

Los "SNP *arrays*" son un tipo particular de matrices que son usadas para identificar variaciones individuales a través de poblaciones. Las sondas oligonucleotídicas pequeñas son capaces de identificar SNP, que son los principales responsables de variaciones genéticas dentro de las poblaciones y entre éstas.

Si bien los microarreglos tienen sus ventajas al ofrecer identificar cierta cantidad de variables génicas en corto tiempo, cuentan con la desventaja de que su costo puede ser elevado y no permiten identificar mutaciones nuevas, sino que se limita a las conocidas.

A 10 años de la secuenciación del genoma humano, sus múltiples aplicaciones actuales en el campo de la genética está permitiendo el desarrollo de una nueva e innovadora industria de proveedores de soluciones tecnológicas, técnicas y procedimientos que proporcionen plataformas tanto para la industria farmacéutica como para la biotecnológica, las cuales serán encargadas del desarrollo de fármacos y tratamientos adaptados al perfil genético de las personas.

## La promesa de la farmacogenética

Las causas por las que un fármaco resulta ineficaz o tóxico son variadas, determinadas por un balance en su farmacocinética (absorción, distribución, metabolismo y eliminación) y su farmacodinamia (efecto fisiológico del principio activo del farmacoquímico en cuestión en su sitio de acción). Las variaciones genéticas contribuyen de forma importante a esta variabilidad, pues pueden afectar la respuesta a los fármacos por diversos mecanismos, como son las alteraciones en enzimas metabolizadoras y proteínas transportadoras de fármacos, que influyen en la farmacocinética; pero también variaciones en las dianas terapéuticas u otras proteínas relacionadas que afectan la farmacodinamia.[3]

Como se refirió antes, la farmacogenética es una disciplina en expansión, enfocada en el estudio de cómo las variaciones en los genes de las enzimas metabolizadoras de fármacos afectan su actividad. Dentro de este grupo de genes se encuentran los de los citocromos, que participan en el metabolismo oxidativo de fase I, pero también varias otras enzimas hepáticas del metabolismo de fase II. Variaciones en estos genes pueden dar lugar a enzimas que muestran una actividad reducida o incluso ausente, por lo que se puede clasificar a las personas en distintos grupos: metabolizadores lentos, metabolizadores intermedios y metabolizadores rápidos, según tengan ninguno, uno o dos alelos activos.[4] Hay algunas excepciones como es el caso del citocromo 2D6 (CYP2D6), en el que se presentan duplicaciones del gen, por lo que existen metabolizadores ultrarrápidos.



Estudios diversos han encontrado que ciertos polimorfismos de un solo nucleótido (SNP), presentes en los genes antes mencionados, pueden relacionarse con el nivel de respuesta al fármaco en cuestión, por lo que son considerados como posibles blancos terapéuticos condicionantes del tratamiento a aplicar.[4,5]

A pesar de lo anterior, para poder utilizar de forma correcta el conocimiento genómico con el fin de desarrollar fármacos y mejorar el desempeño de éstos, deben considerarse las diferencias étnicas en las poblaciones. Estudios recientes han logrado establecer una relación entre diversas variaciones en las secuencias de los genes antes mencionados y la capacidad de respuesta metabólica de los pacientes involucrados; sin embargo, dichos estudios se han llevado a cabo en poblaciones estadounidenses y europeas, donde se ha visto que el comportamiento de estas variaciones o "biomarcadores genéticos" son dependientes del origen de la población estudiada. Debido a esto es más que pertinente hacer un estudio enfocándose en un grupo representativo de la población mexicana.

## Vitagénesis: la PyME mexicana de genómica y biotecnología

Vitagénesis S.A. de C.V. emergió en el 2006 de la Incubadora de Empresas de la Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL), para atender necesidades de investigación, desarrollo tecnológico e innovación de los sectores productivos de las ciencias de la salud y afines (sector *BIO*).

El valor de su oferta resulta de combinar su infraestructura vanguardista, capital humano excepcional, buenas prácticas y valiosas alianzas estratégicas, con el dominio de dos clases principales de tecnologías genéticas: las de análisis y las de manipulación de los genomas de seres vivos.

Con las primeras ofrece servicios de laboratorio que aspiran a determinar, por ejemplo, el estado de salud y de enfermedad de los individuos. Con las segundas desarrolla nuevos procesos con base en microorganismos y células modificadas genéticamente para la fabricación de biológicos de interés en el sector BIO.

El lanzamiento de Vitagénesis S.A. de C.V. fue posible gracias a fondos de apoyo a la innovación del Conacyt y la Secretaría de Economía. Destaca el proyecto "NANOFARMALAB: un *DNA-chip* para la predicción de la respuesta a tratamientos farmacológicos" (FONCICyT 95773), con el que, en alianza con Progenika Biopharma de Bilbao, España e Innopsys de Toulouse, Francia, se desarrollaron investigaciones pioneras en México en pacientes con cáncer de mama para analizar las variantes génicas asociadas con el metabolismo de agentes quimioterapéuticos y así anticipar la eficacia y seguridad de éstos. En fechas más recientes, colaborando con el laboratorio IPHARMA S.A. de C.V., se realizó un estudio piloto de la asociación de las referidas variantes génicas con la variabilidad farmacocinética del metabolismo de estatinas, siendo evaluadas en estudios de bioequivalencia en voluntarios mexicanos.



## Aplicación de la medicina personalizada al cáncer

Ya se ha integrado un catálogo de pruebas aplicadas a hematología oncológica y a la propia oncología (principalmente), como las siguientes:

1. *Ckeck-up* de biología molecular:
   a) El servicio de genotipificación del gen *K–ras* ofrece a los médicos y laboratorios apoyo al diagnóstico y tratamiento del cáncer de colon metastásico. Consiste de un bioanálisis genómico que abarca desde la extracción de DNA a partir de un bloque de parafina con la biopsia del tumor, hasta la amplificación, secuenciación nucleotídica e interpretación de los hallazgos en la región del gen *K-ras* de interés. Este bioanálisis predice si la proteína KRAS es o no funcional, requisito previo a la indicación de la terapia con el medicamento biotecnológico (anticuerpo monoclonal). A aquellos pacientes que resulten negativos para mutación en este gen, se les predice buena respuesta en esta novedosa terapia
   b) El servicio de genotipificación del gen del receptor del factor de crecimiento epidermal (*EGFR*) se ofrece a los médicos y laboratorios en apoyo al diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM). Consiste de un bioanálisis genómico que abarca desde la extracción de DNA a partir de un bloque de parafina con la biopsia del tumor, hasta la amplificación, secuenciación nucleotídica e interpretación de los hallazgos en las regiones de interés del gen *EGFR*. Confirmar la presencia de mutaciones, que resultan en la activación constitutiva del gen *EGFR* (provoca división celular descontrolada), es un requisito previo a la indicación de la terapia con el medicamento anti-EGFR. A aquellos que resulten positivos para la mutación en este gen se les predice buena respuesta con esta novedosa terapia
   c) El servicio de genotipificación del gen *BRAF* se ofrece a los médicos y laboratorios en apoyo al diagnóstico y tratamiento del melanoma. Predice si a causa de mutaciones

en su gen, la proteína B-Raf ha devenido o no oncogénica, para en tal caso sustentar el tratamiento con fármacos inhibidores de su actividad descontrolada de cinasa, la que causa proliferación y supervivencia celulares. Abarca desde la extracción de DNA a partir de un bloque de parafina con la biopsia del tumor, hasta la amplificación, secuenciación nucleotídica e interpretación de los hallazgos en la región del gen *BRAF* de interés. A aquellos pacientes que resulten positivos para la mutación en este gen, se les predice buena respuesta en esta novedosa terapia

d) El servicio de detección y genotipificación del virus del papiloma humano (VPH) se implementó como el primer bioanálisis de agente infeccioso que se ofrece a los médicos y laboratorios en apoyo al diagnóstico de la infección por este virus, causante del cáncer cervicouterino. Este bioanálisis confirma la ausencia o presencia del genoma del VPH, así como en el último caso, el riesgo oncogénico al revelar el tipo viral específico. La prueba de laboratorio consiste de un bioanálisis genómico que abarca desde la extracción de DNA a partir de la muestra (cérvix, vulva, vagina, uretra masculina, ano, laringe, etc.), hasta la detección, caracterización e interpretación de los hallazgos que sobre el genoma viral se obtengan



e) El servicio de detección del genoma del virus de hepatitis B (VHB) y cuantificación de la carga viral para los virus de la hepatitis C (VHC) y de la inmunodeficiencia humana (VIH) se ofrece a los médicos y laboratorios como apoyo al diagnóstico molecular ante la sospecha de la infección por estos virus. Estos bioanálisis genómicos virales son unos de los más sensibles y certeros para determinar la ausencia o presencia del genoma del VHB, así como para cuantificar la carga viral de los otros dos virus antes mencionados. La prueba de laboratorio consiste de un bioanálisis que abarca desde la extracción de DNA o RNA, según sea el caso, a partir de la muestra (sangre completa), hasta la detección (VHB) y cuantificación de las copias del genoma viral presentes en la muestra (VIH y VHC)

2. *Check-up* genómicos:

a) HEALTHIAchip. En apoyo a la valoración genética de sus pacientes, para predecirles el riesgo a desarrollar diversas enfermedades comunes y prevenirlas mejor. Esto se conoce como medicina personalizada. Consiste de un bioanálisis genómico que usa DNA extraído de sangre o saliva, para amplificar los genes de interés, fragmentarlos, marcarlos e hibridarlos contra las sondas oligonucleotídicas contenidas en el DNA-chip. Tras el escaneo, el patrón de hibridación se interpreta como medida del riesgo: bajo, medio o alto. Este bioanálisis permite analizar de forma simultánea múltiples variables genéticas asociadas con enfermedades, como las cardiovasculares, varios tipos de cáncer de base hormonal y la salud ósea, entre otras

b) LIPOChip. Bioanálisis para predecir desde el nacimiento el riesgo a desarrollar padecimientos como las dislipidemias y en particular la hipercolesterolemia familiar, que al estar esta última pasando desapercibida está cobrando la vida de un número alarmante de adultos jóvenes que se pensaban sanos; mientras que las primeras están empeorando el pronóstico de los que padecen diabetes mellitus tipo 2, a causa de los padecimientos cardiovasculares a los que dichas dislipidemias les condenan

c) NUTRIchip. Médicamente se ha comprobado que los factores genéticos contribuyen entre 25 y 40% al desarrollo del sobrepeso, lo que condiciona la respuesta a las dietas en idéntica proporción. Este bioanálisis de laboratorio estima para cada persona dichos factores y deriva de los resultados dietas personalizadas. Su objetivo es identificar la carga hereditaria responsable de nuestra morfología corporal y el riesgo a la obesidad y sus complicaciones asociadas, lo que constituye una herramienta clave para promover una alimentación personalizada y saludable. Este bioanálisis cubre 42 variantes genéticas en cinco genes (*FTO, GNB 4, Apo A5, TUB* y *MC4R*) que estudios de prestigiosos centros de investigación han asociado con el riesgo o predisposición genética hacia el sobrepeso: 1) al modificar los patrones del apetito y 2) modificar el modo en que el organismo aprovecha las sustancias nutritivas incluidas en la dieta. Con base en los resultados ofrece recomendaciones para contrarrestar o minimizar dichos riesgos

d) PHARMAchip. El servicio de detección de polimorfismos en genes asociados con el metabolismo de fármacos. Se ofrece a los médicos para sustentar tratamientos a la medida de los genomas de sus pacientes. Inicia en la extracción de DNA a partir de sangre periférica y concluye con la interpretación del patrón de hibridación para revelar los fenotipos metabólicos (lentos, intermedios, normales y ultrarrápidos). El bioanálisis sirve para develar en el genoma de cada persona la variación en los genes responsables de las enzimas clave en el metabolismo hepático, mismas que les condiciona a responder de forma eficaz, nula o adversa a los fármacos, como en el caso del tamoxifeno para cáncer de mama y de la toxicidad de los análogos del 5-fluoro-uracilo para el del cáncer de colon. Asimismo, para ajustar la dosis en tratamientos como en el caso de la depresión, a fin de ayudar a que el paciente no abandone su tratamiento al no ver eficacia o experimentar efectos adversos



## Aplicación de la medicina personalizada a la diabetes mellitus tipo 2

Entre los fármacos disponibles para tratar la DM2 se pueden nombrar tres grupos principales: las biguanidas, las sulfonilureas y las tiazolidinadionas. Éstos son metabolizados en su mayoría por enzimas pertenecientes a la subfamilia 2C del citocromo P450; en particular, por las enzimas correspondientes a los genes *CYP2C8*, *CYP2C9* y *CYP2C19*, siendo CYP2C9 la enzima responsable del metabolismo de 10% de los fármacos de importancia terapéutica.[5]

Otros genes implicados en el transporte y metabolismo de estos fármacos incluyen *KCNJ11* y *ABCC8*, que codifican para proteínas componentes de canales de potasio, a través de los cuales las sulfonilureas ejercen su acción; los transportadores PMAT, ATM, OCT1, OCT2 y MATE1, participantes en el transporte de la metformina (biguanida), principal fármaco antidiabetes;[4,6] y los genes *CYP3A4* y *CYP1A2*, que son copartícipes en el metabolismo de las tiazolidinadionas.[5,7] Ante nuestros logros pioneros en México al incursionar en la medicina personalizada iniciados dirigiéndolos hacia el optimizar la eficacia y seguridad de los medicamentos, en nuestro laboratorio ahora se busca llevar estas investigaciones aplicadas de la medicina genómica al campo de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), cuyo combate con fármacos lo lidera en México los Laboratorios

Silanes. En equipo con este grupo empresarial y con grupos líderes de prestigiadas instituciones del país como el Área de Genética Molecular de la Universidad de Monterrey y el Servicio de Endocrinología del Hospital Universitario de la Universidad Autónoma de Nuevo León, se buscará desarrollar pruebas de laboratorio que permitan ajustar desde el inicio la dosis de los principales fármacos usados para tratar la DM2 y sus devastadoras consecuencias para la salud de los cerca de 14 millones de mexicanos que padecen la enfermedad y que a pesar de estar recibiendo el tratamiento, no logran el control deseado para prevenir sus graves complicaciones, como lo son amputaciones de miembros mayores, retinopatías y nefropatías, así como infartos de miocardio.

## Referencias


1. Vicente RP. Elaboración de un protocolo para la gestión de medicamentos. Farmacia hospitalaria. 2013;36(5):101-3.
2. Alcazar-González GA, Calderón-Garcidueñas AL, Garza-Rodríguez ML, Rubio-Hernández G, Escorza-Treviño S, Olano-Martin E, et al. Comparative study of polymorphism frequencies of the CYP2D6, CYP3A5, CYP2C8 and IL-10 genes in Mexican and Spanish women with breast cancer. Pharmacogenomics. 2013 Oct;14(13):1583-92. doi: 10.2217/pgs.13.83.
3. Huang C, Florez JC. Pharmacogenetics in Type 2 diabetes: potential implications for clinical practice. Genome Medicine. 2011;3:76.
4. Lynch T, Price A. The effect of cytochrome P450 metabolism on drug response, interactions and adverse response. Am Fam Physician. 2007;76(3):391-6.
5. Kirchheiner J, Roots I, Goldammer M, et al. Effect of genetic polymorphisms in cytochrome P450 (CYP) 2C9 and CYP2C8 on the pharmacokinetics of oral antidiabetic drugs. Clin Pharmacokinet. 2005;44(12):1209-25.
6. Viollet B, Quigas B, García NS, et al. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. Clin Sci. 2012;122(6):253-70.
7. Sahi J, Black CB, Hamilton GA, et al. Comparative effects of thiazolidinediones on in vitro P450 enzyme induction and inhibition. Drug metabolism and disposition. 2003;31(4):439-46.




# Implicaciones éticas y sociales de los estudios genómicos

*Patricia Grether González*

El proyecto del genoma humano empezó en 1990, demandó 13 años y costó 2 700 millones de dólares. Al año siguiente, en 2004, se podía hacer lo mismo por 20 millones de dólares en 3 o 4 meses; hoy se puede obtener una secuencia completa de los 3 000 millones de pares de bases humanos a un costo cercano a los 1 000 dólares. El análisis del genoma completo o del exoma de un individuo es ya una realidad en la atención médica en una pequeña parte de la población.

La gran cantidad de datos generados a través de las nuevas metodologías de estudio del DNA puede usarse para aumentar el conocimiento básico de la genética molecular y aplicarlo en mejorar la asistencia médica; esto implica un gran desafío debido a la enorme cantidad de datos que surgen de manera continua.

Esta rápida generación de nueva información que emerge de descubrimientos científicos relacionados con el genoma humano, hace que la necesaria traslación del conocimiento y su incorporación al terreno clínico se dificulte, lo que genera nuevos retos éticos, legales y sociales. Es imperativo generar una pronta respuesta en el sistema de salud, que permita trasladar a la práctica clínica la importante información relacionada con el nuevo conocimiento científico del genoma.

Para lograrlo es necesario que los trabajadores de la salud tengan el conocimiento y la competencia para responder a los complejos temas genómicos y sean capaces de proveer adecuada información y atención a pacientes, familias y comunidades con una atención a la salud competente, segura y eficaz.

Es importante tener en cuenta minimizar los daños, maximizar los beneficios, la transparencia, la confidencialidad, y un consentimiento informado con nuevos planteamientos, entre otros.

Uno de los grandes obstáculos para la aplicación de los estudios genómicos es el costo, no sólo de las pruebas diagnósticas sino de estudios donde existe una limitada evidencia y consenso sobre cuáles variantes genómicas son médicamente relevantes; queda además por resolver la falta de cobertura de las intervenciones derivadas de resultados genómicos así como la carga económica derivada de investigar, informar, intervenir y dar seguimiento a los hallazgos genómicos. Lo anterior va de la mano con la dificultad de acceso a las pruebas genómicas y la falta de justicia distributiva.



Por otro lado, mientras más estudios de investigación incorporan secuenciación del genoma completo o del exoma completo surgen cuestionamientos complejos en relación a cuál información debe regresar al paciente o a los participantes de una investigación clínica. El Colegio Americano de Genética y Genómica en el 2013 hizo una propuesta al sugerir que 56 mutaciones patogénicas de genes específicos deberían regresar al ámbito clínico. Esta propuesta hizo surgir el cuestionamiento de si deberían hacerse recomendaciones comparables en el contexto de investigación. En cualquiera de los dos casos, si la información regresa al paciente después de un estudio clínico o de una investigación, debe haber mediado un consentimiento informado donde se contemple la posibilidad de tener hallazgos inesperados que puedan afectar la salud del paciente o el sujeto de estudio y su familia, y el paciente defina si quiere recibir dicha información.

En fechas recientes ha surgido una nueva modalidad a través de compañías que ofrecen estudios genéticos de forma directa al consumidor (no sería un paciente, ya que se refiere a cualquier individuo que por voluntad propia decide hacer directamente la prueba que se le ofrece).

Los servicios de genética directos al consumidor han generado una gran controversia desde que surgieron. Un ejemplo reciente se refiere a una compañía estadounidense (que ya se ha extendido a México) que ofrece una prueba de venta directa al público en la que se investiga la ancestría y la susceptibilidad a múltiples padecimientos complejos. La FDA (Food and Drug Administration) de Estados Unidos ha señalado el posible daño que puede causar a los consumidores. A diferencia de las pruebas para detectar mutaciones en genes de susceptibilidad al cáncer conocidos como el BRCA1 y BRCA2, estos perfiles genómicos examinan variantes del DNA que tienen un impacto en el riesgo mínimo y sólo contribuyen con una fracción del componente hereditario del cáncer. Además, los riesgos calculados no toman en cuenta la historia familiar ni otros factores de riesgo conocidos.

Los defensores de esas pruebas alegan el derecho al ejercicio de la autonomía. Aquí la discusión se centra en la autonomía, sin embargo la validez y utilidad de las pruebas genómicas personales para la predicción de riesgo de ciertos padecimientos, incluidos algunos tipos de cáncer, en esencia no se han establecido y, por otro lado, los resultados llegan al consumidor sin que haya interpretación médica ni correlación clínica, con lo que no hay seguimiento de los casos. Si bien la autonomía tiene un peso importante, no menos importante es el derecho a la información veraz y completa en el proceso de decidir el posible acceso a estas pruebas.

Hemos comentado que la secuenciación del genoma humano ha impulsado la producción y colección de datos genéticos a una gran velocidad. Los datos genéticos obtenidos para propósitos clínicos, como con cualquier otro resultado de laboratorio, se espera que sean incluidos en los expedientes clínicos de los pacientes. Con esta explosión de información, preguntas de cómo, cuándo y dónde incorporar los datos genéticos en los expedientes electrónicos han alcanzado un punto crítico, lo que ha generado una tensión entre documentar y compartir datos en el expediente electrónico y la protección de la privacidad en la clínica y la investigación genómica. Es necesario desarrollar un sistema de regulación electrónica que permita el cumplimiento de las necesidades éticas y legales en la protección de datos de los pacientes o sujetos estudiados.



# Retos del Instituto Nacional de Medicina Genómica

*Francisco Xavier Soberón Mainero*

## La Medicina Genómica

La transformación esperada a partir de la medicina genómica (medicina de precisión o medicina personalizada) ofrece algunos beneficios clave:

- Detectar la enfermedad en etapas más tempranas, cuando es más fácil y menos caro tratarlas con efectividad
- Estratificar a los pacientes en grupos que permitan la selección de terapias óptimas
- Reducir los efectos adversos de los medicamentos mediante el establecimiento temprano de las reacciones individuales a los fármacos
- Mejorar la selección de nuevos blancos bioquímicos para el descubrimiento de fármacos
- Reducir el tiempo, el costo y la frecuencia de falla en los ensayos clínicos para nuevas terapias
- Modificar el énfasis en medicina desde uno reactivo hacia uno preventivo, y de la enfermedad al bienestar

En la medida en que se consigan estos logros habrá la posibilidad de detener, e incluso revertir, el incesante aumento en el costo de los servicios de salud.

Pero por supuesto, para conseguir que se materialicen estas expectativas se requiere vencer muchos retos. Uno muy importante se presenta en el área de las tecnologías analíticas, pues será necesario adaptar e implementar estas tecnologías para diferentes niveles de atención. El rápido paso en la evolución de las plataformas disponibles (bio-chips, métodos de secuenciación directa, etc.) requiere una gran capacidad de adaptación y agilidad en la toma de decisiones.

Por otra parte, es claro que será indispensable sostener un programa acelerado de modificación de planes y programas de estudio en las escuelas de medicina. Este es también un reto mayor, tanto por lo incierto de la manera precisa de realizarlo, como por la resistencia que se anticipa debido a los esquemas prevalentes. Por supuesto, también será menester implementar programas de educación continua para los profesionales de la salud en activo, pues el conocimiento de alternativas diagnósticas y cursos terapéuticos provenientes de enfoques genómicos será un insumo de gran valor para la práctica de la mayor parte de las especialidades.

Otra consecuencia es que será necesario revisar el modo de atención al paciente, pues los elementos mencionados sugieren que el propio paciente tendrá mucho más que hacer y decir respecto al cuidado de su salud. Se tratará de un proceso mucho más participativo, que requerirá complementar a la intervención propiamente clínica con la de orden psicológico y personal, para poner en contexto la información potencialmente perturbadora asociada con las nuevas capacidades predictivas.



## El papel del Instituto Nacional de Medicina Genómica

A 15 de su concepción y 10 de su creación, para avanzar hacia el logro de su Misión y Visión, al Inmegen se le plantean varios desafíos para el futuro inmediato y se han implementado acciones en los siguientes ejes fundamentales:

- Generación y apropiación de conocimiento
- Fuerte vinculación e integración en el sistema de salud
- Acceso a tecnología de punta
- Promoción de la innovación
- Comunicación con la sociedad

El objetivo de la investigación en el Inmegen es conducir líneas vinculadas con las otras instituciones del sector, sobre los mecanismos moleculares y la interacción gen-gen-ambiente implicados en la salud y la enfermedad. Se busca enfocar la investigación institucional a las prioridades nacionales de salud: enfermedades crónicas y degenerativas, trastornos de la nutrición, neoplasias malignas, infecciosas agudas y crónicas de nueva aparición o reemergentes, así como las de origen inmunitario, las congénitas y las genéticas.

Asimismo, a partir de investigación realizada en el Inmegen se habrá de contribuir a aclarar las implicaciones jurídicas, sociales, políticas, económicas y culturales de los avances científicos y tecnológicos en medicina genómica y de sus aplicaciones en el cuidado de la salud, en su papel como institución de referencia nacional en la materia.

Cabe destacar que una de las aportaciones más relevantes de un instituto especializado en genómica es poner a disposición de otras instituciones los servicios de las unidades de alta

tecnología, donde se aglutinan equipamientos y metodologías de punta, que difícilmente pueden multiplicarse en cada laboratorio interesado en su aplicación.

Las tecnologías más importantes en la actualidad incluyen la genotipificación con microarreglos de alta densidad, la secuenciación del DNA con plataformas de última generación y el análisis de proteínas (proteoma) por medio de espectrometría de masas. Otra de las áreas críticas involucra el desarrollo de herramientas y servicios bioinformáticos, utilizando los recursos computacionales más avanzados del país (equipos propios del Inmegen, y uso de las supercomputadoras de otras instituciones líderes, como la UNAM y el Laboratorio Nacional de Supercómputo del IPICyT). El Inmegen cuenta también con los servicios de un Laboratorio de Diagnóstico Molecular y Genómico, que permite ofrecer pruebas validadas a otras instituciones del sector salud y otras organizaciones académicas y productivas.

En cuanto a la misión del área de enseñanza y divulgación, ésta consiste en situar al Instituto como un referente nacional en educación y divulgación de la medicina genómica, a través de cursos de educación continua y de la instauración de estudios de posgrado en medicina genómica diseñados e impartidos en colaboración con instituciones análogas y académicas de alto prestigio. Además, un aspecto de gran importancia es contribuir a inducir los cambios que serán necesarios en la enseñanza de la Medicina en todo el país, incluidos los contenidos de esta nueva disciplina en los planes de estudio desde los niveles de pregrado y en los curriculares de casi todas las especialidades.



El Inmegen requiere, asimismo, instrumentar herramientas y servicios para detonar un ambiente de innovación, con el fin de generar nuevos productos y servicios de salud para la sociedad, a partir de las invenciones desarrolladas por el Instituto y sus socios académicos e industriales.

La Dirección de vinculación y desarrollo institucional tiene entre sus objetivos explorar e identificar posibles aliados y socios estratégicos para el Inmegen en el entorno académico y productivo a escala nacional e internacional. Asimismo, se encarga de atender el rubro de la propiedad intelectual, y de generar herramientas, políticas institucionales y servicios de asesoría profesionalizados para evaluar y crear negocios de innovación médica y genómica, a partir de las invenciones desarrolladas por el Instituto, sus socios académicos e industriales y de los otros institutos nacionales de salud (INS).

En este sentido, el Inmegen puede y debe ser un apoyo para instituciones análogas como una plataforma de referencia para el escalamiento y desarrollo de tecnologías médicas y genómicas.

## Conclusiones

*Alessandra Carnevale*

En este simposio hemos querido mostrar cuáles son los alcances y los retos de la genómica aplicada a la medicina, en particular en México.

Es claro que los progresos científicos y tecnológicos de los últimos años han sido espectaculares y que la disminución en los costos de las técnicas genómicas y en especial de la secuenciación está acercando cada vez más la genómica al campo clínico.

La investigación sigue enfocada principalmente a identificar nuevos genes responsables de enfermedades mendelianas raras y las variantes causales o mutaciones en los genes ya caracterizados. Esta tarea es indispensable en poblaciones latinoamericanas como la nuestra que no han sido todavía estudiadas en gran medida. Identificar los genes responsables de estas enfermedades es muy útil para conocer mejor la fisiopatología de estas enfermedades y para encontrar blancos terapéuticos novedosos. Los ejemplos son múltiples y uno de ellos es la fibrosis quística en la cual la identificación de las mutaciones en el gen *CFTR* ha permitido el desarrollo de tratamientos moleculares específicos según el tipo de mutación. En otras enfermedades genéticas como las miocardiopatías, la sordera neurosensorial o la retinitis pigmentosa en las que hay una gran heterogeneidad genética, se facilita el diagnóstico molecular y el asesoramiento genético a las familias.

En cuanto a las enfermedades complejas que son multifactoriales, las tecnologías genómicas y la posibilidad de explorar la asociación entre polimorfismos y enfermedad están favoreciendo en forma extraordinaria el conocimiento de las bases moleculares de las mismas y ofrecen la posibilidad de reconocer las variantes de riesgo y las variantes que posiblemente protegen a las personas de desarrollar la enfermedad. En México se está trabajando en los institutos nacionales de salud y en otras instituciones como el IMSS y las universidades en enfermedades comunes como la diabetes tipo 2, la obesidad, el hígado graso, el cáncer, las enfermedades autoinmunitarias, neurodegenerativas, cardiovasculares, entre otras. El estudio de estas afecciones ha demostrado la importancia de estudiar nuestra población, conformada por una mezcla en la cual alrededor de 50 a 60% son genes de origen amerindio, 40 a 54% genes de origen europeo y 3 a 5% de origen africano. De hecho se han encontrado variantes no descritas en otras poblaciones o variantes muy raras en europeos y muy frecuentes en México como ocurre en diabetes tipo 2, ejemplo que presentó la Dra. Lorena Orozco.



Como nos han mostrado los participantes en el simposio, se empiezan a ver con claridad las aplicaciones clínicas principalmente en el campo de la farmacogenética, el cáncer y los problemas metabólicos. Empiezan a desarrollarse empresas mexicanas que combinan infraestructura vanguardista, capital humano altamente especializado, buenas prácticas y alianzas estratégicas como el ejemplo de Vitagénesis S.A. de C.V. que presentó el Dr. Hugo Barrera.

No podemos dejar de recalcar los múltiples dilemas éticos, jurídicos y sociales a los que se enfrentan los médicos tratantes y los investigadores en relación con el manejo de los datos genéticos, la protección de los mismos, los hallazgos inesperados cuando se hacen estudios de genoma completo, el consentimiento informado y los servicios de estudios genéticos ofrecidos de manera directa al consumidor. Como mostró la Dra. Grether, falta mucho camino por recorrer en estos aspectos.

Por último, el Dr. Soberón nos resumió los retos del Inmegen cuyo objetivo de investigación es vincularse con las otras instituciones del sector para profundizar en los mecanismos moleculares y la interacción gen-gen-ambiente implicados en la salud y la enfermedad. El enfoque institucional se dirige a las prioridades nacionales de salud y a tratar de aclarar las implicaciones jurídicas, sociales, políticas, económicas y culturales de los avances científicos y tecnológicos en medicina genómica y de sus aplicaciones en el cuidado de la salud.

# Introducción

*Jaime Mas Oliva*

Al tomar en cuenta que el hecho de investigar en medicina está relacionado de manera directa con la búsqueda de respuestas en la solución de muchas de las enfermedades que agobian al humano, el desarrollo de una verdadera medicina científica en el siglo XXI sin duda impactará los resultados de la práctica clínica diaria.

Sin embargo, este tipo de concepto en la actualidad presenta algunos problemas de ejecución al observar que la velocidad con la que el nuevo conocimiento se genera es mayor a la velocidad del avance de la tecnología que puede aprovechar e instrumentar este conocimiento. Por lo tanto, a pesar de los importantes avances tanto conceptuales como tangibles de la medicina científica, los canales que llevan a la aplicación traslacional de esta investigación de impacto aún son limitados. Como ejemplo de esta problemática se puede mencionar que si bien el reemplazo génico en nuestros días es una realidad, las metodologías establecidas para introducir los nuevos genes a la célula aún no han sido perfeccionadas. La posibilidad de poder introducir a la célula proteínas, por ejemplo, con actividad antitumoral puede también depender del adecuado diseño y una adecuada accesibilidad de los vectores virales capaces de integrar el gen terapéutico a la maquinaria de síntesis de proteínas de una célula transformada.



Sin embargo, a pesar de estas limitaciones, en nuestros días ya se percibe cómo el conocimiento del atlas del genoma humano y la genómica empiezan a revolucionar tanto la investigación biomédica como la práctica médica. De igual forma, el diagnóstico molecular de muchas enfermedades ya empieza a ser una realidad al impactar en la toma de decisiones en medicina e influir en el curso temporal de muchas enfermedades, así como en mejorar la oferta terapéutica a diversos niveles.

A pesar de que las secuencias de DNA contenidas en este atlas están disponibles en múltiples bases de datos, el estudio exclusivo de estas secuencias de genes ofrece una información incompleta sobre las propiedades de diversas moléculas que son las responsables de las funciones celulares. Por esta razón, en la actualidad el análisis exhaustivo de secuencias, conocido como proteoma, también se está aplicando a todas las proteínas presentes en la célula. Este tipo de análisis ha confirmado que el proteoma es dinámico y que las proteínas cambian según el ambiente y el estado fisiológico en el que se encuentre la célula. De esta forma, dos o más estados diferenciados de una célula (célula sana *vs.* célula enferma) pueden ser comparados y con ello identificar cambios en una proteína en específico, tanto de forma cualitativa como cuantitativa. Así, sólo mediante la integración conjunta de los datos obtenidos del genoma y del proteoma se ayudará a descubrir

la identidad y las funciones de las proteínas involucradas en los múltiples procesos patogénicos de la enfermedad, y se contribuirá a la utilización de marcadores para un diagnóstico clínico molecular. Por lo tanto, nos encontramos a un paso de poder realizar la predicción de enfermedades aún sin manifestaciones clínicas, así como poder definir, por ejemplo, los sitios potenciales para la unión específica de drogas a blancos terapéuticos de forma personalizada.

Independientemente de que la medicina científica y la aplicación de los avances científicos y tecnológicos desarrollados por la biomedicina han tenido un impacto indiscutible en la resolución de múltiples problemas de salud que aquejan a la población, ha sido demostrado que el enfoque biológico exclusivo no es el adecuado. De esta forma, es clave trabajar tomando en cuenta la importante interacción de los factores biomédicos y genéticos con los sociales y psicológicos como críticos en el desarrollo del concepto salud/enfermedad.

La medicina moderna se enfrenta al reto de mantener su fondo humanístico frente al acelerado avance en las técnicas de manipulación del material genético y el desarrollo tecnológico de los últimos años. El presente simposio intitulado "Retos en Biología Médica" precisamente abordará algunos de estos conceptos desde el punto de vista de la Genética molecular, la Inmunología, la Parasitología y la Toxicología.



## Retos en Toxicología

*Patricia Ostrosky Wegman*

La Toxicología tiene una larga historia. Sólo por dar un ejemplo, sustancias como el arsénico han sido utilizadas para embellecer mujeres y rejuvenecer aparentemente caballos, como medicamentos de elección para el tratamiento de enfermedades venéreas y para deshacerse de amantes y maridos indeseables desde tiempos inmemorables. Fue Paracelso (1490-1541), que es conocido como el "Padre de la Toxicología", quien afirmó que "toda sustancia puede ser veneno dependiendo de la dosis".

Diversos eventos son responsables de la importancia que ha adquirido la Toxicología; uno de los más relevantes es la generación de focomelia en productos cuyas madres fueron tratados con talidomida durante ciertas etapas del embarazo. Estos graves efectos en la salud dieron origen a la regulación del uso de sustancias químicas.

La Toxicología ha tenido que desarrollar diferentes sistemas de prueba para prevenir los efectos tóxicos de las sustancias, desarrollando así sistemas de prueba en animales, *in vitro* y también biomarcadores de seguridad y eficiencia.

La Toxicología tiene que ver en campos muy diversos como son el desarrollo de nuevos medicamentos y nuevas formas de tratamiento, la intoxicación por exposición a sustancias ambientales y los efectos adversos que van desde la toxicidad sistémica hasta la toxicidad en órganos específicos. Ante la gran cantidad de sustancias a las que estamos expuestos es evidente que la Toxicología es una parte imprescindible de la medicina y la investigación biomédica.

Los nuevos conocimientos del genoma ya están influyendo en el entendimiento de los efectos de los mecanismos de toxicidad. La bioinformática se está utilizando para los estudios ómicos *in vitro* y en los sistemas *in silica*, que serán ampliamente usados en la fase de descubrimiento de nuevas sustancias, pero también en la evaluación de efectos ocupacionales y ambientales, producto de la susceptibilidad individual.

Las nuevas formas terapéuticas como los nanomateriales y los órganos sintetizados de manera individual a partir de células troncales serán utilizadas para evaluaciones toxicológicas. Los análisis de imágenes serán aplicados en gran medida en las pruebas toxicológicas, al igual que el uso de robots e inteligencia artificial. Los toxicopatólogos contribuirán más en la evaluación inicial de nuevos compuestos. Tendremos que encontrar la manera de prevenir los efectos adversos de los medicamentos mediante pruebas con animales y tejidos transgénicos que permitan detectar quiénes serán los individuos susceptibles. Otra área en la que la Toxicología ya tiene un rol muy relevante que va en incremento es en la Psiquiatría y la drogadicción, en las que se tendrán que encontrar tratamientos precisos y vacunas específicas que no presenten efectos adversos. La Toxicología tendrá que hacer uso de la Biología de sistemas que permita entender la interacción de muchas proteínas y polinucleótidos con la exposición a tóxicos y a medicamentos al mismo tiempo.



# Retos en Genética molecular

*Jaime Berumen Campos*

## Introducción

En los tiempos actuales vivimos una vorágine de conocimientos y avances tecnológicos en todas las áreas de la medicina, en especial en la genética molecular. El crecimiento del campo de la genética molecular se puede dividir en dos etapas, la era pregenómica y la era genómica. La primera abarca desde sus inicios en la década de 1940 hasta finales del siglo xx, y la era genómica prácticamente se erige al empezar el siglo xxi.

Aunque en la primera etapa se sentaron las bases del conocimiento de la genética molecular, tanto en la fisiología celular, como en la patología humana y el desarrollo de la tecnología de DNA, su crecimiento fue lineal y lento. En contraste, en la era genómica el conocimiento se está generando en forma exponencial, lo que hace avanzar el conocimiento en todas las áreas de la patología humana mucho más rápido. Sin embargo, la gran cantidad de información en genética molecular que se ha generando hasta la fecha es sólo la punta del iceberg.

Existen muchos problemas por resolver, quizá los más importantes son la incorporación y el desarrollo de la tecnología de DNA a bajo costo, el papel de la regulación de la expresión génica y genómica en la fisiología y la patología humana, así como la educación médica en genética molecular.

## Incorporación de la tecnología de DNA convencional y la tecnología genómica en el diagnóstico

El avance del conocimiento en la genética molecular está muy ligado al desarrollo tecnológico, el cual a su vez está, al menos de forma parcial, ligado al avance del conocimiento en la genética molecular. Por ejemplo, los métodos de hibridación, herramientas de la tecnología de DNA, utilizados para explorar la estructura y función de los genes, en el diagnóstico médico se basan en la estructura y la función del DNA propuesta por James Watson y Francis Crick en 1953. Sin embargo, la aplicación de estas tecnologías se fue desarrollando durante la era pregenómica conforme se incorporaron nuevos conocimientos, como el descubrimiento de la DNA polimerasa y las enzimas de restricción, el desarrollo de la clonación de DNA, los métodos de marcaje de los ácidos nucleicos, la electroforesis de DNA, la secuenciación de DNA y la PCR (*polymerase chain reaction*), así como la PCR en tiempo real. Toda esta tecnología se puede considerar tecnología de DNA convencional, y en la actualidad se han desarrollado equipos automatizados que permiten analizar de forma rápida los fragmentos de DNA y RNA de agentes patógenos, los genes y las regiones diversas del genoma humano.



Existen más de 10 000 marcadores o procedimientos de diagnóstico para aplicaciones clínicas con estas tecnologías. Sin embargo, todavía son costosas en países de medianos y bajos ingresos.

Por otra parte, la tecnología de DNA convencional no permite analizar grandes cantidades de información genética en tiempos cortos y a un bajo costo. Esto ha dificultado su incorporación de lleno a las aplicaciones clínicas en diagnóstico, entender la función de miles de genes en condiciones fisiológicas y en el contexto de las enfermedades.

En la era genómica se desarrollaron varias tecnologías para el análisis masivo de la información genética; las más importantes son los microchips de DNA y la secuenciación de próxima generación (NGS).

Con los microchips de DNA se pueden mapear las alteraciones en el número de copias (deleciones y amplificaciones) y regiones con pérdida de heterocigocidad en todo el genoma humano con una resolución de 100 Kb, incluidos todos los genes involucrados en el cáncer y las enfermedades genéticas. Con los microchips de expresión se puede explorar el nivel de expresión genética de los 25 000 genes codificados en el genoma humano.

Por otro lado, con la NGS se puede secuenciar todo el genoma humano en unas cuantas semanas, y todo el exoma o conjuntos de genes, como todos los genes involucrados en cáncer, en unos cuantos días. De igual manera, en lugar de secuenciar una gran cantidad de información genética en un paciente, se puede secuenciar, por ejemplo, un solo gen o identificar un agente infeccioso en cientos de pacientes en un solo evento experimental. Por lo que en los próximos años se espera el desarrollo de aplicaciones específicas para analizar genes, mutaciones o patógenos específicos en forma masiva a costos muy bajos.

## Del gen a la enfermedad

En la era pregenómica quedó claro el significado biológico de las mutaciones, las cuales van desde un cambio en un simple nucleótido hasta la pérdida o ganancia de un cromosoma completo.

Entre más grande el defecto, mayores posibilidades de tener efectos deletéreos en el fenotipo y la función.

Sin embargo, la gran mayoría de las mutaciones involucradas en la patología humana son mutaciones puntuales. Aunque la mayoría de las mutaciones puntuales que se observan en el genoma humano no son deletéreas, ya sea porque generan codones sinónimos, caen en intrones o en regiones intergénicas, muchas de ellas son deletéreas. Según su localización, en regiones codificantes (exones) o en regiones de control de la expresión genética, será su efecto en la función del gen o la proteína codificante.

Las mutaciones en las regiones de control nunca van a cambiar la estructura de la proteína que codifica el gen, pero pueden afectar el nivel de expresión y la regulación del gen, e incluso afectar su expresión en células y tejidos en donde no se debe expresar ese gen. Por ejemplo, mutaciones en la región de control del gen de la insulina son comunes en la diabetes mellitus tipo I. Esto hace que el gen no se active cuando empieza a subir el nivel de glucosa en sangre sino hasta que los niveles son francamente altos.



Por otra parte, las mutaciones en los exones pueden afectar la estructura de la proteína. De hecho en la primera enfermedad molecular que se describió, la anemia de células falciformes, se genera la enfermedad con una simple mutación en el gen de la b-globina: la mutación cambia el codón que codifica para un ácido glutámico por uno que codifica una valina, lo que genera un ligero cambio en la conformación y función de la hemoglobina.

En general está muy bien establecido que las mutaciones más deletéreas son las que producen codones "stop" o cambian el marco de lectura en una posición inicial en el mensaje del gen. Por lo general el efecto de estas mutaciones se traduce en una enfermedad de inicio temprano, como es el caso de la mayoría de las enfermedades genéticas monogénicas o mendelianas.

Las mutaciones que cambian un codón que codifica un aminoácido sin carga por un aminoácido con carga, o viceversa, pueden ser deletéreas o no, esto depende de su posición en la proteína. Y las mutaciones que cambian un aminoácido por otro parecido en tamaño y carga por lo regular no son deletéreas, aunque pueden cambiar ligera o sutilmente la función de la proteína. Estos dos tipos de mutaciones que no tienen efectos deletéreos inmediatos son los que se consideran polimorfismos genéticos y por lo regular su frecuencia en la población es mayor de 1%. Por el contrario, la frecuencia de las mutaciones deletéreas es menor de 1% en la población.

Por lo general las mutaciones heredadas son importantes en las enfermedades genéticas, sin embargo los polimorfismos genéticos pueden tener un papel en la susceptibilidad o protección en las enfermedades adquiridas, como las enfermedades infecciosas, el cáncer y el resto de enfermedades crónicas. Las mutaciones somáticas adquiridas son importantes sólo en el cáncer, pero no en el resto de las enfermedades adquiridas.

Aunque en forma genérica se comprende el efecto de las mutaciones puntuales, no se conocen todas las mutaciones ni el efecto que tienen en la mayoría de los genes, ni cómo afectan la función de la proteína, cómo se afectan los procesos biológicos en donde está involucrada la proteína mutada y en qué patologías está involucrada la mutación de un gen.

Durante la era pregenómica se identificaron alrededor de 2 000 genes involucrados en enfermedades humanas. El auge principal se dio en el cáncer con el apoyo decidido del gobierno de Estados Unidos. A pesar de que se hicieron grandes descubrimientos, se identificaron una gran

cantidad de genes y mutaciones involucradas en los diferentes tipos de cáncer, se establecieron las bases genéticas en la mayoría de los cánceres y se desarrollaron múltiples pruebas de diagnóstico, las aplicaciones en terapéutica no llegaron sino hasta la era genómica.

## Del genoma a la enfermedad

La mayoría de los 25 000 genes que existen en el genoma humano ha sido localizado, identificado y caracterizado en su secuencia de DNA. Sin embargo, de la gran mayoría de ellos no se sabe cuántas proteínas codifican, en qué procesos fisiológicos participan, cómo se regula su función y en qué patologías están involucrados. El mapeo estructural del genoma, la exploración del transcriptoma y la secuenciación masiva del exoma están generando nueva información en la mayoría de los cánceres y el resto de las enfermedades adquiridas. En la mayoría de los canceres está alterada la expresión de alrededor de 2 000 genes, involucrados en diversos procesos biológicos. Aunque la etiología genética en cáncer sigue siendo muy sólida, el grueso de los cambios en el transcriptoma no está relacionado de manera directa con mutaciones en el DNA.



Al igual que en la mayoría de las enfermedades crónicas, los cambios en el transcriptoma en cáncer están relacionados con modificaciones epigenéticas, algunos de ellos inducidos quizá por mutaciones somáticas y otros por influencia del medio ambiente. Los cambios epigenéticos también se heredan de una generación celular a otra, por lo que también pueden, por sí mismos, conferir una ventaja selectiva positiva en el crecimiento neoplásico. La regulación epigenética precisa no se conoce en la mayoría de los cánceres, y es uno de los retos para los próximos años en la investigación de la genética molecular.

En la mayoría de las enfermedades crónicas como la diabetes, la hipertensión, el infarto de miocardio y la artritis, entre muchas otras, en general las mutaciones somáticas adquiridas no tienen un papel causal. En la mayoría de ellas se conocen las alteraciones en el transcriptoma en los tejidos más afectados en cada una de esas enfermedades. Sin embargo, existe una gama de variaciones en los perfiles de expresión genética de un paciente a otro, entre los que progresan y los que no progresan a estadios más agresivos de la enfermedad. Es evidente que las alteraciones en la expresión génica en estas enfermedades están asociadas con cambios epigenéticos, en esencia inducidos por estímulos crónicos y continuos del ambiente e influenciados, en algunos casos, por polimorfismos genéticos heredados en genes específicos.

¿Cómo se generan las alteraciones epigenéticas por estímulos crónicos del ambiente? ¿Cuándo un polimorfismo genético puede generar una susceptibilidad o protección para una enfermedad? ¿Cuáles son los genes que disparan el inicio de una enfermedad crónica? O, ¿por qué unos enfermos progresan y en otros la enfermedad se mantiene estable? Estos son retos que deberán ser resueltos en un futuro próximo por la genética molecular y los estudios clínicos de casos y controles y de "follow up".

## Educación médica en Genética molecular

Quizá uno de los retos más importantes en el ámbito de la genética molecular es la educación médica básica en las escuelas de medicina y la educación médica continua en los hospitales. A

pesar de que existen miles de aplicaciones en el diagnóstico médico con la tecnología de DNA convencional desde hace más de 20 años, la gran mayoría de los hospitales públicos y privados de este país no ha incorporado estas tecnologías en la práctica médica cotidiana. Esto se debe en esencia a dos motivos, el primero, y principal, la falta de conocimiento básico en genética molecular y, segundo, el costo de la tecnología.

El grueso de los médicos clínicos no conoce, en términos modernos, el concepto de gen, las nociones básicas de la expresión genética, y mucho menos el significado biológico y médico de una mutación. Por consiguiente, es difícil que puedan seguir el contenido de artículos científicos o conferencias de profesores invitados en los que se aborden alteraciones genéticas ligadas a patologías de su especialidad.

Si no hemos podido incorporar la tecnología convencional de DNA a la práctica médica, más difícil se ve el panorama para incorporar la tecnología genómica. La medicina moderna se basa, al menos en los países de altos ingresos, en el conocimiento que se genera en los laboratorios de investigación básica y la investigación básico-clínica que se genera en los servicios médicos al lado de la cama de los pacientes. De hecho, todos los servicios médicos de los hospitales de países de altos ingresos tienen sus propios laboratorios de investigación, en los que rotan durante 1 año los residentes que inician la especialidad. En contraste, es común oír en nuestros hospitales el estribillo "lo más importante de este hospital es la atención médica", la ciencia no es tan importante, es más bien un adorno y no una necesidad para proporcionar niveles de atención médica de excelencia.



Mientras no cambiemos el paradigma de la atención médica en México, la incorporación de la tecnología de DNA en la práctica clínica seguirá siendo muy lenta. Para ello se requieren cambios importantes en los programas de las escuelas de medicina, la formación de los residentes en las distintas especialidades médicas, el desarrollo de programas de educación médica continua y, por último, el incremento de la masa crítica de científicos en los hospitales.

## Referencias


Aparicio S, Caldas C. The implications of clonal genome evolution for cancer medicine. N Engl J Med. 2013;369(9):842-51.

DeVita VT Jr, Rosenberg SA. Two hundred years of cancer research. N Engl J Med. 2012;366(23): 2207-14.

Feero WG, Guttmacher AE, Collins FS. Genomic medicine: genomic medicine — an updated primer. N Engl J Med. 2010;362(21):2001-11.

Hudson KL. genomic medicine: genomics, health care, and society. N Engl J Med. 2011;365(11):1033-41.

Medina-Martinez I, Barrón V, Roman-Bassaure E, Juárez-Torres E, Guardado-Estrada M, Espinosa AM, et al. Impact of gene dosage on gene expression, biological processes and survival in cervical cancer: a genome-wide follow-up study. PLoS One. 2014 May 30;9(5):e97842. doi: 10.1371/journal.pone.0097842. eCollection 2014.

Phimister EG, Feero WG, Guttmacher AE. Realizing genomic medicine. N Engl J Med. 2012;366(8): 757-9.

# Retos en Inmunología

*Julio Granados Arriola*

## Introducción

El sistema inmunitario tiene dos estrategias para defender contra patógenos. La primera de ellas, llamada **inmunidad innata**, actúa en minutos y está a cargo de células fagocíticas que tienen en su membrana receptores para patrones moleculares ubicados en patógenos (virus, bacterias, hongos, parásitos), los cuales activan sistemas inflamatorios de defensa que junto con los reactantes de fase aguda (proteína C reactiva, fibrinógeno) y el sistema del complemento destruyen al agente infeccioso (lisis), generan activación celular (factores quimiotácticos) y activan otras vías de la cascada inflamatoria que amplifican la respuesta inmunitaria contra patógenos.

La respuesta innata está diseñada para actuar de forma rápida sin un propósito de especificidad, pues ello se establecerá mediante la segunda estrategia llamada inmunidad adaptativa, donde a través de varios días (10 en la respuesta primaria) generará tanto especificidad como memoria inmunológica.



Por lo anterior, las células encargadas del sistema **inmunitario adaptativo** (linfocitos T y B) requieren capacitarse en órganos linfoides primarios como el timo (linfocitos T) y la médula ósea (linfocitos B) con el objetivo de generar receptores de antígeno de gran capacidad discriminatoria que impidan la autorreactividad propia de las enfermedades autoinmunitarias.

Existen tres células fundamentales en la inmunidad adaptativa, el linfocito T cuyo receptor reconoce la secuencia primaria de péptidos, el linfocito B que reconoce lípidos, carbohidratos y determinantes antigénicos conformacionales de las proteínas; los linfocitos T reconocen los determinantes antigénicos (epítopes) acoplados a las moléculas de histocompatibilidad (MHC) presentes en la membrana de las células profesionales presentadoras de antígeno (CPA) como células dendríticas, células de Langerhans, células de Kupffer, entre otras. Las CPA presentarán epítopes intracelulares a los linfocitos T CD8+, los que eliminarán al agente infecciosos mediante la citotoxicidad, en tanto que los extracelulares presentes en bacterias activarán a los linfocitos T CD4+ que a su vez cooperarán con el linfocito B para producir anticuerpos específicos del epítope que indujo la respuesta inmunitaria. Después de eliminar al agente infeccioso se inhibe la respuesta inmunitaria de manera selectiva, las células que se activaron mueren por apoptosis y sólo queda una subpoblación que se convertirá en célula de memoria, la cual reconocerá el mismo antígeno en caso de ingresos subsecuentes (respuesta secundaria).

La activación tanto de linfocitos T como B requiere que se identifique el antígeno mediante los receptores respectivos (TCR y BCR), lo que constituye la primera señal de activación; además, los linfocitos requieren el reclutamiento de múltiples moléculas coestimuladoras llamadas correceptores de activación; ejemplo de ello la molécula CD3 y CD28 en linfocitos T, y sus equivalentes en el linfocito B son CD19, CD20 y CD21.

La expresión de moléculas coestimuladoras constituye la segunda señal de activación que en conjunto se conoce como sinapsis inmunológica, pues por cada molécula presente en la CPA le corresponde otra en el linfocito T reforzando así la especificidad e intensidad del reconocimiento

antigénico. La identificación de moléculas pertenecientes a esta interacción son el blanco terapéutico de la inmunodulación, inmunosupresión e inmunopotenciación.

Posterior a la activación en el interior de la célula se vacían las cisternas de calcio, lo que a su vez activa la vía de la calcineurina, una fosfatasa que induce y traduce la traslocación de factores de transcripción al interior del núcleo de las células y con ello la síntesis de citocinas, quimiocinas y moléculas de adhesión, lo que genera la tercera fase (efectora) de la respuesta inmunitaria. La identificación de las vías específicas de esta fase efectora son también blanco terapéutico para el control de los mecanismos fisiopatogénicos de las enfermedades autoinmunitarias como la artritis reumatoide, la psoriasis y la esclerosis múltiple, entre muchas más.

La característica de las glucoproteínas de histocompatibilidad (MHC) es su diversidad funcional, los linfocitos T citotóxicos reconocen péptidos intracelulares acoplados a las moléculas de histocompatibilidad clase I (HLA A, -B, -C) en tanto que los linfocitos CD4+ reconocen péptidos extracelulares acoplados a la moléculas de histocompatibilidad clase II (HLA DP, -DQ, -DR). A través de la historia de las infecciones en el humano los genomas de patógenos han coevolucionado con el genoma de los individuos por lo que el polimorfismo genético de las moléculas HLA es en particular elevado.



El estudio de estos polimorfismos ayuda a esclarecer la epidemiología de las enfermedades infecciosas y su correspondiente variación étnica, ya que distintas regiones del mundo muestran susceptibilidad y pronóstico de las infecciones en forma diferenciada; en consecuencia, la tuberculosis y la infección por VIH tienen patrones de incidencia y prevalencia relacionados con la estructura de población.

Otra característica relevante del MHC es su extraordinario polimorfismo genético, dos ejemplos son el *locus* HLA-B que tiene mas de 2 000 variantes y el HLA-DRB1 más de 1 000, lo que determina que ante una misma infección se presenten péptidos diferentes en cada individuo y con ello se precise el pronóstico de la infección; algunos la controlan de manera subclínica, otros muestran manifestaciones como fiebre e inflamación, en tanto que algunos a pesar de eliminar el agente infeccioso desarrollan autoinmunidad y aún otros serán proclives al desarrollo de neoplasias. Esta diferencia en la respuesta compete a la inmunogenética clínica y permite identificar variantes genéticas asociadas con diversas patologías tanto infecciosas como autoinmunitarias e incluso neoplásicas.

Ejemplo de lo anterior es el papel del producto del *locus* HLA-B en la progresión a la infección por distintos virus, en particular el que produce inmunodeficiencia adquirida (VIH) o el virus de papiloma humano, que induce desde verrugas epiteliales hasta hiperplasia epitelial focal en la mucosa oral o cáncer cervicouterino.

Este sistema sofisticado de especificidad y memoria inmunológica se estructura y afina durante el desarrollo embrionario, pero adquiere funcionalidad a partir del nacimiento cuando los epitelios del neonato interactúan con una multiplicidad de microorganismos, por lo que la salud del recién nacido depende de la transferencia pasiva de anticuerpos maternos que atraviesan la placenta; al nacer el lactante requiere desarrollar su propio sistema inmunitario y depende aún de la transferencia de células inmunocompetentes y anticuerpos a través del calostro en la leche materna. El contacto con virus, bacterias y otros agentes infecciosos induce la formación de tejido

linfoide, en particular mucosas y epitelios. El niño ocupará cerca de sus 5 primeros años de vida en lograr la maduración plena del sistema inmunitario. Durante ese tiempo generará subpoblaciones de células reguladoras tanto de linfocitos T como B que evitarán tanto el exceso de inflamación como la falta de respuesta para que mantengan tanto la especificidad como la memoria inmunológica en los años subsecuentes. Es por ello que durante este periodo se requiere la aplicación de vacunas que hagan menos vulnerable al niño en su defensa contra patógenos.

El timo es el órgano linfoide donde maduran los linfocitos emanados de la médula ósea; es en particular activo en la infancia y ahí se presentan los antígenos propios a los linfocitos T. Mediante procesos de selección se eliminan linfocitos potencialmente reactivos contra lo propio y sólo 3% de los linfocitos que entraron concluye la maduración. Éstos, además, se diferencian en citotóxicos (CD8+) o cooperadores (CD4+), también maduran ahí las moléculas coestimuladoras; al concluir la maduración residirán en los órganos linfoides secundarios (ganglios linfáticos) en espera de ser activados por las CPA.

Por su parte, los linfocitos B maduran en la médula ósea donde adquieren el receptor de antígeno (IgM de membrana) y también se eliminan las clonas potencialmente autorreactivas; al salir de la médula ósea residirán en las mucosas y en los tejidos linfoides secundarios también en espera de ser activados por la célula presentadora de antígeno. Algunos tejidos tienen más de 90% de las células B como la amígdala palatina, en tanto que otros son muy activos en la captura de antígenos cuya estructura química es rica en carbohidratos, como las placas de Peyer en el epitelio intestinal o el tejido linfoide del epitelio bronquial.



## Conclusión

El estudio de este sofisticado mecanismo de defensa ha impregnado casi todas las ramas de la medicina y constituye la fuente de información más dinámica de la Biología, por lo que cada semana se añaden nuevos elementos en el delicado equilibrio que mantiene el microbioma del humano.

## Referencias


Domínguez-López M, Cancino-Díaz M, Jiménez-Zamudio L, Granados J, Burgos-Vargas R. Cellular immune response to Klebsiella pneumoniae antigens in patients with HLA-B27 + Ankylosing Spondylitis. J Rheum. 2000;27:1453-60.

Ganeshan K, Chawla A. Metabolic regulation of immune responses. Annu Rev Immunol. 2014;32:609-34.

Kuballa P, Nolte WM, Castoreno AB, Xavier RJ. Autophagy and the immune system. Annu Rev Immunol. 2012;30:611-46.

Vargas-Alarcón G, Granados J. Participation of the class II genes of Major Histocompatibility complex (MHC) in the susceptibility to autoimmune diseases. Revista Brasileña de Reumatología. 1994;34:31-7.

Vesely MD, Kershaw MH, Schreiber RD, Smyth MJ. Natural innate and adaptive immunity to cancer. Annu Rev Immunol. 2011;29:235-71.

Villa A, Kraus A, Jiménez-Corona A, Sandino A, Velázquez-González A, Granados J, et al. Malignant neoplasms in autoimmune rheumatic diseases: what is the risk to develop a malignancy among them? Journal of Clinical Rheumatology. 2000;6:176-83.

# Retos en Parasitología

*Adolfo Martínez Palomo*

A lo largo de las últimas décadas la aplicación de las modernas técnicas de la Biología celular y la Biología celular al campo de la Parasitología han producido avances espectaculares en el conocimiento de los parásitos productores de algunas de las más importantes "enfermedades olvidadas de la humanidad". Se ha llegado al extremo de descifrar el genoma de varios de los agentes causales de esos padecimientos; se ha profundizado en su metabolismo y se ha avanzado en el conocimiento de la compleja relación huésped-parásito. Sin embargo, las expectativas de encontrar solución al problema de la falta de nuevas herramientas para el control de las parasitosis humanas a través del desarrollo de vacunas eficaces y nuevos medicamentos sólo ha producido avances parciales. En la presentación se pasará revista al estado actual de las investigaciones sobre vacunas y medicamentos para dos de las parasitosis más relevantes: el paludismo y la enfermedad de Chagas.



## Referencias

Dumonteil E, Bottazzi ME, Zhan B, Heffernan MJ, Jones K, Valenzuela JG, et al. Accelerating the development of a therapeutic vaccine for human Chagas disease: rationale and prospects. Expert Rev Vaccines. 2012 Sep;11(9):1043-55. doi: 10.1586/erv.12.85.

Hotez PJ, Woc-Colburn L, Bottazzi ME. Neglected tropical diseases in Central America and Panama: Review of their prevalence, populations at risk and impacton regional development. Int J Parasitol. 2014 Aug;44(9):597-603. doi: 10.1016/j.ijpara.2014.04.001.

Karunamoorthi K. Malaria vaccine: a future hope to curtail the global malaria burden. Int J PrevMed. 2014 May;5(5):529-38.

# Programa
*Jueves 2 de octubre de 2014*

**8:30 a 9:45 horas** **Auditorio de la Academia Mexicana de Cirugía**

## RETOS EN TRAUMATOLOGÍA

Presidente: Alfredo Iñárritu Cervantes
Coordinador: Dr. Jorge Arturo Aviña Valencia

| | |
|---|---|
| 8:30 a 8:40 h | Introducción<br>Dr. Jorge Arturo Aviña Valencia |
| 8:40 a 8:53 h | Retos en el abordaje del politraumatizado*<br>Dra. Leticia Calzada Prado |
| 8:53 a 9:06 h | Retos en Trauma Raquimedular*<br>Dr. Manuel Dufoo Olvera |
| 9:06 a 9:19 h | Retos en Trauma Craneoencefálico*<br>Dr. Fiacro Jiménez Ponce |
| 9:19 a 9:32 h | Retos en la Investigación sobre el Trauma*<br>Dr. Moisés Franco Valencia |
| 9:32 a 9:45 h | Resumen y Conclusiones<br>Dr. Jorge Arturo Aviña Valencia |



**8:30 a 9:45 horas** **Auditorio del Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez**

## RETOS EN ENFERMEDADES HEPÁTICAS

Presidente: Dr. David Kershenobich Stalnikowitz
Coordinador: Dr. Enrique Wolpert Barraza

| | |
|---|---|
| 8:30 a 8:35 h | Introducción<br>Dr. Enrique Wolpert Barraza |
| 8:35 a 8:55 h | Hepatitis por virus<br>Dra. Margarita Dehesa Violante |
| 8:55 a 9:15 h | Complicaciones de la Cirrosis hepática<br>Dr. Aldo Torre Delgadillo |
| 9:15 a 9:35 h | Trasplante de hígado<br>Dr. Mario Vilatobá Chapa |
| 9:35 a 9:45 h | Conclusiones*<br>Dr. Enrique Wolpert Barraza |

*Texto no disponible

**8:30 a 9:45 horas** **Auditorio del Hospital de Pediatría Dr. Silvestre Frenk Freund**

## RETOS EN ENFERMEDADES RENALES

Presidente: Dr. Heriberto Arcila Herrera
Coordinador: Dr. Alejandro Treviño Becerra

| | |
|---|---|
| 8:30 a 8:40 h | Introducción<br>Dr. Alejandro Treviño Becerra |
| 8:40 a 8:53 h | Retos en Litiasis renal<br>Dr. José Carlos Peña Rodríguez |
| 8:53 a 9:06 h | Retos en el Tratamiento de las Glomerulopatías<br>Dra. Alejandra Aguilar Kitsu |
| 9:06 a 9:19 h | Retos en la Enfermedad renal progresiva<br>Dr. Manuel Torres Zamora |
| 9:19 a 9:32 h | Retos en Diálisis y Trasplante renal*<br>Dr. Francisco Monteón Ramos |
| 9:32 a 9:45 h | Conclusiones<br>Dr. Alejandro Treviño Becerra |



**8:30 a 9:45 horas** **Auditorio de la Academia Nacional de Medicina**

## RETOS EN ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

Presidente: Dr. Raúl Cicero Sabido
Coordinador: Dr. José Rogelio Pérez Padilla

| | |
|---|---|
| 8:30 a 8:40 h | Introducción<br>Dr. José Rogelio Pérez Padilla |
| 8:40 a 8:53 h | Epidemiología de la Enfermedad pulmonar obstructiva crónica y sus perspectivas en México y Latinoamérica<br>Dr. José Rogelio Pérez Padilla |
| 8:53 a 9:06 h | Fenotipos y genotipos en la Enfermedad pulmonar obstructiva crónica: ¿una o varias enfermedades?<br>Dra. Alejandra Ramírez Venegas |
| 9:06 a 9:19 h | Los mecanismos de daños en la Enfermedad pulmonar obstructiva crónica y los avances en los métodos de estudio<br>Dra. María Inés Vargas Rojas |
| 9:19 a 9:32 h | La contribución de la contaminación aérea a la Enfermedad pulmonar obstructiva crónica<br>Dr. Horacio Riojas Rodríguez |
| 9:32 a 9:45 h | Conclusiones<br>Dr. José Rogelio Pérez Padilla |

**8:30 a 9:45 horas** **Auditorio de la Coordinación de Investigación en Salud**

## RETOS EN OTORRINOLARINGOLOGÍA

Presidente: Dr. Francisco Hernández Orozco
Coordinador: Dr. Antonio Soda Merhy

| | |
|---|---|
| 8:30 a 8:35 h | Introducción<br>Dr. Antonio Soda Merhy |

*Texto no disponible

| | |
|---|---|
| 8:35 a 8:47 h | Retos en las Alteraciones de las vías aerodigestivas de neonatos y lactantes<br>Dr. Mario A. Mandujano Valdés |
| 8:47 a 8:59 h | Retos en Cirugía endoscópica de senos paranasales y base de cráneo*<br>Dr. Germán Fajardo Dolci |
| 8:59 a 9:11 h | Retos de la Cirugía para las hipoacusias conductivas*<br>Dr. Pelayo Vilar Puig |
| 9:11 a 9:23 h | Retos en el Tratamiento quirúrgico de las hipoacusias mediante dispositivos electrónicos<br>Dr. Antonio Soda Merhy |
| 9:23 a 9:35 h | Expectativas y futuro de la Otorrinolaringología<br>Dr. Francisco Hernández Orozco |
| 9:35 a 9:45 h | Conclusiones<br>Dr. Antonio Soda Merhy |
| 9:45 a 10:15 h | Receso |

**10:15 a 10:45 horas Auditorio de la Academia Nacional de Medicina**



Conferencia magistral

Presidente: Dr. Antonio Fraga Mouret

LA PRÁCTICA CLÍNICA EN EL SEGUNDO DECENIO DEL SIGLO XXI
Dr. Alberto Lifshitz Guinzberg

**10:45 a 11:15 horas Auditorio de la Academia Nacional de Medicina**

Conferencia magistral

Presidenta: Dra. María Elena Medina Mora Icaza

LAS ADICCIONES EN EL SEGUNDO DECENIO DEL SIGLO XXI
Dr. Juan Ramón de La Fuente

| | |
|---|---|
| 11:15 a 11:30 horas | Receso |

**11:30 a 12:45 horas Auditorio de la Academia Mexicana de Cirugía**

RETOS EN CIRUGÍA

Presidente: Dr. Rafael Álvarez Cordero
Coordinador: Dr. Éctor Jaime Ramírez Barba

| | |
|---|---|
| 11:30 a 11:40 h | Introducción*<br>Dr. Éctor Jaime Ramírez Barba |
| 11:40 a 11:53 h | Retos en Herniología<br>Dr. Alejandro González Ojeda |
| 11:53 a 12:06 h | Retos en Cirugía antirreflujo<br>Dr. Mucio Moreno Portillo |

*Texto no disponible

| | |
|---|---|
| 12:06 a 12:19 h | Retos en Cirugía de cáncer de mama<br>Dr. Heriberto Medina Franco |
| 12:19 a 12:32 h | Retos en las Lesiones de vías biliares<br>Dr. Miguel Ángel Mercado Díaz |
| 12:32 a 12:45 h | Conclusiones<br>Dr. Éctor Jaime Ramírez Barba |

**11:30 a 12:45 horas** **Auditorio del Hospital de Especialidades**
**Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez**

## RETOS EN ONCOLOGÍA

Presidente: Dr. Arturo Beltrán Ortega
Coordinadora: Dra. Raquel Gerson Cwilich

| | |
|---|---|
| 11:30 a 11:40 h | Introducción<br>Dra. Raquel Gerson Cwilich |
| 11:40 a 11:53 h | ¿Se cura la leucemia crónica?<br>Dr. Álvaro Aguayo González |
| 11:53 a 12:06 h | Retos de la Inmunohistoquímica en la era molecular<br>Dr. Carlos Ortiz Hidalgo |
| 12:06 a 12:19 h | Retos de las Infecciones en los pacientes con cáncer<br>Dr. Eduardo Sada Díaz |
| 12:19 a 12:32 h | La vida después de metástasis cerebrales<br>Dr. Sergio Moreno Jiménez |
| 12:32 a 12:45 h | Conclusiones*<br>Dra. Raquel Gerson Cwilich |

**11:30 a 12:45 horas** **Auditorio del Hospital de Pediatría Dr. Silvestre Frenk Freund**

## RETOS EN BIOÉTICA

Presidente: Dr. José de Jesús Villalobos Pérez
Coordinador: Dr. Manuel H. Ruiz de Chávez

| | |
|---|---|
| 11:30 a 11:37 h | Introducción<br>Dr. Manuel H. Ruiz de Chávez |
| 11:37 a 11:48 h | Cuidados paliativos y dolor<br>Dr. Ricardo Plancarte Sánchez, Dra. Emma Verástegui Avilés |
| 11:48 a 11:59 h | Consentimiento informado y asentimiento<br>Dr. Carlos Viesca Treviño |
| 11:59 a 12:10 h | Biobancos y datos personales<br>Dra. Clara Gorodesky Lauferman |
| 12:10 a 12:21 h | Neuroética<br>Dr. Ricardo Tapia Ibargüengoytia |
| 12:21 a 12:32 h | Ética en investigación y vulnerabilidad*<br>Dr. Samuel Ponce de León Rosales |
| 12:32 a 12:45 h | Conclusiones*<br>Dr. Manuel H. Ruiz De Chávez |

*Texto no disponible

**11:30 a 12:45 horas Auditorio de la Academia Nacional de Medicina**

## RETOS EN INFECTOLOGÍA

Presidente: Dr. José Ignacio Santos Preciado
Coordinador: Dr. Eduardo Rodríguez Noriega

| | |
|---|---|
| 11:30 a 11:35 h | Introducción<br>Dr. Eduardo Rodríguez Noriega |
| 11:35 a 11:45 h | Los retos en enfermedades infecciosas en el siglo XXI. Lo de siempre y lo que puede aparecer*<br>Dra. Celia Alpuche Aranda |
| 11:45 a 11:55 h | Los retos de una vacunación universal en México<br>Dr. José Ignacio Santos Preciado |
| 11:55 a 12:05 h | La evolución de la terapia antirretroviral y el control del VIH/SIDA*<br>Dra. Andrea González Rodríguez |
| 12:05 a 12:15 h | Los retos de la resistencia bacteriana nosocomial<br>Dr. Eduardo Rodríguez Noriega |
| 12:15 a 12:25 h | Microbioma y Microbiota humanos*<br>Dra. Yolanda López Vidal |
| 12:25 a 12:35 h | Retos en Infectología. Una línea de tiempo: 1977-2014<br>Dr. Eduardo Rodríguez Noriega |
| 12:35 a 12:45 h | Conclusiones*<br>Dr. Eduardo Rodríguez Noriega |



**11:30 a 12:45 horas Auditorio de la Coordinación de Investigación en Salud**

## RETOS EN MEDICINA INTERNA

Presidente: Dr. Héctor Hugo Rivera Reyes
Coordinador: Dr. José Halabe Cherem

| | |
|---|---|
| 11:30 a 11:40 h | Introducción*<br>Dr. José Halabe Cherem |
| 11:40 a 11:53 h | Retos de las comorbilidades en Medicina Interna<br>Dr. Alberto Lifshitz Guinzberg |
| 11:53 a 12:06 h | Retos diagnósticos de los síndromes en Medicina Interna<br>Dr. Raúl Ariza Andraca |
| 12:06 a 12:19 h | Retos en el abordaje diagnóstico de enfermedades poco frecuentes<br>Dr. José Halabe Cherem |
| 12:19 a 12:32 h | Retos para la especialidad de Medicina Interna<br>Dr. Raúl Carrillo Esper |
| 12:32 a 12:45 h | Conclusiones*<br>Dr. José Halabe Cherem |
| 12:45 a 13:00 h | Receso |

*Texto no disponible

**13:00 a 14:15 horas Auditorio de la Academia Mexicana de Cirugía**

## RETOS EN BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN

Presidente: Dr. Carlos Gual Castro
Coordinador: Dr. Fernando Larrea Gallo

| | |
|---|---|
| 13:00 a 13:10 h | Introducción<br>Dr. Fernando Larrea Gallo |
| 13:10 a 13:23 h | Embarazo: ventana de oportunidades<br>Dra. Elena Zambrano González |
| 13:23 a 13:36 h | Mecanismo de acción de la anticoncepción de emergencia<br>Dra. Marta Durand Carbajal |
| 13:36 a 13:49 h | La vitamina D en el tratamiento y la prevención del cáncer de mama<br>Dra. Lorenza Díaz Nieto |
| 13:49 a 14:02 h | Oncofertilidad: una realidad de la medicina traslacional<br>Dr. Saúl Lira Albarrán |
| 14:02 a 14:15 h | Conclusiones<br>Dr. Fernando Larrea Gallo |



**13:00 a 14:15 horas Auditorio del Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez**

## RETOS EN FARMACOVIGILANCIA

Presidente: Dr. Rodolfo Rodríguez Carranza
Coordinador: Dr. Roberto Medina Santillán

| | |
|---|---|
| 13:00 a 13:10 h | Introducción<br>Dr. Roberto Medina Santillán |
| 13:10 a 13:23 h | El programa internacional de Farmacovigilancia de la Organización Mundial de la Salud<br>Dra. Alejandra Rosete Reyes |
| 13:23 a 13:36 h | Retos en Farmacogenética y Farmacovigilancia<br>Dra. Cleva Villanueva López |
| 13:36 a 13:49 h | Retos de la Farmacovigilancia en estudios de Bioequivalencia<br>Dra. Helgi Helene Jung Cook |
| 13:49 a 14:02 h | Retos del Centro Nacional de Farmacovigilancia<br>Mtra. Rocío Alatorre Eden-Wynter |
| 14:02 a 14:15 h | Conclusiones*<br>Dr. Roberto Medina Santillán |

**13:00 a 14:15 horas Auditorio del Hospital de Pediatría Dr. Silvestre Frenk Freund**

## RETOS EN HEMATOLOGÍA

Presidente: Dr. Juan Rafael Labardini Méndez
Coordinador: Dr. Héctor Alfredo Baptista González

| | |
|---|---|
| 13:00 a 13:10 h | Introducción*<br>Dr. Héctor Alfredo Baptista González |
| 13:10 a 13:23 h | Retos en la Trombofilia primaria<br>Dr. Guillermo José Ruiz Argüelles |

*Texto no disponible

| | |
|---|---|
| 13:23 a 13:36 h | Retos en la simplificación del trasplante de médula ósea<br>Dr. David Gómez Almaguer |
| 13:36 a 13:49 h | Retos en la Organización de los centros de transfusión sanguínea para la prevención de muertes maternas por hemorragia obstétrica<br>Dr. Héctor Alfredo Baptista González |
| 13:49 a 14:02 h | Retos en el Acceso a los nuevos medicamentos hemato-oncológicos<br>Dr. Álvaro Aguayo González |
| 14:02 a 14:15 h | Conclusiones*<br>Dr. Héctor Alfredo Baptista González |

**13:00 a 14:15 horas Auditorio de la Academia Nacional de Medicina**

## RETOS EN OFTALMOLOGÍA

Presidente: Dr. José Adrián Rojas Dosal
Coordinador: Dr. Enrique Graue Wiechers

| | |
|---|---|
| 13:00 a 13:05 h | Introducción<br>Dr. Enrique Graue Wiechers |
| 13:05 a 13:15 h | La Oftalmología ante los retos del envejecimiento poblacional y los cambios epidemiológicos<br>Dra. Aída Jiménez Corona |
| 13:15 a 13:25 h | Discapacidad visual y ceguera. Intervenciones para su prevención y tratamiento, y su impacto en la calidad de vida<br>Dr. Enrique O. Graue Hernández |
| 13:25 a 13:35 h | Las tecnologías de la comunicación y su impacto en el control de la retinopatía diabética<br>Dr. David Rivera de la Parra |
| 13:35 a 13:45 h | El futuro de las células madre y su utilización en Oftalmología<br>Dr. Alejandro Navas Pérez |
| 13:45 a 13:55 h | Terapia génica en Oftalmología<br>Dr. Juan Carlos Zenteno Ruiz |
| 13:55 a 14:05 h | Prótesis artificiales en Oftalmología*<br>Dr. Hugo Quiroz Mercado |
| 14:05 a 14:15 h | Conclusiones*<br>Dr. Enrique Graue Wiechers |

**13:00 a 14:15 horas Auditorio de la Coordinación de Investigación en Salud**

## RETOS EN INMUNOLOGÍA

Presidente: Dr. Efraín Díaz Jouanen
Coordinador: Dr. Julio Granados Arriola

| | |
|---|---|
| 13:00 a 13:10 h | Introducción<br>Dr. Julio Granados Arriola |
| 13:10 a 13:23 h | Nuevas moléculas de la inmunidad innata y su papel en el control de la tuberculosis<br>Dr. Rogelio Hernández Pando |
| 13:23 a 13:36 h | Inmunoprevención en la infección por el virus del dengue<br>Dr. Alejandro Escobar Gutiérrez |

*Texto no disponible

13:36 a 13:49 h Papel de las células dendríticas en la inmunidad contra el cáncer
Dr. Leopoldo Flores Romo

13:49 a 14:02 h Inmunogenética de las poblaciones de América y su papel en autoinmunidad
Dr. Julio Granados Arriola

14:02 a 14:15 h Conclusiones*
Dr. Julio Granados Arriola

14:15 a 15:30 horas Receso

**15:30 a 18:00 horas Auditorio del Hospital de Pediatría Dr. Silvestre Frenk Freund**

**Taller**
**USO RACIONAL DE ANTIBIÓTICOS**
Coordinador: Dr. Raúl Carrillo Esper

**15:30 a 18:00 horas Auditorio de la Academia Mexicana de Cirugía**



**Taller**
**EMERGENCIAS OBSTÉTRICAS**
Coordinador: Dr. Jesús Carlos Briones Garduño

*Texto no disponible

# Retos en Traumatología

## Resumen

*Jorge Arturo Aviña Valencia*



El mundo está cambiando; esto es más que un hecho, cambia en todos los aspectos. El mundo que vivieron nuestros abuelos no será nada similar al mundo que vivirán nuestros nietos. La tecnología avanza de forma vertiginosa a pasos que no alcanzamos a describir. La geografía política se reconforma en periodos que van muy por debajo de los lustros. Los conflictos bélicos se prolongan y aparecen cada vez más nuevos focos rojos en todo el planeta. La población mundial crece numéricamente, el cambio climático bombardea los lugares más apacibles y pareciera que estamos en un torbellino permanente de cambios en todos los aspectos de nuestro entorno. Este crisol de ambigüedades de las últimas décadas nos plantea a nosotros los médicos numerosos desafíos o retos, retos que no dejan al margen a la Medicina entendida como la ciencia que puede mejorar nuestra calidad de vida en estos tiempos tan convulsos.

Desde Hipócrates en la antigüedad hasta la más reciente epidemia del ébola en Africa es la humanidad la protagonista y a su vez la directora de este dueto de duelos y logros que han quedado plasmados en la historia de la Medicina, la cual ha sido testigo de los grandes avances que hemos logrado en el tratamiento de la "enfermedad"; sin embargo de cara al futuro tenemos todavía muchas páginas en blanco por escribir, es aquí donde quisiera aportar con un granito de arena a la interminable labor médica de la búsqueda del bienestar no sólo biológico sino también psicológico y social desde una perspectiva que en fechas recientes ha tomado un rol especial en este respecto: la Traumatología.

Hace no más de un siglo en nuestro país teníamos vehículos automotores que podríamos contar con "los dedos de las manos"; hoy tan sólo por mencionar un número en nuestra geografía nacional tenemos una revista vehicular superior a los 33 millones. La población en nuestro querido México además de duplicarse, triplicarse... etc., está pasando de ser una sociedad de jóvenes a una sociedad de adultos mayores donde además de presentarse patologías crónicas y degenerativas con mayor frecuencia encontramos problemas asociados más a menudo con las llamadas "megalópolis".

La población rural que se vio en la fase revolucionaria de nuestro país, sitio donde se gestaron los grandes movimientos sociales, es ahora predominantemente una población urbana y son las ciudades los sitios donde se presentan cada vez con mayor frecuencia de una manera evidente los grandes lastres que como sociedad moderna tenemos que enfrentar, producto de una centrali-

zación de la población. Todo este contexto geopolítico necesariamente nos debe situar a nosotros como sociedad y muy en particular a nosotros como médicos como actores de cambio ante esta problemática que tiene tintes globales.

¿Cuál es la función de nosotros como médicos ante esta problemática? ¿Qué postura debemos tomar de forma concreta como cirujanos traumatólogos ante este contexto nacional en el que la población envejece y se concentra en centros urbanos donde la motorización avanza a pasos agigantados? Estas son algunas preguntas que necesariamente nos debemos realizar, y mediante el esfuerzo de la Academia Nacional de Medicina en conjunto con todos sus integrantes y académicos debemos de aproximarnos a una respuesta que de cara al futuro guíe nuestros pasos en el difícil camino que como sociedad debemos seguir con la finalidad de que nuestros nietos y generaciones venideras tengan una mayor calidad de vida y un mejor contexto para poder vivir el concepto de "Salud" al que nosotros como médicos debemos contribuir.

¿Qué retos tenemos como médicos desde una perspectiva de la Traumatología? Sin lugar a dudas son numerosos los desafíos que tenemos que enfrentar, desafíos que sólo pueden ser logrados con el trabajo conjunto, bien orquestado y dirigido hacia un fin en particular; es por esto que me he permitido dividir estos grandes retos en tres grandes rubros: retos en el manejo del politraumatizado, retos en el manejo del paciente con trauma craneoencefálico y raquimedular, así como retos en la investigación en trauma.



## Retos en el Manejo del paciente politraumatizado

Un paciente con múltiples lesiones que potencialmente ponen en peligro la vida es un gran desafío, sin embargo con la finalidad de estructurar de una manera más académica el problema considero conveniente hacer una división más "anatómica" del caso. En un paciente politraumatizado una vez que se presenta el evento tiene que ser transportado a una unidad hospitalaria para recibir la atención definitiva, es por esto que la división de la atención prehospitalaria y la atención hospitalaria, sobre todo en las primeras 72 h, es fundamental para que la sobrevida de este grupo de pacientes pueda verse impactada de manera positiva con las estrategias de mejora en estas dos fases.

En la fase prehospitalaria el gran desafío consiste en unificar los criterios de diagnóstico inicial, así como de tratamiento, con la finalidad de que todos los pacientes en toda la geografía nacional reciban el mismo esquema terapéutico y tengan la misma probabilidad de supervivencia, así se encuentren en un centro urbano o en la población más remota y alejada de alguna unidad hospitalaria. La capacitación unificada, adecuada y universal del personal médico o paramédico que atiende de manera inicial a los pacientes con patología traumática es fundamental para poder disminuir la mortalidad asociada con este tipo de lesiones; contar con programas de entrenamiento bien estandarizados para el personal que entra en contacto de manera inicial con este grupo vulnerable de pacientes ha demostrado influir de forma positiva en la disminución de la mortalidad y las complicaciones en estos grupos.

Por otro lado, la fase hospitalaria en la atención del paciente con trauma también representa un gran desafío. Un paciente con patología traumática tiene requerimientos especiales en cuanto a infraestructura que no todos los hospitales pueden ofrecer, ya que no son los mismos beneficios

de un adecuado equipamiento frente a los centros en los que se carece del equipo indispensable para atender a los pacientes con trauma. Tener centros de trauma localizados de manera estratégica a lo largo de la geografía nacional es fundamental para lograr disminuir la mortalidad en este grupo de pacientes.

## Retos en el Manejo del paciente con trauma craneoencefálico y raquimedular

El sistema nervioso central en conjunto con su extensión periférica, la columna vertebral, es un sistema sumamente complejo que representa a un número muy importante en cuanto a la frecuencia de presentación de lesiones a dicho nivel en los pacientes politraumatizados. La neurona conjuntamente con sus extensiones periféricas es sin lugar a dudas en la actualidad el centro de numerosas investigaciones relacionadas con su funcionamiento integral; asimismo, cuando este tejido es sometido al estrés traumático numerosos científicos han centrado sus trabajos en intentar entender el funcionamiento de los procesos reparativos que por desgracia suelen tener un alcance a veces muy limitado en cuanto a la recuperación funcional y clínica en términos del paciente y su función.



Sin lugar a dudas el comprender mejor los mecanismos de lesión y reparación con sus respectivos efectos clínicos puede ayudar a establecer mejores estrategias de tratamiento en este grupo de pacientes. La "regeneración y reparación neuronal" debe ser sin lugar a dudas el centro de los esfuerzos tanto de los estudios clínicos como de laboratorio desde las aristas correspondientes que implican el estudio de estos fenómenos, el eje central que dirija y proporcione las mejores guías de tratamiento ante la presencia de esta afección en los pacientes con trauma.

## Retos en la Investigación en trauma

La palabra investigar según el diccionario de la Real Academia de la Lengua Española dicta:

> *"Realizar actividades intelectuales y experimentales de modo sistemático con el propósito de aumentar los conocimientos sobre una determinada materia".*

Esta definición en sí misma representa un gran desafío: incremento del acervo de conocimientos. ¿Qué hacemos en cuanto a las acciones concretas y como gremio médico especializado en la atención del paciente con trauma para incrementar el conocimiento referido a la atención del paciente con trauma? Me queda más que claro que en las numerosas instituciones hospitalarias a lo largo de nuestro país a diario en los servicios de urgencias se atienden pacientes con patología traumática logrando su reincorporación a la sociedad de una manera exitosa; sin embargo, además de la atención clínica y de rehabilitación que reciben los pacientes cabría lugar hacerse la siguiente pregunta: ¿Incrementamos el acervo de conocimientos que tenemos con respecto a los pacientes con trauma? Dejo en la mente de los lectores la pregunta y los convoco a su vez a responderla dentro de sus contextos clínicos, y a su vez de nuevo los invito a contrastar sus respuestas con los siguientes hechos: la investigación en los pacientes con trauma en nuestro país desafortunadamente es muy pobre.

Si tenemos en cuenta que los incidentes viales se han convertido en una pandemia global cuyos gastos en nuestro país, de acuerdo con cifras del IMESEVI, asciende a casi 1.7% del PIB, los esfuerzos por documentar el acervo de conocimientos tienen un gran déficit, es por esto que uno de los grandes retos que tenemos como Academia Nacional de Medicina es impulsar los esfuerzos por que se realicen mayores trabajos de investigación en los rubros epidemiológicos y de prevención, de tratamiento, así como de rehabilitación y limitación del daño en los pacientes que presentan patologías traumáticas, pues sólo de esta manera podemos acotar la gran deuda que tenemos con nuestra sociedad en cuanto a la generación de nuevos conocimientos que mejoren la calidad de atención de este grupo de pacientes.

## Conclusiones

De cara al futuro, como Academia, en lo referente a la atención de los pacientes con trauma, y dadas las características de nuestra sociedad actual, tenemos un gran compromiso con nuestros compatriotas mexicanos: continuar con el mejoramiento continuo en la investigación, la prevención y el tratamiento de los pacientes que presentan patología traumática.



Los avances tecnológicos que tan vertiginosamente se están presentando en nuestra sociedad además de venir acompañados de numerosos rubros en la mejora de nuestra calidad de vida también están acompañados de una problemática sumamente compleja que como médicos especialistas en el área de trauma debemos afrontar de una manera sistemática, académica, sustantiva y multidisciplinaria, para que nuestros pacientes en el día a día puedan ver los beneficios de una política unificada e integral que logre responder a los retos que plantea el tratamiento de un paciente con trauma. Sólo mediante la conjunción de estos elementos así como mediante el logro de los retos planteados con antelación lograremos hacer de nuestra sociedad un lugar más placentero con estándares más elevados en cuanto a la calidad de vida que todos aspiramos como integrantes de una sociedad en constante evolución.

## Referencias

Aviña V. Control de daños en el trauma de alta energía. México: Editorial Alfil; 2012.
Fajardo G. Desarrollo de las especialidades médicas en México. México: Editorial Alfil; 2012.
Narro R. Diagnóstico y tratamiento en la práctica médica. 4ª ed. México: Manual Moderno; 2011.
Rivero S. Salud y envejecimiento. Situación actual, retos y propuestas. México D.F.: Universidad Nacional Autónoma de México; 2013.

# Introducción

*Enrique Wolpert Barraza*

La Academia Nacional de Medicina de México organiza este Congreso Bienal en el marco de la celebración del 150 Aniversario de su Fundación. Los temas a tratar tienen una característica, esto es, llevan el nombre de RETOS, y son precisamente los retos en enfermedades hepáticas los que aquí vamos a desarrollar con la participación de tres distinguidos médicos especialistas en los padecimientos del hígado, los doctores Margarita Dehesa, Mario Vilatobá y Aldo Torre, con la coordinación de un servidor.



Son muchos los problemas que aquejan al hígado y que podrían tratarse en este simposio como verdaderos retos, sin embargo hemos decidido tratar sólo tres que nos parecieron de gran importancia y actualidad: las hepatitis por virus; la encefalopatía portosistémica, la desnutrición y la insuficiencia renal como complicaciones de la cirrosis; y el trasplante hepático.

Si el lector me pregunta si otras enfermedades como la esteatosis hepática no alcohólica, la esteatohepatitis, el cáncer primario del hígado y la toxicidad por medicamentos o productos naturales no pueden ser verdaderos retos de manejo, yo no podría sino estar de acuerdo con él, por lo que espero tener la oportunidad de tratar estos graves problemas del hígado en otro evento académico de nuestra corporación.

El reto que representan las hepatitis virales está expuesto de forma clara y concisa por la Dra. Margarita Dehesa, quien señala las características de los virus responsables de las cinco variedades de hepatitis reconocidas, el diagnóstico de cada una de ellas, la profilaxis y el manejo. A este respecto menciona que la hepatitis C puede ser curada ya con el arribo de la segunda generación de antivirales directos que tienen blancos virales distintos y que han sido probados en pacientes que nunca habían recibido tratamiento, grupos de enfermos con recaída o falta de respuesta a tratamientos previos, e incluso en algunos con cirrosis, todos ellos con porcentajes de respuesta viral sostenida superiores a 90% sin la administración de PEG interferón y con o sin el uso de ribavirina.

En relación con algunas de las complicaciones del enfermo con cirrosis hepática, el Dr. Aldo Torre señala los retos que representan no sólo la evaluación sino el tratamiento de las mismas. Así, menciona que tres de las principales complicaciones de la cirrosis son la encefalopatía hepática crónica, la desnutrición y la disfunción renal, sobre todo el síndrome hepatorrenal. Es interesante que en la fisiopatología de la encefalopatía hepática además de la toxicidad del amonio, que se ha considerado por décadas como uno de los factores más importantes, ahora se estudian otros mecanismos como el estrés oxidativo y una disfunción de la hemodinámica cerebral, entre otros.

Se señalan también las mejores opciones para hacer la evaluación diagnóstica de la desnutrición en estos pacientes con métodos de laboratorio o imagenología que proporcionen resultados correctos en donde no interfieran, por ejemplo, la retención de líquido de ascitis en la cavidad

abdominal, la misma insuficiencia hepática en su capacidad de síntesis de proteínas como la albúmina o porque el enfermo pueda estar en un episodio de encefalopatía.

Se hace énfasis también en el mal pronóstico que implica la insuficiencia renal en el enfermo con cirrosis y por qué podría ser mejor la estimación de la filtración glomerular con cistatina C que la forma tradicional con la determinación de creatinina.

Por último, otro de los retos importantes en el manejo de los enfermos con cirrosis hepática lo constituye el trasplante de hígado (THO). El Dr. Mario Vilatobá, de reciente ingreso a nuestra corporación, hace una descripción de la evolución del THO en los últimos 50 años y se refiere a este procedimiento como el mejor tratamiento para la falla hepática terminal. Afirma que los mejores resultados en la actualidad se deben a varios factores como la mejor selección de los pacientes, las técnicas quirúrgicas más refinadas, el desarrollo de nuevos inmunosupresores que impiden la pérdida del injerto, así como los adelantos en el manejo anestésico y en el cuidado del posoperatorio inmediato en las salas de terapia intensiva.

También hace hincapié en las principales indicaciones para THO y los excelentes resul-

tados en la sobrevida a 1 año de 90% y a 5 años de 85%. Termina señalando cuál ha sido la experiencia de THO en México, en particular la experiencia propia en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán en una tercera etapa que abarca de 2008 a 2013, en la cual se ha logrado abatir en forma dramática la mortalidad perioperatoria, así como las complicaciones posquirúrgicas con el consiguiente incremento en la sobrevida a 1 y 5 años.

## Hepatitis por virus

*Margarita Dehesa Violante*

A continuación se presentan en resumen las características, el cuadro clínico, la evolución y la importancia de las hepatitis virales.

Creo que uno de los temas de mayor importancia es la posibilidad de curar la hepatitis C, aun sin contar con una vacuna, ya que en la actualidad existen tratamientos antivirales directos que pueden erradicar el virus hasta en 100% de los casos, y es probable que en algunos años ya no tengamos hepatitis C.

### Introducción

Las hepatitis virales constituyen un problema de salud pública no sólo a nivel nacional sino a nivel mundial, con base en que todos los años afecta a millones de personas y causa discapacidad y muerte.[1]

Alrededor de 500 millones de personas padecen infección crónica por el virus de la hepatitis B o el virus de la hepatitis C.[2] Cada año mueren un millón de personas por causas relacionadas con las hepatitis virales, por lo general por complicaciones de cirrosis o bien la aparición de carcinoma hepatocelular.[3]

En la actualidad se estima que 57% de los casos de cirrosis hepática y 78% de aquellos de carcinoma hepatocelular son secundarios a infección por virus B o C.

Existen millones de personas que se encuentran en situaciones de riesgo aunque no lo saben, tienen alto riesgo de enfermedad hepática crónica y pueden transmitir la enfermedad.

La hepatitis C constituye la primera causa de trasplante de hígado en el mundo, y desde luego constituye la falta de productividad en las personas jóvenes que la padecen.[4] El tratamiento de estos enfermos es extremadamente caro si es que se diagnostican de forma oportuna y, como ya se comentó, causa incapacidad.

Consideramos que nuestras autoridades de salud no le han dado la importancia que deberían, ya que muchas veces su evolución es silenciosa, lenta, casi siempre es progresiva y muchas veces no se diagnostica por ignorancia y por no realizar las pruebas indispensables para establecer el diagnóstico.

La enfermedad se puede prevenir con medidas higiénicas en los alimentos, al igual que con la administración de sangre segura. La vacuna para hepatitis B forma parte de la cartilla nacional de vacunación desde 1989, y todo niño que nace después de esta fecha debe recibirla, acción que no se hace en muchos lugares de nuestro país. Por otro lado, en la actualidad se cuenta con medicamentos altamente eficaces para el tratamiento de la enfermedad crónica por virus B y C, e incluso se puede decir que la hepatitis C se puede curar sin contar con una vacuna, ya que los medicamentos antivirales directos pueden erradicar el virus casi en 100% de los casos.[5]



Para la solución de este problema tendrían que participar la Organización de las Naciones Unidas, los países miembros, la sociedad civil, los grupos de pacientes y el sector privado a fin de apoyar este esfuerzo, así como desde el gobierno de nuestro país, que debería estar mucho más involucrado en este tema.

A partir de 2001 el 28 de julio se celebra el día mundial de las hepatitis. La Fundación Mexicana para la Salud Hepática (FUNDHEPA) se unirá de nuevo a esta celebración y seguiremos luchando para lograr el control y la difusión de estas enfermedades que llegan a ser letales si no se toman las medidas pertinentes.

Las hepatitis virales consituyen una inflamación del hígado causada por cinco tipos diferentes de virus, aunque se han descrito algunos otros que al final no se han caracterizado en forma definitiva; por lo tanto en la actualidad se aceptan los virus A, B, C, D y E.

Hasta hace poco tiempo se consideraba que la hepatitis E no evolucionaba a la cronicidad, sin embargo ahora se piensa que sí lo puede hacer, y aunque existe en México pocas veces pensamos en ella.

## Hepatits A (VHA)

Suele transmitirse por la vía fecal oral, ya sea a través del contacto entre personas, o por aguas o alimentos contaminados como ostiones o almejas. Rara vez se puede transmitir por vía sexual entre hombres que tienen sexo con hombres. Es un RNA virus que pertenece a la familia de los picornavirus.

En la mayoría de los casos la infección es leve, los pacientes se recuperan en su totalidad y no deja lesión residual. De manera excepcional puede cursar con un proceso fulminante; el paciente queda inmune el resto de su vida.

Existe una vacuna obtenida de virus atenuados, sin embargo en México no se justifica la vacunación universal, ya que la mayoría es inmune a ella porque hubo contacto con el virus. Se calcula que en 2005 el VHA infectó a 119 millones de personas, causó 31 millones de casos sintomáticos y 34 000 muertes.

Si las condiciones sanitarias se mejoran la hepatitis A aparece en forma más tardía y eventualmente puede ser más grave, por lo que en ocasiones es mejor vacunar a los adultos que no tienen anticuerpos.

## Hepatitis E (VHE)

La hepatitis E también se transmite a través de la ruta fecal-oral, la exposición a aguas contaminadas de los ríos y las fuentes municipales de agua. La exposición a aguas contaminadas o contacto directo con personas infectadas con el VHE puede transmitirla.

Este es un RNA virus de la familia herpeviridae. La transmisión vertical y los casos asociados con transfusión se han informado pero son muy raros. Tiene cuatro genotipos y estas cepas se relacionan con diferencias en la epidemiología. El RNA del virus del VHE se puede encontrar en la carne de algunas especies animales incluidos cerdos, jabalí y venados, que se puede transmitir si se come carne cruda o mal cocinada de estas especies.[6]



En México se han descrito dos brotes epidémicos transmitidos por aguas contaminadas en el estado de Morelos, en Huitzililla y Telixtac. Si las mujeres se contaminan en el tercer trimestre del embarazo pueden morir de hepatitis fulminante. Se han descrito casos que evolucionan a la cronicidad sobre todo en pacientes que están inmunocomprometidos. En la actualidad se trabaja en una vacuna que aún no se encuentra en el mercado.

Todavía se desconoce la prevalencia real de la enfermedad. La seroprevalencia general de anticuerpos contra el VHE rara vez excede 25%. En China parece existir una vacuna para VHE.

## Hepatitis B (VHB)

Se transmite por contacto con sangre, semen y otros líquidos corporales infectados. Las madres infectadas pueden transmitir el VHB a sus hijos en el momento del parto y existir una diseminación intrafamiliar; asimismo se puede contagiar por contacto sexual sin protección, transmisión de sangre o hemoderivados, piquete de una aguja para tatuajes contaminada, y al compartir agujas y jeringas en sujetos adictos a drogas endovenosas.

El VHB es un DNA virus de la familia de los hepadnavirus. Se cuenta con una vacuna altamente efectiva que desde 1998 en México forma parte de la cartilla nacional de vacunación.

Alrededor de 2 000 millones de personas están infectadas por el VHB a nivel mundial. Cerca de 240 millones sufren una infección crónica, pueden presentar una enfermedad grave y morir por cirrosis o carcinoma hepatocelular; estas enfermedades provocan de 500 000 a 700 000 muertes por año en el mundo.

La transmisión perinatal del VHB da lugar a una infección crónica de manera global entre 13 y 26% de los casos. La transmisión es mayor si un niño nace de una madre que tiene AgeHB+. La transmisión horizontal es responsable de 37 a 52% de todas las infecciones crónicas. La expo-

sición tardía causa 26 a 40% de las infecciones crónicas. Por lo general se transmite por contacto sexual, prácticas sexuales de alto riesgo y uso de drogas endovenosas.[7]

Además de la vacuna, las medidas de prevención incluyen la determinación del VHB en la sangre de los donadores potenciales y de otros órganos y tejidos. Se recomienda buscar el VHB en personas que tienen elevación de aminotransferasas de causa desconocida y en sujetos que son candidatos para terapia con inmunosupresores.

El diagnóstico se puede establecer con facilidad. La vacunación debe ser universal, y si el paciente está infectado crónicamente existen medicamentos para tratar la infección por vía oral y disminuir la diseminación.

## Hepatitis D (VHD)

La infección por el VHD sólo ocurre en personas infectadas por el VHB. Esta infección se transmite por vía percutánea, aunque es más factible que sea por vía perinatal y transmisión sexual, en proporción mucho menor que el VHB. En las áreas endémicas la transmisión se lleva a cabo por contacto de persona a persona, mientras que en las zonas de baja endemicidad como en Norteamérica la transmisión ocurre en los grupos de alto riesgo, como los usuarios de drogas endovenosas.



La infección por VHD ocurre en dos formas: la coinfección en donde el sujeto se infecta al mismo tiempo con los dos virus B y C, y la sobreinfección en quienes ya están infectados con el VHB de manera previa. Al sobreinfectarse con el VHD tienen una mayor posibilidad de hepatitis fulminanate cuando se compara con aquellos que sólo tienen infección por el VHB.

En el mundo alrededor de 15 a 20 millones de personas con AgsHB se infectan con el VHD. La infección es endémica en los países del Mediterráneo, Africa central y partes de Sudamérica, aunque la infección ha declinado como resultado de la vacunación para el VHB, relaciones sexuales seguras, al igual que las inyecciones.

## Hepatitis C (VHC)

La infección crónica por el VHC afecta a cerca de 150 millones de personas. Se estima que más de 350 000 personas mueren cada año a causa de enfermedades hepáticas relacionadas con el VHC, y muchas de ellas no son diagnosticadas de forma oportuna, aunque en la actualidad se cuenta con medicamentos altamente efectivos para erradicar el virus y se puede curar a pesar de no contar con una vacuna.

La vía más común de infección es la transfusión de sangre o derivados de la sangre, problema que ya no debiera existir en México, ya que en 1992-1993 en el diario oficial (NOM-003-SSa) se pubilicó que a toda la sangre que se vaya a transfundir se le debe efectuar la determinación de anticuerpos para este virus por medio de la técnica de ELISA. La versión definitiva se dio a conocer el 18 de julio de 1994.

Este es un RNA virus perteneciente a la familia de los flavivirus. Estudios epidemiológicos sugieren que los tatuajes contribuyen a su transmisión, así como el piquete con una aguja contaminada, lo que es de alrededor de 1.8%. Rara vez se transmite por la exposición a mucosas y la transmisión perinatal es rara, de 5 a 6%, sobre todo en niños nacidos de madres que están coinfectadas con VHC y HIV. La transmisión sexual, heterosexual, es baja.

La infección por VHC es endémica en algunas partes del mundo; se ha estimado que existen entre 130 y 170 millones de personas infectadas con este virus en el mundo. La prevalencia es mayor en algunos lugares como Egipto, donde es de 15 a 20% ya que la contaminación sucedió cuando se aplicó la vacuna para esquistosomiasis.

Se ha estimado que en el año 2000 existían 2 millones de trabajadores de la salud con infección por este virus, esto representa 40% de las nuevas infecciones, lo que puede causar 24 000 muertes prematuras. A nivel mundial se ha estimado que 350 000 personas mueren cada año por una enfermedad relacionada con este virus.

No existe una vacuna efectiva para prevenir la infección por VHC. Las medidas de prevención incluyen la evaluación de la sangre y sus derivados antes de ser transfundida, así como órganos; y la educación de personas de alto riesgo, como usuarios de drogas endovenosas, al igual que recipientes de transfusiones y trasplantes antes de 1992-1993.

La realización de pruebas confirmatorias, así como la notificación y el asesoramiento a los donadores de sangre con resultados positivos ofrece una oportunidad excepcional para poder realizar un diagnóstico temprano y brindar apoyo médico a personas asintomáticas que acuden a donar sangre.



En lo que se refiere al tratamiento, en la actualidad existen medicamentos que son antivirales directos que pueden curar la infección en forma definitiva, cuya comercialización se ha autorizado en fechas recientes. Nuestro reto ahora es lograr que estos medicamentos sean aceptados en el país a precios accesibles. La duración de los tratamientos son tan cortos como de 3 meses, con pocos efectos colaterales, y, lo más importante de todo, es la posibilidad de curación definitiva.

En el Cuadro 1 se analizan las características de los virus antes mencionados.

**Cuadro 1.** *Hepatitis virales: cinco virus conocidos*

| | *Hepatitis A* | *Hepatitis B* | *Hepatitis C* | *Hepatitis D* | *Hepatitis E* |
|---|---|---|---|---|---|
| Periodo de incubación | 15-50 días | 60-180 días | 15-180 días | 15-60 días | 15-60 días |
| Transmisión | Fecal-oral | Sangre o vía sexual | Sangre o vía sexual | Sangre o vía sexual | Fecal-oral |
| Progresión a la cronicidad | No | Variable por la edad | Con frecuencia | Coinfección ocasional<br>Sobreinfección frecuente | |
| Agente causal | Virus de hepatitis A (VHA) RNA picornavirus | Virus de hepatitis B (DNA hepadnavirus) | Virus de hepatitis C RNA flavivirus | Hepatitis (DNA virus) Ocurre como coinfección o sobreinfección con VHB | Virus de hepatitis E RNA herpevirus Rara vez aparece en Estados Unidos |
| Comentarios | Vacuna disponible | Vacuna disponible | | Vacuna disponible del VHB | Vacuna disponible en China |

## Referencias


1. European Centre for diseases prevention and control. Annual epidemiological report on communicable diseases in Europe 2008. Estocolmo: European Center of Disease Prevention and Control; 2008.
2. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contribution of hepatitis B virus and hepatitis C infection to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. Journal of Hepatology. 2006;45529-38.
3. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistic 2002. CA Cancer J Clinic. 2005;55: 74-108.
4. Su J, Brook RA, Keinman NL, Corey-Lisle P. The impact of hepatitis C infection on work absence, productivity, and health care benefits costs. Hepatology. 2010;52:436-42.
5. Cheinquer H. Treatment of chronic hepatitis C virus infection in the near future. Ann of Hepatology. 2013;6:854-9.
6. Aggarwal R. The global prevalence of hepatitis E virus and susceptibility: a systematic review. Ginebra: Organization Mundial de Salud; 2010.
7. Lok A, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. Update 2009. Hepatology. 2009;50:661-2.




# Complicaciones de la Cirrosis hepática

*Aldo Torre Delgadillo*

## Introducción

La cirrosis hepática es un importante problema de salud pública en México que ha ido incrementando año con año. En el 2000 era la quinta causa de muerte, y al momento se considera la cuarta en la población mexicana. Se estima que para el 2020 habrá 1 496 000 pacientes cirróticos, y hacia el 2050 la cifra alcanzará 1 866 000,[1] por lo que el manejo adecuado y la prevención de sus complicaciones serán prioridades en esta población.

El abordaje del paciente cirrótico representa un reto para el clínico; en esta revisión se señalan los principales retos en la evaluación de algunas complicaciones de la cirrosis, como la encefalopatía hepática, el estado nutricional y la disfunción renal, así como las alternativas prácticas para la evaluación de dichos pacientes.

## Encefalopatía hepática

La fisiopatología de la encefalopatía hepática (EH) se ha centrado desde hace años en los niveles elevados de amonio, sin embargo en la actualidad se han postulado otras vías fisiopatológicas, incluidos el estrés oxidativo, la inflamación sistémica, los falsos neurotransmisores y la alteración en la hemodinámica cerebral.

La célula afectada en esta complicación es el astrocito, el cual al disfuncionar en el sistema nervioso central produce los síntomas neurocognitivos típicos de la encefalopatía hepática. Relacionado con la función de esta célula se ha encontrado la participación de otros órganos como el músculo, el intestino, el hígado y el riñón.[2]

A continuación se presentan los resultados de algunos estudios que pueden cambiar la perspectiva de esta complicación tanto en términos de mecanismo fisiopatológico como de alternativas terapéuticas en los pacientes con cirrosis y EH.

En relación con la función cerebral, Bajaj y colaboradores evaluaron la función de la reserva cerebral (RC) en la presencia e intensidad de la encefalopatía hepática a través de pruebas neuropsicométricas. Se incluyeron 118 pacientes cirróticos sin EH con evaluación cognitiva a través del índice de Barona (IB, evaluación de la inteligencia premórbida). La edad y el cociente intelectual medido a través del IB promedio fueron 56 años y 108 ± 8 respectivamente. La RC se dividió en dos grupos: alta (IB > 109) y baja (IB ≤ 109). El 54% tuvo baja RC; en el seguimiento 49% de los pacientes desarrolló EH y presentó menor RC (105 *vs.* 109, $p = 0.02$). La RC correlacionó con el perfil de impacto de enfermedad (SIP) total, psicosocial ($r = 0.4$, $p < 0.001$) y el físico ($r = 0.2$, $p = 0.01$), pero no con el MELD ($p = 0.8$). En la regresión logística la reserva cerebral fue el mayor predictor del SIP psicosocial y físico ($p < 0.001$). La conclusión de este estudio fue que una reserva cerebral alta se asocia con menor incidencia de EH clínica y un mejor CI en los pacientes cirróticos pese a tener los mismos marcadores de severidad de la enfermedad. Esto sugiere un beneficio al evaluar la reserva cerebral en los pacientes cirróticos a través de pruebas que evalúen la cognición y el CI premórbido.[3]



Un estudio reciente de Macías-Rodríguez y colaboradores evaluó la hemodinámica cerebral en pacientes con cirrosis y encefalopatía hepática. Se incluyeron 60 pacientes con cirrosis (30 de ellos con EH) y 30 controles sanos. Se evaluaron los parámetros bioquímicos incluidos citocinas, amonio, aldosterona y norepinefrina, así como la hemodinámica cerebral mediante medición del flujo sanguíneo cerebral a nivel de la arteria cerebral media con ultrasonido doppler transcraneal (DTC). Con las mediciones del DTC se calcularon el índice de pulsatilidad (IP, el cual evalúa vasoconstricción cerebral) y el índice de retención respiratoria (IRR, valora la capacidad de autorregulación cerebral). Los pacientes con EH tuvieron un IP mayor y un IRR menor [1.05 (1.00–1.16) y 0.89 (0.59–1.15)], comparado con pacientes sin EH [0.96 (0.83–1.13) y 1.00 (0.60–1.53)] o controles [0.87 (0.78–0.96) y 1.28 (1.06–1.68)] ($P < 0.001$ para PI, y $P = 0.007$ para IRR).[4]

Además, los pacientes con cirrosis descompensada (Child ≥ 7, MELD ≥ 14) tuvieron IP mayor e IRR menor comparado contra el grupo de cirrosis compensada y el grupo control. En el análisis multivariado a través de regresión logística se encontró que el MELD-Na y el TNF-α se asociaron con la presencia de EH (OR 1.65 y 1.17, $p = 0.006$ y 0.003, respectivamente) quedando fuera del modelo tanto el IP como el IRR. Se concluyó que la hemodinámica cerebral está alterada en pacientes con cirrosis, lo que fue más evidente tanto en los pacientes con cirrosis descompensada como en aquellos con EH.

Estos dos estudios muestran la importancia de la evaluación de la reserva funcional cerebral en pacientes con cirrosis y EH, lo que indica su importancia en la fisiopatología de esta complicación y ofrece nuevas perspectivas en el tratamiento y la evaluación de estos pacientes.

Por otro lado, en la actualidad se postula en la fisiopatología de la EH la existencia de un eje intestino-hígado-cerebro, que involucra la microbiota intestinal y su relación con la EH a través de neuroinflamación sistémica, siendo incierta la participación de la disbiosis. Ante esto Bajaj y colaboradores evaluaron 95 pacientes cirróticos (55% con EH) mediante imagen por resonancia magnética. Los pacientes con EH tuvieron mayor MELD (13 *vs.* 9, $p = 0.02$), neuroinflamación (mayor índice glutamina/glutamano, menor mioinositol, en todas las regiones cerebrales analizadas, $p < 0.01$), amonio

(52 *vs.* 42, $p = 0.03$) y endotoxemia (1.2 *vs.* 0.6, $p = 0.001$) en comparación con los pacientes sin EH. Además, al evaluar la microbiota intestinal se encontró que los pacientes cirróticos presentaron disbiosis y mayor neuroinflamación en todas las regiones cerebrales comparados con el grupo control. Los autores concluyen que la neuroinflamación en pacientes cirróticos con EH se relaciona con una alteración en la microbiota intestinal, lo que plantea la posibilidad de modular ésta como tratamiento de la EH a través de la selección adecuada de simbióticos, probióticos y prebióticos.[5]

La importancia de estos hallazgos radica en que los pacientes con cirrosis y EH deben tratarse de una manera global, incluida una evaluación de la función cerebral y el tratamiento nutricional para modular la microbiota intestinal y de esta manera mejorar el perfil inflamatorio que al final repercutirá en la función del astrocito y, por ende, en la presencia y la severidad de la EH.

## Desnutrición

Otro reto importante en el abordaje de pacientes con cirrosis hepática es la evaluación del estado nutricional. En los últimos años la desnutrición ha cobrado interés en estos pacientes debido a su impacto en el desarrollo de otras complicaciones de la cirrosis y la mortalidad.



La mayoría de los métodos de evaluación nutricional resulta poco confiable en el paciente con cirrosis hepática, lo que se debe a las características propias de la enfermedad. Algunos métodos como el índice de masa corporal (IMC), el IMC para ascitis, el análisis convencional de impedancia bioeléctrica y la evaluación global subjetiva que incluye el IMC en su algoritmo se ven afectados por la sobrecarga hídrica. Métodos bioquímicos como albúmina, transferrina y linfocitos se ven afectados por la disminución en la síntesis hepática y el hiperesplenismo; y métodos como la dinamometría, que mide la fuerza muscular y de manera indirecta la masa muscular, no pueden realizarse en pacientes con encefalopatía hepática.

Al momento la determinación de sarcopenia a través de tomografía computada (TC) de región lumbosacra y el análisis vectorial de la impedancia bioeléctrica, así como el ángulo de fase derivado de la misma, se presentan como las mejores opciones de diagnóstico nutricional.

Montaño Loza y colaboradores reportan los resultados preliminares de 350 pacientes cirróticos evaluados para trasplante hepático, y que cuentan con tomografía computada de la tercera vértebra lumbar. La cohorte fue seguida por 1 año; de ellos 20% murió en los primeros 6 meses, y correlacionó en gran medida con la presencia de un índice muscular esquelético bajo de la tercera lumbar, definido por una determinación menor de 50 $cm^2/m^2$ en hombres y de 42 $cm^2/m^2$ en mujeres.[6]

En fechas recientes el grupo de Ruiz-Margáin y colaboradores evaluó el análisis vectorial de impedancia bioeléctrica. Se valoraron 308 pacientes, en los que se compararon los resultados del análisis vectorial con métodos convencionales como IMC, IMC ajustado a ascitis, pliegue tricipital, circunferencia de brazo y albúmina. El análisis vectorial de impedancia bioeléctrica se asoció con la severidad de la enfermedad encontrando que con base en el estadio Child A, B y C el porcentaje de desnutrición fue de 47.7, 68.9 y 88.7%, respectivamente, y no así con el resto de los métodos. Con esto los autores concluyen que el análisis vectorial es un método sencillo, accesible, poco costoso, que evalúa de forma adecuada el estado nutricional en el pacientes cirrótico, permite valorar tanto el estado nutricional como el estado de hidratación, por lo que posibilita un manejo preciso de la dieta y los diuréticos.[7]

Otro estudio de Ruiz-Margáin y colaboradores propone el ángulo de fase (AF) derivado de la bioimpedancia como un marcador nutricional en fases compensadas de la enfermedad como predictor de mortalidad. En esta cohorte seguida 4 años se incluyeron 249 pacientes cirróticos, en la que se encontró que un AF < 5.1° se asocia de manera independiente con mortalidad con un HR de 2.13 (1.13 a 4.21). Los autores establecen que en pacientes cirróticos compensados un AF ≤ 5.1° predice mortalidad, lo cual abre la posibilidad de modificaciones nutricionales tempranas en este grupo de pacientes.[8]

Posiblemente la TAC de región lumbosacra pueda ser el estándar de oro para evaluación nutricional en pacientes con cirrosis hepática, aunque su limitante es su elevado costo y la exposición a radiación a los pacientes. El análisis vectorial y el ángulo de fase derivados de la impedancia representan también un buen método ya que se derivan de un método portátil, no invasivo y poco costoso además de que el análisis vectorial permite evaluar el estado de hidratación y resulta más adecuado para el seguimiento en la práctica clínica.

## Disfunción renal y ascitis



Por otro lado la evaluación y la caracterización de la disfunción renal en pacientes cirróticos son de suma importancia debido al mal pronóstico que ésta confiere en dichos pacientes, en especial cuando presentan ascitis.

La medición de la creatinina sérica ha sido el marcador más aceptado y utilizado para evaluar la función renal a través de fórmulas de estimación de la filtración glomerular. Algunas de las fórmulas utilizadas de manera frecuente basadas en la creatinina no son confiables en los pacientes con falla renal; esto se debe principalmente a la disminución en la síntesis de la creatinina por la reducción en la masa muscular de estos pacientes. Por lo anterior las fórmulas basadas en creatinina se limitan a la detección de la falla renal en estadios avanzados de la misma.

En un estudio realizado por Aguirre Valadez y colaboradores se evaluaron diversas fórmulas para la estimación de la filtración glomerular basadas en dos marcadores (creatinina y cistatina C) y las compararon con el estándar de oro (DTPA-TC-99). En este estudio se incluyeron 95 pacientes; la media de filtración glomerular en pacientes con MELD < 10 fue de 78.5 ± 25.6, en pacientes con MELD 11-14 fue 68.49 ± 29.57, y en aquellos con > 15 puntos de MELD fue de 53.66 ± 31.03. Las fórmulas dependientes de creatinina tuvieron un peor desempeño en comparación con aquellas dependientes de cistatina C. Los autores concluyen que la estimación de la tasa de flitración glomerular con cistatina C podría ser un mejor marcador que la creatinina en la práctica clínica.[9]

Un estudio realizado por Barreto y colaboradores evaluó el papel de la gelatinasa de neutrófilos (NGAL) en pacientes cirróticos infectados con daño renal como marcador pronóstico. Se incluyeron 131 pacientes infectados con daño renal agudo (DRA), y se midió NGAL al diagnóstico, 3 y 7 días. Los niveles de NGAL fueron mayores en pacientes con DRA ($n$ = 65) que en pacientes sin DRA (203 ± 390 *vs.* 79 ± 126 mg/g creatinina, $p$ < 0.001), así como en pacientes con DRA persistente ($n$ = 40) comparado con aquellos con DRA transitorio ($n$ = 25) (281 ± 477 *vs.* 85 ± 79 mg/g creatinina, $p$ < 0.001). Entre los pacientes con DRA persistente, NGAL fue capaz de discriminar SHR tipo 1 de otras causas; además los niveles basales de NGAL fueron capaces de predecir sobreinfecciones. La mortalidad a 3 meses fue de 34%; los factores predictores fue-

ron MELD, sodio sérico y NGAL. Los autores concluyen que la medición de NGAL al diagnóstico de la infección es útil para predecir el curso clínico, la persistencia y el tipo de insuficiencia renal, así como el desarrollo de una segunda infección y la mortalidad a 3 meses.[10]

La evaluación de la disfunción renal en el paciente cirrótico no puede realizarse de manera tradicional con la creatinina como marcador. Otros marcadores como la cistatina C deben emplearse para la detección oportuna de la disfunción renal. Además, con marcadores como el NGAL es posible caracterizar el tipo de disfunción renal y predecir desenlaces importantes como infecciones y mortalidad.

## Referencias


1. Méndez-Sánchez N, Villa AR, Chávez-Tapia N, et al. Trends in liver prevalence in Mexico from 2005 to 2050 through mortality data. Annals of Hepatology. 2005;4:52-5.
2. Torre-Delgadillo A. Encefalopatía hepática. Rev Gastroenterol Mex. 2011;76(supl 1):159-62.
3. Patel AV, Wade JB, Thacker LR, Sterling RK, Siddiqui MS, Stravitz RT, et al. Brain reserve modulates health related quality of life in patients with cirrhosis independent of covert hepatic encephalopathy and MELD score. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014 Oct 28. pii: S1542-3565(14)01570-5.
4. Macías-Rodríguez RU, Duarte-Rojo A, Cantú-Brito C, Sauerbruch T, Ruiz-Margáin A, Trebicka J, et al. Cerebral haemodynamics in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy. Liver Int. 2014 Apr 1. doi: 10.1111/liv.12557. [Publicación electrónica antes que la impresa.]
5. Bajaj JS, Ahluwalia VS, Sikaroodi M, et al. Altered gut microbiome is associated with neuroinflammation on brain MRI in cirrhosis: implications for the gut-liver-brain axis. J Hepatol. 2013;60:S235.
6. Montaño-Loza AJ, Meza-Junco J, Prado CMM, et al. New cutoff values for sarcopenia for predicting 6 months mortality in cirrhotic patients. J Hepatol. 2013;(60):S221.
7. Ruiz-Margáin A, Macías-Rodríguez RU, Espinosa-Cuevas A, Duarte-Rojo, Torre A. Bioelectrical impedance vector analysis is a better method for nutritional assessment in patients with liver cirrhosis. J Hepatol. 2013;(60):S138.
8. Ruiz-Margáin A, Macías-Rodríguez RU, Ríos-Torres SL, Duarte-Rojo A, Espinosa-Cuevas-A, Torre A. Phase angle as a nutritional marker related to prognosis in patients with liver cirrhosis: a cut-off value for mexican population. Gastroenterology. 2014;(5)146, supl 1.
9. Aguirre-Valadez JM, García-Flores OK, Flores-Balbuena A, Macías Rodríguez RU, Niño-Cruz JA, Torre A. Determinación de la función renal a través de fórmulas dependientes de creatinina y cistatina C en comparación con la determinada por DTPA-TC-99 como prueba estándar en pacientes cirróticos mexicanos. Rev Gast Mex. 2013;78 (supl 1):31-62.
10. Barreto R, Elia C, Sola E, et al. Urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin predicts outcome of kidney function and mortality in patients with cirrhosis and bacterial infections. J Hepatol. 2013;(60):S225.

# Trasplante de hígado

*Mario Vilatobá Chapa*

El trasplante hepático (THO) ha evolucionado de manera dramática en los últimos 50 años y ha pasado de ser un procedimiento fútil al mejor tratamiento para la falla hepática terminal. El refinamiento de las técnicas quirúrgicas, la mejor selección de los pacientes, el desarrollo de nuevos inmunosupresores, las soluciones de preservación y la mejoría de técnicas anestésicas y cuidados posoperatorios contribuyeron a que desde 1983 se considere como el mejor tratamiento para la enfermedad hepática terminal, aguda o crónica, así como para ciertos desórdenes metabólicos y algunos tipos de cáncer. A partir de ese momento el procedimiento se ha extendido a casi todo el mundo.

En la actualidad el THO ofrece una sobrevida a 1 y 5 años de 90 y 85% respectivamente, con una excelente calidad de vida en la mayoría de los casos. Las principales indicaciones para THO son virus de hepatitis C (VHC), autoinmunes, alcohol, esteatohepatitis no alcohólica (NASH) y carcinoma hepatocelular (CHC).



A pesar de los grandes logros en el procedimiento el gran paso limitante en esta cirugía ha sido la escasez de órganos. Alrededor de 17 000 pacientes necesitan un THO en Estados Unidos (EU), lo que ha provocado el desarrollo de diferentes medidas para incrementar el número de injertos, como son los donadores de criterios extendidos, el hígado dividido, el donador vivo y el trasplante dominó. A continuación se menciona el presente y perspectivas del THO a nivel mundial, así como un breve apunte sobre la actualidad del THO en México.

## Virus de hepatitis C

De 30 a 45% de los trasplantes hepáticos en occidente se deben al virus de la hepatitis C (VHC). Esto es importante de considerar, ya que en la actualidad la sobrevida del injerto en pacientes con VHC es la más baja si se compara la sobrevida del injerto por otras causas. La reinfección es universal, y esto puede provocar daño en tan sólo 3 meses; 20 a 30% progresa a cirrosis en 5 años.

En fechas recientes se han autorizado dos inhibidores de proteasas por la FDA, boceprevir y telaprevir, que muestran una respuesta viral sostenida mayor que el tratamiento de interferón-ribavirina. En la actualidad se llevan a cabo protocolos para pacientes pos-THO por VHC con este esquema de tratamiento para evitar la recurrencia de cirrosis, incluido el sofosbuvir que ofrece la ventaja de no tener que utilizar interferón, evitando así los efectos secundarios de este último y con una excelente respuesta viral sostenida.

## Carcinoma hepatocelular

El THO en pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) se ha incrementado de manera muy importante en la última década. El CHC se desarrolla con mayor frecuencia en los pacientes con cirrosis, sobre todo en individuos con VHB y VHC.

Por ahora el seguimiento de los paciente con cirrosis es con alfa-fetoproteína y US cada 6 meses, sin embargo la sensibilidad de esta modalidad es de 60 a 65%. Alrededor de 50% de los

trasplantes hepáticos en Asia son por CHC, 25% en EU, 15% en Europa y < 10% en Australia y Nueva Zelanda.

Los criterios aceptados para trasplantar a un paciente con CHC son los criterios de Milán [un tumor < 5 cm o tres tumores < 3 cm (ninguno puede ser mayor)]; con éstos la sobrevida a 5 años es de 80% y han provocado un incremento de 5 veces en el número de THO que se realizan por CHC. Estos criterios se han tratado de expandir por diferentes centros con diferentes resultados. Incluso se han empleado estudios genéticos y moleculares para realizar una mejor selección de estos pacientes, como es la pérdida de la fracción alélica o el nivel de des-gamma-carboxiprotrombina.

## Esteatosis hepática no alcohólica

La esteatosis hepática no alcohólica (NASH) es la causa que se ha incrementado más en los últimos años y es probable que llegue a ser la indicación más común de THO en el 2020. Los pacientes con NASH pueden presentar cirrosis y/o CHC. Hasta ahora los resultados en personas trasplantadas por esta causa son bastante buenos, comparables con pacientes con colangitis esclerosante primaria o cirrosis biliar primaria, a pesar de ser individuos de mayor edad, obesos, con hipertensión arterial y diabetes mellitus.



## Gravedad de los pacientes

Según los reportes del registro científico de receptores de trasplantes de EU, gracias a los avances en el manejo perioperatorio y de UTI la población que recibe un hígado es más añosa, es más probable que sufra de diabetes y obesidad, y tiene una incidencia mayor de trombosis portal.

Desde febrero del 2002 el Modelo para Enfermedad Hepática Terminal (MELD, *Model for End-Stage Liver Disease*) ha sustituido a la clasificación Child-Turcotte-Pugh para la asignación de órganos en el trasplante hepático, con lo que se disminuye la mortalidad en la lista de espera. Sin embargo, más de 10 años después este modelo ha mostrado algunas deficiencias y ha provocado que cada vez pacientes más graves sean llevados a THO, como lo muestra el grupo de UCLA, que incluye más de 5 400 pacientes, el cual apoya esta información.

El MELD se ha incrementado de 22 en 2002 a 33 en 2011, con casi 30% de los pacientes trasplantados de hígado después del 2007 con MELD > 40. El reto en la actualidad es saber determinar qué paciente se beneficiará con un THO, o quién a pesar del THO tendrá un desenlace fatal.

Como ya se mencionó en lo que respecta a los donadores, en la última década se han implementado diferentes medidas para tratar de disminuir la enorme diferencia que existe entre el número de donadores y el número de receptores. Dentro de estas medidas se incluyen:

- *Donadores de edad avanzada:* en la actualidad los donadores no se deben excluir simplemente por la edad. Cada vez existen más publicaciones de THO que utilizan donadores > 70 años de edad con resultados iguales a aquellos < 60 años
- *Esteatosis:* en el pasado los órganos que presentaban esteatosis eran descartados por considerarse inadecuados para trasplantarse. En la actualidad hígados con una considerable proporción de esteatosis (60%) son utilizados para THO con buenos resultados.

Mientras la incidencia de obesidad continúe en incremento, cada vez será más común enfrentarse a este tipo de órganos. Este intento por utilizar órganos con esteatosis importante ha provocado la aparición de algunos intentos por mejorar la calidad de estos órganos después de la procuración con terapia farmacológica o mediante máquinas de perfusión, con resultados muy prometedores

- *Donadores VHC positivo:* otra forma que ha incrementado el número de órganos es al no descartar a los donadores con virus de hepatitis C (VHC) para receptores con VHC, y también utilizar donadores *core*-positivos para virus de hepatitis B (VHB). De acuerdo con la CDC los donadores de alto riego son aquellos con uso de drogas intravenosas, hemofílicos, prisioneros, historia de prostitución, actividad sexual de alto riesgo y exposición a VIH
- *Donador sin latido cardiaco (DLC):* utilizar este tipo de donadores ha incrementado de manera importante el número de órganos. En casos bien seleccionados los resultados son semejantes a los donadores con muerte cerebral, sin embargo la presencia de lesiones isquémicas de la vía biliar intrahepática es algo que se presenta con mayor frecuencia cuando se utilizan este tipo de injertos
- *Hígado dividido:* un hígado es dividido en dos injertos trasplantables. El hígado suele dividirse en un lóbulo lateral izquierdo para un paciente pediátrico y el resto del hígado para un paciente adulto. En ocasiones el hígado se puede dividir en lóbulo izquierdo y derecho para dos adultos que tengan un tamaño adecuado para estos injertos. Esta división se puede realizar *in situ*, en el donador, o en la cirugía de banco. Uno de los principales problemas es la dificultad técnica del procedimiento, así como la logística para tener a dos grupos de trasplante hepático disponible. Por otro lado, otra limitante es que no todos los donadores son adecuados para dividirlos.
- *Donador vivo de hígado:* en Japón, Corea del Sur y Hong Kong es donde se han dado las principales modificaciones a este procedimiento y en la actualidad 90% de los THO se realiza de esta manera, a diferencia de los países occidentales donde el THDV ocupa 5% de todos los THO. En los últimos 15 años se ha modificado la técnica de utilizar el lóbulo lateral izquierdo para un paciente pediátrico a lóbulo izquierdo para un adulto, lóbulo derecho con la vena suprahepática media, lóbulo derecho con reconstrucción de V5 y V8, hasta el trasplante hepático dual, donde se utilizan dos lóbulos izquierdos en una misma persona. Los resultados en centros de experiencia son similares a los del THO cadavérico, sin embargo el número de complicaciones es mayor en los receptores, sobre todo en la vía biliar, y la morbimortalidad en el donador está y seguirá latente. En 2001 EU tuvo su pico más alto de THDV con 524, y a raíz de una mortalidad operatoria este tipo de procedimientos ha disminuido a 247 en 2011
- *Incompatibilidad de grupo sanguíneo:* cada vez más centros han desarrollado protocolos para perfeccionar THO con incompatibilidad de grupo sanguíneo con el fin de mejorar los resultados y disminuir las complicaciones. Estos protocolos incluyen plasmaféresis, inmunoglobulina intravenosa, esplenectomía, administración perioperatoria de micofenolato de mofetilo, infusión de prostaglandinas y rituximab

## Situación en México

Después de que el THO fuera aceptado en EU como la mejora terapéutica para pacientes con cirrosis en 1983, esta milagrosa cirugía tuvo una gran expansión a nivel mundial, y México no fue la excepción. El primer THO se realizó en el INCMNSZ en 1985. Desde entonces el número de trasplantes en el país se ha ido incrementando y desde el 2003 se realizan alrededor de 80 a 100 trasplantes por año en diferentes instituciones del país; en el 2013 se realizaron 149. Si bien existió un incremento importante en este último año, el número de THO por millón de habitantes en México es de los más bajos en la región y del mundo.

En México se realiza THO de donante fallecido y de donador vivo en una proporción 90-10%. El trasplante de donador vivo principalmente es entre un paciente adulto a uno pediátrico. Como otra modalidad para incrementar el número de órganos también en fechas recientes realizamos en nuestra institución el primer THO dominó en México con éxito.

A pesar de estos logros todavía existen retos importantes que cumplir en el futuro para poder consolidar una estructura firme en lo que a donación, procuración y trasplante de hígado de donador cadavérico se refiere. A continuación se mencionan algunos de estos retos.



La manera como nuestro sistema de salud está estructurado es complicado y no ha permitido un esfuerzo único para incrementar el número de donadores cadavéricos y, por lo tanto, el número de trasplantes. El CENATRA ayuda a coordinar, pero no tiene autoridad para exigir ciertas normas básicas a los centros que realizan THO y los hospitales con licencia para este tipo de procedimientos.

Hasta el día de hoy los resultados de los diferentes centros de trasplantes en México se desconocen, ya que el reporte de resultados no es obligatorio. No hay criterios estandarizados para todas las instituciones de quién se debe trasplantar y quién no. Por ejemplo: ¿a quién se le da prioridad?, ¿se debe usar el MELD/PELD?, ¿cuáles son los criterios sobre el carcinoma hepatocelular?, ¿las exclusiones del MELD?, etc.

A pesar de que son muy pocos los THO en México existen 66 hospitales con licencia para realizarlos, lo cual no permite concentrar este procedimiento tan complicado en sólo algunos hospitales para unir recursos tanto humanos como económicos y tener un control más estricto de los donadores y los pacientes que se trasplantan.

Como otro gran reto a resolver se encuentra el ofrecer la oportunidad del THO a un mayor número de pacientes, ya que a nivel nacional en la lista de espera sólo hay 400 pacientes registrados, lo cual es extremadamente bajo si se considera, como ya se mencionó, que la cirrosis es un problema de salud pública.

Desde 1985 a 2013 en el INCMNSZ se han realizado 154 trasplantes en 151 pacientes (tres retrasplantes). Las principales causas de la enfermedad hepática fueron: 36% relacionado con infección por virus de hepatitis C, 20.7% con cirrosis biliar primaria, 9.48% con carcinoma hepatocelular asociado y sólo 9.48% de casos de cirrosis asociada con el consumo de alcohol. Dividimos nuestra experiencia en tres etapas:

- Etapa 1: de 1985 a 1999
- Etapa 2: de 2000 a 2007
- Etapa 3: de 2008 a 2013

La mortalidad perioperatoria se redujo de 50 y 21% en las etapas 1 y 2 a 3.5% para la etapa 3. En cuanto a las complicaciones posquirúrgicas, el porcentaje aumentó de 36.3 a 48.6% de la etapa 1 a la etapa 2, sin embargo para la etapa 3 se redujo de manera significativa a 21.4%. La sobrevida al año postrasplante evolucionó de 43 a 80 y 94% en las etapas 1, 2 y 3, respectivamente. A su vez, la sobrevida a los 5 años incrementó de 32 a 68 y 88% para las mismas etapas. Es importante recalcar que en la etapa 3 es cuando se ha realizado el mayor número de trasplantes (prácticamente la mitad, 56 trasplantes) y con los mejores resultados.

El THO ha tenido un avance vertiginoso a nivel mundial, con grandes logros y aún retos por resolver, principalmente en lo que se refiere al número de donadores y órganos. En la actualidad este es una realidad en México y los resultados pueden llegar a ser excelentes como en nuestro Instituto, sin embargo, como retos tenemos el realizar varios cambios importantes en la logística, la asignación, el reporte de resultados y el seguimiento de estos pacientes a nivel nacional.

## Referencias



Agiopan VG. Liver transplantation for nonalcoholic steatohepatisis: the new epidemic. Ann Surg. 2012;256:624-33.

Bismuth H, Houssin D. Reduced-sized orthotopic liver graft in hepatic transplantation in children. Surgery. 1984;95:367-70.

Busuttil RW. International Liver Trasplantation Society 2009 Presidential Address: the internationalization of liver transplantation. Liver Transpl. 2010;16:558-66.

Klein AS, et al. Organ donation and utilization in the United States, 1999-2008. Am J Transplant. 2010;10:973-86.

Lo CM, et al. Adult-to-adult living donor liver transplantation using extended right lobe graft. Ann Surg. 1997;226:261-9.

# Retos en Enfermedades renales

## Introducción

*Alejandro Treviño Becerra*

El participar en este Congreso de la Academia Nacional de Medicina es en sí un reto y una gran oportunidad de presentar a ustedes y dejar para la posteridad disertaciones y escritos sobre lo que son los Retos en las Enfermedades Renales en la segunda década del siglo XXI.

Las enfermedades renales como un todo han pasado desde 1960, que ocupaban el lugar No. 16 en causas de mortalidad (identificadas por nefritis y nefrosis), hasta el número 9 en 50 años en la década de 2010, pero hay otras cifras que nos hablan de su crecimiento. Según Julio Frenk en

1980 en México la insuficiencia renal crónica (IRC) era la segunda causa de años de vida saludables perdidos; al principio de este siglo la IRC ocupa el quinto lugar de egreso hospitalario en el IMSS, pero de manera súbita disminuye porque ahora 25 000 enfermos con IRC en programa de hemodiálisis crónica lo hacen en el medio privado y serían tres mil millones menos de tratamiento que no se hacen en unidades del Seguro Social, pero que las paga y a precio alto, sin embargo la IRC es para el IMSS el tercer gasto en salud.

La Sociedad Internacional de Nefrología en fechas recientes ha hecho ver a la OMS que la IRC es responsable de uno de los lugares principales de incapacidad médica.

Es conocido que en la mayoría de los países la principal causa de ingreso a diálisis crónica por insuficiencia renal crónica es la diabetes mellitus, y que la otra gran contribuyente al *pool* de enfermos en diálisis crónica es la hipertensión arterial; contrarresta en que la principal causa de muerte de los individuos con insuficiencia renal crónica son las complicaciones cardiovasculares, de ahí que se ha reacuñado el término de síndrome cardiorrenal y también el de enfermedad renal crónica–enfermedad ósea metabólica.

Lo cierto es que no hay un enfoque terapéutico directo para las enfermedades crónicas renales que de manera lamentable persisten relegadas; se afirma que los medicamentos que empleamos para "curar" al riñón son originalmente para tratar diabetes, hipertensión arterial, trastornos de lípidos, problemas glandulares asociados o inmunosupresores. Se carece, con excepción del alopurinol, de fármacos que vayan a actuar de forma directa sobre los tejidos que forman el riñón (túbulo, glomérulo, vasculatura e intersticio). Lo anterior aunado a falta de acuerdos y desorientación en los conceptos básicos a nivel mundial sobre la nutrición renal nos dejan en una situación desfavorable frente a los millones de individuos víctimas de la enfermedad renal.



El primer reto de esta mañana fue identificar lo más trascendental para los asistentes al Módulo de Nefrología, luego lo fue invitar a los cuatro ponentes que aceptaron en 13 min comentar el tema y en su oportunidad entregar el material escrito para ser incluidos en la memoria de este Congreso.

Decidí, con la aprobación del Comité organizador, reunir a tres académicos de la sección de Nefrología y a la Dra. Alejandra Aguilar, así como al Dr. Francisco Monteón Ramos de la ciudad de Guadalajara, ambos con sólida formación académica, y con ellos primero tratar problemas de las enfermedades renales que sí pueden curarse: las litiasis y las glomerulopatías. Posteriormente trataremos de adentrarnos en los factores conocidos que se han investigado como promotores del daño renal que al ser irreversible nos llevan al enfermo en la etapa V, final de la ERC avanzada, cuando éste tendrá que llegar a diálisis crónica, trasplantarse, o ambas cosas, o bien morir sin recibir esa oportunidad.

Aquí podría decir que las épocas en que las instituciones de la seguridad social apostaron todo al trasplante renal fueron muy intensas pero siempre insuficientes; después apostaron el resto a la diálisis peritoneal continua ambulatoria con muy buenos dividendos, pero se sobrepasaron en las contraindicaciones, se les dieron las cartas a jugadores noveles, no nefrólogos, y se sucedió una crisis. En los últimos años hay nuevos actores, nuevos escenarios, novedosos intereses y se apuesta a la alternativa más compleja y costosa, a la hemodiálisis fuera del IMSS, de tal manera que este tercer recurso no ha resultado como se planeó y se avecina la bancarrota.

Estamos obligados como nefrólogos, como académicos y como país a ser integradores para enfrentar este reto de la atención a la salud que es la enfermedad renal crónica, que ya en otros países se han hecho esfuerzos que lentamente empiezan a dar resultados.

## Retos en Litiasis renal

*Jose Carlos Peña Rodríguez*

La litiasis urinaria es un problema de salud pública que nunca se ha resuelto y que ha continuado con una incidencia que no ha decaído con el tiempo, antes bien se ha incrementado, sobre todo en mujeres, y sin duda el cambio climático favorecerá aún más su crecimiento. En la década de 1980 la introducción de la litotripsia y la cirugía percutánea revolucionó el tratamiento de la litiasis renal pero no su incidencia; de hecho, la calidad de vida de muchos de estos enfermos, nacida de información anecdótica en consultas y conversaciones, revelan la insatisfacción por el *statu quo* y en especial por la falta de medidas preventivas efectivas.



En los últimos años se ha acumulado evidencia de que la nefrolitiasis se asocia con otras enfermedades, como hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, obesidad y dislipidemia,[1-8] todas ellas factores de riesgo de daño cardiovascular (CV). Es más, la litiasis renal se asocia con un mayor riesgo de enfermedad crónica del riñón e insuficiencia renal,[1] dos factores adicionales de daño CV. Es posible que la litotripsia pueda incrementar aún más el riesgo de daño renal e hipertensión arterial. Se ha encontrado que los formadores activos de cálculos renales tienen un mayor riesgo de daño CV y de muerte que la población general. En una gran población en Alberta, Canadá,[1] se encontró que aun un episodio calculoso se asociaba con un mayor riesgo de enfermedad CV, que incluía infarto coronario agudo (ICA), muerte por enfermedad coronaria, revascularización con angioplastia y *bypass* coronario, así como más eventos vasculares cerebrales (EVC).

Por lo tanto, como médicos y en presencia de un episodio litiásico debemos tener en cuenta el riesgo al que estos enfermos están sujetos por sus morbilidades asociadas.

### Expulsión de cálculos

Esta es un área que interesa a los médicos en general. Los factores más importantes que predicen la expulsión de piedras (litos) son su tamaño y localización. En distintos metaanálisis de estudios observacionales se encontró que 12, 22 y 45% de las piedras que se eliminaban de manera espontánea estaban localizadas en la porción proximal, media y distal del uréter; y 55, 35 y 8% se expulsaban según su tamaño, < 4 mm, entre 4 a 6 mm y mayores de 6 mm. Sin embargo, piedras que al final se eliminan lo hacen después de un tiempo impredecible y de muchos sufrimientos. El tratamiento utilizado ha sido: corticoesteroides, bloqueadores alfa-adrenérgicos y antagonistas de los canales de calcio,[9,10] aparte de analgésicos y antiespasmódicos. Los antagonistas de los canales de calcio reducen la contracción del músculo liso y el espasmo ureteral; los bloqueadores alfa-adrenérgicos disminuyen el tono del músculo liso y la frecuencia y fuerza de la peristalsis (Cuadro 1).

**Cuadro 1.** *Fármacos utilizados en la expulsión de cálculos*

| | Fármaco | | |
|---|---|---|---|
| *Tipo* | *Genérico* | *Comercial* | *Dosis recomendada* |
| Antagonista del canal de calcio | Nifedipino | Adalat<br>Adalat CC<br>Procardia<br>Procardia XL | 30 mg/día |
| Bloqueador $\alpha_1$-selectivo | Tamsulosina | Hipebe<br>Tamblan<br>Secotex | 0.4 mg/día |
| Bloqueador $\alpha_1$-selectivo | Terazosina | Hytrin | 5 mg/día |
| Bloqueador $\alpha_1$-selectivo | Doxazosina | Cardura | 4 mg/día |
| Corticoesteroide | Deflazacort | Calcort | 30 mg/día |
| Glucocorticoide | Metilprednisolona | Depo-Medrol<br>Solu-Medrol | 16 mg/día |



Las guías publicadas en conjunto por las Sociedades Médicas Americana y Europea de Urología recomiendan que para el primer cálculo < 10 mm y de localización ureteral distal se debe intentar tratamiento médico. No es tan segura esta conducta en cálculos proximales o medios; su comportamiento en los primeros días del cólico renal nos debe servir de guía.[11]

## Hipercalciuria

Los factores primarios que promueven la litogénesis en los pacientes son: químicas urinarias pronas a la formación de cálculos, las placas de Randall y los defectos en el sistema de inhibición de la cristalización. Todos estos mecanismos juegan un papel variable en la fisiopatología de la nefrolitiasis por oxalato de calcio dentro de los diversos subgrupos de pacientes. Debido a la heterogeneidad en su presentación clínica es difícil explicar cuál de estos defectos sea el responsable de esta condición en la mayoría de los pacientes con litiasis renal por oxalato de calcio.

Se sabe que 60 a 70% de los cálculos está constituido por sales de calcio, y la etiopatogenia de la mayoría de ellos es la hipercalciuria idopática (HI). Dentro de los pacientes con este trastorno hay formadores de piedras de calcio a base de oxalato de calcio (CaOx) y otros por sales de fosfato de calcio o apatita (CaP).

Se ha demostrado que los cálculos de CaOx se forman sobre las placas de apatita (CaP) o placas de Randall asentadas en el intersticio renal. Entre mayor es la excreción urinaria de calcio, menores los volúmenes urinarios, mayor será el numero de placas de CaP y mayor la recurrencia de los episodios de litiasis. El cristal que se agrega sobre las placas de Randall es CaOx y la piedra resultante estará compuesta fundamentalmente por esta sal. Por lo que la reducción de la sobresaturación (SS) de las sales de CaOx y de CaP nos ofrece una medida de prevención de la formación de estas piedras. Los cálculos en la HI por CaP en contra de los de CaOx favorecen los depósitos de cristales de apatita en los tubos colectores de la médula interna y el desarrollo de cicatrices en el intersticio renal en la punta de la papila.[12]

Tanto los formadores de cálculos por CaP como de CaOx cursan con hipercalciuria, alteración que es secundaria a una reducción en la reabsorción tubular de Ca (pérdida renal de calcio); sin embargo los sitios de la nefrona donde ocurre esta alteración son diferentes. Por ejemplo, la reducción en la reabsorción proximal acarrea más calcio hacia la rama ascendente del asa de Henle (RAAH), donde el exceso de reabsorción de Ca satura el intersticio y favorece la formación de placas de CaP. En este mismo sitio, esta reabsorción anormal en la HI por fosfato se asocia con un defecto en la reabsorción de bicarbonato que produce un aumento del pH urinario característico de esta variedad de hipercalciuria que favorece la formación de cálculos de CaP. El receptor sensible a calcio (CaSR) se localiza, entre muchos lugares, en la porción apical de las células principales e intercaladas del tubo colector; durante la hipercalciuria se activa el CaSR que se asocia con desactivación de la acuaporina 2 (AQP2) y poliuria, y además dispara la acidificación de la orina al aumentar la actividad de $H^+$-ATPasa. Ambas, la poliuria y la acidificación urinaria, evitan la precipitación de las sales de CaP.

Estos hallazgos en animales de laboratorio permiten intuir que en nuestros pacientes con litiasis renal, aparte de la poliuria inducida, la acidificación de la orina es también una maniobra que permitirá evitar el depósito de CaP en el intersticio renal.



En el futuro se especula con procedimientos que activen el CaSR; entre éstos se encuentran los calcimiméticos (cinacalcet), que podrían jugar un papel terapéutico importante en la litiasis cálcica recidivante.[13] Aparte de lo mencionado, el tratamiento preventivo para ambas variedades de HI son: restricción de sodio y proteínas, uso de tiazidas (clorotiazida, clortalidona e indapamida) y un aumento en la ingestión de agua. Este tratamiento actúa sobre ambas variedades de hipercalciuria idiopática, por CaOx y por CaP.

Es importante señalar que la mayoría de los fármacos que se utilizan en el tratamiento de la litiasis recurrente tiene más de 30 años de antigüedad. Por ejemplo, no hay tratamientos diferentes para el manejo de las piedras de oxalato o fosfato de calcio, tal como se señala antes, y no hay tratamientos novedosos[13-20] (Cuadro 2).

## Hiperuricemia e hiperuricosuria

Las piedras de ácido úrico se tratan con alcalinización de la orina con sales a base de citrato de potasio y también con citrato de sodio; de hecho el alopurinol sólo tiene un papel secundario.[19-23]

Un tercio de los pacientes con litiasis cálcica cursa con hiperuricosuria como uno de sus factores de riesgo. Por años aceptamos que la hiperuricosuria favorecía la formación de cálculos de CaOx, sin embargo estudios epidemiológicos, algunos recientes, no han demostrado de forma clara esta asociación. *In vitro* la presencia de ácido úrico favorece la precipitación de sales de oxalato de calcio ("desalar"), sin embargo esto no se ha probado en vivo. Este mecanismo de "desalar" simplemente es la habilidad de un electrolito, en este caso el ácido úrico, de reducir la solubilidad de un no electrolito, en este caso el oxalato de calcio. Muchos estudios pequeños no muy bien controlados demostraron que el uso de alopurinol reduce la excreción de ácido úrico y la formación de cálculos de oxalato de calcio.[24] En uno de estos estudios la hipótesis era que el alopurinol, un inhibidor de la xantino-oxidasa (ahora conocida como xantino-reductasa o xantino-deshidrogenasa), disminuiría la hiperuricosuria (> 800 mg en hombres y > 750 mg en mujeres) en pacientes con normocalciuria (mujeres < 250 mg y hombres < 300 mg de calcio en orina

**Cuadro 2.** *Fármacos de uso común en el tratamiento de nefrolitiasis cálcica hipercalciúrica*

| *Fármaco* | *Dosis recomendada* | *Comentarios* |
|---|---|---|
| Hidroclorotiazida | 50 mg/día | |
| 25 mg dos/día | Una sola dosis es preferible ya que dos dosis puede causar icturia y el paciente no está tranquilo | |
| Clortalidona | 25 mg/día | |
| 50 mg/día | Ambas dosis reducen el calcio urinario de igual forma. Debido a su larga acción, este tratamiento puede causar hipopotasiemia e hipocitraturia. | |
| Indapamida | 1.2 mg/día | |
| 2.5 mg/día | Este tratmiento puede tener menos efectos indeseables que la hidroclorotiazida, que incluye la aparición ocasional de hipopotasiemia e hipotensión | |
| Amilorida | 5 mg/día | El tratamiento diurético con ahorradores de potasio también reduce el calcio urinario pero en un grado menor que la hidroclorotiazida |
| Amilorida/ hidroclorotiazida | 5 mg/50 mg/día | Mantiene el efecto hipocalciúrico de la tiazida, y evita el desarrollo de hipopotasiemia grave |



de 24 h) y la formación de cálculos de CaOx. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir 100 mg de alopurinol tres veces al día o placebo. Los que recibieron medicamento redujeron el ácido úrico a < 400 mg/día y con placebo de 0 a 100 mg. Ambos grupos disminuyeron sus episodios de litiasis; en el grupo de alopurinol 9 pacientes tuvieron episodios de litiasis y en el de placebo fueron 18 casos. Además, el grupo de alopurinol tuvo un mayor retraso en la aparición de los episodios de nefrolitiasis.[19,20,25]

Este estudio existe en el contexto de la heterogeneidad de los datos epidemiológicos, datos que son insuficientes para demostrar de forma convincente que la hiperuricosuria es un factor de riesgo para piedras de calcio. Es más, se ha postulado que el efecto del alopurinol en la litogénesis cálcica no es secundario a la caída de la uricosuria sino los otros efectos que tiene la inhibición de la xantino-oxidasa, ya que esta enzima está ligada a una disminución del estrés oxidativo y de los radicales libres. Sin embargo, de qué manera estos efectos pleiotrópicos de la xantino-oxidasa están ligados a la formación de cálculos es especulativo y no demostrado.

Febuxostat[26,27] es un inhibidor nuevo de la xantino-oxidasa, pero no es como el alopurinol, un análogo de purina. Fue aprobado por la Food and Drug Administration desde 2009 para el tratamiento de la hiperuricemia en paciente con gota. Su capacidad para reducir la hiperuricemia y la hiperuricosuria parece ser superior al alopurinol, pero los dos no han sido probados juntos. Mientras que la excreción de alopurinol es por vía renal, el febuxostat es metabolizado en gran medida por el hígado. Se puede utilizar en pacientes con daño renal aun cuando hay poca infor-

mación en pacientes con FG menor de 30 mL/min. En formadores de piedras con gota e hiperuricemia puede se preferible, sobre todo en pacientes intolerantes al alopurinol o en vez de otros uricosúricos.

La posibilidad de que esta droga sea superior y más eficaz al alopurinol no se ha demostrado. En los últimos 2 años está en proceso un estudio aleatorio, longitudinal, de los laboratorios Takeda, de febuxostat *vs.* alopurinol, y los desenlaces primarios serán la reducción de la hiperuricosuria y su efecto sobre la formación de cálculos.[28]

## Hipocitraturia

No quisiera dejar de discutir el papel que juega en la recurrencia de la litiasis. El citrato es una sal que impide la cristalización de sales como el oxalato y el fosfato de calcio en orinas sobresaturadas. La definición más simplista de hipocitraturia es una excreción menor de 325 mg/día, sin embargo hay autores que discrepan de este valor en formadores recurrentes de cálculos, y aceptan como hipocitraturia grave un valor menor de 100 mg/día, y una citraturia leve a moderada de 100 a 325 mg/día. La excreción de citrato en los sujetos normales es de alrededor de 600 mg/24 h.[29-31]



Los factores de riesgo de hipocitraturia son: dietas ricas en proteínas, deficientes en agua y altas en sodio; todos esos factores reducen el citrato y el pH urinario. Otros factores son medicamentos, corticoesteroides, diuréticos de asa, antiácidos con hidróxido de aluminio y vitamina D. Por último, el topiramato, un anticonvulsivante que inhibe la anhidrasa carbónica, acidifica la orina y favorece la formación de cálculos. En pacientes con litiasis cálcica se ha utilizado citrato de potasio y de magnesio en su tratamiento.[36-38]

La etiología de la hipocitraturia es múltiple: acidosis tubular renal tipo II (ATR II), cuadros diarreicos crónicos, empleo de tiazidas y acetazolamida, topiramato,[32,33] dieta rica en proteínas y altas en sodio, uso de inhibidores de ECA,[34] aldosteronismo primario,[35] ejercicio físico extenuante, gota y diátesis gotosa e infección urinaria.

El tratamiento de la hipocitraturia es a base de citrato de potasio en pacientes con hipercalciuria y acidosis metabólica e hipopotasiemia por ATR II.

También es el tratamiento de elección en pacientes con gota, hiperuricosuria o ambos, con formación de cálculos; una dosis nocturna es recomendable para evitar la marea ácida. La guía en estos pacientes es el pH de la orina y vigilar los valores en suero de potasio. Si no hay respuesta en el control de los cálculos en estos pacientes es entonces aconsejable añadir alopurinol o febuxostat.[28]

Las dosis aconsejables en pacientes con hipocitraturia grave menor de 100 mg/día debe ser de 20 a 40 mg por vía oral de 2 a 4 veces al día en pacientes con ATR tipo II completa. En pacientes con diarrea utilizar esta misma dosis pero en solución líquida.

En casos de hipocitraturia leve a moderada (100 a 325 mg/día) utilizar 20 mEq de citrato de potasio dos a tres veces por día. Verificar los valores de citrato en orina cada 3 meses hasta alcanzar, si se da agua además, no menos de 300 mg de citrato litro. A los 6 meses es bueno repetir el estudio metabólico de la orina que incluya además de citrato, oxalato, ácido úrico, calcio, fósforo, sodio y magnesio.

En hipocitraturia leve se utilizan dosis de 10 mEq dos veces al día y vigilar según el comportamiento individual.

## Cistinuria

La cistinuria es un trastorno autosómico recesivo que ocurre como resultado de una mutación de dos genes que codifican para la única proteína transportadora para cistina y aminoácidos básicos, localizada en el túbulo proximal. Su ausencia genera gran pérdida de cistina que es un aminoácido poco soluble que se cristaliza en la orina.[28,39,40]

El tratamiento de la cistinuria no ha cambiado de forma sustancial en los últimos 30 años. La ingestión de agua para diluir los cristales de cistina se considera una indicación crítica. Los cambios dietéticos, que permanecen sin estudiar, incluyen dos maniobras, restricción de sodio y proteína animal. La reducción de sodio en la dieta se acompaña de una caída en la excreción de cistina; las bases para este efecto no se conocen bien ya que el cotransportador de cistina en el tubo proximal no es dependiente de sodio. La restricción de proteínas favorece la alcalinización de la orina, aumenta la solubilidad de la cistina y reduce la ingestión de la metionina que es el precursor de la cistina y por tanto reduce su excreción urinaria. Los tratamientos farmacológicos son dos, alcalinización de la orina con citrato o bicarbonato. Debido a que la cistina es un dímero de la cisteína unida por un puente disulfuro (tioles), la D-penicilamina o la troponina rompen este puente y hacen más soluble el complejo monomérico de la cisteína. El captopril, que también es un tiol, no debe usarse, ya que no alcanza suficiente concentración en la orina para producir un cambio en la solubilidad de la cistina.[41-47]



Los tioles son compuestos mal tolerados y con muchos efectos indeseables; la troponina es mejor tolerada que la D-penicilamina, pero aun así sus reacciones no deseadas son muy frecuentes.

Otras drogas que sólo se han usado de manera experimental son el L-dimetiléster de la cistina, que aumenta la solubilidad de la cistina *in vitro* e *in vivo*. Funciona a concentraciones pequeñas, sin embargo tiene efectos indeseables, el más notable es la acumulación lisosomal de cistina que recuerda a la cistinosis, enfermedad autosómica recesiva que desencadena, entre otras cosas, síndrome de Fanconi.

## Conclusiones

Esta revisión en realidad deja más preguntas que soluciones a este problema tan común, y su prevención debe ser el camino a seguir. No hay tratamientos nuevos, y medidas tan simples como la restricción de sodio y proteínas animales aunado a una buena hidratación son altamente rentables en el manejo de las diversas formas de nefrolitiasis.

No contamos con medicamentos nuevos, pero si los que tenemos son bien empleados son exitosos en un porcentaje elevado de los casos. Conocer el trastorno metabólico que predomina en el caso estudiado es importante, sobre todo si se trata de enfermos metabólicamente activos. En la década de 1970 hubo un despertar en el estudio de la litiasis y logramos clasificar y establecer las causas de la hipercalciuria idiopática, la asociación de hiperuricosuria con hipercalciuria y cuáles cálculos eran los más abundantes.

Se estudió la fisicoquímica urinaria y los compuestos que al sobresaturar la orina facilitaban la metastabilidad y la agregación de la sales para formar cálculos. En los últimos años se ha enfatizado el papel que juega el depósito intersticial renal de CaP conocido como placa de Randall que en presencia de hipercalciuria funciona como un factor promotor de nucleación y agregación de sales de oxalato de calcio. Es posible que en el futuro la activación de CaSR pueda ser un mecanismo de tratamiento de la litiasis cálcica.[13] Se discutió también el papel del citrato en la inhibición de la nucleación y el tratamiento de la litiaisis cálcica y por ácido úrico.

Es importante hacer hincapié en la serie de complicaciones cardiovasculares y renales que se asocian con la litiasis aun después de un episodio litiásico aislado.[1] Esto sugiere que la enfermedad no es sólo una alteración urinaria sino una enfermedad metabólica sistémica y con repercusiones orgánicas complejas; o por lo menos, estas complicaciones asociadas lo permiten sospechar.[2-8]

## Referencias




1. Alexander T, Hemmelgarn BR, Wiebe N, Bello A, Samuel S, Klarenbach SW, Curhan GC, Tonelli M; Alberta Kidney Disease Network. Kidney stones and cardiovascular events: a cohort study. Clin J Am Soc Nephrol. 2014;9:506-12.
2. Alexander RT, Hemmelgarn BR, Wiebe N, Bello A, Morgan C, Samuel S, Klarenbach SW, Curhan GC, Tonelli M; Alberta Kidney Disease Network. Kidney stones and kidney function loss: A cohort study. British Medical J. 2012;345:5287.
3. Rule AD, Roger VL, Melton LJ 3rd., Bergstralh EJ, Li X, Peyser PA, et al. Kidney stones associate with increased risk for myocardial infarction. J Am Soc Nephrol. 2010;21:1641-4. http://cjasn.asnjournals.org/cgi/ijlink?linkType=ABST&journalCode=jnephrol&resid=21/10/1641
4. Obligado SH, Goldfarb DS. The association of nephrolithiasis with hypertension and obesity: A review. Am J Hypertens. 2008;21:257-64.
5. Rule AD, Bergstralh EJ, Melton LJ 3rd., Li X, Weaver AL, Lieske JC. Kidney stones and the risk for chronic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2009;4:804-11.
6. Aydin H, Yencilek F, Erihan IB, Okan B, Sarica K. Increased 10-year cardiovascular disease and mortality risk scores in asymptomatic patients with calcium oxalate urolithiasis. Urol Res. 2011;39:451-8.
7. Reiner AP, Kahn A, Eisner BH, Pletcher MJ, Sadetsky N, Williams OD, et al. Kidney stones and subclinical atherosclerosis in young adults: The CARDIA study. J Urol. 2011;185:920-5.
8. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Diabetes mellitus and the risk of nephrolithiasis. Kidney Int. 2005;68:1230-5.
9. Dellabella M, Milanese G, Muzzonigro G. Medical-expulsive therapy for distal ureterolithiasis: randomized prospective study on role of corticosteroids used in combination with tamsulosin-simplified treatment regimen and health-related quality of life. Urology. 2005;66:712-5.
10. Parsons JK, Hergan LA, Sakamoto K, et al. Efficacy of alpha-blockers for the treatment of ureteral stones. J Urol. 2007;177:983-7.
11. Preminger GM, Tiselius HG, Assimos DG, et al. 2007 guideline for the management of ureteral calculi. J Urol. 2007;178:2418-34.
12. Coe FJ, Evan A, Worcester E. Pathophysiology-based treatment of idiopathic calcium stones. Clin J Amer Soc Nephrol. 2011;6:2083-92.
13. Renkema KY, Bindels RJM, Hoenderop JGJ. Role of calcium-Sensing receptor in reducing risk for calcium stones. Clin J Amer Soc Nephrol. 2011;6:2076-82.
14. Ettinger B, Citron JT, Livermore B, et al. Chlorthalidone reduces calcium oxalate calculous recurrence but magnesium hydroxide does not. J Urol. 1988;139:679-84.
15. Ohkawa M, Tokunaga S, Nakashima T, et al. Thiazide treatment for calcium urolithiasis in patients with idiopathic hypercalciuria. Br J Urol. 1992;69:571-6.
16. Peña JC, Monforte F, Briceño A. The role of oxalate and formation product ratio in patients with renal stones before and during treatment. J Urol. 1987;138:1137-40.

17. Borghi L, Meschi T, Guerra A, et al. Randomized prospective study of a nonthiazide diuretic, indapamide, in preventing calcium stone recurrences. J Cardiovasc Pharmacol. 1993;22(suppl 6): S78-86.
18. Yendt ER, Guay GF, Garcia DA. The use of thiazides in the prevention of renal calculi. Can Med Assoc J. 1970;102:614-20.
19. Coe FL, et al. Hyperuricosuric calcium stone disease and mixed stones. Coe FL, Favus MJ, Pak CY, Parks JH, Preminger GM (ed). En: Kidney stones: Medical and surgical management. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996: pp. 851-8.
20. Coe FL. Treated and untreated recurrent calcium nephrolithiasis in patients with idiopathic hypercalciuria, hyperuricosuria, or no metabolic disorder. Ann Intern Med. 1977;87:404-10.
21. Ryall RL, Grover PK, Marshall VR. Urate and calcium stones: picking up a drop of mercury with one's fingers? Am J Kidney Dis. 1991;17:426-30.
22. Grover PK, Marshall VR, Ryall RL. Dissolved urate salts out calcium oxalate in undiluted human urine in vitro: Implications for calcium oxalate stone genesis. Chem Biol. 2003;10:271-8.
23. Curhan GC, Taylor EN. 24-h uric acid excretion and the risk of kidney stones. Kidney Int. 2008; 73:489-96.
24. Ettinger B, Tang A, Citron JT, Livermore B, Williams T. Randomized trial of allopurinol in the prevention of calcium oxalate calculi. N Engl J Med. 1986;315:1386-9.
25. Ettinger B. Does hyperuricosuria play a role in calcium oxalate lithiasis? J Urol. 1989;141:738-41.
26. Mayer MD, Khosravan R, Vernillet L, Wu JT, Joseph-Ridge N, Mulford J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of febuxostat, a new non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase in subjects with renal impairment. Am J Ther. 2005;12:22-34.
27. Hoshide S, Takahashi Y, Ishikawa T, Kubo J, Tsuchimoto M, Komoriya K, et al. PK/PD and safety of a single dose of TMX-67 (febuxostat) in subjects with mild and moderate renal impairment. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids. 2004;23:1117-8.
28 Golbard DS. Potential pharmacological treatment for cystinuria and for calcium stones associated with hyperuricosuria. Clin J Amer Soc Nephrol. 2011;6:2093-7.
29. Rodgers A, Allie-Hamdulay S, Jackson G. Therapeutic action of citrate in urolithiasis explained by chemical speciation: increase in pH is the determinant factor. Nephrol Dial Transplant. Feb 2006;21(2):361-9.
30. Hess B, Zipperle L, Jaeger P. Citrate and calcium effects on Tamm-Horsfall glycoprotein as a modifier of calcium oxalate crystal aggregation. Am J Physiol. Dec 1993;265(6 Pt 2):F784-91.
31. Reddy ST, Wang CY, Sakhaee K. Effect of low-carbohydrate high-protein diets on acid-base balance, stone-forming propensity, and calcium metabolism. Am J Kidney Dis. Aug 2002; 40(2):265-74.
32. Warner BW, LaGrange CA, Tucker T, Bensalem-Owen M, Pais VM Jr. Induction of progressive profound hypocitraturia with increasing doses of topiramate. Urology. Jul 2008;72(1):29-32; discussion 32-3.
33. Welch BJ, Graybeal D, Moe OW, Maalouf NM, Sakhaee K. Biochemical and stone-risk profiles with topiramate treatment. Am J Kidney Dis. Oct 2006;48(4):555-63.
34. Melnick JZ, Preisig PA, Haynes S, Pak CY, Sakhaee K, Alpern RJ. Converting enzyme inhibition causes hypocitraturia independent of acidosis or hypokalemia. Kidney Int. Nov 1998;54(5): 1670-4.
35 Shey J, Cameron MA, Sakhaee K, Moe OW. Recurrent calcium nephrolithiasis associated with primary aldosteronism. Am J Kidney Dis. Jul 2004;44(1):e7-12.
36 Seltzer MA, Low RK, McDonald M. Dietary manipulation with lemonade to treat hypocitraturic calcium nephrolithiasis. J Urol. Sep 1996;156(3):907-9.
37 Barcelo P, Wuhl O, Servitge E, Rousaud A, Pak CY. Randomized double-blind study of potassium citrate in idiopathic hypocitraturic calcium nephrolithiasis. J Urol. Dec. 1993;150(6):1761-4.
38 Pak CY, Fuller C, Sakhaee K. Long-term treatment of calcium nephrolithiasis with potassium citrate. J Urol. Jul 1985;134(1):11-9.
39 Chillaron J, Font-Llitjos M, Fort J, Zorzano A, Goldfarb DS, Nunes V, et al. Pathophysiology and treatment of cystinuria. Nat Rev Nephrol. 2010;6:424-34.
40 Mattoo A, Goldfarb DS. Cystinuria. Semin Nephrol. 2008;28:181-91.
41. Crawhall JC, Scowen EF, Watts RW. Effect of penicillamine on cystinuria. Br Med J. 1963;1:588-90.
42. Dahlberg PJ, Van den Berg CJ, Kurtz SB, et al. Clinical features and management of cystinuria. Mayo Clin Proc. 1977;52:533-42.

43. Rodriguez LM, Santos F, Malaga S, Martinez V. Effect of a low sodium diet on urinary elimination of cystine in cystinuric children. Nephron. 1995;71:416-8.
44. Goldfarb DS, Coe FL, Asplin JR. Urinary cystine excretion and capacity in patients with cystinuria. Kidney Int. 2006;69:1041-7.
45. Rodman JS, Blackburn P, Williams JJ, Brown A, Pospischil MA, Peterson CM. The effect of dietary protein on cystine excretion in patients with cystinuria. Clin Nephrol. 1984;22:273-8.
46. Pak CY, Fuller C, Sakhaee K, Zerwekh JE, Adams BV. Management of cystine nephrolithiasis with alpha-mercaptopropionylglycine. J Urol. 1986;136:1003-8.
47. Munday R. Toxicity of thiols and disulphides: Involvementof free-radical species. Free Radic Biol Med. 1989;7(6):659-73.

# Retos en el Tratamiento de las Glomerulopatías

*Alejandra Aguilar Kitsu*



Han pasado casi 200 años desde que Richard Bright describió por primera vez las enfermedades glomerulares al diagnosticar proteinuria al calentar con una vela una cuchara con orina para determinar si se precipitaba con el calor y relacionándola con hidropesía, lesión en el parénquima renal y el antecedente de haber sufrido escarlatina.[1] Mientras no se descubra la causa y la patogenia de las enfermedades glomerulares debemos continuar con la tradición de Richard Bright, estudiar la relación de signos y síntomas clínicos, patológicos y de laboratorio, y basar el diagnóstico en estas características y no en la causa.

En la actualidad los diferentes estudios sobre la causa de las enfermedades glomerulares sugieren que individuos genéticamente susceptibles desarrollan daño glomerular a través de una serie de vías simultáneas o secuenciales de origen inmunológico que empiezan con la activación de la respuesta inmunitaria innata que da lugar a autoinmunidad. Estas vías son variables según la naturaleza del patógeno y de la respuesta inmunitaria genéticamente regulada del huésped.[2] Las lesiones renales se traducen en imágenes histopatológicas y se relacionan con los signos clínicos, de laboratorio y la respuesta a los agentes terapéuticos.

La presentación clínica de las enfermedades glomerulares varían desde la presencia de hematuria y/o proteinuria, que se descubre en un examen general de orina de un paciente asintomático, hasta síndrome nefrítico o nefrótico, o el desarrollo de insuficiencia renal aguda o crónica.

En el reporte anual 2013 del Sistema de Datos Renales de Estados Unidos (USRDS) se encuentra que en el periodo de 2005-2010 6.7% de la población general tenía menos de 60 mL/min/1.73 $m^2$.[3] En los últimos años se tiene la idea que las enfermedades glomerulares han disminuido como causa de insuficiencia renal crónica en estadio 5. Otros datos sugieren que el número absoluto de casos de insuficiencia renal en estadio 5 se ha mantenido sin cambio y lo que se ha modificado es la frecuencia relativa de otras enfermedades, principalmente de la diabetes mellitus. Los registros de Estados Unidos y Canadá reportan que la glomerulonefritis es responsable de 10 a 20% de los casos de insuficiencia renal crónica; este porcentaje ha ido disminuyendo con el paso de los años, pero el número absoluto de casos no se ha modificado. Algunos registros de países de la Europa Oriental y Asia reportan que la glomerulonefritis aún es la causa principal de insuficiencia renal crónica. En el registro australiano

y de Nueva Zelanda la glomerulonefritis había sido la causa principal por muchos años pero ahora la tendencia es similar a la de Estados Unidos y Canadá. Estas diferencias entre los registros se han atribuido a varios factores, entre ellos genéticos, ambientales y exposición a agentes infecciosos, y por otro lado a diferencias en las políticas de salud de los países y a las disparidades en la disponibilidad de los programas de terapia sustitutiva.[4]

Si en vez de la incidencia se analiza la prevalencia en pacientes en terapia sustitutiva renal, la glomerulonefritis se convierte en la causa principal, sin embargo la información está sesgada y lo que refleja es que esta enfermedad se ve en población más joven, y que su supervivencia es mejor que la de los pacientes diabéticos. Los registros de pacientes en terapia sustitutiva no deben utilizarse para estimar la prevalencia de glomerulonefritis porque no capturan a los pacientes en los estadios tempranos que no progresan a insuficiencia renal crónica, o aquellos que mueren antes de llegar a esta etapa de daño renal.[4]

Determinar si ha cambiado la frecuencia de las diferentes enfermedades glomerulares a lo largo del tiempo también es complicado. Se podría estimar la prevalencia a partir de los registros de patología renal. Sin embargo al comparar los diferentes registros internacionales la variación es muy grande, puede ir de 48 por millón de habitantes en España hasta 261 en Australia. Esta variación está sesgada por las indicaciones de biopsia renal de cada región. Por ejemplo, en Finlandia todos los pacientes con hematuria microscópica son candidatos a biopsia y en Estados Unidos se realiza la biopsia sólo si el paciente tiene hematuria y proteinuria mayor a 1 g al día.



En un centro en Canadá, que revisó los resultados de biopsias desde 1975, se encontró que el número absoluto de biopsias no ha cambiado, pero ha incrementado la frecuencia relativa de nefropatía por IgA y de glomeruloesclerosis focal y segmentaria al triple, ha disminuido a la mitad la glomerulonefritis membranoproliferativa primaria, y en cambio la glomerulonefritis membranosa no ha cambiado en absoluto. Estos cambios también se encuentran en otros registros, pero no está claro si en efecto obedece a una variación real en la frecuencia de las glomerulonefritis, a variaciones en la referencia de pacientes a centros de alta especialidad, a la experiencia del patólogo, a las indicaciones de biopsias del centro o a los cambios poblacionales secundarios a la migración. El incremento de la fineza con la que se puede llegar al diagnóstico también puede modificar la frecuencia relativa de las diferentes glomerulopatías.[4]

Conforme se han ido adquiriendo conocimientos sobre las vías inmunológicas que producen el daño glomerular han surgido medicamentos que actúan en los mecanismos moleculares específicos de daño, pero a la vez producen efectos colaterales diversos que obligan al nefrólogo a evaluar de manera individual el riesgo-beneficio en cada paciente.

La mejor herramienta con que cuenta el médico para tomar una decisión informada son los ensayos clínicos controlados que muestren un beneficio al paciente. Los resultados preferidos para ello son la supervivencia general y del riñón. Sin embargo la progresión lenta de algunas glomerulopatías dificulta que se puedan valorar estos resultados. Por otro lado, para poder generalizar los resultados se requiere de una población homogénea que limita el número de pacientes estudiados y además excluye presentaciones atípicas o casos con comorbilidades. Todo ello hace que sean pocos los estudios reportados en este grupo de enfermedades.

Otro resultado que se ha utilizado para evaluar la respuesta al tratamiento en las enfermedades glomerulares es la proteinuria. Los estudios de cohorte han demostrado un mejor pronós-

tico cuando se logra una remisión total y un pronóstico desfavorable cuando hay persistencia de proteinuria. También los estudios han encontrado que una remisión total tiene mejor pronóstico que la remisión parcial, y que esta última tiene mejor pronóstico que la persistencia de la proteinuria. En lo que hay controversia es en qué valor de proteinuria se toma para considerar una remisión parcial. Por ejemplo, en la glomerulonefritis membranosa y en algunos estudios de glomeruloesclerosis focal y segmentaria se define remisión parcial si se logra una reducción a 50% de la proteinuria inicial y una cantidad menor a 3.5 g al día. En contraste, en la nefropatía por IgA se define remisión parcial con proteinuria menor a 1 g al día y en la nefritis lúpica se define como disminución de la proteinuria a 50% del valor inicial, con nadir de 1.5 g de proteínas al día y no más de 25% de elevación de la creatinina basal.[4,5]

Otro problema para evaluar la eficacia de los medicamentos en la progresión del daño renal es que en muchas ocasiones la sintomatología inicial pasa desapercibida a menos que se tomen exámenes generales de orina que detecten proteinuria significativa o hematuria, por lo que es difícil establecer cuánto tiempo de evolución tiene la enfermedad al momento del diagnóstico. Por otro lado, puede variar el momento en que se decide iniciar tratamiento. En general, si la glomerulonefritis se manifiesta sólo con hematuria microscópica la recomendación es que no se dé tratamiento hasta que aparezca proteinuria. En los casos que evolucionan a insuficiencia renal queda la duda de si se hubiera modificado la evolución de haber intervenido de forma más temprana.



En los últimos 30 años se han agregado a la prednisona varios medicamentos inmunomoduladores e inmunosupresores. A pesar de que existe una gran variedad de enfermedades glomerulares en las que cada vez se ha definido mejor su mecanismo fisiopatológico aún no existen medicamentos específicos, por lo que hasta el día de hoy cada medicamento que prueba su eficacia en una glomerulonefritis en general es probado en otras patologías de este mismo grupo con resultados variables. En el 2012 el grupo KDIGO realizó una serie de recomendaciones para cada glomerulopatía según la evidencia existente hasta ese momento.[8]

Una de las glomerulopatías más frecuentes en los niños es el síndrome nefrótico primario. Desde el Estudio Internacional de Enfermedades Renales en Niños (ISKDC) en la década de 1970 se conoce que la imagen histológica más frecuente es el síndrome nefrótico de cambios mínimos y que 95% de ellos tiene buen pronóstico al ser corticosensible.[6]

En la actualidad se considera que la respuesta a esteroides es un mejor factor pronóstico que la imagen histológica. Las imágenes histológicas que se asocian con este padecimiento son: cambios mínimos, proliferación mesangial difusa y glomeruloesclerosis focal y segmentaria. Si el paciente es corticosensible la posibilidad de desarrollar insuficiencia renal crónica es menor a 1%; si el niño es corticorresistente la probabilidad incrementa a 30 a 50%.[7] Sólo 20% de los niños con síndrome nefrótico primario es corticorresistente.[8] Sin embargo pareciera que la imagen histológica inicial sigue teniendo valor pronóstico aun en los pacientes corticorresistentes. En un estudio en México en 151 niños corticorresistentes se encontró que la supervivencia renal fue de 100% a 10 años si la biopsia inicial era cambios mínimos, y en cambio fue de 89.7% en proliferación mesangial difusa y de 44% en glomeruloesclerosis focal y segmentaria.

Con la mejoría del pronóstico de la función renal en niños con síndrome nefrótico primario, sobre todo la variedad corticorresistente, y el incremento de la enfermedad cardiovascular como causa de morbimortalidad en pacientes con patología renal surge la preocupación de si estos

niños conservarán una función renal normal pero tendrán una mayor mortalidad cardiovascular como adulto joven. Existen pocos estudios que relacionan estos factores en niños.

Se ha descrito que los niños con síndrome nefrótico corticodependiente y corticorresistente tienen disfunción endotelial y disminución en la distensibilidad de las arterias.[10,11] En el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI en 55 niños sólo uno no tuvo ningún factor de riesgo cardiovascular, y 68% tuvo de 1 a 3 factores de riesgo.[9] El más frecuente fue el grosor de la íntima de la arteria carótida en 98% de los casos. La hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia fueron los factores que se encontraron con más frecuencia después del incremento en el grosor de la íntima.

El uso de hipolipemiantes en el síndrome nefrótico es controvertido, ya que se espera que una vez que remite el síndrome nefrótico, lo que sucede en 80% de los casos, desaparezcan los trastornos en los lípidos. Sin embargo, dada la evidencia creciente de los factores de riesgo cardiovascular en estos niños, crece la necesidad de hacer estudios para determinar la eficacia de los hipolipemiantes en este grupo de pacientes. Si bien se ha demostrado que los niños con síndrome nefrótico tienen factores de riesgo cardiovascular, no se ha determinado si en la edad adulta tienen una morbimortalidad cardiovascular mayor que la población general.[12] Es difícil realizar un estudio de seguimiento a largo plazo en estos pacientes, dado que la gran mayoría es atendida en un centro pediátrico especializado y al cumplir cierta edad pasa a un centro de atención de adultos, y la falta de vinculación de estos centros hace que se pierda el seguimiento.



En 200 años mucho se ha avanzado en la caracterización, la fisiopatogenia y el tratamiento de las enfermedades glomerulares, sin embargo aún hay muchas interrogantes que resolver. Uno de los campos que ayudará a individualizar las entidades nosológicas y los tratamientos será la caracterización genética de las mismas. En la actualidad ya se conocen algunos genes asociados con estas enfermedades, pero en la mayoría de los casos aún no se ha podido correlacionar con la evolución y la respuesta a tratamiento. En el síndrome nefrótico en niños existen algunos avances al respecto. Por ejemplo, al encontrar el gen NPHS1, que se asocia con el síndrome nefrótico congénito, se conoce que no habrá remisión con ningún medicamento. En otros tipos de síndrome nefrótico se están estudiando los polimorfismos asociados con respuesta a tratamiento.[13] Esperamos que en unos años la genética ayude a predecir a qué tratamiento pueden responder los pacientes.

## Referencias


1. Bright R. Tabular view of the morbid appearances in 100 cases connected with albuminous urine. Guy's Hosp Rep. 1836;1:338-79.
2. Couser WG, Johnson RJ. The etiology of glomerulonephritis: roles of infection and autoimmunity. Kidney Int. On line advance publication 12 march 2014.
3. 2013 USRDS Annual Data Report. www.usrds.org
4. Cattran DC, Reich HN. Overview of therapy for glomerular disease. En: Brenner and Rector (ed). 9ª ed. The Kidney. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012: pp. 1278-96.
5. Pani A. Standard immunosuppressive therapy of immune-mediated glomerular diseases. Autoimmunity Reviews. 2013;12:848-53.
6. The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. J Pediatr. 1981;98(4):561-4.

7. Vogel S, Azócar M, Nazal V. Actualizaciones en el tratamiento del síndrome nefrótico idiopático. Recomendaciones de la rama de nefrología de la Sociedad Chilena de Pediatría. Rev Chil Pediatr. 2006;77:295-303.
8. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. Kidney Int. 2012;2:139-274.
9. Aguilar MA, Zepeda C, Ibarra MP, et al. Síndrome nefrótico corticorresistente: 15 años de experiencia en el Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Bol Med Hosp Infant Mex. 2012;411-7.
10. Pelkowska A, Sancewicz-Pach K. Determination of endothelial function in children with nephrotic syndrome in various states of disease. Wiad Lek. 2005;58:35-8.
11. Gungor O, Sezis M, Kircelli F, et al. Increased arterial stiffness in patients with nephrotic syndrome. Clin Nephrol. 2013;79:1-6.
12. Alegria G, Aguilar A, Estrada MJ, Villasis MA. Factores de riesgo cardiovascular en niños con síndrome nefrótico primario. Tesis para obtener el diploma de la especialidad en Nefrología Pediátrica. México: Universidad Nacional Autónoma de México; 2014.
13. Chiou YH, Wang LY, Wang TH, Huang SP. Genetic polymorphisms influence the steroid treatment of children with idiopathic nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol. 2012;27:1511-7.



# Retos en la Enfermedad renal progresiva

*Manuel Torres Zamora*

## Introducción

La enfermedad renal crónica es un problema de salud pública mundial debido a que tiene incidencia y prevalencia elevadas en todos los países del mundo, que progresa en un tiempo variable a la insuficiencia renal, la cual se acompaña de síndrome urémico con morbilidad y mortalidad elevadas, que requiere de tratamiento sustitutivo con los procedimientos de diálisis y trasplante para evitar la muerte, y estos procedimientos tienen un costo elevado.

En países donde el acceso a la diálisis y el trasplante es limitado la consecuencia final de la enfermedad renal crónica es la muerte. En el mundo los costos de diálisis y trasplante consumen cantidades desproporcionadas del presupuesto de la atención a la salud en todos los países. Los países con un presupuesto bajo en atención a la salud no pueden cubrir los costos de todos sus pacientes con insuficiencia renal crónica. Los pacientes que inician diálisis con insuficiencia renal muy severa y complicaciones múltiples tienen una mortalidad elevada a corto plazo, por lo regular menor a 5 años.

## Retos en la Enfermedad renal crónica

Entre los retos más importantes en la enfermedad renal crónica (ERC) se pueden incluir los siguientes:

1. Reducir la incidencia y la prevalencia de la ERC
2. Identificación temprana de pacientes con ERC

3. Utilizar las medidas necesarias para retardar la progresión de la ERC
4. Tratamiento adecuado de las complicaciones de la ERC
5. Cobertura del tratamiento sustitutivo en todos los pacientes que lo requieran
6. Desarrollar nuevos métodos de tratamiento sustitutivo y de menor costo

## Definición de Enfermedad renal crónica

El diagnóstico de ERC se establece con la presencia persistente (mayor de 3 meses) de indicadores de daño renal y/o una reducción del valor de la filtración glomerular (menor de 60 mL/min/1.73 m² de SC).[1,2] Los indicadores de daño renal incluyen anormalidades histológicas, de imagen o en estudios de laboratorio.

El valor de la filtración glomerular es ampliamente aceptado como el mejor índice de la función renal porque se reduce después de un daño estructural renal y otras funciones del riñón declinan en paralelo con la filtración glomerular en la ERC.

El valor normal de la filtración glomerular en el hombre y la mujer adultos es de alrededor de 125 mL/min/1.73 m² de SC. La filtración glomerular disminuye con la edad; desde los 20 años de edad y a los 80 años de edad la filtración tiene un valor medio entre 75 y 80 mL/min/1.73 m².[3] La disminución de la filtración glomerular es un riesgo en el sujeto de edad avanzada.



La filtración glomerular se puede medir por varios métodos entre los cuales se encuentran la depuración de creatinina endógena en orina de 24 h y con fórmulas que estiman el valor de la filtración por medio de la creatinina sérica como la MDRD y la ajusta a 1.73 m².[4]

## Clasificación de la Enfermedad renal crónica

De acuerdo con el valor de la filtración glomerular la ERC se ha dividido en 5 estadios (Cuadro 1).

Los estadios tempranos de la enfermedad renal crónica a menudo son asintomáticos y en las etapas avanzadas se presentan síntomas que se deben a la disminución de la función renal. En

**Cuadro 1.** *Estadios de filtración glomerular*

| *Estadio* | *mL/min/1.73m²* | *Interpretación* | *Acción* |
|---|---|---|---|
| 1 | > 90 | normal o alto | Escrutinio de ERC |
| 2 | 60 a 89 | lig. disminuida | Tratar comorbilidad<br>Lentificar progresión |
| 3a | 45 a 59 | ↓ lig. moderada | Lentificarr progresión<br>Tratar complicaciones |
| 3b | 30 a 44 | ↓ mod. severa | Lentificarr progresión<br>Tratar complicaciones |
| 4 | 15 a 29 | ↓ severa | Preparar terapia<br>Reemplazo |
| 5 | < 15 | Terapia sustitutiva | Insuf. renal |

*Clasif KDIGO. Kidney Int. 2013;3(1).*

**Cuadro 2.** *Incidencia comparativa de ERC entre México y Estados Unidos en el 2007*

| | Jalisco, Mex. | EU |
|---|---|---|
| | Millón/pobl/año | Millón/pobl/año |
| Incidencia | 372 (44 640) | 361 |
| Prevalencia | 986 (118 320) | 1 698 |

algunos pacientes la enfermedad evoluciona con progresión durante varias décadas y en otros no progresa durante muchos años de seguimiento, sin embargo la enfermedad puede evolucionar de forma rápida hasta llegar a la insuficiencia renal, que cuando es severa requiere el manejo sustitutivo con diálisis y trasplante. En países donde el acceso a la diálisis y trasplante son limitados la consecuencia final de la enfermedad renal crónica es la muerte. Los pacientes que inician diálisis con insuficiencia renal muy severa y múltiples complicaciones tienen mortalidad elevada a corto plazo, por lo regular menor a 5 años.



## Incidencia y prevalencia de la Enfermedad renal crónica

La incidencia y la prevalencia de la ERC es alta y variable en todos los países del mundo. En el Cuadro 2 se muestra la incidencia comparativa entre México y Estados Unidos (EU)[5] en el año 2007.

## Escrutinio (tamizaje) de la Enfermedad renal crónica

La identificación temprana de la ERC es de gran importancia porque permite al paciente utilizar medidas para retardar el avance de la enfermedad, tratar las complicaciones, prolongar la salud y salvar vidas a un costo menor que los procedimientos de diálisis y trasplante. Las causas más frecuentes por las cuales los pacientes con ERC llegan a la insuficiencia renal son la diabetes mellitus (alrededor de 40% en México), la hipertensión arterial (20 a 30%) y la edad avanzada.

Se ha recomendado hacer escrutinio para identificar la ERC sólo en sujetos con factores de riesgo alto para desarrollar la ERC,[2] como los diabéticos, los que tienen hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular, historia familiar de insuficiencia renal, edad avanzada y enfermedades sistémicas con ataque potencial al riñón como el lupus eritematoso sistémico.

Se recomienda que el escrutinio de la ERC incluya las siguientes pruebas: medición de la presión arterial, medición de la creatinina sérica y calcular la filtración glomerular con la depuración de creatinina en orina de 24 h o con alguna de las fórmulas que estiman la filtración glomerular, la evaluación de la albuminuria en orina de 24 h (valor normal, alrededor de 10 mg/día, aumento ligero de 30 a 300 mg/día y aumento elevado mayor de 300 mg/día) y el examen general de orina.

La identificación de pacientes con ERC en estadio 3 o mayor es importante porque éstos tienen un riesgo alto de enfermedad renal aguda, evento cardiovascular, progresión de enfermedad a insuficiencia renal y muerte. Además si el paciente sabe de su ERC puede tomar acciones para

proteger el daño renal agudo, como evitar nefrotoxinas que incluyen medicamentos antiinflamatorios no esteroides, dosis adecuadas de antibióticos nefrotóxicos, reducción de la administración de agentes de contraste IV, y también llevar un control adecuado de la diabetes mellitus y la hipertensión arterial. Hay evidencia importante de que el bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II, con reducción de la presión arterial, son efectivos para reducir el riesgo la enfermedad renal y cardiovascular en presencia principalmente de albuminuria.

## Progresión de la Enfermedad renal crónica

Es conveniente medir la filtración glomerular (FG) cuando menos cada año en pacientes con ERC y se debe evaluar la progresión a través de la declinación anual de la filtración glomerular.

En sujetos adultos saludables la declinación de la FG suele ser menor de 1.0 mL/min/1.73 $m^2$/año. En sujetos con ERC la declinación es mayor y alcanza valores de 1.0 a 3.0 mL/min/1.73 $m^2$/año. Se considera una progresión rápida cuando la declinación de la FG es mayor a 5 mL/min/1.73 $m^2$/año.



Los factores asociados con la progresión incluyen: causa de la ERC, nivel de la FG, grado de albuminuria, edad, presión arterial elevada, hiperglucemia, dislipidemia, fumar, obesidad, historia de enfermedad cardiovascular, exposición a agentes nefrotóxicos e infecciones urinarias.

Las intervenciones que han demostrado ser efectivas para retardar el avance de la ERC son: control glucémico en diabéticos (HbA1c < 7%) control de la hipertensión arterial (PS < 130/80); si hay proteinuria uso de bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Otras intervenciones cuyos resultados no son concluyentes son: restricción de la ingesta proteica (0.8 g/kg/día y evitar la ingesta > 1.3 g/kg/día), cambios en el estilo de vida, control de la dislipidemia, corrección parcial de la anemia, corrección de la hiperuricemia, corrección de la acidosis y corrección de las alteraciones del metabolismo del calcio, fósforo y hormona paratiroidea.

Las recomendaciones KDIGO en la modificación del estilo de vida en pacientes con ERC para bajar la presión arterial y mejorar los resultados cardiovasculares a largo plazo son las siguientes:

1. Se recomienda alcanzar o mantener un peso corporal saludable (IMC 20 a 25)
2. Se recomienda bajar la ingesta de sal a < 2 g de sodio (correspondiente a 5 g de cloruro de sodio) a menos que esté contraindicado
3. Se recomienda realizar un programa de ejercicio compatible con salud cardiovascular y tolerancia para alcanzar cuando menos 30 min, cinco veces por semana
4. Se sugiere limitar la ingesta de alcohol a no más de dos tragos estándar por día para hombres y no más de un trago estándar por día para mujeres

## Tratamiento de las complicaciones

Es necesario prevenir y/o tratar las complicaciones de la ERC, las cuales se suelen presentar a partir del estadio 3, que incluyen:

- Hipertensión arterial y edema
- Anemia
- Alteraciones del metabolismo mineral y óseo
- Malnutrición
- Alteraciones electrolítica y del pH

## Tratamiento de sustitución renal con diálisis y trasplante

Se recomienda iniciar la preparación para la terapia de sustitución con diálisis y trasplante en pacientes con estadio 4 de la ERC (< 30 mL/min/1.73 m²).

Se recomienda iniciar la terapia sustitutiva cuando el paciente tenga síntomas y signos atribuibles a la uremia y el valor de la filtración glomerular sea menor de 10 a 15 mL/min.



## Referencias


1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), CKD work group. KDIGO 2012. Clinical Practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int. 2013;3:1-150.
2. Guías Latinoamericanas de Práctica Clínica sobre la prevención, el diagnóstico y tratamiento de los estadios 1-5 de la enfermedad renal crónica. México D.F.: Editorial Programas Educativos; 2012.
3. Rowe JW, Andres R , Tobin JD. Letter: age-adjusted standards for creatinine clearance. Ann Int Med. 1976;84:567-9.
4. Stevens LA, Levey AS. Measurement of kidney function. Med Clin North Am. 2005;89(3):457-73.
5. Excerpts from the United States. Renal Data System 2009. Annual Data Report. Chapter Twelve. International Comparisons. Am J Kidney Dis. 2010;55(1) suppl 1:S343-53.


# Conclusiones

*Alejandro Treviño Becerra*

Las disertaciones de los colegas han sido de un grado de "expertise", al igual que el material que se ha publicado de este módulo "Retos de las Enfermedades renales". De tal manera que considero hemos cumplido cabalmente con la invitación.

Hemos escuchado información sobre dos grupos de enfermedades renales de diferentes etiologías. Las litiasis renales tienen diferente comportamiento y son susceptibles de tratamiento, curación y potencialmente erradicables según nos ha mostrado el académico José Carlos Peña, a base de conjugar detección, diagnóstico correcto, no infección urinaria agregada, líquidos y aspectos nutricionales, con algunos fármacos.

En tanto que las entidades patológicas agrupadas como glomerulopatías si bien es cierto afectan más a la población infantil, también pueden presentarse en la vida adulta e incluso en décadas avanzadas de la vida. La experiencia de la clínica de glomerulopatías de la Dra. Aguilar Kitsu es de tanto o más valía que series extranjeras; lo que ha presentado tiene muchísima importancia. Desta-

can las manifestaciones renales, sistémicas, mediante la identificación con exámenes de laboratorio sencillas y accesibles, el diagnóstico de certeza, la vigilancia especializada, el empleo de fármacos de primera y segunda línea, la mayor parte de ellos accesibles, que no son específicos pero son útiles, y principalmente con los fármacos ya probados desde hace lustros, sin dejar de lado los medicamentos recientes, micofenolato, que no son la panacea y sí son costosos y producen efectos adversos; las enseñanzas de la Dra. Aguilar tienen mucha utilidad y trascendencia presente y futura.

Si logramos que las glomerulopatías, la litiasis renal y las infecciones urinarias se traten de manera eficaz por el especialista no dudemos que se establezca un descenso de la enfermedad renal crónica en 15 a 20%, lo cual significa una disminución en número de vidas perdidas: de ingreso a diálisis crónica, de medicamentos empleados en la fase presustitutiva o sustitutiva de la enfermedad renal crónica, y directamente a disminución del gasto en salud por la ERC. Parecería difícil pero se debe intentar disminuir las litiasis y las infecciones crónicas renales, así como las glomerulonefritis.

La descripción de los temas previos nos lleva al aspecto de la progresión de la enfermedad renal a la insuficiencia renal crónica y a las etapas avanzadas. Se sabe que el riñón enfermo se fibrosa, reduce de tamaño y disminuye sus funciones básicas, sobre todo decae la filtración glomerular. El Dr. Torres Zamora lo ha tratado en forma breve por el poco tiempo de que disponía; mencionó los factores que intervienen y si algunos se pueden tratar de manera oportuna y a fondo, y se puede tratar de revertir la enfermedad renal en las etapas intermedias ya que en las avanzadas es inevitable que el riñón se colapse, no se regenere y lleve a la llamada muerte renal, donde se va a requerir diálisis o trasplante renal. De esto ha hablado y escrito el Dr. Francisco Monteón, quien señaló que en algunos países ya se ha disminuido la curva ascendente de casos nuevos de IRC y en otros se ha alcanzado una "meseta" entre los enfermos que llegan a diálisis crónica y los que fallecen. Tan sólo con tratar a dos entidades mencionadas se equilibran los factores de progresión de la insuficiencia renal crónica, con fármacos, nutrición adecuada e incluso medicamentos que pueden disminuir la tasa de generación de urea.



Sin embargo la población en diálisis crónica aumenta a pesar de que la sobrevida es en términos generales inferior a los 5 años. Las modificaciones a los sistemas de diálisis se basan en los principios del llamado riñón artificial de Kolff de 1943 o de los primeros pacientes tratados por el Dr. Boen con diálisis peritoneal crónica. Desde esas épocas las nuevas tecnologías permiten diálisis más segura, al modificar los esquemas, la duración, la eficacia de las membranas, la mejoría de las vías de acceso vascular o peritoneal, pero no hay un progreso definitivo. En Europa y en Estados Unidos empiezan a tomar auge los grupos que retiran de diálisis crónica a los enfermos adultos mayores, frágiles y con comorbilidades y que están solos o abandonados y se voltean los ojos a los cuidados paliativos para estos enfermos sin decir cuáles son esos cuidados.

En tanto que el Dr. Monteón ha planteado un panorama poco halagador para el trasplante renal, que también tiene una historia de 60 años en México, los esfuerzos han sido extenuantes pero en la actualidad sólo 1 de cada 40 enfermos en diálisis crónica puede llegar a trasplantarse con éxito o sin él.

Puede ahora señalar algunos conceptos propios sobre los retos de la enfermedad renal, visto a través de la Nefrología, nuestra especialidad, que ha crecido. Los datos recientes del Consejo Mexicano de Nefrología indican que de 32 nefrólogos que fundaron la Sociedad Mexicana de Nefrólogos en 1967 se han triplicado las sociedades de esta especialidad; de los 37 nefrólogos que recibieron el primer certificado de especialidad en 1987 habemos 994 en febrero del 2014 (37 nuevos nefrólogos en promedio por año), que se formaron en 26 sedes universitarias de las

cuales 10 se iniciaron o reconocieron en la Facultad de Medicina de la UNAM en el bienio 2011-2012. El IMSS tiene más de 100 vacantes de Nefrología, entonces para tratar bien a los enfermos con litiasis, glomerulopatías, nefropatía diabética o nefropatía hipertensiva se requieren más especialistas y capacitar más al estudiante de medicina, al médico general, a otros especialistas, a enfermeras, a los nutriólogos y dietistas, a la trabajadora social, al paciente, a las familias, a la población, a los medios de comunicación y a las autoridades de salud.

En la Academia Nacional de Medicina tenemos un grupo de trabajo sobre este problema de salud, el Competric (Comité Permanente de Terapia de la Insuficiencia Renal Crónica), con múltiples actividades, sesiones, cursos, publicaciones y recomendaciones, y se logró influir en la Norma Oficial Mexicana de Hemodiálisis, en la Cédula de Certificación de las Unidades de hemodiálisis del Consejo de Salubridad General, en impulsar la formación de la Fundación Mexicana del Riñón; que la Facultad de Medicina tenga cursos de pregrado de Nefrología y muchas otras acciones que se han retomado en este año académico tan trascendental. Trataremos que el equipo proponga e impulse políticas públicas en la llamada Salud Renal, que por un lado eduque y por otro presione que se establezca un Programa Nacional de la Enfermedad Renal Crónica para dar mejor atención a los enfermos renales, elaborar proyectos de contención de costos, mejorar las sedes formadoras de Nefrología, impulsar a la investigación clínica y básica, y sobre todo redefinir cuál es el rol del especialista en Nefrología en las instituciones de salud públicas y privadas. En las primeras se ha convertido sobre todo en un expedidor de recetas para tratar las complicaciones de la diálisis crónica que se generan en las unidades subrogadas y en las privadas es tan sólo un vigilante de la aplicación de diálisis por el equipo de salud que realiza de rutina la diálisis crónica bajo un contrato comercial.



Ahora que hay más nefrólogos jóvenes, que la mitad son mujeres, debemos pensar prácticamente en cambiar la situación, máxime que nuestro país será la sede por segunda vez del Congreso Mundial de Nefrología en Marzo de 2017, un mexicano ocupa la Secretaría General de la Sociedad Internacional de Nefrología, también por segunda ocasión, el primero fue Herman Villarreal, además, un mexicano notable, el Dr. Guillermo García García, preside la Federación Internacional de Fundaciones Renales; todos estamos muy comprometidos a enfrentar el Reto de la Expansión de la Nefrología en México.

Con ciertas sugerencias:

1. Redefinir la enseñanza de la Nefrología tanto en pregrado como en posgrado
2. Tratar de formalizar una "confederación" que aglutine, para efectos académicos, a las instancias de representatividad nefrológica
3. Establecer el balance de diálisis para mayor crecimiento de los programas eficientes de diálisis peritoneal
4. Impulsar la enseñanza de la nutrición renal
5. Uniformar los criterios de atención médica nefrológica y con ello evitar el acceso precoz a diálisis crónica
6. Destinar recursos económicos en una entidad oficial que regule la aplicación de la terapéutica renal

## Referencias


Arroyo D, Dominguez P, Paniza et al. A spanish multicentric study to evaluate the clinical activity of nephrology fellows during in hospital on-call shifts. Clin Kidney J. 2013;6:556-60.

Eckart KU, Coresh J, Dewys O, Jhonson R, Köttgen A, Levey SA, Levin A. Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. Lancet. 2013 Jul 13;382(9887):158-69.

Floege J. New therapeutics targets in progressive renal disease. Nephrology Dial and Transplantation. 2014;29:51.

Rosmer MH. Cost of renal replacement therapy. Nephrol Dial Transplant. 2013 Oct;28(10):2399-401.

Van de Luijtgaardem, et al. Conservative care in Europe–nephrologists' experience with the decision not to start renal replacement therapy. Nephrol Dial Transplant. 2013 Oct;28(10):2604-12.


# Retos en Enfermedad pulmonar obstructiva crónica



## Introducción

*José Rogelio Pérez Padilla*

Las cinco principales enfermedades respiratorias son la tuberculosis (Tb), las infecciones respiratorias agudas (IRA), el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y el cáncer pulmonar. Juntas todas las afecciones respiratorias sumaron en México en 2005 14.7% y en 2008 13.4% de todas las muertes, similar a las tasas de cáncer y enfermedad cardiovascular, mismas que tienen una atención pública y un presupuesto mucho mayor.

Las cinco grandes permanecerán como causas relevantes por el futuro próximo. Las enfermedades crónicas crecerán sobre todo en países de medianos y bajos ingresos y se superponen entre sí en buena medida porque comparten factores de riesgo: tabaquismo, exposiciones ocupacionales, contaminación de interiores y atmosférica en ciudades.

La EPOC es la tercera causa mundial de muerte y afecta alrededor de 10% de los adultos con exacerbaciones periódicas y gigantescos gastos en salud. El asma bronquial afecta más o menos a 10% de la población mundial, y aunque no causa muchas muertes, sí enfermedad y gastos en salud. El cáncer pulmonar va en aumento y apareció dentro de las 10 primeras causas de muerte en 2010. Las infecciones respiratorias agudas son la principal causa de consulta, y las neumonías y tuberculosis han persistido como causa relevante de muerte en todo el mundo.

Las enfermedades respiratorias crónicas están subdiagnosticadas y subtratadas, y la atención que se les brinda en medios y en el sistema de salud es muy limitada. Es, pues, indispensable un programa nacional integral que incorpore en la atención primaria las principales causas de consulta sean o no respiratorias y que incluya la EPOC.

La campaña nacional antitabaco es clave para la prevención de EPOC, el cáncer pulmonar y una larga variedad de diversos padecimientos, y aunque hay avances en toda Latinoamérica, éstos son muy heterogéneos, al igual que en los diferentes estados de México, con multitud de obstáculos generados por el cabildeo de las tabacaleras. El mejor entendimiento de la EPOC permitirá estar preparado para afrontar mejor este reto actual y del futuro próximo.

## Epidemiología de la Enfermedad pulmonar obstructiva crónica y sus perspectivas en México y Latinoamérica

*José Rogelio Pérez Padilla*



Varias enfermedades respiratorias están entre las principales causantes de enfermedad y muerte.[1,2] Las llamadas 5 grandes son la tuberculosis (Tb), las infecciones respiratorias agudas (IRA), el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y el cáncer pulmonar. Juntas son una carga muy relevante en todo el mundo, que compite con las cardiovasculares y neoplásicas, y aún más si se incorporan todas las enfermedades respiratorias, que por motivos de la clasificación internacional de enfermedades (ICD-10) están distribuidas en una amplia variedad de códigos. Las 5 grandes permanecerán como causas relevantes por el futuro próximo.[3]

La Organización Mundial de la Salud lanzó una advertencia en 2005 sobre las enfermedades crónicas. La EPOC afecta entre 8 y 20% de las poblaciones adultas de Latinoamérica,[4] es la tercera causa mundial de muerte, y produce morbilidad y amplios gastos en salud que en varios países de altos ingresos llegan también a ser los terceros más imporantes. El asma bronquial afecta más o menos a 10% de la población mundial, con grandes variaciones entre los países de acuerdo con el International Survey for Allergies and Asthma in Childhood (ISAAC), y se superpone con la EPOC ocasionando más síntomas, incapacidad y exacerbaciones.

El cáncer pulmonar va en aumento, apareció dentro de las 10 primeras causas de muerte en 2010 y es más común en la EPOC debido en buena medida al factor común de riesgo del tabaquismo y al daño tisular que produce en el tejido pulmonar.

Es bien conocido que los pacientes con EPOC tienen limitaciones basales, pero con exacerbaciones recurrentes que a menudo son causadas por infecciones respiratorias. La EPOC se superpone pues con las restantes de las 5 enfermedades respiratorias primordiales[2] con factores de riesgo que interaccionan y también coinciden, y que por desgracia carecen de una atención adecuada en la mayoría de los países. En México en 2005 14.7% y en 2008 13.4% de todas las muertes fueron de origen respiratorio, agudo o crónico,[5] y compiten como ocurre en otros países[5] en importancia con el cáncer y las muertes cardiovasculares, mismos que tienen una atención pública y presupuesto mucho mayor.

Se espera que la EPOC incremente muertes en el futuro próximo en México y Latinoamérica debido al envejecimiento poblacional y a la persistencia de los principales riesgos: tabaquismo,

exposición a humo de leña al cocinar y exposiciones ocupacionales a polvos y humos. Afortunadamente la exposición a tabaco y humos en general ha ido en descenso en la mayoría de los países.

Las comorbilidades serán un problema muy relevante por el crecimiento de la diabetes, la obesidad, la apnea del sueño, la hipertensión y el envejecimiento mencionado, de suerte que la atención médica y la educación al personal de salud deberán centrarse en la atención integral desde el nivel primario y su enseñanza al personal de salud desde las escuelas y residencias.

La hipoxemia es común en alturas moderadas de Latinoamérica y complica al daño pulmonar de la EPOC, lo que genera una mayor necesidad de la costosa oxigenoterapia crónica. En la Ciudad de México (a 2 240 m sobre el nivel del mar) 6% de los individuos de 40 años de edad o más tenía una $SaO_2 \leq 88\%$ y sólo 8% de ellos tenía prescripción de oxígeno y no se justificaba con claridad su uso en la mitad de aquellos que lo tenían prescrito. Estos gastos en oxígeno se suman a los gigantescos que ocasiona la EPOC en su totalidad, la mayor parte de los cuales se derivan de atención hospitalaria sobre todo de pacientes graves.

El aspecto diagnóstico de la EPOC es deplorable, ya que se basa en el uso de la espirometría a la cual se tiene un acceso muy limitado en la atención primaria de todo el mundo. Esto genera que 85% de los casos de EPOC poblacionales no tenga diagnóstico médico, y que además 65% de los casos con diagnóstico médico de EPOC sea erróneo por la falta de espirometría. El uso de flujometría o espirometría simplificada podría remediar esta falta de espirometría en un sistema escalonado.



La atención primaria, integral y multifuncional, como lo sugiere la OMS, es la clave del sistema de salud y muy deficiente en el caso de la EPOC. Hay programas nacionales eficaces para la EPOC como el finlandés,[6] pero mucho más apegados a las recomendaciones de la OMS serían programas que integren las principales enfermedades agudas y crónicas respiratorias, como el PAL (*Practical Approach to Lung Health*),[7] o de preferencia que incorpore las principales causas de consulta primaria sean o no respiratorias.

La falta común de programas nacionales contra enfermedades respiratorias deriva en parte por la división histórica de trabajo en la OMS y en su imitación por los ministerios de salud, con programas separados para tuberculosis, infecciones respiratorias y enfermedades crónicas o cáncer, que en la vida diaria se deben integrar. La EPOC causa más muertes en México y Latinoamérica que el VIH, los cánceres de mama, cérvix y próstata juntos, pero a diferencia de ellos la EPOC suele carecer de un programa que cubra de manera adecuada todos los niveles de atención.

La campaña nacional antitabaco es clave para la prevención de la EPOC, el cáncer pulmonar y una larga variedad de diversos padecimientos, y aunque hay avances en toda Latinoamérica, éstos son muy heterogéneos, como lo son en los diferentes estados de México, con multitud de obstáculos generados por el cabildeo de las tabacaleras.

La EPOC está posicionada fuertemente en todo el mundo como causa de muerte y enfermedad y gigantescos gastos en salud, y así permanecerá por mucho tiempo. Las medidas principales de prevención son conocidas, y su atención adecuada requiere la difícil pero esencial tarea de mejorar la atención primaria al hacerla multifuncional e integrada, y sobre todo que cese el abandono y la minimización de este importante problema.

## Referencias


1. Ferkol T, Schraufnagel D. The global burden of respiratory disease. Annals of the American Thoracic Society. 2014;11:404-6.
2. Forum of International Respiratory Societies. Respiratory diseases in the world: Realities of today – opportunities for tomorrow. 2014 [consultado el 11 de abril de 2014].
3. Lopez AD, Mathers CD. Measuring the global burden of disease and epidemiological transitions: 2002-2030. Annals of tropical medicine and parasitology. 2006;100:481-99.
4. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muino A, Lopez MV, Valdivia G, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): A prevalence study. Lancet. 2005;366:1875-81.
5. Perez-Padilla R. Hidden respiratory disease-associated deaths. Int J Tuberc Lung Dis. 2008;12:458-64.
6. Pietinalho A, Kinnula VL, Sovijarvi AR, Vilkman S, Saynajakangas O, Liippo K, et al. Chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease. The finnish action programme, interim report. Respiratory medicine. 2007;101:1419-25.
7. English RG, Bateman ED, Zwarenstein MF, Fairall LR, Bheekie A, Bachmann MO, et al. Development of a south african integrated syndromic respiratory disease guideline for primary care. Prim Care Respir J. 2008;17:156-63.




# Fenotipos y genotipos en la Enfermedad pulmonar obstructiva crónica: ¿una o varias enfermedades?

*Alejandra Ramírez Venegas*

## Introducción

Para hablar de fenotipos en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) uno tiene que analizar primero su definición y las modificaciones que ésta ha tenido en los últimos 10 años. A partir del año 2001 que la iniciativa GOLD surge (*Global initiative for chronic obstructive lung disease*) se redefinió a la EPOC, donde además del concepto de obstrucción se introdujo el concepto de inflamación; esta definición no permitió avanzar en el entendimiento de la complejidad de la enfermedad.

La definición tradicional de EPOC se ha basado de forma exclusiva en el grado de obstrucción que presenta un paciente a través de la relación VEF1/CVF. Esta simplificación ha resultado útil durante un tiempo, pero la pérdida de matices clínicos en los grandes estudios supone una dificultad para interpretar sus resultados, y sus conclusiones pierden validez externa. Aun cuando se han realizado desde el 2001 distintas actualizaciones, la definición reciente aún impide cubrir la complejidad de lo que es la EPOC, sólo se agregó en la definición que la presencia de exacerbaciones y comorbilidades tienen que ver con la gravedad de la enfermedad. Sin embargo, la condición mórbida es muy heterogénea.

## Consideraciones para futuros criterios diagnóstico de EPOC

Es importante mencionar que los debates en la definición, entre otros, se han centrado en los criterios espirométricos; sobre todo en los puntos de corte de la relación VEF1/CVF o en el límite inferior de la normalidad, término fisiológico que en general a los médicos de primer nivel de atención resulta difícil de entender. Además, aceptar la complejidad de la EPOC requiere sustituir el enfoque analítico centrado en el FEV1 por una multiperspectiva que integre otros aspectos en el análisis de los pacientes con EPOC reales.

Si nosotros comparamos a la EPOC con otras afecciones crónicas como la falla cardiaca, lo que menos se trata de polemizar en esta última son los famosos puntos de corte. Los criterios diagnósticos de EPOC deberían entonces abarcar la presencia de síntomas y características clínicas de EPOC en un individuo con exposiciones relevantes, donde ya sea a través de mediciones fisiológicas o de imagen (tomografía de tórax) permitan sustentar las anomalías fisiológicas o estructurales que confirmen el diagnóstico de EPOC.

A pesar de que parece poco probable que la definición de EPOC cambie pronto, sí es evidente que se ha ido reconociendo que existen subgrupos de pacientes.



Es por ello que el término de fenotipo en EPOC se ha venido posicionando en los últimos años que no es más que la expresión de diferentes formas clínicas de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

## Fenotipos en EPOC

Un fenotipo considera la apariencia física o las características bioquímicas que resultan de la interacción entre el genotipo y el ambiente. Sin embargo, debido a que en EPOC los genes son poco conocidos o entendidos, los subgrupos clínicos han llegado a ser sinónimo de fenotipo. La definición internacional para "fenotipo" se refiere a aquellos atributos clínicos que solos o combinados describen las diferencias entre individuos con EPOC en relación con parámetros que tienen significados clínicos (síntomas, agudizaciones, respuesta al tratamiento, velocidad de progresión de la enfermedad o muerte).

Un objetivo de caracterizar a los pacientes en diferentes fenotipos o subgrupos es poder otorgarles la terapia más personalizada según esas características, además de adquirir un valor pronóstico. Es importante aclarar que es poco probable que un fenotipo sea único para un paciente.

Entre los distintos fenotipos se encuentran el fenotipo de hiperreactividad bronquial, el de respuesta al broncodilatador, el de inflamación sistémica, el caquéctico, el enfisematoso como el de deficiencia de alfa-1 antitripsina, el de bronquitis crónica, el exacerbador frecuente, la sobreposición asma-EPOC y, en fechas recientes, el fenotipo de bronquitis crónica en biomasa, donde predomina la afección de la vía aérea. A continuación se describen los cuatro fenotipos más claramente identificados.

## Fenotipo mixto (sobreposición de asma/EPOC)

El fenotipo mixto en la EPOC se define como una obstrucción no completamente reversible al flujo aéreo acompañada de síntomas o signos de una reversibilidad aumentada de la obstrucción.

El diagnóstico de fenotipo mixto se establecerá en presencia de una combinación de los siguientes factores: historia de asma y/o atopia, reversibilidad en la prueba broncodilatadora, marcada eosinofilia en las secreciones respiratorias y/o periférica, IgE elevada, pruebas cutáneas A positivas y concentraciones elevadas de NO exhalado.

## Fenotipo de enfisema

Se define a los pacientes con EPOC que presentan disnea e intolerancia al ejercicio como síntomas predominantes, y que con frecuencia se acompañan de signos de hiperinsuflación. Funcionalmente se caracteriza por la presencia de incremento en el volumen residual, por la existencia de enfisema en el estudio por tomografía y/o por una prueba de difusión inferior al valor de referencia.

La importancia de identificar a este fenotipo deriva de que tanto el grado de disnea, como de tolerancia al ejercicio y de hiperinsuflación son predictores de mortalidad independientes de la gravedad de la obstrucción.



## Fenotipo exacerbador frecuente

Este es un fenotipo reconocido en fechas más recientes, se define por la presencia de dos o más exacerbaciones al año. Las implicaciones de identificarlo y tratar a estos pacientes con esteroides inhalados, además de los broncodilatadores, se derivan en poder prevenir futuras exacerbaciones, hospitalizaciones y muerte.

## Fenotipo de EPOC por biomasa o de la vía aérea

La EPOC por biomasa es una enfermedad de mujeres, propia de países de bajos y medianos ingresos, en zonas rurales donde aún se utiliza el humo de leña para cocinar o calentarse. En estos lugares la exposición se presenta desde el nacimiento o aun desde el vientre materno; la característica de la exposición es que es en lugares cerrados, donde se alcanzan concentraciones altísimas de contaminantes tóxicos.

La EPOC por biomasa clínicamente se caracteriza por síntomas de bronquitis crónica, muy a menudo asociado con sibilancias; el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) de estas pacientes no se encuentra tan disminuido como en EPOC por cigarro, la difusión de monóxido de carbono no presenta alteraciones, pero tienen más hipoxemia y en la tomografía se observan más bronquiectasias, datos de atrapamiento aéreo y poco enfisema en comparación con pacientes con EPOC por exposición a humo de cigarro.

Hasta ahora el tratamiento que se recomienda está basado en las guías internacionales, sin embargo se requiere realizar ensayos clínicos con fármacos para estas pacientes, donde se considere la predominancia de la vía aérea.

Este fenotipo puede identificarse con más claridad que otros, pues tiene factores de riesgo diferentes al habitual, y los mecanismos de daño involucrados en la patogenia pueden ser distintos, con un mayor daño en la vía aérea, más que en el pulmón. Quizá de todos los fenotipos éste podría considerarse un fenotipo con menos características de sobreposición con otros fenotipos.

Éste podría ser el opuesto del fenotipo de enfisema. Algunos han considerado que ésta debería considerarse una enfermedad aparte de la clásica EPOC, por tener un factor de riesgo diferente.

## Conclusiones

La complejidad de la EPOC podría hacernos pensar que podemos estar ante diferentes enfermedades, pero simplemente estamos ante un subgrupo de pacientes que al exponerse en distinto grado a las partículas o los gases inflamatorios provocaron la expresión de la enfermedad en forma diferente de acuerdo con la susceptibilidad genética de cada individuo.

## Referencias


Agusti A, Edwards LD, Rennard SI, et al, for the Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) investigators. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. PLoS One. 2012;7:e37483.

Camp PG, Ramirez-Venegas A, Sansores RH, et al. COPD phenotypes in biomass smoke- versus tobacco smoke-exposed Mexican females. Eur Respir J. 2014 Mar;43(3):725-34.

Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2014. www.goldcopd.org [Consultado el 1º de junio de 2014].

Miravitlles M, Calle M, Soler-Cataluña JJ. Fenotipos clínicos de la EPOC. Identificación, definición e implicaciones para las guías de tratamiento. Arch Bronconeumol. 2012;48(3):86-98.

Vestbo J. COPD definition and phenotypes. Clin Chest Med. 2014;35:1-6.




# Los mecanismos de daños en la Enfermedad pulmonar obstructiva crónica y los avances en los métodos de estudio

*María Inés Vargas Rojas*

## Introducción

La inflamación crónica secundaria a la exposición del humo del cigarro y la combustión de biomasa puede llevar al desarrollo de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).[1] Las partículas inhaladas actúan como antígenos que activan la respuesta inmunitaria innata y esto provoca la liberación de mediadores inflamatorios que promueven la quimiotaxis y la activación de las células polimorfonucleares (CPMN). Este estímulo inicia la respuesta de la inmunidad adaptativa y amplifica el proceso inflamatorio.[2]

En condiciones fisiológicas esta respuesta es autolimitada; sin embargo, en algunos casos se desencadenan una serie de mecanismos que llevan a la perpetuación de la respuesta inflamatoria y al desarrollo de EPOC.

La EPOC es una enfermedad compleja y heterogénea, donde la gravedad de la limitación del flujo de aire (evaluado por el volumen espiratorio forzado en el primer segundo de la espiración [FEV1]) se ha utilizado para diagnosticar, evaluar y guiar la terapia de los pacientes. Sin embargo, el $FEV_1$ no tiene mucha relación con otras características clínicamente relevantes de la enfermedad, como los síntomas, la capacidad al ejercicio, la frecuencia de las exacerbaciones, la prevalencia de comorbilidades o las causas de la muerte.

La necesidad de otras medidas para evaluar a los pacientes en la práctica clínica que nos acerquen más a predecir su riesgo, decidir la mejor terapia y evaluar la respuesta al tratamiento hizo que el campo de investigación en esta materia creciera. Los datos de grandes estudios de cohorte como ECLIPSE y la aplicación de herramientas como multiplex, citometría de flujo y microarreglos permiten un análisis más completo y la posibilidad de identificar y validar nuevos biomarcadores y blancos terapéuticos.

## Mecanismos de daño



Se han reportado varios mecanismos que llevan al daño del parénquima pulmonar y a la inflamación sistémica en la EPOC.

- *Sistema proteasa/antiproteasa.* Está descrito que existe un desequilibrio del sistema proteasa/antiproteasa que afecta la acción de la α1-antitripsina en la inhibición de las proteasas liberadas por las CPMN; estas proteasas degradan sin control las proteínas de la matriz extracelular, lo que produce destrucción y pérdida de la pared alveolar, así como engrosamiento de la vía aérea, lo que lleva a la destrucción de los bronquiolos y el parénquima pulmonar[2]
- *Sistema oxidante/antioxidante.* El estrés oxidativo lleva a la peroxidación de lípidos, lo que daña los ácidos grasos poliinsaturados de la membrana y ocasiona muerte celular. Otro efecto se da por las especies reactivas del oxígeno que activan la señalización MAPK (proteincinasas activadas por mitógenos) y por medio de este mecanismos amplifican la respuesta inflamatoria; aún más, esta cascada de señalización intracelular lleva a la producción de mediadores que estimulan la secreción de moco y promueven el daño del parénquima pulmonar.[3]
- *Sistema inmunitario innato y adaptativo.* El estímulo de daño generado por la exposición al humo de tabaco o de leña activa de manera directa a las células del sistema inmunitario innato con la consecuente producción de citocinas proinflamatorias y quimiocinas. El reconocimiento del antígeno por las células dendríticas inicia la respuesta inmunitaria adaptativa con la correspondiente respuesta efectora e inmunorreguladora. En los pacientes con EPOC esta respuesta inflamatoria se perpetúa ya sea por la falla en los mecanismos de inmunorregulación o porque la persistencia del estímulo de daño condiciona un estado donde las células efectoras son menos sensibles de ser reguladas, o ambas. Se ha observado que el número de células T CD4+ aumenta en las vías aéreas y la sangre periférica de los pacientes con EPOC,[4] y que las diferentes subpoblaciones participan en el desarrollo de la enfermedad. Las células Th2 secretan IL-4 e IL-13, y es mediante esta última citocina que estimulan la producción de moco. Por otro lado, las células Th17 estimulan a las células epiteliales, los fibroblastos de las vías aéreas y las células

del músculo liso para que secreten quimiocinas que favorecen el reclutamiento de neutrófilos, se ha reportado que existe una correlación negativa entre la cantidad de células Th17 y el grado de obstrucción pulmonar (medido por el $FEV_1$ y la relación $FEV_1/FVC$)[4]

Son muchos los estudios que han establecido de manera clara de qué modo la EPOC se asocia con inflamación sistémica de bajo grado, con leucocitosis y aumento de las concentraciones sanguíneas de reactantes de fase aguda de la inflamación como la proteína C reactiva (PCR), el fibrinógeno, la interleucina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral (TNF), y cómo la intensidad de estos cambios aumenta durante las exacerbaciones de la enfermedad.[5] La identificación de estos biomarcadores seguirá dando la pauta para no encasillar a los pacientes en rígidas estructuras de clasificación y seguir con este importante avance conceptual donde es fundamental la personalización de la enfermedad, reconociendo que existen diferentes fenotipos clínicos según los síntomas predominantes, la caída del $FEV_1$, la frecuencia de las exacerbaciones, la presencia de inflamación sistémica y las comorbilidades.



## Referencias


1. Brusselle GG, Joos GF, Bracke KR. New insights into the immunology of chronic obstructive pulmonary disease. Lancet. 2011;10,378(9795):1015-26.
2. Chung KF, Adcock IM. Multifaceted mechanisms in COPD: inflammation, immunity, and tissue repair and destruction. Eur Respir J. 2008;31:1334-56.
3. Kirkham PA, Barnes PJ. Oxidative stress in COPD. Chest. 2013 Jul;144(1):266-73. doi: 10.1378/chest.12-2664.
4. Vargas-Rojas MI, Ramírez-Venegas A, Limón-Camacho L, et al. Increase of Th17 cells in peripheral blood of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Respir Med. 2011;105:1648-54.
5. Agusti A, Sin DD. Biomarkers in COPD. Clin Chest Med. 2014.Mar;35(1):131-41. doi: 10.1016/j.ccm.2013.09.006.


# La contribución de la contaminación aérea a la Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

*Horacio Riojas Rodríguez*

La contaminación del aire afecta a un número creciente de habitantes de México debido al crecimiento de las medianas y grandes ciudades. Las fuentes fijas y principalmente las fuentes móviles contribuyen a la presencia de contaminantes tales como las partículas respirables, el ozono, los óxidos de nitrógeno. Dada su capacidad irritativa, los contaminantes atmosféricos contribuyen de manera significativa a elevar el número de eventos respiratorios agudos, exacerbación de casos de asma, y contribuyen a disparar eventos cardiovasculares de emergencia, en especial en los adultos mayores. A todo ello hay que agregar la contribución de la contaminación atmosférica a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

En los pulmones, los macrófagos alveolares y las células epiteliales se activan por la exposición a los contaminantes del aire inhalado, lo que libera gran cantidad de citocinas y quimiocinas, que estimulan la proliferación de fibroblastos, lo que a la larga da lugar a la fibrosis de las vías aéreas pequeñas. Éste se ha propuesto como uno de los principales mecanismos por los cuales se estrechan las vías aéreas pequeñas, lo que limita el flujo de aire.

Es bien conocido el síndrome generado en las mujeres que han cocinado durante muchos años con leña. Este síndrome se caracteriza por una obstrucción pulmonar leve a moderada, que presenta fibrosis de vías aéreas pequeñas e hiperplasia de la íntima de la arteria pulmonar; los rayos X muestran principalmente un engrosamiento de la pared bronquial. Dada la lejanía y el poco acceso a los servicios se desconoce con precisión la prevalencia del EPOC en esta población.

De igual manera, hay estudios que reconocen la asociación de la contaminación en las ciudades con la EPOC, aunque se desconoce la contribución que esta situación tendrá en la prevalencia de la enfermedad en el futuro de aplicarse medidas para controlar este problema en un país cuya población urbana es cercana a 75%. Atkinson y colaboradores[1] llevaron a cabo una revisión sistemática (metaanálisis) de los estudios realizados sobre el efecto de las pm2.5 sobre diferentes eventos en salud incluyendo EPOC. En la mayoría de los eventos analizados se encontró un efecto significativo del incremento de riesgo por cada 10 μg de pm2.5 excepto para en donde el RR fue de 3.36% (IC 95% 0.68-6.10). Sin embargo, para el caso de admisiones hospitalarias en mayores de 65 años de edad la revisión mostró un RR de 2.1 (IC 95% 0.5-4). Según esta revisión las estimaciones pueden variar según la región del mundo estudiada, lo cual muestra las implicaciones que tiene para el sector salud el incremento de éstos. En ambos casos, las intervenciones que se han ido generando para disminuir los riesgos son importantes y merecen ser evaluadas.



En el caso de la contaminación intramuros, la introducción y el uso de estufas mejoradas es una alternativa que se ha difundido en varios países. Aunque su impacto en términos de reducción de la exposición y la disminución de los riesgos en el corto plazo está bien documentado, es menos claro su resultado para la disminución de los riesgos de largo plazo, de manera específica para la prevención de EPOC. Las dificultades radican en la adhesión al uso de los dispositivos, su duración y mantenimiento.

En la actualidad son pocos los estudios que de forma específica buscan evaluar el impacto de las estufas en la prevención de EPOC. Uno de ellos fue realizado en China en donde tras 9 años de la instalación de las estufas se pudo evaluar la función pulmonar en un total de 682 participantes. Los resultados muestran que el cambio de combustible y el uso de estufas con chimenea reduce de manera significativa el riesgo de EPOC, RM 0.28 (IC 95% 0.11-0.73).[2] En México un estudio realizado en el estado de Michoacán demostró que las mujeres que usan estufa mejorada o estufa mejorada combinada con fogón tienen una caída de la función pulmonar mucho menor a las que continúan usando sólo fogón abierto.[3]

En las medianas y grandes ciudades se están generando e implementando los nuevos programas de gestión de calidad del aire. Se ha calculado que si estos programas fueran eficientes podrían evitar alrededor de 2 000 muertes anuales sólo en la Ciudad de México, con un porcentaje importante de ellas entre los mayores de 65 años de edad con enfermedad pulmonar y cardiovascular crónica.

La EPOC es un tema relevante de salud pública en el que la contaminación del aire contribuye de manera significativa tanto en el ámbito rural como en el urbano. Más investigación es necesaria para conocer la magnitud de este problema al considerar que el cambio de combustibles en zonas rurales será lento y, por otro lado, que un creciente porcentaje de la población en edad avanzada habitará ciudades donde el aire no es seguro para la salud.

## Referencias


1. Atkinson RW, Kang S, Anderson HR, Mills IC, Walton HA. Epidemiological time series studies of PM2.5 and daily mortality and hospital admissions: a systematic review and meta-analysis. Thorax. 2014 Jul;69(7):660-5. doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-204492. Epub 2014 Apr 4.
2. Zhou Y, Zou Y, Li X, Chen S, Zhao Z, He F, et al. Lung function and incidence of chronic obstructive pulmonary disease after improved cooking fuels and kitchen ventilation: a 9-year prospective cohort study. PLoS Med. 2014 Mar 25;11(3):e1001621. doi: 10.1371/journal.pmed.1001621. eCollection 2014 Mar.
3. Romieu I, Riojas-Rodríguez H, Marrón-Mares AT, Schilmann A, Perez-Padilla R, Masera O. Improved biomass stove intervention in rural Mexico: impact on the respiratory health of women. Am J Respir Crit Care Med. 2009 Oct 1;180(7):649-56. doi: 10.1164/rccm.200810-1556OC. Epub 2009 Jun 25.


# Conclusiones

*José Rogelio Pérez Padilla*



La EPOC es la tercera causa mundial de muerte, se espera que se mantenga en los próximos años en ese puesto, causando cuantiosos gastos en salud, deterioro en la calidad de vida e incapacidad. Se considera al tabaquismo la principal causa en todo el mundo, por lo que todas las campañas que se realicen para reducir el consumo del tabaco son preventivas para la EPOC y valiosas en extremo. Las más relevantes son el incremento en impuestos al tabaco, evitar el tabaquismo pasivo en zonas públicas, los avisos de salud en texto y pictogramas en las cajetillas. También el tratamiento de la adicción en los fumadores es un mecanismo aceptado para reducir el tabaquismo. Sin embargo es conocido que la EPOC puede presentarse en personas que nunca fumaron, por lo que es relevante reducir la exposición a otros humos y contaminantes como los de la ciudad, o los del humo de leña en las zonas rurales y las exposiciones ocupacionales.

Se sabe que existe una predisposición genética a desarrollar EPOC que explica que sólo un porcentaje (20 a 25%) de los fumadores la desarrolle en forma clínica, aunque no se ha definido bien excepto por la deficiencia de alfa-1-antitripsina descubierta en la década de 1950. También se ha avanzado en la determinación de fenotipos, que junto con el progreso en el estudio genético permitiría ofrecer diagnósticos y tratamientos más personalizados. En la actualidad se han ido definiendo varios: la sobreposición de asma y EPOC, el enfisematoso, el exacerbador frecuente y el de exposición al humo de leña.

Se han desarrollado tratamientos (inhalados en general) con un efecto significativo sobre la EPOC que pueden reducir las exacerbaciones, mejorar la calidad de vida, mejorar la capacidad de ejercicio, reducir la disnea, aunque no han sido capaces de mejorar de forma clara la sobrevida. El uso de oxígeno en pacientes hipoxémicos logra mejorar la sobrevida y varias complicaciones. Por suerte los pacientes con EPOC tienen acceso a tratamientos efectivos, por lo que es indispensable que se reduzca de manera significativa el infradiagnóstico (hasta de 89% en varios estudios), y también el sobrediagnóstico (que llega a 40 a 60%), lo que requiere del uso amplio de la espirometría.

# Introducción

*Antonio Soda Merhy*

La época actual se ha caracterizado por los grandes avances tecnológicos que han producido cambios vertiginosos que se reflejan en todas las profesiones; sin duda una de las más beneficiadas ha sido la Medicina. Desde mediados del siglo pasado en la Otorrinolaringología hemos tenido importantes avances. Con el advenimiento del microscopio quirúrgico nuestra especialidad ha sido pionera en la microcirugía, en un inicio del oído, después de la laringe y en las últimas tres décadas, con la incorporación de los endoscopios con diferentes angulaciones, se desarrollan procedimientos quirúrgicos de mínima invasión que tienen su principal aplicación en la cirugía de la nariz y los senos paranasales, y a través de ellos crear el abordaje quirúrgico de la base del cráneo. Asimismo, desde hace tres décadas se inició el desarrollo de los implantes cocleares y más adelante de los dispositivos electrónicos implantables en el oído, lo que nos da la oportunidad de beneficiar a los pacientes con cualquier tipo de sordera.



En el presente simposio trataremos algunos temas importantes, ya que no sería posible abarcar todos por la limitación del tiempo de que disponemos. Dichos temas serán abarcados por compañeros académicos, quienes se han destacado por ser de los otorrinolaringólogos más destacados de nuestro país.

En primer lugar el Dr. Mario Mandujano Valdés tratará los grandes retos que se presentan en las alteraciones aerodigestivas de los neonatos, en quienes gracias a los fibroendoscopios pediátricos se pueden hacer diagnósticos muy certeros que desde luego redundan en el tratamiento oportuno y adecuado de estos pacientes.

El Dr. Germán Fajardo Dolci abordará el tema de la cirugía endoscópica de nariz, senos paranasales y base del cráneo, área de anatomía muy intrincada y que gracias a los endoscopios con lentes de diferentes angulaciones hacen posible el abordaje a estructuras muy complejas de esta área a las que hace años no era posible llegar, y que además por la vecindad con la base del cráneo en la actualidad se llevan a cabo cirugías de mínima invasión como es el acceso a los adenomas hipofisiarios a través de la vía transefenoidal y a otros tumores del piso anterior de la base del cráneo, que en otras épocas se realizaban a través de craneotomías, procedimiento con mucha mayor morbilidad. Esto también ha condicionado la formación de grupos multidisciplinarios con neurólogos, y cirujanos vasculares, por poner un ejemplo.

El Dr. Pelayo Vilar Puig hablará sobre los procedimientos de microcirugía del oído en las hipoacusias conductivas, dando la posibilidad de reconstrucciones del oído medio por vía endomeatal, ya sea con osiculoplastias al utilizar y modelar los mismos huesecillos o la colocación de prótesis de reemplazo parcial o total de la cadena osicular. Además describirá los abordajes mínimos endomeatales para el tratamiento de la otosclerosis que nos permite sustituir al estribo por prótesis de 4.5 mm de longitud por 0.5 mm de diámetro, con lo cual se restituye la audición del paciente.

Abordaré un tema que ha tenido una evolución muy rápida y que es el tratamiento quirúrgico de las hipoacusias sensorineurales medias, severas y profundas mediante dispositivos electrónicos, que van desde los audífonos implantables en oído medio hasta los implantes cocleares, así como la utilización de audífonos osteointegrados en hipoacusias conductivas que no haya sido posible resolver mediante las técnicas microquirúrgicas convencionales.

Por último, el Dr. Francisco Hernández Orozco nos hablará sobre las expectativas y el futuro que nos espera en la Otorrinolaringología con la aplicación de las nuevas terapias de células madre, neurotrópicos, nanotecnología e ingeniería genética, cuyo campo de investigación es muy amplio y podrá solucionar muchas patologías que no nos imaginábamos que se pudieran tratar; además de los adelantos que se están dando en la cirugía robótica.

## Retos en las Alteraciones de las vías aerodigestivas de neonatos y lactantes



*Mario A. Mandujano Valdés*

Los problemas de las vías aerodigestivas representan un reto para el campo de la Otorrinolaringología por las siguientes razones:

1. Ponen en riesgo la vida de los neonatos y lactantes
2. Ponen en riesgo el desarrollo normal a futuro de los afectados: del lenguaje, calidad de vida, necesidades de manejo especial
3. Son un riesgo para daño mental y neurológico
4. Abren un campo de la práctica a la multiprofesionalidad y la interdisciplina
5. Constituyen un campo privilegiado para la investigación y el desarrollo académico
6. Representan un interesante campo para la historia y el desarrollo de la medicina moderna

El panorama nosológico es muy amplio, aunque en términos prácticos representan problemas particulares, tanto desde el punto de vista del diagnóstico como del tratamiento.

El perfil patológico varía en función del periodo de la vida: primeros minutos de la vida, periodo neonatal, periodo de la lactancia. Las alteraciones laríngeas congénitas y del desarrollo temprano incluyen, entre las más importantes, la atresia congénita, de la cual la posibilidad de sobrevivir es nula, la estenosis subglótica congénita o posintubación, los hemangiomas, los quistes linfáticos laríngeos (vallécula, repliegues laríngeos, ventrículos, cuerdas vocales, subglotis) y la hendidura laríngea. La laringomalacia requiere mención especial; aunque es materia de debates en la actualidad, nuestra propuesta, en cierta manera alternativa a las descripciones clásicas de inmadurez de los cartílagos de la epiglotis, consiste en postular el origen neural de la hipotonía muscular laríngea. De esta propuesta se desprende evitar los procedimientos quirúrgicos y proponer manejo conservador y tratamiento rehabilitatorio de la hipotonía faringo-laríngea.

Esto conduce a la discusión de los problemas de la deglución en la infancia. El enfoque de los problemas de la deglución tiene diversas posibilidades, casos graves por malformación, anillo vascular, masa mediastinal; casos con daño neurológico grave y por último, en lo que se enfatizará, los casos diagnosticados como reflujo gastroesofágico, que lo clásico es manejarlos con medicamentos procinéticos o inclusive cirugía. La alternativa que se propone es considerarlos un trastorno regulatorio de origen en el tallo cerebral que según su severidad puede implicar alteraciones del desarrollo infantil a futuro.

Al reto nuestro campo de especialización ha respondido con la realización de estudios endoscópicos y manejo interdisciplinario mediante procedimientos de imagen y neurofisiología. Se logra precisión en el diagnóstico, base para un adecuado manejo. El empleo de diversos procedimientos con tecnología láser y endoscopia ha sido un valioso auxiliar en el tratamiento de los problemas de estenosis, aunque algunos casos requerirán cirugía abierta como las anastomosis laringotraqueales término-terminales.

¿Hacia dónde nos puede conducir el reto? En la literatura se empieza a describir el diagnóstico antenatal y posibles cirugías intrauterinas. El campo es novedoso, pero a la fecha es más frecuente el reporte de interrupción de la gestación en casos de malformaciones mayores múltiples. La medicina genómica también será una estrategia para afinar los diagnósticos; ya se reportan algunos casos.



Mientras tanto, estamos satisfechos con los logros alcanzados, pero nos estimula el futuro para continuar mediante compromiso académico, ético y de servicio a los casos que así lo requieran.

## Retos en el Tratamiento quirúrgico de las hipoacusias mediante dispositivos electrónicos

*Antonio Soda Merhy*

Hasta hace tres décadas el único tratamiento que se podía ofrecer a los pacientes con hipoacusias sensorineurales, medias o severas, era la adaptación de auxiliares auditivos eléctricos. Con este tipo de prótesis cerca de 20% se encuentra satisfecho, sin embargo 64% presenta incomodidades o problemas para la adaptación, además de que la ganancia funcional es limitada y existe retroalimentación acústica cuando son moldes dentro del conducto auditivo externo; muchos de ellos llegan a producir distorsión sonora y por aspectos cosméticos el paciente se rehusa a utilizarlo. Por último, 16% abandona su uso. Para las hipoacusias sensorineurales profundas bilaterales lo único que se podía ofrecer eran terapias de lenguaje y lectura labiofacial.

Por lo anterior se desarrollan las prótesis implantables en Otología y se incorporan a la práctica clínica del otorrinolaringólogo a partir de mediados del siglo pasado, presentando un crecimiento exponencial tanto en el número como en los diseños, todos ellos dirigidos a mejorar la función auditiva. De ellas la que vino a cambiar el panorama de forma radical fueron los implantes cocleares (IC), sin duda uno de los más importantes avances tecnológicos, ya que se trata de un dispositivo electrónico que va a sustituir a un neuroepitelio dañado.

Según datos de la Organización Mundial de la Salud, de 8 a 10% de la población general tiene algún tipo o grado de impedimento auditivo. Por lo tanto en México, con 120 millones de habitantes, existen entre 10 y 12 millones de personas que sufren algún tipo o grado de problema auditivo, alrededor de 120 000 que no oyen absolutamente nada por problemas congénitos (anacusia congénita) y otros 120 000 con ausencia total de la audición de forma adquirida (anacusia adquirida). Por lo anterior consideramos que se trata de un problema de salud pública importante.

El IC es el tratamiento establecido para individuos seleccionados con hipoacusia sensorineural bilateral severa a profunda (HSN) en quienes no existe beneficio con los amplificadores sonoros por muy potentes que éstos sean. Los primeros implantes cocleares, desarrollados en la década de 1960, constituían electrodos sencillos colocados de manera quirúrgica en la escala timpánica en un esfuerzo para estimular eléctricamente el nervio auditivo en los pacientes con células ciliadas disfuncionales o ausentes. Estos dispositivos iniciales restauraron en algún grado los sonidos de alerta en los individuos. Más adelante, la introducción de los dispositivos multicanales en la década de 1980 desarrolló estrategias avanzadas de codificación de lenguaje; y aunado al refinamiento de los criterios de selección, mejoraron de forma sustancial los resultados en los pacientes posimplantados, evidenciado por un mejoramiento en el entendimiento del lenguaje en campo abierto.



Para las hipoacusias sensorineurales medias a severas se han desarrollado los implantes activos del oído medio con dispositivos electrónicos que se implantan total o parcialmente mediante cirugía con el fin de corregir una pérdida auditiva, lo que produce la excitación vibrátil directa de la cadena osicular. Para las hipoacusias conductivas que no es posible mejorar mediante los procedimientos microquirúrgicos convencionales estamos utilizando audífonos osteointegrados.

En el presente simposio se expone nuestra experiencia con este tipo de dispositivos electrónicos.

## Expectativas y futuro de la Otorrinolaringología

*Francisco Hernández Orozco*

El desarrollo futuro de la medicina otorrinolaringológica y cirugía de cabeza y cuello está estrechamente ligado y depende en buena medida del avance de la ciencia médica. No es una parcela aislada del saber. De hecho muchos de los avances en otras áreas médicas fueron iniciados por estos especialistas, sobre todo del oído, conocimientos que se insertaron en el corpus de la Medicina General y fundamentaron desarrollos de otras especialidades, ahora en plena expansión.

El aumento cada vez más amplio de las ciencias básicas ha sido aplicado de forma paulatina en los problemas sin resolver de diversas especialidades.

En la Otorrinolaringología hay aspectos inexplorados o de difícil acceso desde las causas hasta las soluciones. La respuesta satisfactoria y fundada a estos problemas de antaño y los que la civilización actual ha generado son las expectativas para los años próximos.

La tecnología como ahora la concebimos ha proporcionado un impulso básico, fundamental y necesario a las ciencias, en particular a la "Ars Médica" en todos sus campos sin menoscabo de su implícito humanismo y respeto a la normatividad ética.

Tocaré los que entre muchos a mi parecer tendrán un peso indudable en el presente y no perderán su impulso con el tiempo.

La Genómica y sus diferentes líneas de estudio, los síndromes mitocondriales, los tratamientos del cáncer con anticuerpos monoclonales, la farmacología de menores riesgos, las células madre, la nanotecnología y la robótica señalan caminos promisorios para el futuro. Estos no son los únicos y fortalecerán la salud comunitaria estudiada y protegida por una epidemiología dirigida a los problemas ingentes que afectan a una sobrepoblación planetaria de una gran movilidad, afectada por cambios ambientales adversos y un variación notable en la pirámide demográfica que muestra un aumento de la longevidad y con ella patologías que en una vida más corta no se manifiestan.

En esta intención de predecir sendas más precisas y efectivas debe tomarse en cuenta la gravedad y trascendencia de la patología. Las enfermedades de alta prevalencia, de difícil curación o que causan secuelas invalidantes graves merecen una atención preferente a las escasas o raras y a las de sintomatología y signos leves de fácil tolerancia.

Las hipoacusias severas (sordera) que ocasionan grados variables de dificultad en el aprendizaje del idioma y la comunicación, los procesos degenerativos nerviosos, vasculares, tumorales o infecciosos serán investigados en su etiología y podrán tener un adecuado manejo profesional.



Los instrumentos tecnológicos que facilitan la función serán minimizados en tamaño, costo, mantenimiento y comodidad para el usuario. La reconstrucción o sustitución de órganos, tejidos o células dañadas es un reto que se debe superar en años próximos.

La relación médico, enfermo y enfermedad será mejor conocida y tratada debido a una mejor preparación y educación de los dos primeros. La información veraz a la sociedad, la telemedicina y la robótica serán con otros factores los medios más necesarios.

## Conclusiones

*Antonio Soda Merhy*

Con las presentaciones anteriores podemos concluir que día a día contamos con más herramientas para el tratamiento de patologías complejas de la especialidad.

El diagnóstico y tratamiento de las vías aerodigestivas en neonatos y lactantes mejorará la sobrevivencia de estos pacientes y su calidad de vida.

La cirugía endoscópica en la rinología muestra grandes avances en las técnicas quirúrgicas de mínima invasión para toda la patología sinusal, así como crear los abordajes directos a la base del cráneo que han mostrado la disminución de la morbilidad en estos padecimientos.

La microcirugía del oído muestra los buenos resultados que podemos obtener en las diferentes patologías otológicas y en especial en la cirugía de la otosclerosis en donde la recuperación de la audición es espectacular con porcentajes muy altos de éxito que ya desearíamos tener en otras cirugías.

La incorporación de dispositivos electrónicos implantables en el oído muestra el gran salto que se ha dado en la otología y consideramos que en el momento actual prácticamente en todos los tipos de sordera podemos dar ayudas auditivas, sobre todo en los niños con sorderas congénitas, cuyo destino en otra época era ser sordomudos, sin embargo con la utilización de los implantes cocleares colocados antes de los 3 años son niños que llegan a desarrollar lenguaje normal.

Por último, con la incorporación de tratamientos con células madre, neurotrofinas, ingeniería genética y otros procedimientos moleculares para los carcinomas, así como la cirugía robótica, nos espera un futuro muy prometedor y tendremos que ir modificando los tratamientos de que disponemos en la actualidad para beneficio de los pacientes.



## Retos en Herniología

*Alejandro Gonzalez Ojeda, Clotilde Fuentes Orozco, Rodrigo Prieto Aldape, Michael Dassaejv Macías Amezcua*

Desde el punto de vista etimológico el origen del término "hernia" es poco certero; la raíz griega de la palabra significa "protruido hacia delante". Durante la época latina éste adquirió un significado etimológico más eficaz al señalarse como: laceración, rotura, ceder de una estructura.

Se dice que las hernias inguinales son el precio del hombre por adoptar la bipedestación y por lo tanto esta patología es tan antigua como el hombre mismo. Esta enfermedad tiene un gran impacto en la sociedad, pues 15% de la población padecerá alguna hernia en el transcurso de su vida; más aún en 12 a 15% de las operaciones abdominales en las que se abre la aponeurosis existe la posibilidad de desarrollar una hernia incisional. En México es la segunda causa de intervención quirúrgica, sólo después de la resección de tumores benignos de la piel.

Las estadísticas indican que 1 de cada 1 000 mexicanos padecerá una hernia de la pared abdominal. Al año se realizan alrededor de 100 000 cirugías de hernias, de las cuales se calcula que 25 a 30% presentará recurrencia. Esta situación es un problema de salud difícil de controlar, que representa gastos de miles de millones de pesos con grave impacto a la sociedad. Es de vital importancia reducir los índices de recurrencia por medio de una mejor comprensión de los factores implicados y al incorporar a la práctica de la cirugía los nuevos métodos de reparación herniaria que permitan obtener mejores resultados y disminuir así los costos derivados de las reintervenciones por recidivas.

Durante siglos la cirugía de hernias se ha enfocado básicamente en el aspecto técnico, de lo cual derivan un sinfín de técnicas quirúrgicas. En las últimas tres décadas la cirugía herniaria ha

evolucionado de forma espectacular, pasando de las tradicionales reparaciones con "tensión" a las nuevas técnicas "libres de tensión" con la introducción de nuevos materiales protésicos. Sin embargo, los estudios demuestran que a pesar de los avances técnicos y tecnológicos en las últimas décadas en materia de la cirugía de hernias, no existe una clara reducción en la recurrencia. Los números señalan que la recurrencia actual de una hernia inguinal primaria varía de 10 a 15%, mientras que la recurrencia de las hernias recidivantes oscila entre 25 y 40%.

Es importante señalar que el impacto de la cirugía de hernia y de su recurrencia es enorme, lo que se traduce en pérdidas millonarias para la sociedad, cambios en el estilo de vida de las personas, ocupación hospitalaria y mala utilización de recursos. El que las recurrencias se den en un tiempo prolongado, la mayoría de las veces después de años, la aparente persistencia de la recurrencia a pesar de reforzamientos con materiales protésicos, la predisposición herniaria del sexo masculino y el porcentaje de recidivas a pesar de nuevas técnicas y nuevos materiales han sugerido que los aspectos técnicos, como el tipo de cirugía y los materiales utilizados en la reparación de las hernias, tengan una importancia limitada. Por lo tanto, ¿qué es lo que sucede con la patología herniaria? Es claro que no estamos ganando la batalla. Esto ha llevado a los investigadores a buscar más a fondo, encontrando un camino que nos ha llevado a las bases moleculares de la formación de las hernias, de las cuales derivan teorías que sugieren factores genéticos como predisponentes a la formación de hernias primarias y recurrentes. El enfoque del problema herniario ha pasado de ser simplemente anatómico a un problema complejo que involucra trastornos en aspectos mecánicos como la señalización celular y mecano-transducción y aspectos biológicos como el metabolismo de la colágena y su regulación por la matriz extracelular.



La investigación ha encontrado a los primeros responsables de la frustración ancestral del cirujano ante las hernias, se trata de la matriz extracelular y la colágena.

La colágena es la proteína más abundante del cuerpo humano y hasta el momento se han identificado 28 tipos. La síntesis de la colágena sucede dentro de la célula. Esta molécula se caracteriza por contar con repeticiones de la secuencia Gly-X-Y en la que X suele ser prolina, y la Y a menudo es hidroxiprolina. La molécula pasa por ocho fases post-translacionales hasta que la triple hélice es secretada en forma de procolágena a la matriz extracelular donde los finales de propéptidos son divididos por la procolágeno-C-proteinasa y por la procolágeno-N-proteinasa. Este proceso de división es el responsable directo de la solubilidad de la molécula. A continuación inicia el proceso de formación de fibrillas. La composición relativa de la molécula determina su estructura (fibrilar o reticular) y por lo tanto su función. La mayoría de la colágena que se encuentra en la matriz extracelular (MEC) es de tipo fibrilar y comprende cuatro tipos principales (I, II, III y V). Estos tipos de colágena corresponden a la mayor parte de colágena en hueso, tendones, piel y músculo.

La colágena fibrilar es la principal fuente de fuerza tensil y determina la figura y forma de los tejidos y los órganos. Provee el marco o entretejido para soportar las fibras musculares, por lo que es esencial para la transmisión de la fuerza a través de los tendones y ligamentos. Las aponeurosis y los tendones están compuestos por colágena tipo I (madura) y tipo III (inmadura) que corresponden a alrededor de 80% de la masa total del tejido. Estos dos tipos de colágena (I y III) guardan una relación constante de 4:1 que confiere a la aponeurosis y los tendones propiedades específicas y que determinan la resistencia a la tensión.

El metabolismo de la colágena en pacientes con hernia se encuentra alterado en tres niveles: la proporción colágena tipo I:III se encuentra disminuida, hay también una disminución en la calidad de la colágena, y la degradación de la colágena está aumentada. La relación entre estos factores aún no se encuentra establecida por completo.

En su metabolismo, la molécula de colágena puede pasar por un proceso de maduración que incluye la formación de enlaces cruzados y la formación de fibrillas. Para algunos tipos de colágena (III, IV y V) esto incluye la formación de puentes de disulfato, mientras que para los tipos I y II el paso clave es la oxidación de los residuos de hidroxilisina bajo la acción de la lisil-oxidasa, que permite la formación de puentes cruzados covalentes de piridinolona y desoxipiridinolona. Este proceso extracelular de entrecruzamiento proporciona la fuerza y estabilidad a la fibra de colágeno (Figura 1).

La degradación de la colágena es a través de las metaloproteinasas dependientes de zinc (MMP) que son enzimas importantes en la remodelación de la matriz extracelular. En los humanos las 23 diferentes proteínas de metaloproteinasas se dividen en: colagenasas, gelatinasas, estromelisinas, matrilisinas, MMP de tipo membrana y otras 18 MMP. Las colagenasas clásicas (MMP-1, MMP-8, MMP-13) están implicadas en la degradación la colágena tipos I, II y III mientras que las gelatinasas (MMP-2 y MMP-9) en la degradación de colágena desnaturalizada, en la colágena tipo IV y los proteoglicanos. Sin embargo, la MMP-2 también degrada colágena nativa (tipos I, II y III). Además, la



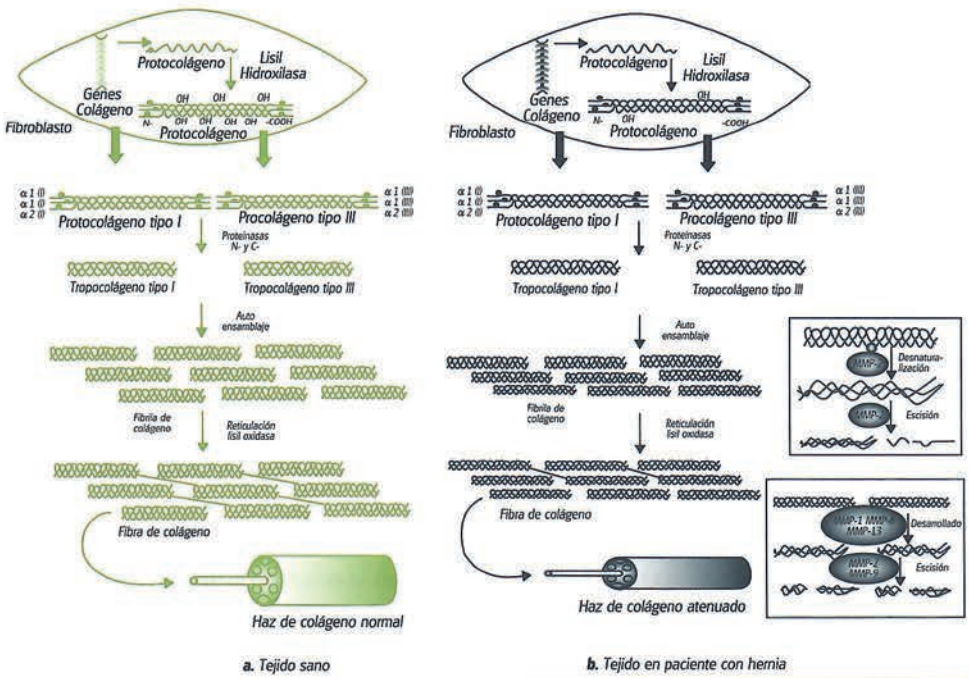



**Figura 1.** *Formación y maduración de la colágena en* ***a)*** *un tejido sano y* ***b)*** *en un paciente con hernia. Los signos de interrogación indican que el papel de las MMP aún es incierto.*

actividad colagenolítica se ha atribuido a la MMP de membrana tipo 14. Las colagenasas y gelatinasas son probablemente las MMP más importantes en relación con la formación de una hernia.

Las colagenasas libres y la escisión de la triple hélice del colágeno nativo en un cuarto y fragmentos de tres cuartos de longitud, son más adelante degradados en fragmentos más pequeños por las gelatinasas. En general, las MMP se expresan en niveles muy bajos en los tejidos quiescentes, pero son inducidas como consecuencia de mecanismos patológicos. Siendo así las citocinas proinflamatorias, los factores de crecimiento y las hormonas importantes reguladores en la expresión de ellas. La actividad proteolítica de las metaloproteasas latentes secretadas es controlada a través de la activación extracelular, y por inhibidores endógenos como la α2-macroglobulina y el inhibidor tisular de metaloproteinasas (TIMP 1,2,3,4).

El metabolismo de la colágena en pacientes con hernia se encuentra alterado en tres niveles: la proporción colágena tipo I:III se halla disminuida, la calidad de la colágena está por debajo de lo deseable y la degradación está aumentada por la acción de las MMP.

La degradación de la colágena es mediada por MMP, y se cree que la MMP-2 se encuentra local y sistémicamente aumentada en pacientes con hernia. MMP-2 degrada la colágena nativa tipo I en diferente manera que la clásica colagenasa. MMP-2 primero se enlaza con las cadena a1(I) y desarrolla la triple hélice, y más adelantee secciona la cadena a2(I). Como MMP-2 preferencialmente secciona la cadena a2(I), esto podría ser que favoreciera a la hidrólisis del colágeno tipo I sobre la colágena tipo III.



Con toda la información anterior, llegamos a la pregunta: ¿Pueden las mallas contrarrestar una enfermedad de la matriz extracelular?

De acuerdo con resultados de metaanálisis, el colocar una malla reduce la probabilidad de recurrencia en 20 a 50%. Sin embargo un análisis cuidadoso revela que las reparaciones con malla, más que prevenir la recurrencia, retrasan su aparición. Muchos investigadores notaron una disminución en la relación de colágena tipo I y tipo III en los pacientes con hernias recurrentes con respecto al control, atribuyéndose a un aumento en la síntesis de colágena tipo III, así como un incremento significativo en las MMP tipo 1 y tipo 13 en pacientes con hernias recurrentes con respecto a los controles, por lo tanto la colocación de un material protésico aumenta la cicatrización en cantidad, más no en calidad, pues la colágena tipo III es más elástica y mecánicamente menos estable y por lo tanto no contribuye de forma significativa a la fuerza tensil del tejido.

Es necesario trabajar sobre la reparación, al partir de la reconstrucción del balance en el metabolismo de la colágena. Por lo tanto es importante que el cirujano entienda que al reparar una hernia no está uniendo un material roto (aponeurosis), reforzándolo con un material más fuerte (malla), sino que se está enfrentando a un tejido (vivo) enfermo, débil y lesionado que se remodela a sí mismo de una manera inadecuada y que la base para lograr una adecuada reparación empieza con sanar ese tejido.

Por consiguiente, ¿con que técnica quirúrgica se debe tratar un padecimiento tan complejo? Existen más de 70 técnicas quirúrgicas disponibles en la actualidad, de las cuales sólo tres son aceptadas por consenso general en el mundo basado en evidencias científicas sólidas para el tratamiento de hernias inguinales.

La técnica de Shouldice, que no requiere el uso de material protésico, se puede realizar bajo anestesia local; desde el punto de vista técnico es un procedimiento sencillo, pero sólo en

manos expertas tiene baja recurrencia. La técnica de Liechtenstein, o reforzamiento del piso inguinal con una malla sin tensión, tiene las mismas ventajas que la técnica precedente, con menores recurrencias pero mayor incidencia de inguinodinia, misma que con mayor cuidado al disecar e implantar la malla se reduce de manera importante; y, por último, las técnicas laparoendoscópicas que aparentemente tienen menos complicaciones dolorosas agudas y crónicas y una mayor recuperación de los pacientes a sus actividades laborales, no obstante tienen la desventaja de ser procedimientos que requieren equipamiento sofisticado, costosos, y sus resultados son dependientes de la experiencia.

La mayoría de los procedimientos para reparar una hernia primaria o recurrente implica el empleo de mallas. No existe malla ideal y ninguna es biológicamente inerte. La evaluación de resultados con empleo de mallas ligeras y pesadas no parece ofrecer diferencias significativas en cuanto a recurrencias y dolor, sin embargo las hernias ligeras y macroporosas pueden tener ventajas al producir menos síntomas posoperatorios en las primeras semanas después de la hernioplastia.

Las condiciones del paciente deben ponderarse también para el mayor éxito. Son enemigos de los buenos resultados la edad avanzada, la obesidad, la hipoalbuminemia, los padecimientos crónicos degenerativos, el consumo tabáquico y el consumo de esteroides.



En la reparación de hernias ventrales posincisionales son de particular importancia los factores del huésped, los antecedentes que condujeron a la formación de la hernia, el estado de la pared y el área del defecto herniario. Las técnicas laparoscópicas parecen tener ventajas pero sólo para el tratamiento de defectos herniarios relativamente pequeños y poco tienen que ofrecer en aquellos pacientes con grandes defectos, en los que la pérdida de la pared amerite no sólo pensar en implantar una malla, sino también en separar los componentes de la misma para ganar superficie autóloga y cerrar un gran defecto herniario sin tensión.

En este particular capítulo de la Herniología tiene un especial lugar no sólo la recurrencia de las hernias, también la infección asociada con el uso de materiales protésicos y cómo resolver ésta, de manera aislada o en asociación con recurrencia. En fechas recientes se ha investigado el papel de la toxina botulínica en la separación bioquímica de los componentes de la pared abdominal. Al disminuir la disección se evita la lesión isquémica de la pared y ello favorece la cicatrización óptima y una menor posibilidad de complicaciones tempranas y tardías.

## Conclusiones

- Las hernias son la enfermedad quirúrgica más frecuente en México con grandes implicaciones sociales y económicas; y por lo tanto requieren especial atención
- Las hernias no deben conceptualizarse como defectos anatómicos, sino como una enfermedad multifactorial en la que se involucran alteraciones genéticas bioquímicas y metabólicas de la matriz extracelular
- La mayoría de los cirujanos estamos de acuerdo en que una gran proporción de las hernias deben ser tratadas con material protésico, pues entendemos que la colágena en ese tejido no es adecuada para mantener cerrada la pared, aunque hay que prestar atención en que algunos estudios ponen en tela de juicio si en realidad este material protésico previene la reaparición del defecto herniario o simplemente lo retrasa

- Queda la puerta abierta a investigaciones para el desarrollo de nuevos abordajes diagnósticos a fin de identificar a los sujetos en riesgo de desarrollar hernias o de sufrir una recurrencia; esto dará paso a nuevas clasificaciones y por consiguiente nuevas técnicas quirúrgicas en las cuales seguramente veremos involucrados materiales con propiedades farmacológicas para modificar el metabolismo de la matriz extracelular, crear colágena de mejor calidad y así lograr el fin de todo cirujano con su paciente, curar la enfermedad.

## Referencias


Beluansky I, Bhanot P, Chen DC, DeNoto III G, Ferzoco SJ, Janis JE, et al. Ventral hernia repair: state of the art, current challenges, and future directions. Special Report. General Surgery News; 2013.

Bittner R, Schwarz J. Inguinal hernia repair: current surgical techniques. Langenbecks Arch Surg. 2012 Feb;397(2):271-82. doi: 10.1007/s00423-011-0875-7.

Ramírez-Barba EJ, Lozano R, Lara LE. Epidemiología de las hernias de la pared abdominal. En: Paiz Tejada J, Paiz I, Flores B (ed). Hernias de la pared abdominal. 2ª ed. México D.F.: Editorial Alfil; 2009: pp. 9-19.

Read RC. Herniology: past, present, and future. Hernia. 2009 Dec;13(6):577-80. doi: 10.1007/s10029-009-0582-2. Epub 2009 Nov 12.

Sadava EE, Krpata DM, Gao Y, Rosen MJ, Novitsky YW. Wound healing process and mediators: implications for modulations for hernia repair and mesh integration. J Biomed Mater Res A. 2013 Apr 30. doi: 10.1002/jbm.a.34676. [Epub ahead of print]




# Retos en Cirugía antirreflujo

*Mucio Moreno Portillo, Roberto Délano Alonso, Carlos Valenzuela Salazar*

## Introducción

El avance de los estudios de fisiología intestinal ha mostrado que la mayoría de los episodios de reflujo del contenido gástrico al esófago es normal y no causa sintomatología. Según el consenso de Montreal se consideran patológicos (anormales) sólo aquellos que causan daños macroscópicos, síntomas y complicaciones que afecten la calidad de vida.

La falla en la barrera antirreflujo natural, el regreso del contenido gástrico hacia el esófago, la peristalsis esofágica inefectiva y/o una alteración en el vaciamiento gástrico son las bases fisiopatológicas de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (RGE).[1]

Al utilizar definiciones estandarizadas para los términos "pirosis" o "reflujo" y cuestionarios como los usados en los criterios de Roma II o el cuestionario de Carlsson-Dent, es posible analizar los índices del RGE en diferentes poblaciones.[2]

La prevalencia del RGE en Europa y América del Norte es de 10 a 20%, en Asia de 5%, y en Latinoamérica de 11.9 a 31.3%. De manera sorprendente, en México la prevalencia alcanza 47%.[1,2]

La pirosis, definida como la sensación quemante en el área retroesternal, es el síntoma más común y se presenta hasta en 62% de los pacientes con reflujo. La regurgitación es la percepción

del flujo de contenido gástrico hacia la faringe o boca y se observa en 46% de los casos.[5] Esta sintomatología típica está presente de manera consistente sólo en 58.2% de los pacientes. Es por eso que recomendamos el uso de métodos diagnósticos objetivos.[5]

## Diagnóstico

Con una sensibilidad y especificad de 47 y 70%, respectivamente, se puede diagnosticar RGE mediante estudios radiográficos (esofagograma baritado), sin embargo tienen 53% de falsos negativos.[5] Estos estudios son valiosos porque brindan información anatómica, como la presencia de hernia hiatal, anillos de Schatzki o estenosis.[5]

La endoscopia para muchos debe ser el primer estudio en el abordaje diagnóstico, con una sensibilidad de 50% y especificidad de 80%, con valores predictivos positivo y negativo de 54.5 y 39.2%, respectivamente.[5]

Las indicaciones para realizar una endoscopia en pacientes con los síntomas típicos es obviada por algunos cirujanos, sin embargo es recomendable realizarla, en especial en los siguientes casos:



- Pacientes con disfagia, odinofagia, sangrado gastrointestinal, anemia, pérdida de peso y vómito recurrente
- Pacientes en control de esofagitis severa (clasificaciones de Los Ángeles C o D) posterior a las 8 semanas de tratamiento con inhibidores de bomba de protones (IBP) para valorar mejoría y descartar esófago de Barrett
- Pacientes mayores de 50 años de edad y factores de riesgo asociados con esófago de Barrett y/o adenocarcinoma esofágico: síntomas de reflujo nocturnos, hernia hiatal, índice de masa corporal (IMC) elevado, tabaco, obesidad central, etc.
- Pacientes con síntomas típicos de RGE que persisten a pesar del tratamiento empírico de IBP 4 a 8 semanas 2 veces al día

Con base en la apariencia de la mucosa esofágica durante una endoscopia, el RGE se clasifica de la siguiente manera:

- Esofagitis erosiva
- Enfermedad por reflujo no erosiva (ERNE)
- Enfermedad por reflujo no diagnóstica por endoscopia

La clasificación de Los Ángeles es la más utilizada para la esofagitis erosiva (Cuadro 1).

Mediante la pHmetría esofágica de 24 h con impedancia no sólo es posible detectar el reflujo ácido, sino la exposición biliar y el reflujo alcalino.[1] Este estudio se ha convertido en el estándar de oro para el diagnóstico del RGE; se recomienda en todos los pacientes candidatos a una cirugía antirreflujo.[5]

A través de transductores sensibles a presión dentro de un catéter manométrico se pueden interpretar diferentes desórdenes motores del cuerpo esofágico y sus esfínteres.[3] A diferencia de la manometría convencional, la de alta resolución mejora la detección de pacientes que presentan desórdenes de la motilidad esofágica no específicos (*non-specific esophageal motor disorder*; NEMD).[4]

**Cuadro 1.** *Clasificación de Los Ángeles para esofagitis*

| | |
|---|---|
| GRADO A | Una o varias lesiones mucosas de menos de 5 mm |
| GRADO B | Al menos una lesión mucosa mayor de 5 mm, sin continuidad entre la parte más prominente de 2 pliegues mucosos |
| GRADO C | Al menos una lesión mucosa con continuidad entre la parte más prominente de varios pliegues mucosos, pero no circunferencial |
| GRADO D | Lesión mucosa circunferencial |

## Tratamiento médico

El tratamiento inicial para pacientes que no presentan datos de complicaciones o síntomas graves debe comenzar con el cambio a los buenos hábitos en el estilo de vida y en la calidad de la alimentación.



La terapia de supresión ácida es el tratamiento primario. Existe una jerarquía en los medicamentos utilizados en el RGE; los antiácidos son menos potentes que los bloqueadores de receptores de histamina, pero ninguno tan efectivo como los inhibidores de bomba de protones (IBP).[3]

El objetivo del tratamiento es mejorar la calidad de vida, disminuir complicaciones extraesofágicas (disfonía, neumonía, tos crónica, etc.) y evitar la transformación del epitelio estratificado del esófago en metaplasia.[1]

El tratamiento conservador con IBP es eficaz en 90% de los pacientes con esofagitis, sin embargo en pacientes con disfunción mecánica del esfínter esofágico inferior (EEI) la tasa de recurrencia es alta.[1]

La selección del tipo de tratamiento depende de la presencia de esofagitis erosiva, así como de la severidad y la frecuencia de los síntomas. Cuando se documenta falla al tratamiento médico o presencia de complicaciones del RGE debe considerarse la alternativa quirúrgica[3] (Cuadro 2).

La indicación de una funduplicatura debe ser considerada con cuidado, sobre todo en aquellos pacientes que no presentan los síntomas clásicos del RGE y/o que no responden bien al tratamiento médico.[4]

## Tratamiento quirúrgico

La cirugía antirreflujo ha evolucionado en las últimas décadas, desde el abordaje abierto y torácico hasta los procedimientos por mínima invasión y endoscópicos.[4]

**Cuadro 2.** *Consideraciones para tratamiento quirúrgico*

| | | |
|---|---|---|
| 1. | Complicaciones del RGE | Estenosis péptica, esófago de Barrett |
| 2. | Manifestaciones extraesofágicas | Dolor precordial incapacitante, síntomas pulmonares graves |
| 3. | Falla en el manejo médico | Efectos adversos o control inadecuado de síntomas, con mala calidad de vida |
| 4. | Deseo del paciente | Deseo de suspender tratamiento médico a pesar de control adecuado de síntomas |

Los objetivos de la cirugía no deben enfocarse en controlar los síntomas, sino en eliminarlos, mejorando la calidad de vida del paciente.[4] El principio básico de la cirugía para el RGE es restablecer la presión efectiva del esfínter esofágico inferior mediante su "reconstrucción".[3,4]

La funduplicatura tipo Nissen es la técnica antirreflujo más utilizada en el mundo, sin embargo hay publicaciones que documentan hasta 20% de falla a largo plazo. El fracaso se produce por desmantelamiento de la plicatura, migración de la unión gastroesofágica hacia el tórax, recurrencia de la hernia hiatal, disfagia por una plicatura muy apretada o torcida y el deslizamiento de la plicatura hacia el cuerpo del estómago.[3]

Con el objetivo de evitar el fracaso de la funduplicatura a largo plazo y de disminuir la tasa de efectos secundarios adversos después de una cirugía antirreflujo, nuestro grupo desarrolló la técnica GEA (rígida "no deformable") desde principios de la década de 1990.[4]

La funduplicatura GEA mantiene una función más fisiológica, ya que permite eructar y vomitar, pero al mismo tiempo evita la sensación de burbuja atrapada y disfagia.[4] También se demuestra un mejor desempeño que el Nissen a lo largo del seguimiento a 15 años, incluido un menor índice de recidiva.



De los nuevos procedimientos que exploran el futuro del tratamiento del RGE destaca el concepto seductor de la cirugía antirreflujo por la vía endoluminal. Para contener el RGE se ha propuesto la reducción del diámetro de la luz esofágica a nivel del esfínter esofágico inferior con diferentes técnicas: radiofrecuencia, biopolímeros y plicaturas transendoscópicas, etc.[3] Sin embargo, no existen estudios serios que demuestren la durabilidad de los procedimientos endoscópicos en el tratamiento del RGE endoluminal.[3]

## Referencias


1. Werner KH, et al. Emerging concepts of bile reflux in the constellation of gastroesophageal reflux disease. J Gastrointest Surg. 2010;14(suppl 1):S9–S16.
2. Salis G, et al. Revisión sistemática: epidemiología de la enfermedad por reflujo gastroesofágico en Latinoamérica. Acta Gastroenterol Latinoam. 2011;41:60-9.
3. Soper N, et al. SSAT maintenance of certification: literature review on gastroesophageal reflux disease and hiatal hernia. J Gastrointest Surg. 2011;15:1472–6.
4. Mucio MP, et al. Novel surgical concept in antireflux surgery: long-term outcomes comparing 3 different laparoscopic approaches. Surgery. 2012;151:84-93.
5. Bello B, et al. Gastroesophageal reflux disease and antireflux surgery—What is the proper preoperative work-up? J Gastrointest Surg. 2013;17:14–20.

# Retos en Cirugía de cáncer de mama

*Heriberto Medina Franco*

El cáncer de mama es un problema de salud pública en nuestro país, ya que ocupa el primer lugar en incidencia entre las neoplasias malignas en mujeres, y ha sobrepasado ya hace algunos años al carcinoma cervicouterino.[1] Desafortunadamente en nuestro medio la mayor parte de las pacientes se presenta con tumores en etapas clínicas avanzadas ya que, entre otras razones, la cobertura es insuficiente en programas de escrutinio mamográfico. De esta forma, menos de 10% de los casos de cáncer de mama en México se presenta en etapa clínica I (tumor menor de 2 cm con ganglios negativos), mientras que en países de altos ingresos, como Estados Unidos, esta proporción alcanza hasta 40%.

No hay duda alguna, y esto ha sido demostrado en cuando menos seis estudios prospectivos y aleatorizados –algunos de ellos con seguimiento mayor a 20 años–, que la cirugía conservadora de mama, es decir, extirpación del tumor con márgenes libres, disección axilar y radioterapia, tiene el mismo resultado desde el punto de vista de sobrevida a largo plazo cuando se compara con la mastectomía radical. Por lo anterior, la cirugía conservadora debe considerarse el estándar de tratamiento para aquellos casos de cáncer de mama en etapas clínicas iniciales, siempre y cuando se pueda extirpar todo el tumor con márgenes libres, con un resultado cosmético aceptable y que la paciente sea capaz de recibir radioterapia adyuvante.[2]



En los siguientes párrafos abordamos diversos avances en la cirugía en cáncer de mama que tienen como objetivo favorecer la cirugía conservadora mejorando así la calidad de vida de las pacientes con este padecimiento.

En forma ideal el cáncer de mama debe diagnosticarse antes de ser palpable mediante estudios de escrutinio, en particular la imagen mamográfica. Una vez obtenido el diagnóstico de dicha lesión no palpable mediante biopsia guiada por los estudios de imagen (mastografía y/o ultrasonido), la extirpación quirúrgica de la lesión requiere un procedimiento de marcaje para la localización de la misma en la glándula mamaria. Por lo regular dicha localización se realiza mediante la colocación por parte de radiólogos expertos y bajo la guía de imagen de un arpón, cuya punta debe quedar en el sitio donde se encuentra la lesión de interés. La localización con arpón tiene el inconveniente de producir molestias a la paciente, así como la posibilidad de dislocación del mismo durante el traslado de la paciente desde la sala de radiología a la mesa de operaciones.

Una alternativa, popularizada en Europa y poco utilizada en América, es el marcaje de la lesión con albúmina marcada a su vez con Tc99. Una vez realizado el marcaje en radiología, el radionúclido queda fijo en el área de la lesión y puede ser localizado en quirófano mediante una gamma-sonda que guiará el sitio preciso donde se encuentra la lesión. Dicha técnica, conocida como radiolocalización de lesiones no palpables (ROLL), fue objeto de un estudio prospectivo y aleatorizado en nuestra institución, en el cual 100 pacientes consecutivas fueron sorteadas para realizar el marcaje de la lesión mamaria con radionúclidos o la localización tradicional con arpón. Los grupos fueron equiparables en cuanto a sus características demográficas, clínicas y radiográficas, lo que resultó en una reducción significativa en el tiempo total del marcaje por parte del radiólogo con la técnica de ROLL, así como un incremento en la proporción de pacientes en las

que se obtuvo margen negativo en la primera escisión ($p = 0.04$) y una tendencia a un resultado cosmético más satisfactorio en este grupo ($p = 0.05$). El costo fue discretamente superior en la localización con radionúclidos, pero hay que tomar en cuenta la reducción del número de pacientes que tienen que ser sometidas a una nueva intervención cuando los márgenes quirúrgicos quedan involucrados por tumor. La conclusión del estudio es que la técnica de radiolocalización es segura, factible y más eficaz para la localización de lesiones mamarias no palpables.[3]

Una vez que se ha demostrado la equivalencia oncológica entre la cirugía radical y la cirugía conservadora, una alternativa a explorar es evitar la cirugía mediante la ablación de los tumores mamarios, similar a lo que se realiza en hepatocarcinoma o metástasis hepáticas o pulmonares mediante técnicas de radiofrecuencia, crioterapia o microondas. En nuestra institución se realizó un estudio piloto de termoablación de cáncer de mama invasor mediante ondas de radiofrecuencia. Se incluyeron 25 pacientes con tumores menores de 4 cm, unicéntricos y con axila clínicamente negativa. Mediante guía ultrasonográfica en quirófano se aplicaron una mediana de 3 ciclos de 3 min cada uno a la lesión hasta su conversión de un nódulo hipoecoico hasta uno hiperecoico con pérdida de su vascularidad determinada por estudio doppler. A continuación se realizó la resección del tumor según la indicación clínica, ya sea mediante tumorectomía (15 pacientes) o mastectomía (10 pacientes). No se registraron complicaciones serias, sólo febrícula (< 38.5 °C) en dos pacientes y quemadura cutánea de primer grado en tres pacientes. Se evaluó la viabilidad celular después de la ablación mediante inmunohistoquímica para NADH (marcador de daño irreversible al metabolismo celular), lo que resultó en ablación completa del tumor en 93% de los tumores < 2 cm, pero sólo en 55% de los tumores entre 2 y 4 cm. El estudio concluyó que la técnica de termoablación es factible y segura, y que requiere mayor número de estudios, pero su valor parece limitarse a tumores < 2 cm.[4]



La cirugía conservadora de la mama no es posible en todos los casos, como en aquellas pacientes en quienes se contraindica la radioterapia o con tumores multicéntricos, donde es indispensable la realización de una mastectomía total. En estos casos puede optarse por la realización de mastectomía conservadora de piel con reconstrucción inmediata por parte del cirujano plástico, lo cual reduce el impacto psicológico de la mutilación quirúrgica y mejora la calidad de vida de las pacientes.[5]

Desde el punto de vista oncológico dicha cirugía es segura: en un estudio realizado por el autor en la Universidad de Alabama en Birmingham, EU, en 173 pacientes con cáncer de mama invasor sometidas a mastectomía conservadora de piel con reconstrucción inmediata, la tasa de recurrencia local fue de 4.5% con una mediana de seguimiento de 73 meses, lo cual compara de manera favorable con la frecuencia de recurrencia después de mastectomía sin reconstrucción.[6]

El factor pronóstico más importante en cáncer de mama es el estado de los ganglios linfáticos axilares. Desde la introducción de la mastectomía radical por William S. Halsted a finales del siglo XIX, el tratamiento de la axila, mediante la disección de los ganglios linfáticos de esta área, ha sido un componente fundamental en el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama. Sin embargo diversos estudios han demostrado que los ganglios axilares son indicadores y no gobernadores del pronóstico; es decir, la presencia de ganglios positivos empeora en forma significativa el pronóstico de la paciente, pero la remoción radical de los mismos no tiene impacto alguno en dicho pronóstico, sólo en el control loco-regional de la enfermedad. La disección axilar, por su parte,

conlleva efectos secundarios importantes como parestesias, limitación del movimiento de la extremidad y sobre todo riesgo de linfedema.

A principios de la década de 1990 se introdujo el concepto de ganglio centinela: localización y disección del primer ganglio (marcado mediante colorantes o radionúclidos) al cual llega el drenaje linfático de la mama y que predice con una certeza mayor de 95% el estado ganglionar de la axila.[7] Por lo general, una vez detectada la presencia de metástasis ganglionares en el ganglio centinela, la cirugía debería ser completada mediante una disección axilar, ya que hasta en 20% de los casos existen más ganglios axilares afectados por tumor además del ganglio centinela.

En fechas recientes un estudio cambió de nuevo el paradigma, al reforzar el concepto de que los ganglios son marcadores pero no gobernadores del pronóstico: 890 pacientes con tumores unicéntricos, < 5 cm, que no hubieran recibido quimioterapia antes de la cirugía y con ganglio centinela positivo fueron aleatorizadas a completar la disección axilar *vs.* observación. Debe hacerse notar que todas las pacientes fueron sometidas a cirugía conservadora y todas recibieron radioterapia adyuvante como está indicado en estos casos. Con una mediana de seguimiento de 6.3 años, la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad fue idéntica para ambos grupos (92 y 83%, respectivamente).[8] Los resultados de dicho estudio han dado pie a la recomendación de abandonar la disección de la axila aun en presencia de ganglio centinela positivo en pacientes que cumplan los criterios de inclusión de dicho protocolo de investigación. Esto ha contribuido sin duda alguna a reducir aún más el número de pacientes en riesgo de presentar las complicaciones derivadas de una disección axilar y que impactan en forma negativa en su calidad de vida sin contribuir a mejorar el pronóstico oncológico.



Como se ha asentado, la radioterapia es parte fundamental del tratamiento del cáncer de mama cuando se realiza cirugía conservadora. Dicho tratamiento implica a la paciente visitar a diario el hospital por espacio de 5 semanas, de tal forma que se ha explorado la aplicación de una sola dosis de radioterapia en quirófano justo después de la resección quirúrgica. En un estudio de no inferioridad, multicéntrico, realizado en 11 países en Europa, se aleatorizaron más de 3 400 pacientes con carcinoma ductal infiltrante (se excluyó la histología lobulillar), mayores de 45 años de edad (las mujeres menores de esta edad tienen mayor riesgo de recurrencia local), con ganglios axilares clínicamente negativos y sin invasión linfovascular, a recibir radioterapia intraoperatoria con un dispositivo conocido como Intrabeam® *vs.* radioterapia externa convencional. Debe enfatizarse que 15% de las pacientes que recibieron radioterapia intraoperatoria requirió complemento con radioterapia externa dadas las características histopatológicas después de la cirugía (principalmente por presencia de ganglios axilares positivos). Con una mediana de seguimiento de 2 años y 5 meses, la recurrencia ipsilateral fue de 3.3 *vs.* 1.3% para radioterapia intraoperatoria vs. externa, respectivamente; no hubo diferencia en cuanto a mortalidad por cáncer y se reportaron menos efectos adversos con radioterapia intraoperatoria. Los autores concluyen que la radioterapia intraoperatoria es una alternativa válida a la externa, sin embargo debe tomarse en cuenta que aun en un grupo de pacientes altamente seleccionadas existe una mayor frecuencia de recurrencia local, desconociendo el impacto potencial en la sobrevida dado que el seguimiento es aún muy corto.[9]

En resumen, dentro del enfoque multidisciplinario del tratamiento del cáncer de mama, la cirugía constituye aún una piedra angular en el tratamiento de esta patología. No hay duda alguna

que el enfoque quirúrgico actual ha abandonado el concepto de radicalidad para ser cada vez más conservador, lo cual no tiene impacto en el resultado oncológico pero brinda una mejor calidad de vida a las pacientes afectadas por esta patología.

## Referencias


1. Rodríguez-Cuevas S. Epidemiología del cáncer. En: Medina-Franco H (ed). Oncología clínica: manual para médicos no oncólogos. México: Editorial Pydesa; 2013: pp. 13-20.
2. Medina-Franco H, Ramírez-Ramírez LA. Cáncer de mama invasor. En: Medina-Franco H (ed). Oncología clínica: manual para médicos no oncólogos. México: Editorial Pydesa; 2013: pp. 387-400.
3. Medina-Franco H, Abarca-Perez L, García-Alvarez MN, Ulloa-Gomez JL, Romero-Trejo C, Sepúlveda-Méndez J. Radioguided occult lesion localization (ROLL) vs. wire-guided lumpectomy (WL) for non-palpable breast lesions: A randomized prospective evaluation. J Surg Oncol. 2008;97:108-11.
4. Medina-Franco H, Soto-Germes S, Ulloa-Gomez JL, Romero-Trejo C, Uribe N, Ramirez-Alvarado CA, Robles-Vidal C. Radiofrequency ablation of invasive breast carcinomas: a phase II trial. Ann Surg Oncol. 2008;15:1689-95.
5. Medina-Franco H, García-Alvarez MN, Rojas-García P, Trabanino C, Drucker-Zertuche M, Arcilla D. Body image perception and quality of life in patients who underwent breast surgery. Am Surg. 2010;76:1000-5.
6. Medina-Franco H, Vasconez LO, Fix JR, Heslin MJ, Beenken SW, Bland KI, et al. Factors associated with local recurrence after skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction for invasive breast cancer. Ann Surg. 2002;235:814-9.
7. Vergara-Fernandez O, Cortés-González R, Medina-Franco H. Validación del ganglio centinela en cáncer de mama con dos técnicas. Rev Invest Clin. 2004;56:309-13.
8. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection vs. no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. JAMA. 2011;305:569-75.
9. Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, et al. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT- A randomized trial. Lancet. 2014;383:603-13.




# Retos en las Lesiones de vías biliares

*Miguel Ángel Mercado, Alfonso Bandin Musa*

Las lesiones benignas de la vía biliar (LBVB) todavía son algo poco común, pero conllevan un alto gasto tanto económico como mental para el paciente y para el cirujano, con una prevalencia estable de 0.2% en las colecistectomías abiertas.[1]

Desde hace más de 20 años la colecistectomía laparoscópica se convirtió en el estándar de oro para el tratamiento de la litiasis vesicular, lo que en un inicio llevó a un aumento en la incidencia de estas lesiones de 0.74 hasta 2.8%; al principio se pensó que esto se debía a la curva de aprendizaje de esta técnica, pero la incidencia llegó a una meseta de 0.6% y desde entonces no ha llegado a bajar a los números similares de la colecistectomía abierta.[2] ¿A qué se debe esto? En un estudio reciente se ha reportado que los cirujanos de hoy realizan maniobras laparoscópicas más atrevidas que antes no hacían, además de que 40% de los cirujanos que han lesionado una vía biliar consideró durante

el procedimiento la conversión a cirugía abierta pero no lo hizo y casi 50% cree que de haberlo hecho hubiera evitado esta lesión. Entre las causas del decreciente índice de conversiones se encuentra el que el cirujano actual se siente mas cómodo con las técnicas laparoscópicas.[3]

Hoy en día no sólo hay que valorar el costo de llevar de nuevo al paciente a quirófano a realizar un procedimiento más, sino también el problema legal que conlleva un gasto adicional, en EU calculado entre 250 000 y 500 000 dólares.[4]

La sobrevida de los pacientes con lesión de vía biliar, incluso los reparados de manera exitosa por cirujanos experimentados, se ve disminuida por sus comorbilidades; en un estudio reciente se interrogó a los pacientes posoperados y se comprobó que nunca recuperan una calidad de vida igual a la de la población similar sin cirugía biliar.[5]

Nuevas técnicas como la colecistectomía laparoscópica con puerto único han demostrado incluso mayor incidencia de LBVB 0.72%, y este reporte podría estar sesgado ya que en este metaanálisis sólo 9.4% del total de pacientes tenía un cuadro de colecistitis que es un factor de riesgo para LBVB.[2] Entendiendo lo previo debemos enfocar al cirujano hoy en día a entender las causas y posibles maniobras para evitar las lesiones de la vía biliar.



Tal vez la característica más constante sobre la vía biliar es su inconsistencia, siempre debemos sospechar el hallar una anatomía aberrante; el entendimiento de cómo se podrían llegar a encontrar las estructuras debe ser primordial en el pensamiento de cualquier cirujano que realizará una colecistectomía. Recordar que la inserción del conducto cístico puede ser muy variable, con la presencia de un conducto hepático derecho aberrante hasta en 19% y una desembocadura del cístico en este conducto derecho aberrante hasta en 6%. La arteria hepática está en contacto estrecho con la vía biliar y la rama derecha pasa hasta en 80 a 90% detrás del conducto hepático común, lo cual la hace propensa a lesiones.[6]

Entre las técnicas para evitar la LBVB se describió en un inicio la disección infundibular, en la actualidad en desuso. En fechas más recientes, en 1995 Strasberg y colaboradores describen la visión crítica que consiste en: a) disecar por completo el triángulo de Calot retirando grasa y tejido fibroso; b) separar la parte más baja de la vesícula biliar de la placa vesicular, y c) identificar dos y sólo dos estructuras que entren a la vesícula.[7]

Otro método que ayuda a disminuir la frecuencia de lesión y la correcta identificación de las estructuras es la colangiografía intraoperatoria, la cual es utilizada en 27% de los casos en EU, y en países como Australia llega a ser rutinaria hasta en 60%.[2] La colangiografía no está exenta de malas interpretaciones, así que se debe proceder con cautela si se decide realizarla. Así también se ha reportado que 25% de lesiones ocurre en casos en que durante el procedimiento el asistente no era un cirujano general.[3]

Existen diferentes clasificaciones para las LBVB, la primera descrita por Bismuth en la cual se señalan cinco grados, más adelante modificada por Strasberg quien la adaptó a la era laparoscópica; en la actualidad esta es la más usada, y queda así:

a) Lesión de conducto pequeño en el lecho vesicular o el conducto cístico
b) Ligadura de un conducto derecho aberrante posterior
c) Sección de un conducto derecho aberrante posterior
d) Lesión lateral de la vía biliar común
e) Sección completa de la vía biliar, la cual según su altura se subclasifica de la 1 a la 5

Nuevas clasificaciones como la de Stewart-Way incluyen las lesiones vasculares así como el mecanismo de lesión.[8]

La presentación es variable, desde los pacientes que llegan de forma temprana con bilioma, ascitis biliar o peritonitis química, a los que se presentan de manera tardía con ictericia y/o colangitis. Sólo 25 a 36% de las LBVB son reconocidas durante la colecistectomía y 5% de lesiones de vía biliar se debe a cirugías diferentes.[8,9]

El manejo del paciente con LBVB debe iniciar por el mejoramiento del estado hemodinámico y el control de la sepsis; muchos de estos pacientes ingresan con colecciones intraabdominales, desequilibrio hidroelectrolítico y en algunos casos síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. La tomografía computada con contraste intravenoso es de mucha utilidad tanto para descartar colecciones intraabdominales como para establecer la continuidad de la vasculatura hepática que puede estar dañada en 12 a 61% de los casos.[8,10]

Entre las herramientas con las que contamos para establecer el tipo de lesión se encuentran la colangiografía percutánea y la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE), así como la colangiorresonancia magnética (CRM), cada una con sus ventajas y desventajas; las dos primeras pueden ser a la vez diagnósticas y terapéuticas pero son invasivas y tiene cierto rango de complicaciones, algunas graves como la pancreatitis; la CRM que es la menos invasiva y no requiere el uso de medio de contraste.



Un estudio que analizó a 528 pacientes con lesiones de vía biliar demostró que 45% de éstas son Strasberg A (goteo biliar) en los cuales el tratamiento fue exitoso en 96% de los casos por endoscopia, con una esfinterotomía más la colocación de una endoprótesis por 4 a 6 semanas.[9]

Una vez establecido el tipo de lesión y lograda la estabilidad del paciente viene el momento de programar la cirugía de reparación. Aún existe controversia entre la reparación temprana contra la tardía; nuestro grupo ha preferido la reparación temprana, lo cual ha demostrado buenos resultados.[11] Un modelo probabilístico también mostró que el costo económico se reduce al hacer reparaciones tempranas por cirujanos especializados en cirugía biliar comparado con reparaciones tardías por los mismos cirujanos y más aún comparado con un cirujano general, ya que el índice de fallas aumenta.[4] Ya se ha demostrado en estudios previos que el índice de éxito de la reconstrucción biliar por el cirujano general tiene un éxito de 17 a 30% comparado con 90% al ser realizada por un cirujano experto.[8]

La reparación entre la segunda y la cuarta semana puede ser más difícil por la presencia de adherencias firmes intraabdominales, lo cual puede llevar a lesiones intestinales y más morbilidad que puede conducir a malos resultados a largo plazo.[9]

Para las lesiones de tipos B y C el tratamiento debe ser individualizado, ya que los pacientes se pueden presentar con fuga biliar que sólo requiera drenaje; de manera eventual el conducto cerrará dejando un segmento hepático atrófico que no requerirá mayor tratamiento, o el paciente desarrollará colangitis segmentaria para la cual el tratamiento puede ir desde antibioticoterapia hasta la hepatectomía cuando el cuadro se hace repetitivo.

En las lesiones de tipo D, cuando éstas abarquen menos de 25% de la circunferencia de la vía biliar, recomendamos el cierre primario con monofilamento absorbible valorando el uso de endoprótesis, y para las que abarquen más de 25% manejarlas como sección completa de la vía biliar.

En los casos en que se tiene sección completa de la vía biliar (lesiones tipo E1-5) la recomendación es siempre la reparación alta, descrita por Mercado y colaboradores desde 1999; ésta incluye la resección parcial del segmento IV hepático para permitir el descenso de la placa hiliar y así lograr una anastomosis amplia latero-lateral a un asa de yeyuno y terminar la reconstrucción con una Y de Roux.[12]

Como lo demostraron varios estudios, el uso de esta técnica ha llevado a mejores resultados; destacan también los factores de buen pronóstico para una anastomosis bilioentérica:

a) Menor uso de endoprótesis transhepáticas
b) Resección del segmento IV con anastomosis intrahepática
c) Anastomosis amplia
d) Conductos bien vascularizados
e) Drenaje completo del árbol biliar
f) Uso de material de sutura adecuado con nudos por fuera de la anastomosis
g) Ausencia de lodo o litos biliares[13,14]



Hoy en día las LBVB con técnicas nuevas, como la laparoscopia estándar y ahora con la laparoscopia mediante un solo puerto, se han mantenido con una incidencia estable, aunque destaca que son más complejas que las vistas en la era de la cirugía abierta.[3,8] La identificación temprana se dificulta en la laparoscopia que conlleva más lesiones laterales que llevan a fístula biliar con sus síntomas más sutiles en oposición a la obstrucción biliar. La referencia temprana a centros especializados de cirugía hepatobiliar lleva a una reparación exitosa y mejor resultado a largo plazo hasta en 90% de los pacientes.

## Referencias


1. Poston GJ, D'Angelica M, Adam R. Surgical management of hepatobiliary and pancreatic disorders. 2nd ed. NY: Informa Healthcare; 2010.
2. Joseph M, Phillips MR, Farrell TM, Rupp CC. Single incision laparoscopic cholecystectomy is associated with a higher bile duct injury rate: a review and a word of caution. Ann Surg. 2012 Jul;256(1):1-6.
3. Chuang Kl, Corley D, Postlethwaite DA, et al. Does increased experience with laparoscopic cholecystectomy yield more complex bile duct injuries? Am J Surg. 2012 Apr;203(4):480-7.
4. Dageforde LA, Landman MP, Feurer ID, et al. A cost-effectiveness analysis of early vs. late reconstruction of iatrogenic bile duct injuries. J Am Coll Surg. 2012 Jun;214(6):919-27.
5. Dominguez-Rosado I, Zamora-Valdez D, Mercado MA. Long-term effects of bile duct injuries on health-related quality of life: is a meta-analysis reliable? HPB (Oxford). 2014 May;16(5):500.
6. Keplinger KM, Bloomston M. Anatomy and embriology of the biliary tract. Surg Clin N Am. 2014;94:203-17.
7. Strasberg SM, Hertl M, Soper NJ. An analysis of the problem of biliary injury during laparoscopic cholecystectomy. J Am Coll Surg.1995;180:101-25.
8. Stewart L. Iatrogenic biliary injuries, identification, clasification, and management. Surg Clin N Am. 2014;94:297-310.
9. Pitt HA, Sherman S, Johnson MS, et al. Improved outcomes of bile duct injuries in the 21st century. Ann Surg. 2013 Sep;258(3):490-9.
10. Sarno G, Al-Sarira AA, Ghaneh P, et al. Cholecystecomy-related bile duct and vasculobiliary injuries. Br J Surg. 2012 Aug;99(8):1129-36.

11. Mercado MA, Chan C, Orozco H, et al. Acute bile duct injury, the need for a high repair. Surg Endosc. 2003 17:1351-53.
12. Mercado MA, Chan C, Orozco H, et al. Long-term evaluation of biliary reconstruction after partial resection of segments IV and V in iatrogenic injuries. J Gastrointest Surg. 2006;10:77-82.
13. Mercado MA, Chan C, Orozco H, et al. Prognostic implications of preserved bile duct confluence after iatrogenic injury. Hepatogastroenterology. 2005;52:40-4.
14. Mercado MA, Frenssen B, Dominguez I, et al. Transition from a low- to a high-volume centre for bile duct repair: changes in technique and improved outcome. HPB. 2011;13:767-73.

# Conclusiones

*Éctor Jaime Ramírez Barba*

En este simposio se han presentado cuatro excelentes trabajos acerca de la visión de los retos en cirugía para el futuro venidero y que usted puede consultar en este documento. El primero del Acad. Dr. Alejandro González Ojeda que versó sobre el futuro y presente de la herniología del cual rescatamos los siguientes señalamientos: "los números señalan que la recurrencia actual de una hernia inguinal primaria varía de 10 a 15%, mientras que la recurrencia de las hernias recidivantes oscila entre 25 y 40%", y "el impacto de la cirugía de la hernia y su recurrencia es enorme, lo que se traduce en pérdidas millonarias para la sociedad".



Del segundo, del Acad. Dr. Miguel Ángel Mercado, acerca de la lesión benigna de la vía biliar, se rescatan declaraciones como "desde hace más de 20 años la colecistectomía laparoscópica (Colelap) se convirtió en el estándar de oro de la litiasis vesicular, lo que en un inició llevó a un aumento en la incidencia de estas lesiones –benignas de la vía biliar– de 0.74 hasta 2.8%", y "¿A qué se debe que no haya logrado bajar la incidencia de 0.6% después de la curva de aprendizaje?".

La visión actual de la cirugía antirreflujo fue el tercer trabajo, presentado por el Acad. Dr. Mucio Moreno Portillo, de donde se enfatiza que "La prevalencia del reflujo gastroesofágico (RGE) en México alcanza 47%, mientras que en Asia es de 5%, en Europa y América del Norte de 10 a 20% y en Latinoamérica de 11.9 a 31.3%", y "El principio básico de la cirugía para el RGE es restablecer la presión efectiva del esfínter esofágico inferior mediante su reconstrucción", señalando más adelante diferentes métodos, y describiendo su propia técnica llamada GEA (rígida no deformable) utilizada desde la década de 1990.

Por último se presentó el trabajo del Acad. Dr. Heriberto Medina Franco acerca de la cirugía en cáncer de mama. Se destacan sus siguientes aseveraciones: "desafortunadamente en nuestro medio la mayor parte de las pacientes se presenta con tumores en etapas clínicas avanzadas ya que, entre otras razones, la cobertura es insuficiente en programas de escrutinio mamográfico", y "la cirugía conservadora debe ser considerada el estándar de tratamiento para aquellos casos de cáncer de mama en etapas clínicas iniciales, siempre y cuando se pueda extirpar todo el tumor con márgenes libres, con un resultado cosmético aceptable y que la paciente sea capaz de recibir radioterapia adyuvante".

## De la calidad y la equidad

La Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos y de otras normativas internacionales de garantías sociales que aplican a todos los países tienen, entre otras finalidades, garantizar el disfrute de servicios de salud y asistencia social que satisfagan las necesidades de la población. Por servicios de salud se entienden las acciones dirigidas a proteger, promover y restaurar la salud de la persona y la colectividad.

El derecho a la salud, entre varios elementos, comprende el disfrute de servicios de salud de calidad en todas sus formas y niveles, entendiendo calidad como la exigencia de que sean apropiados médica y científicamente, esto es, que exista personal médico capacitado, medicamentos y equipo hospitalario científicamente aprobados y en buen estado, así como condiciones sanitarias adecuadas. Estos principios son aplicables a la atención médica –cirugía incluida– en sus niveles de promoción, prevención, tratamiento, rehabilitación y paliación.

En México la *Ley general de salud* establece en su artículo 51 que los usuarios tendrán derecho a obtener prestaciones de salud oportunas y de calidad idónea y a recibir atención profesional y éticamente responsable, así como trato respetuoso y digno de los profesionales, técnicos y auxiliares. A partir de la introducción del Sistema Nacional de Protección Social en Salud, conocido como Seguro Popular, el Estado garantizará el acceso efectivo, oportuno, de calidad, sin desembolso al momento de utilización y sin discriminación en los servicios médico-quirúrgicos en el segundo nivel de atención.



Por equidad se debe entender la misma solución a la misma necesidad, más aún cuando el financiamiento a la salud está cubierto por seguros universales como ocurre en nuestro país.[1-5]

## Evidencias del Reto

Las aseveraciones realizadas por los cuatro distinguidos académicos son una muestra fehaciente de que la calidad de los servicios quirúrgicos tiene una gran área de oportunidad, por un lado, y por el otro, que no hay equidad en los servicios prestados. Aporto algunas evidencias en los renglones siguientes.

Evidencia 1. Del sistema automatizado de egresos hospitalarios de la Secretaría de Salud (SAEH) 2013, se obtuvo que se realizaron 29 013 procedimientos de reparación de hernia inguinal; de reparación abierta de hernia inguinal unilateral directa o indirecta fueron 23 689 procedimientos (88.1%); la reparación abierta con injerto o prótesis fue tan sólo 11.5%; y con reparación por vía laparoscópica fueron 93 pacientes (0.3%). Las hernias bilaterales ($n$ = 2 139) fueron reparadas por vía abierta en 1 407 ocasiones (65.8%); con injerto o prótesis 701 veces (32.8%) y con reparación laparoscópica en 31 ocasiones (1.4%).

Respecto a la reparación de hernias unilaterales con injertos o prótesis se encontró que, por ejemplo, en Colima, Yucatán, Distrito Federal y Querétaro superaron 20%, mientras que Oaxaca fue de 9%, en 13 entidades menos de 9% y en Nayarit sólo 2%. Las reparaciones laparoscópicas de hernias unilaterales se hicieron sólo en Distrito Federal (52%), Guanajuato (18%), Hidalgo (6%), Jalisco (4%), Estado de México y Nuevo León (3%), mientras que en 17 entidades federativas no se realizó ninguno. La estancia hospitalaria fue 8% ambulatoria, 56% 1 día, 24% 2 días, 6% 3 días y el resto superior o igual a 4 días.

Como se podrá haber apreciado existe gran heterogeneidad entre las entidades federativas en el tipo de procedimiento utilizado y lo esperado en ello a la luz de las observaciones del Académico González Ojeda.

Evidencia 2. En el año 2013, del SAEH se informa que fueron realizados 64 011 procedimientos quirúrgicos de colecistectomía; 64% fue abierta y tan sólo 36% por vía laparoscópica. Si, como dice el Acad. Mercado, el procedimiento laparoscópico es el estándar de oro, esto no ocurre en nuestro país y es un área de oportunidad.

Por entidad federativa se demuestra aún más inequidad: Nuevo León (64%), Aguascalientes y Distrito Federal (63%); Sinaloa (62%), Querétaro (56%) y Tlaxcala (51%) fueron los que realizaron con mayor frecuencia el estándar de oro; mientras que Tabasco (1%); Chiapas (2%); Oaxaca (8%) y Coahuila (10%) fueron los menores. ¿Por qué tanta inequidad y baja calidad si es un procedimiento financiado por el sistema nacional de salud? Un reto para los financiadores y para los usuarios.

Otros procedimientos sobre las vías biliares como la anastomosis de vesícula a otros órganos se realizó en 103 casos; anastomosis de conducto biliar (hepático o colédoco) al tracto gastrointestinal en 197 ocasiones y otros procedimientos diversos sobre la vía biliar en 709 personas.



Hubo 270 (6.6 por 1 000 procedimientos) defunciones como motivo de egreso posterior a colecistectomía abierta y 49 (2.1 por 1 000 procedimientos) con la cirugía laparoscópica. Solicitaron su alta voluntaria 81 personas posterior a la cirugía abierta y 68 a la cirugía laparoscópica. Queda como reto el saber las causas, tanto de las altas voluntarias como de las defunciones.

Evidencia 3. De los procedimientos para la creación de competencia esfinteriana esófagogástrica se realizaron 1 075 procedimientos en 2013; 180 de ellos por la vía laparoscópica (16.7%). De nueva cuenta, no se está utilizando el estándar de oro, dudando de que sea la calidad óptima. Además todavía se presenta gran heterogeneidad entre las diferentes entidades federativas: Yucatán, Puebla, Baja California, Distrito Federal y Nuevo León arriba de 30%; mientras que en 10 estados no se realizó ninguna laparoscópica y en siete entidades sólo un procedimiento laparoscópico, sólo uno.

Si además consideramos que en muchas de las unidades médicas se forman especialistas, será complicado revertir al menos en los hospitales públicos la utilización de lo que hoy se reconoce como el mejor procedimiento.

Evidencia 4. En el mismo periodo (2013) se atendieron en los hospitales de la Secretaría de Salud 15 casos de cáncer de mama en menores de 19 años; 2 494 de 20 a 65 años; y 508 pacientes con 65 años o más. Se realizaron 3 937 mastectomías: 40% fue simple unilateral, 32% radical unilateral, 18% simple ampliada unilateral, 6% radical ampliada unilateral, 3% simple bilateral y 1% radical bilateral.

Lo señalado del estadio avanzado en el que llegan las pacientes por un lado, el número y calidad insuficiente de diagnóstico temprano aun con auxiliares de diagnóstico por el otro, además de que es un padecimiento financiado por el Sistema nacional de salud, hacen del diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno un reto para el siglo XXI.

Evidencia 5. Otros factores que de manera sucinta señalaremos como retos, a propósito de los servicios quirúrgicos, son la falta de calidad de muchas unidades médicas, tan sólo a juzgar por la pequeña cantidad de hospitales certificados; el número de especialistas que no están certificados o recertificados; y la falta de infraestructura para realizar los procedimientos hoy reconocidos como estándar de oro.

## Conclusión

Sin duda hay avances técnicos en muchas áreas quirúrgicas, sin embargo hay retos en la calidad y la equidad de los servicios a la luz de los derechos humanos consagrados en nuestra y otras constituciones. La Academia Nacional de Medicina deberá continuar con su esfuerzo por mejorar la calidad y la equidad de los servicios de salud en México.

## Referencias


1. Ramírez-Barba EJ, Arenas-Moya D, Vazquez-Guerrero A. Quality control in gastrointestinal surgery. Cir Cir. 2011;79(6):570-6.
2. Ramirez Barba EJ, Vázquez-Guerrero A, Lara-Lona E, Ayala-García MA. Responsabilidad institucional e investigación médica. Gac Med Mex. 2013;149(4):470-75.
3. Ramírez-Barba EJ, Vazquez-Guerrero A, Arenas-Moya D. Ethical considerations in the process of surgical innovation in the Mexico of 2010. Cir Gen. 2010;32(suppl 1):S59-655.
4. Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos. Última Reforma DOF: 10/2/2014. Diario Oficial. 1917;V (Cuarta época)(30):149-61.
5. 2013 SAEH, Servicios Plataforma México: Secretaría de Salud. Dirección General de Información en Salud; 2014 [2014/05/29]. Disponible en: http://www.dgis.salud.gob.mx/cubos/.




# Retos en Oncología

## Introducción

*Raquel Gerson Cwilich*

## Retos y actualidades en Oncología

El cáncer es una de las primeras causas de muerte en el mundo. Se reportaron, en el año 2012, 8.2 millones de muertes atribuidas al cáncer; en el 2014 la Sociedad Americana del Cáncer proyecta más de 1.5 millones de casos nuevos.[1]

Los tumores atribuibles a un mayor número de muertes anuales son pulmón, hígado, estómago, colorrectal, y mama, los cuales difieren en género.

Alrededor de 30% de las muertes por cáncer se debe a riesgos en costumbres y hábitos nutricionales: falta de actividad física, uso de tabaco y alcohol. El tabaco es el mayor factor de riesgo como causa de cáncer; más de 30% de las muertes globales por cáncer y 70% de los decesos son por cáncer de pulmón. Una de cuatro muertes por cáncer se debe a cáncer de pulmón.

El cáncer de mama es el que se diagnostica con mayor frecuencia en la mujer, con excepción de los tumores de piel. En el hombre el cáncer de próstata es el diagnosticado más a menudo. El cáncer colorrectal es el tercer tipo de cáncer diagnosticado con más frecuencia tanto en hombres como en mujeres.

La Sociedad Americana de Cáncer reporta que 1 en 235 niños será diagnosticado con cáncer antes de la edad de 20 años.

El cáncer causado por infecciones virales como HBV/HCV y HPV es responsable en más de 20% de las muertes por cáncer en países de bajos y medianos ingresos.[1]

Se espera que los casos anuales de cáncer ascenderán de 14 millones en el 2012 a 22 millones en las próximas dos décadas.

Durante los años 2006 a 2010 las cifras de la incidencia del cáncer se han reducido ligeramente en el hombre (0.6% por año) y se han mantenido estables en la mujer, mientras que las cifras de muerte por cáncer han descendido 1.8% por año en el hombre y 1.4% en la mujer. Las cifras conjuntas de muertes por cáncer han declinado de forma continua durante las últimas dos décadas en ambos géneros.[2]



Un mayor conocimiento de las bases moleculares del cáncer ha permitido obtener una gama de recursos disponibles y el aumento en la disponibilidad de técnicas de imagen, detección y diagnóstico más precisas, acceso a los agentes terapéuticos dirigidos a blanco molecular, diversidad de técnicas quirúrgicas y sistemas de suministro de radiaciones que permiten que los pacientes vivan un mayor tiempo, con mejor calidad de vida.

Se reporta ahora que dos terceras partes de los pacientes viven por lo menos 5 años después del diagnóstico de cáncer en comparación con sólo 50% en la década de 1970.[2,10]

En la actualidad se reconoce al cáncer como un complejo de diferentes enfermedades con genética diversa y distinto comportamiento. La comprensión de las alteraciones genéticas puntuales en el desarrollo del cáncer ha revolucionado en forma radical la investigación y la manera de tratar a los pacientes. En el pasado no había surgido un número tan importante de descubrimientos que se trasladaran a la práctica clínica en forma tan acelerada. Estos descubrimientos están cambiando el abordaje del cáncer en su diagnóstico, seguimiento y tratamiento.

Necesitan ocurrir cambios transformacionales en el tratamiento del cáncer en la era de la estratificación molecular y de la terapia a blanco. Un mayor entendimiento de la biología del cáncer acompañado a la implementación de las tecnologías y la genómica proteómica ha revelado que ahora el cáncer puede ser una enfermedad heterogénea. Por tanto, el histórico acercamiento terapéutico unitalla ya no es válido; nuevos algoritmos deben ser desarrollados y sometidos a pruebas rigurosas en poblaciones selectas de pacientes.[3,4]

En enfermedades hematológicas el refinamiento del diagnóstico de la enfermedad basado en la elucidación de anormalidades moleculares específicas ha tenido un impacto significante en el desarrollo de la terapia a blanco.[3,4]

La identificación de genes biológicamente importantes y las frecuentes alteraciones en las vías de señalización a través de distintos tipos de cáncer pueden generar información terapéutica relevante para el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad. Estas alteraciones son referidas de forma común como "accionables". Un subgrupo de mutaciones oncogénicas pueden ser consideradas como "drogables", por ejemplo, blancos para el desarrollo terapéutico.[5]

La definición del contexto genómico y la aplicación de acercamientos basados en "ómicas" están afinando el conocimiento de tumores sólidos con un aumento en la precisión de la estratificación y las modalidades de intervención terapéutica molecular guiada.[3,4]

La habilidad de interrogar la genómica del cáncer en el paciente por medio de la aplicación de tecnologías transformacionales y el recomendar un plan de tratamiento específico para cada paciente según la biología de su tumor afinará nuestro paradigma clínico en el cuidado del cáncer, lo que maximizará el beneficio del tratamiento blanco en aquellos pacientes que obtengan respuesta y minimizará los efectos secundarios.[1]

La primer experiencia ha revelado preocupaciones importantes que exigen ser abordadas antes que los hallazgos de los estudios puedan ser transmitidos al paciente. El acercamiento de la medicina personalizada al manejo del cáncer visualiza un futuro prometedor en detección temprana, predicción con mayor certeza del pronóstico, y mejores opciones de tratamiento. Esto incluye mejoría en la valoración de riesgo, prevención de enfermedad, identificación de nuevas mutaciones, clasificación precisa de la enfermedad basada en firmas moleculares, selección de pacientes para su reclutamiento en estudios clínicos, y el desarrollo de nuevas terapias blanco, en particular en el tratamiento de tumores metastásicos ya resistentes a tratamiento.[2,8]



Aún existen varios retos que deben ser abordados antes de que la información genómica pueda ser aplicada de manera exitosa en el manejo clínico rutinario del cáncer.[2] Se requiere una mejoría y mayor investigación en la interpretación de datos, extracción de elementos de acción, costo-efectividad, cómo reflejar la heterogeneidad de los pacientes y la variación étnica, y cómo manejar el riesgo de hallazgos incidentales en los estudios genéticos.[2]

Los agentes blanco han mejorado y enriquecido de manera importante el armamentario terapéutico de nuestros pacientes. Esto permite que los regímenes de tratamiento sean ajustados a una estrategia terapéutica, individualización de la biología de los tumores, y por supuesto a los requerimientos de cada paciente, tomando en cuenta la toxicidad asociada con ciertos medicamentos. El arte del oncólogo está en la selección de los regímenes terapéuticos según estas necesidades.[6]

Nos movemos hacia una era revolucionaria en la medicina personalizada. El reconocer los méritos y las limitaciones de la medicina genómica puede conducirnos a expectativas más realistas y poder fomentar nuevas direcciones en los estudios. En la actualidad, la contribución del análisis genómico ya no es controversial y se prevé que la información genómica en combinación con datos transcriptómicos, proteómicos, metabolómicos brinden un entendimiento de mayor profundidad entre los estados de salud y de enfermedad.[2]

Una amplia gama de alteraciones genéticas puede conducir al desarrollo del cáncer. Avances recientes en estudios masivos paralelos de tecnología de secuenciación permiten un análisis superior de la genómica del cáncer de manera más rápida, con mayor sensibilidad. Esto ha revolucionado el estudio de la biología tumoral y ha comenzado un desafío en el paradigma que ha guiado al tratamiento óptimo del cáncer hasta la fecha. La genómica del cáncer se refiere al estudio genómico de un tumor en distintos niveles, incluidos cambios en la secuencia del DNA (alteraciones en número de copias, mutaciones, y reacomodo), el epigenoma (DNA subyacente, y patrones de modificación de la histona), y la transcriptómica.[3]

Protocolos específicos para rebiopsiar tumores al tiempo de progresión a terapia molecular dirigida se convierten ahora en el estándar de cuidado en pacientes elegibles a nuevas propuestas en las líneas de tratamiento.[5]

La información genómica derivada de la tecnología de secuenciación provee un nuevo paradigma para la investigación clínica. Las decisiones de tratamiento para cada paciente individual se definen por la evolución del conocimiento de aberraciones moleculares específicas y sus posibles consecuencias. Sin embargo, la complejidad extrema del cáncer dicta el uso de secuenciación comprensiva y de las plataformas de la expresión de genes, así como del análisis de los patrones de activación de la vía funcional de proteína para elegir e implementar estrategias de tratamiento en tumores sólidos en humanos.[3]

Un área de gran dinámica es el papel de la inmunomodulación. Existen múltiples ensayos de investigación clínica con vacunas para la prevención y el tratamiento del cáncer.[7]

La inmunoterapia ha logrado importantes resultados en el tratamiento y sobrevida de hasta 40 meses en pacientes con melanoma avanzado.[9]

Vivimos un tiempo de cambios extraordinarios y oportunidades en el cuidado del cáncer. Una combinación dinámica e integral de los avances en la ciencia y la tecnología, cambios en las políticas del cuidado de la salud y cambios demográficos reconfiguran cada uno de los aspectos de la Oncología.[10]



En la investigación del cáncer es absolutamente necesario mantener e incrementar el impulso que nos brinda mejoría en los tratamientos para la creciente población con cáncer.

## Referencias


1. World Health Organization; 2014. Cancer Fact Sheet No. 297.
2. American Cancer Society, National Center for Health Statistics, Centers for Disease Control and Prevention; 2013
3. Johnston PJ, Lawer M. Expert Opinion: Future frontiers and challenges in cancer medicine. The Oncologist. 2012;17:e3-e5.
4. Pasic M, et al. Genomic medicine: New frontiers and new challenges. Clinical Chemistry. 2013;59:158-67.
5. Dienstmann R, Rodon J, Tabernero J. Genomic medicine frontier in human solid tumors: Prospects and challenges. J Clin Oncol. 2013;31(15):1874-84.
6. Tran B, et al. Cancer genomics: Technology, discovery, and translation. J Clin Oncol. 2012;30(6):647-60.
7. Conley B, Doroshow J. Molecular analysis for therapy choice: NCI MATCH. Seminars in Oncology 2014; publicado online DOI: ttp://dx.doi.org/10.1053/j.seminoncol.2014.05.002
8. Köhne CH. How to integrate molecular targeted agents in the continuum of care. Annals of Oncology. 2010;21(s7):vii134-9.
9. Wolchok J, Sznol M, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. N Engl J Med. 2013;369:122-33.
10. Hudis C. The state of cancer care in America. American Society of Clinical Oncology. 2014. doi:10.1200/JOP.2014.001386

# ¿Se cura la leucemia crónica?

*Álvaro Aguayo González, Elena J. Tuna Aguilar*

La leucemia mieloide crónica (LGC) es una neoplasia hematológica maligna de las células hematopoyéticas que se caracteriza por hiperplasia y acumulación de los elementos de la serie mieloide en la médula ósea y la sangre periférica.

En la base de datos del Departamento de Hematología y Oncología del INCMNSZ representó 17% de las leucemias atendidas por nuestros especialistas en el periodo de enero de 2003 a septiembre de 2010, lo cual no es muy distinto de los datos que se reportan en otros países de altos ingresos de cerca de 15% de todas las leucemias. La mediana de edad al diagnóstico es de 55 a 60 años; sin embargo, la mediana de edad en países de bajos y medianos ingresos como Brasil, Pakistán y México es de 35 a 44 años, lo que la hace una enfermedad que afecta a humanos en edad reproductiva.

De manera característica el curso clínico de la LGC es trifásico con una fase crónica (que dura alrededor de 5 años), una fase acelerada (de duración aproximada de 1 año y que en algunos pacientes puede no manifestarse) y una crisis blástica o leucemia aguda, de muy mal pronóstico y que, de forma eventual llevará al paciente a la muerte en 3 a 6 meses. De 80 a 85% de los pacientes son diagnosticados en fase crónica.



El sello distintivo de la enfermedad es la translocación balanceada entre los cromosomas 9 y 22 t(9;22)(q34;q11) o cromosoma Filadelfia (Ph+). El producto de esta translocación es un gen quimérico llamado *BCR-ABL* que codifica una proteína funcionalmente anormal llamada $P_{BCR-ABL}$ capaz de reproducir las características de la enfermedad cuando se inserta en modelos murinos. De lo anterior no es difícil adivinar que las metas del tratamiento de pacientes con LGC son la normalización de los valores de la biometría hemática con ausencia de síntomas y/o visceromegalias, referida como respuesta hematológica completa (RHC), y la desaparición del Ph+ conocida como respuesta citogenética (RCg).

En años recientes se reconoce que la respuesta molecular (disminución de transcritos de *BCR/ABL* en pacientes que han alcanzado una RCg) tiene impacto en la supervivencia de los pacientes, sobre todo cuando es menor a 3 logaritmos (3 log) de reducción, de manera ideal menos a 4.5 log medido con RT-PCR cuantitativo. Lograr estas respuestas tiene un impacto directo en la historia natural de la enfermedad.

El mesilato de imatinib (IM) es un inhibidor específico (ITK) del punto de unión del ATP (fuente de fósforos y energía) a la molécula de ABL responsable de distribuir esos fósforos (energía) a sustratos indispensables para la transformación maligna de la célula, resultando en la muerte de las células que contienen la anormalidad Ph+.

Como primera línea de tratamiento, el estudio IRIS ha demostrado de manera clara la superioridad del IM sobre el tratamiento considerado estándar (INF-α + citarabina) en cuanto a tasas de respuestas hematológicas (95.3 *vs.* 55.5%), respuesta citogenética mayor (RCgM) [85.2 *vs.* 22.1%], respuesta citogenética completa (RCgC) [73.8 *vs.* 8.5%] y supervivencia libre de progresión (SLP) a 18 meses de 96.7 *vs.* 91.5% ($P < 0.001$). El seguimiento a más de 11 años del estudio IRIS ha confirmado una supervivencia libre de eventos superior a 80% y una supervivencia libre de progresión (SLE) a fase acelerada y/o blástica de 92%. La supervivencia global (SG) a

8 años es de 85%, pero la SG es de 93% cuando sólo se cuenta muertes asociadas con LGC en el análisis. Otra característica relevante de este inhibidor de primera generación es su perfil tóxico que ha sido muy bueno a lo largo de 10 años de seguimiento. Aun con esta característica, que ha hecho que el pronóstico de los pacientes con LGC sea excelente, aún queda 16% que tiene falta de eficacia o progresión de la enfermedad.

Varios son los factores que se han asociado con falla al tratamiento, pero la presencia de mutaciones en los dominios del asa-P, catalítico y del asa de activación, que impiden que el imatinib pueda "encajar" en su sitio de inhibición, es el que destaca.

El conocimiento de estos mecanismos de resistencia ha llevado al desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento que incluyen nuevos ITK de 2ª generación como dasatinib, nilotinib y bosutinib e ITK de 3ª generación como ponatinib, que han vencido estos inconvenientes. Todos ellos han demostrado una actividad importante en células leucémicas resistentes a IM y representan una esperanza para pacientes que han desarrollado resistencia evidente a la droga.

El IM a dosis de 400 mg al día ha sido el estándar de tratamiento para la fase crónica de la LGC. Su actividad se ha confirmado con el tiempo y su perfil toxicológico la hace una de las drogas más seguras en el tratamiento actual del cáncer.



En primera línea de tratamiento para pacientes en fase crónica de LGC los ITK de segunda generación han mostrado algunas ventajas adicionales sobre IM por lo que ya han sido aprobados por casi todas las agencias de control de medicamentos, incluido México, para su uso en este escenario.

Con un mínimo de seguimiento de 12 meses, dasatinib ha mostrado mayores índices de respuesta citogenética completa que IM (77 contra 66%) y respuestas moleculares mayores (46 contra 28%, $P < 0.0001$ a favor de dasatinib) siendo dichas respuestas más rápidas en los pacientes con dasatinib. Del mismo modo nilotinib ha documentado respuestas citogenéticas completas a 12 meses de 80 contra 65% y menores tasas de progresión a fase acelerada y blástica que IM. La misma historia se ha documentado con bosutinib en el estudio BELA.

Hay que señalar que estos ITK no son de utilidad cuando el paciente falla debido a algunas mutaciones, en especial la T315I.

Para ello ya existe ponatinib. El estudio fase I-II con este ITK de 3ª generación ha mostrado utilidad en pacientes multitratados de forma previa con ITK de 1ª y 2ª generaciones e incluso en aquellos pacientes que han desarrollado la T315I. De los pacientes estudiados, 51% de ellos ya había sido tratado con todos los ITK disponibles en el 2012. De los 43 pacientes con fase crónica de LGC 98% tuvo una respuesta hematológica completa y 44% tuvo una respuesta molecular mayor, pero lo más relevante quizá de este trabajo es que de los 12 pacientes con la mutación T315I 100% tuvo una RHC y 75% tuvo una RCgC con una respuesta molecular completa de 67%. Por el momento los estudios con ponatinib se encuentran detenidos por la FDA por la trombosis venosa profunda observada en pacientes tratados con esta droga.

Las respuestas con IM e ITK de segunda generación son ya muy buenas *per se*, con supervivencias globales que superan ya los 10 años. Más aún, los pocos pacientes que fallan al primer tratamiento se pueden rescatar hasta en 50% con un cambio de ITK. Para aquellos pacientes que tienen una mutación altamente resistente a los ITK de 1ª y 2ª generaciones ya es posible obtener RCgC de 75% con ITK de 3ª generación como ponatinib. Esto ha hecho que los pacientes con LGC en fase crónica tengan ya una expectativa de vida similar al de la población pareada por sexo y

edad. En el peor de los casos, de ser una entidad hematooncológica con una alta mortalidad, ya se ha convertido en una enfermedad crónica de relativo fácil control.

## Referencias


Aguayo A, Couban S. State-of-the-art in the management of chronic myelogenous leukemia in the era of the tyrosine kinase inhibitors: evolutionary trends in diagnosis, monitoring and treatment. Leuk Lymphoma. 2009;50(suppl 2):1-8.

Aguayo A, Garcia-Alvarez E, Cazares-Ordoñez Y, Crespo-Solis E, Martinez-Banos D, Guadarrama-Beltran E, et al. Chronic myeloid leukemia: a clinicoepidemiologic and therapeutic description of a single institution in Mexico City. Clin Leuk. 2008;2(4):261-6.

Cortes JE, Kantarjian H, Shah N, Bixby D, Mauro MJ, Flinn I, et al. Ponatinib in refractory Philadelphia chromosome-positive leukemias. N Engl J Med. 2012;367(22):2075-88.

Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, Cortes J, Shah S, Ayala M, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. N Engl J Med. 2010;362(24):2260-70.

Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, le Coutre P, Etienne G, Lobo C, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. N Engl J Med. 2010;362(24):2251-9.




# Retos de la Inmunohistoquímica en la era molecular

*Carlos Ortiz Hidalgo*

## Introducción

La inmunohistoquímica (IHQ) es una herramienta fundamental para el diagnóstico histopatológico.[1] Con ella podemos establecer la estirpe celular de diversos tumores, identificar el origen de tumores primarios desconocidos, en muchas ocasiones distinguir entre neoplasias benignas y malignas, determinar factores pronósticos y predictivos de algunas neoplasias (receptores de estrógenos, $Her_2$/neu/EGFR) y detectar el producto de translocaciones cromosómicas (*BCL*-2/ciclina D1/TFE3). Se pueden también identificar vías alteradas de señalización (NFκβ/TLE-1) o detectar mutaciones moleculares específicas, (p53, ALK, BRAF, β-catenina).[1] Si comparamos la inmunohistoquímica con los exámenes moleculares (FISH/PCR), esta es más barata, requiere menos trabajo de laboratorio, puede realizarse en material incluido en parafina y se valorar en menor tiempo. Tanto la IHQ como los estudios moleculares son complemento para el diagnóstico en diversas neoplasias.[2,3]

## Inmunohistoquímica en la detección de translocaciones cromosómicas

Con IHQ se puede identificar la presencia de algunas translocaciones cromosómicas. Hasta en 90% de los casos de linfoma folicular se puede identificar una translocación específica t (14; 18) (q32:q21), que sobrepone al gen del BCL2 del cromosoma 18, con el gen de IGH@ del cromosoma 14, lo que resulta en una sobreexpresión de la proteína BCL2 en las células neoplásicas. Por IHQ el BCL2 suele expresarse tanto en linfocitos B como en linfocitos T, pero no en las células B

del centro germinal, por lo que la presencia de BCL2 en un folículo, hace diagnóstico de linfoma folicular. La sensibilidad y especificidad del BCL2 por IHQ es comparable a la hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH) y superior en sensibilidad a la polimerasa de reacción en cadena (PCR).[2,3]

La ciclina D1 es característica del linfoma de células del manto (LCM). Esta es una proteína de la familia de las ciclinas, específica de G1/S, codificada en humanos por el gen *CCND* 13q18, y se encuentra hasta en 93% de los LCM, pero también en algunos casos de leucemia linfocítica crónica (sobre todo en los centros de proliferación), la leucemia de células peludas, algunos casos de mieloma múltiple y en casos raros de linfoma difuso de células grandes. Algunos carcinomas pueden también expresar ciclina D1 (p. ej., carcinoma papilar de tiroides, carcinoma renal de células claras, carcinomas mamarios). En el caso de LCM, la IHQ es mucho más sensible que la detección citogenética pues sólo 65% de los casos de LCM se puede detectar de la t(11;14)(q13:q32), y por medio de PCR la fusión de *CCND1-IGH@* es positiva sólo en 50% de los casos. La sensibilidad y especificidad de la IHQ es similar al FISH.[2,3]

Diversos tumores (como el linfoma anaplásico de células grandes LACG-, el linfoma de células grandes ALK+, el tumor miofibroblástico inflamatorio, el neuroblastoma y el adenocarcinoma pulmonar, entre otros) se caracterizan por presentar translocación del gen *ALK* (*anaplastic lymphoma receptor tyrosine kinase*) (CD246), localizado en el cromosoma 2p13. Este gen se transloca en forma muy variable y puede formar diversas proteínas de fusión. Al menos 15 translocaciones que involucran al gen *ALK* han sido identificados en pacientes con LACG y en muchas ocasiones tienen traducción inmunohistoquímica. Por ejemplo, cuando el *ALK* se transloca con la nucleofosmina (*ALK-NPM*), por inmunohistoquímica la marcación es nuclear y citoplásmica, y cuando se trasloca con el gen *RANBP2* la marcación es membranosa. La sensibilidad de la IHQ para identificar *ALK* es similar a la de la FISH, pero es más sensible que la PCR (que requiere diversas reacciones para detectar los compañeros de fusión).[3]



Algunos tumores presentan translocación del gen *TFE3* (*transcription factor binding to IGHM enhancer 3*), que se encuentra localizado en el cromosoma Xp11.2, y se puede fusionar con diversos genes. TFE3 está implicado en 100% de los casos de sarcoma alveolar de partes blandas, en una variante poco frecuente del carcinoma renal llamado "carcinoma renal Xp11.2" (TRCC) y en algunos casos de los llamados PEComas (tumores epitelioides perivasculares). La expresión IHQ del TFE3 es nuclear, y es negativa en los tumores con que se hace diagnóstico diferencial (paragangliomas, carcinoma cortical suprarrenal, y carcinoma renal de células claras convencional). Y a pesar de que la IHQ es muy buena herramienta para la detección de TFE3, en fechas recientes se ha visto que el FISH es una mucho mejor técnica para establecer el diagnóstico de carcinoma renal con translocación Xp11.[2,3]

## Inmunohistoquímica en la detección de mutaciones específicas

Muchos tumores presentan mutaciones específicas de genes, algunos de los cuales pueden ser demostrados por inmunohistoquímica. Por ejemplo, la β-catenina (codificada por el gen *CTNNB1*/3p21), que participa en la formación de uniones adherentes de epitelios (anclando a las caderinas con la actina), está presente en diversos tumores como en el carcinoma papilar de la glándula tiroides, el tumor de Gruber-Frantz (sólido seudopapilar del páncreas), el adenoma

hepatocelular y el sarcoma sinovial, entre muchos otros. Por lo regular la β-catenina se confina en la región subcortical de la membrana celular y cuando ésta se localiza en el núcleo se considera aberrante, y traduce la presencia de mutaciones del gen *CTNNB1*. Además, la presencia de β-catenina por IHQ puede ayudar para: 1) establecer el diagnóstico de adenocarcinoma colorrectal *vs*. adenocarcinoma de ovario, útero y vejiga; 2) establecer el diagnóstico de fibromatosis *vs*. otras lesiones fusiformes; 3) hacer diagnóstico de la variante cribiforme-morular del carcinoma papilar del tiroides; 4) confirmar el diagnóstico de tumor de Gruber-Frantz, y 5) la clasificación del adenoma hepatocelular, donde el grupo 2 presenta mutación del gen *CTNNB1*.[3]

La mutación de *TP53* (17p13) es la observada más a menudo en tumores en general. Se ha implicado en el síndrome de Li-Fraumeni, diversas enfermedades hematológicas, y carcinomas de piel, mama, esófago, estómago, hígado, colorrectal, vejiga, cuello uterino, próstata y diversos tumores del sistema nervioso central. Existe muy buena correlación entre la detección de p53 por IHQ (cuando hay más de 60% de núcleos positivos) y la mutación del gen *TP53*.[4] Además, una ventaja de la IHQ es que la p53 puede ayudar en algunos diagnósticos: el carcinoma seroso endometrial (positivo) de adenocarcinoma de endometrio (negativo). También la presencia de p53 por IHQ puede en diversas situaciones diferenciar entre tumores malignos (positivo) y atipia reactiva (negativa).[3]



Se han informado mutaciones del gen de la isocitrato deshidrogenasa *(IDH1)* [2q34] hasta en 70% de los gliomas (astrocitomas y oligodendrogliomas). Por IHQ es posible detectar la mutación (por medio del anticuerpo IDH1-R132H/clona H09), que ayuda a distinguir entre glioma (positivo) y gliosis reactiva (negativo).

Las mutaciones del *factor de crecimiento epidérmico* (EGFR/Erb-1;HER1) pueden ser detectadas por IHQ, pues existen anticuerpos contra dos mutaciones comunes: exón 21 L858R y exón 19 E746_A750 deleción 15bp (algunos casos con deleción 19bp en el exón 19 son positivos para anticuerpo 19E764_A750 15bp).

El gen del *EGFR* está localizado en el cromosoma 7p11.2 y está compuesto por 28 exones que codifican a receptores transmembrana. Los exones 5-7 y 13-16 codifican para un domino de unión a ligando mientras que los exones 18-24 para el domino de tirosincinasa. Puede haber mutaciones en cualquier región del gen *EGRF*, pero en los casos de adenocarcinoma pulmonar que pueden responder a inhibidores del EGFR las mutaciones se encuentran en los exones 18-21. Además existen mutaciones del gen *EGFR* en pacientes con otros tumores como el carcinoma colorrectal y los gliomas. Hay muy buena correlación entre la positividad de la IHQ utilizando estos anticuerpos y la mutación del *EGFR*, por lo que se sugiere, en casos de adenocarcinoma de pulmón, utilizar IHQ como método de tamizaje y reservar los estudios moleculares para aquellos pacientes con resultados negativos o dudosos.[5] La IHA con anti-*EGFR* tiene ventaja sobre los estudios moleculares, pues si el especimen requiere descalcificación (por medios de ácido clorhídrico), el tejido puede utilizarse IHQ, pero en general no es adecuado para estudios moleculares.

*BRAF* (protooncogen B-Raf/v-Raf oncogén homólogo del sarcoma murino B1) es un gen cuya mutación está implicada en diversos tumores (sobre todo en el carcinoma papilar del tiroides, el carcinoma colorrectal, el melanoma, los nevos, el adenocarcinoma seroso de bajo grado, los tumores serosos limítrofes de ovario, la leucemia de células peludas (pilosas) y la histiocitosis de células de Langerhans). Hay un anticuerpo contra la mutación específica V600E, que ha demostrado una excelente correlación con la presencia de la mutación de *BRAF*.[6]

*Bcl-6*, *SS18* (SYT) y *TLE1* también pueden ser detectados por IHQ, sin embargo no existe mucha correlación en su expresión en relación con las mutaciones de estos genes.

## Pérdida de productos génicos

En algunos tumores hay pérdida de función de diversos genes (por deleción, inactivación, mutación o hipermetilación del promotor), con la consecuente pérdida de expresión del producto génico.[2,3] Esta pérdida se ve como falta de inmunomarcación en las células neoplásicas. Un ejemplo de esto es la mutación en los genes *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* y *PMS2* en el carcinoma colorrectal hereditario no polipósico (CCHNP/síndrome de Lynch), que es un síndrome de susceptibilidad a cáncer, heredado en forma autosómica dominante, el cual se caracteriza por presentar un elevado riesgo de cáncer colorrectal y algunas otras neoplasias.[7] El CCHNP está causado por mutaciones germinales en algunos de los genes reparadores del DNA (más de 90% de las mutaciones detectadas son en los genes *MSH2* o *MLH1*). Una mutación en uno de los genes reparadores ocasiona inestabilidad de microsatélites (que son secuencias repetitivas en el DNA no codificante, cuyo significado funcional se desconoce). La IHQ tiene dos papeles importantes: 1) puede ser usada como método de tamizaje para inferir la presencia de inestabilidad microsatelital, y 2) en aquellos tumores que tienen inestabilidad microsatelital por métodos moleculares, la IHQ puede sugerir el gen que más probablemente esté mutado o hipermetilado, para así dirigir los estudios moleculares para la detección exacta de la mutación. Aunque por IHQ se puede detectar la pérdida de los productos génicos, las guías actuales determinan que para el diagnóstico de CCHNO se requiere la identificación de la mutación de línea germinal del gen afectado.



Las *caderinas* (E, N, P, R, VE, T) son glucoproteínas de adhesión celular, dependientes de calcio, que participan en las uniones celulares. En el carcinoma mamario lobular hay pérdida de cohesión celular por pérdida de la E-caderina (CAM 120/80/uvomorulina) que es una proteína producida por el gen supresor tumoral *CDH1* gen (CD324). Esta inactivación del gen *CDH1* puede ser secundaria a mutación truncada, hipermetilación del promotor o inactivación protranscripcional. Por medio de IHQ se puede detectar la pérdida de E-caderina en el carcinoma lobular (lo que lo distingue del carcinoma ductal que es positivo). Hay que tener en consideración que hasta 16% de los carcinomas lobulares pueden ser positivos a la E-caderina posiblemente por mutación sin sentido (*missence mutation*) con determinantes antigénicas intactas.

El complejo del componente Paf1/RNA (polimerasa II del ciclo de división celular 73 homólogo), también conocido como CDC73 o parafibromina, es una proteína codificada por el gen supresor *CDC73 (HRPT2)*. La parafibromina actúa como parte de este complejo afectando la metilación de histonas, y aumenta la capacidad de reclutar la RNA pol II. Se han detectado mutaciones específicas en el gen *HRPT2* en pacientes con carcinoma de paratiroides y en casos del llamado "adenoma asociado con el síndrome de hiperparatiroidismo-asociado con tumor mandibular". La inactivación del gen *HRPT2* se encuentra en cerca de 75% de los casos de carcinoma paratiroideo por lo que por IHQ hay pérdida de positividad nuclear (lo que ayuda a distinguir de los adenomas, con excepción de los asociados con el síndrome de tumor de mandíbula-hiperparatiroidismo), sin embargo recientes estudios han detectado positividad de la parafibromina en un número considerable de casos de carcinomas paratiroideos por mutaciones sin sentido, por lo que en

esta situación los estudios moleculares en ocasiones son importantes para confirmar la ausencia de parafibromina.

## Amplificación de genes

Existen genes amplificados que pueden ser detectados por IHQ. Posiblemente la más conocida es la amplificación del gen *HER2*, que se encuentra hasta en 20 a 30% de los carcinomas mamarios y está asociada con mal pronóstico y relativa resistencia a tratamiento endocrino (sin embargo existe terapia antiHer2 efectiva/Herceptin). La IHQ tiene muy buena correlación con los resultados moleculares.[8] Cuando la positividad membranosa para Her2/neu es de 3+, la correlación molecular es > 90% y cuando el Her2/neu es negativo 0+ y 1+, la ausencia de amplificación del gen *HER2* es > 90%. Los estudios moleculares se reservan para casos que son 2+ (dudoso).

Los perfiles genómicos del liposarcoma bien diferenciado/lipoma atípico (LSBD/LA) y liposarcoma desdiferenciado (LD) se caracterizan por presentar secuencias amplificadas del cromosoma 12q14-15, donde se localizan los genes *MDM2* (*murine double minute-2*) y *CDK4* (*cyclin dependent kinase-4*). El gen *MDM2* se encuentra amplificado en los casos de LSBD/LA. El *CDK4* (12q14.1), encargado de fosforilar la proteína del retinoblastoma (RB1), se nota amplificado a menudo en tumores donde *MDM2* también está amplificado. La sensibilidad y especificidad del anticuerpo CDK4 es de 68 a 86% en LSBD/LA y de 88 a 89% LD, y el anticuerpo MDM2 tiene sensibilidad y especificidad mayor. Este anticuerpo también puede utilizarse para el diagnóstico del osteosarcoma central bien diferenciado y ostesarcoma parosteal (MDM4 70% y CDK4 87%); las lesiones óseas benignas son negativas para estos dos marcadores.



## Conclusión

La IHQ es una herramienta fundamental para el diagnóstico histopatológico y ayuda a detectar alteraciones moleculares (amplificación, translocaciones, pérdida de expresión de genes) en diversos tumores. Sin embargo en la actualidad con la ayuda de técnicas moleculares la IHQ se complementa para el estudio de diversos tumores.

## Referencias


1. Jorge-Buys DL, Lara-Torres C, Ortiz-Hidalgo C. Interpretación básica de inmunohistquímica. Características generales de diversos anticuerpos y su localización celular y subcelular. Patología Rev Latinoam. 2007;45:126-40.
2. Chan JKC, Ip Y-T, Cheuk W. The utility of immunohistochemistry for providing genetic information on tumors. Int J Surg Pathol. 2013;21:455-75.
3. Miettinen M. From morphological to molecular diagnosis of soft tissue tumors. Adv Exp Med Biol. 2006;587:99-113.
4. Yemelyanova A, Vang R, Kshirsagar M, Lu D, Marks MA, Ming Shih I, et al. Immunohistochemical staining patterns of p53 can serve as a surrogate marker for TP53 mutations in ovarian carcinoma: an immunohistochemical and nucleotide sequencing analysis. Mod Pathol. 2011;24: 1248-53.
5. Cooper WA, Yu B, Yip PY, et al. EGFR mutant-specific immunohistochemistry has high specificity and sensitivity for detecting targeted activating EGFR mutations in lung adenocarcinoma. J Clin Pathol. 2013;66(9):744-8.

6. Marin C, Beauchet A, Capper D, et al. Detection of BRAF p.V600E mutations in melanomaby immunohistochemistry has a good interobserver reproducibility. Arch Pathol Lab Med. 2014;138:71-5.
7. Sereno M, Merino M, López-Gómez M, et al. MYH polyposis syndrome: clinical findings, genetics issues and management. Clin Transl Oncol. 2014 Mar 19. [Publicación electrónica antes que la impresa.]
8. Lee AH, Key HP, Bell JA, et al. The effect of delay in fixation on HER2 expression in invasive carcinoma of the breast assessed with immunohistochemistry and in situ hybridization. J Clin Pathol. 2014 Apr 15. [Publicación electrónica antes que la impresa.]

# Retos de las Infecciones en los pacientes con cáncer

*Eduardo Sada Díaz*

## Infecciones en pacientes con cáncer



La frecuencia de infecciones en pacientes con cáncer es alta y constituye un problema de salud en esta población. En esta presentación haremos énfasis en aquellos pacientes con cáncer que presentan infección asociada con neutropenia. Las razones son que este grupo presenta mayor morbimortalidad que otros individuos. Al final sólo comentaremos algunas situaciones asociadas con cáncer y tumores sólidos.

La frecuencia de fiebre y bacteriemia en pacientes con neutropenia es alta, en tumores sólidos se presenta entre 10 a 40%, mientras que en aquellos con neoplasias hematológicas es más alto, cercano a 80%. En relación con los catéteres, la frecuencia de pacientes que presentan neutropenia y fiebre es de 20/1 000 días de neutropenia.

Otro dato que ha sido analizado en pacientes con neutropenia es la presencia de bacteriemia por enterococo en individuos colonizados de forma previa por enterococo que presentan translocación bacteriana, se asocia hasta con 40% de este grupo de pacientes. Al respecto vale la pena hacer énfasis en que los pacientes que presentan neutropenia en un alto número tendrán infecciones bacterianas endógenas, es decir, no son producidas por bacterias exógenas, sino corresponden a bacterias que colonizaron con anterioridad al paciente en riesgo con neutropenia.

## Infecciones y neutropenia

La neutropenia grave y persistente es reconocida como un factor de riesgo de infección en pacientes que reciben tratamiento en cáncer. El grado de neutropenia inducida por medicamentos antineoplásicos influye en el desarrollo de infección; el riesgo se presenta en una cifra menor de 500 neutrófilos, sin embargo cuando baja a 100 neutrófilos/mL la presencia de infecciones bacterianas o micóticas se incrementa de forma significativa.

Los riesgos de infección son mayores en neoplasias hematológicas que en neoplasias sólidas, ya que estos pacientes presentan neutrófilos inmaduros y no funcionales asociados con la neoplasia y además de afectar el número, lo que produce neutropenia, los tratamientos alteran la quimiotaxis y la fagocitosis de estas células. En pacientes con leucemias o linfomas la quimioterapia es agresiva y prolonga los periodos de neutropenia, por lo que aumentan los riesgos de infección

**Cuadro 1.** *Patógenos típicos en pacientes con neutropenia y sepsis*

| Origen | Patógenos frecuentes |
|---|---|
| Desconocido | *Staphylococcus coagulasa-negativo, Escherichia coli, Enterococcus* |
| Pulmón | *Pseudomonas aeruginosa, Streptococcus pneumoniae* (neumococo), *viridans* (alfa-hemolítico), *streptococci, Acinetobacter* |
| Abdomen | *Escherichia coli, P. aeruginosa, Clostridium sp., Enterococcus sp., Klebsiella sp.* |
| Urogenital | *Escherichia coli, Klebsiella sp., Pseudomonas aeruginosa* |
| Tejidos blandos | *Staphylococcus aureus, streptococci* alfa-hemolítico |
| Catéteres centrales | *Staphylococcus* coagulasa-negativo, *Staphylococci,* bacteria *Coryneform, Propionibacterium sp., Candida albicans, C. tropicalis, C. parapsilosis, Stenotrophomonas maltophilia* |

y mortalidad, ya que la recuperación de las infecciones no sólo depende del uso de antimicrobianos adecuados sino del tiempo total de neutropenia. Al respecto vale la pena comentar que el uso de factores estimulantes de granulocitos o macrófagos ha impactado en la recuperación hematológica de los pacientes y, por lo tanto, en su pronóstico. En el Cuadro 1 se presentan aquellos patógenos más frecuentes, productores de infección, asociados con su sitio de origen.



## Infecciones bacterianas

Las infecciones bacterianas son más frecuentes en pacientes con cáncer que las infecciones micóticas, virales o parasitarias. Durante la primera semana en pacientes con neutropenia se incluyen *S. aureus*, bacterias gramnegativas como *E. coli*, o *P. aeruginosa*. En pacientes con mucositis podrán existir diferentes estreptocos alfa hemolíticos. En aquellos con catéteres intravenosos usados para quimioterapia y que presentan fiebre sin otro dato de infección deberá sospecharse infección por estafilococos o *Candida*.

Cuando se evalúan pacientes con fiebre y neutropenia habrá que considerar el uso de profilaxis con fluoroquinolonas, ya que en ellos podrán encontrarse bacterias gramnegativas como *Klebsiella sp.* o *Pseudomonas* resistentes a este grupo de antibióticos; de igual manera, considerar infecciones micóticas. En pacientes con cáncer que presentan diarrea deberá excluirse colitis asociada con toxinas producidas por *Clostridium difficile*. En pacientes que han recibido terapia prolongada con carbapenémicos (imipenem y maeropnem) habrá que sospechar infecciones por *Stenotrophomona*, resistentes a estos antibióticos.

## Infecciones micóticas en neutropenia

En pacientes con neutropenia existen dos tipos de infecciones micóticas, aquellas originadas por levaduras y por hongos que producen micelios. Dentro de los primeros el género *Candida* es el más frecuente; de ellos *C. albicans* es el dominante, puede producir infecciones intravasculares primarias, asociadas con catéteres, endocarditis, o infecciones profundas con absceso esplénico o hepático. Otras especies de *Candida* son menos frecuentes como *C. krusei, glabrata, parpsilosis*; estas especies son importantes para identificarse, ya que algunas son resistentes a antimicóticos.

De las infecciones por hongos productores de hifas el más importante en pacientes con cáncer es el género *Aspergillus*, predomina la especie *fumigatus* y afecta principalmente a pacientes neutropénicos con leucemias, linfomas o trasplantados de médula ósea; la forma más común de presentación es pulmonar con nódulos, lesiones necróticas o cavitadas; la mortalidad a pesar de tratamiento es alta, mayor a 50%. Con menor frecuencia pueden presentarse infecciones por el género *Mucor*, que son muy agresivas y se presentan en pulmón o en senos paranasales. Existen otras especies de hongos que afectan a los pacientes con cáncer como *Fusarium*, pero son menos frecuentes que los anteriores.

## Guías para el manejo de pacientes con cáncer y neutropenia

Existe un número considerable de guías basadas en evidencia para el manejo de pacientes con neutropenia y cáncer o trasplantes de médula ósea u órganos sólidos. Diferentes asociaciones de enfermedades infecciosas y de cáncer las han publicado; cuando se analizan con cuidado se pueden obtener de ellas algunas conclusiones que trataremos de resumir en este documento.



Por lo general la presencia de fiebre y neutropenia está asociada con infecciones y no todos los pacientes tendrán el mismo riesgo de presentar complicaciones; así, existen pacientes de bajo riesgo, por ejemplo, tumores sólidos en quimioterapia, con neutropenia y fiebre, con predicción de neutropenia menor a 7 días, que podrán manejarse en forma ambulatoria, tal vez con quinolonas. Por el contrario, los pacientes de alto riesgo serán aquellos con neoplasias hematológicas o trasplantes de medula ósea que forzosamente requerirán hospitalización y terapia antimicrobiana intravenosa.

En relación con la profilaxis antimicrobiana para pacientes con alto riesgo de neutropenia e infección, ésta sólo estará justificada en aquellos en que se prevea un periodo largo de neutropenia mayor a 7 días. El antibiótico de elección será una quinolona.

El manejo empírico de neutropenia y fiebre debe incluir un betalactámico con actividad antiseudomona; los de elección serían carbapenémicos (imipenem, meropenem o doripenem), piperacilina-tazobactam y, con algunas reservas, cefepima; no se recomienda, cuando menos en fases iniciales, asociarlos con un segundo antibiótico aminoglucósido ya que este esquema incrementa la toxicidad. El uso de vancomicina para aumentar la cobertura a *S. aureus* resistente a meticilina o enterocos resistentes no es recomendable en los tratamientos empíricos iniciales, sólo se aconseja cuando existe un aislamiento bacteriológico de hemocultivos, otros que lo justifiquen.

La terapia empírica con medicamentos antimicóticos, como anfotericina, caspafungina, voriconazol o posiconazol deberá agregarse al esquema empírico para tratamiento de neutropenia y fiebre si existe la persistencia de fiebre 4 días después de haber iniciado terapia empírica en pacientes de alto riesgo, como aquellos con neoplasias hematológicas o trasplantes. El tratamiento también se justifica si hay un episodio nuevo de fiebre después de la remisión con antibióticos sistémicos o existe evidencia clínica o de imagen sospechosa de infecciones micóticas.

## Infecciones en pacientes con tumores sólidos

En este grupo de pacientes, que compone la mayor parte de individuos con cáncer, la incidencia de infecciones es menor que en aquellos con enfermedades malignas hematológicas. Las compli-

caciones infecciosas en pacientes con tumores sólidos se podrían agrupar en dos. La primera en aquellas relacionadas con la masa tumoral, ya sea por efecto de masa que compromete órganos o destrucción de las barreras de defensa normales, como sobreinfección en cánceres de orofaringe o recto. La segunda corresponde a infecciones adquiridas por el tratamiento de los tumores, por ejemplo, daño asociado con radiaciones, cirugía, uso de procedimientos médicos invasivos como catéteres o sondas y aquellos relacionados con quimioterapia, como inducción de neutropenia con los riesgos de adquirir infecciones asociadas.

En términos generales, las infecciones asociadas con neutropenia son de bajo riesgo en comparación con aquellas presentes en pacientes con enfermedades hematológicas porque la duración de la neutropenia es más corta y no existe una alteración *per se* de las células de defensa como los neutrófilos o macrófagos que se llega a ver en padecimientos hematológicos malignos. El diagnóstico de las infecciones en estos grupos es fácil en el primer grupo por estar presentes en las zonas del tumor; el tratamiento dependerá de la zona y podrá incluir antimicrobianos y procedimientos quirúrgicos como drenajes o derivaciones. En el caso de neutropenia asociada con quimioterapia el uso de hemocultivos y procedimientos de imagen será útil. El manejo de las complicaciones asociadas con neutropenia en tumores sólidos no difiere de aquellas recomendadas en pacientes con enfermedad hematológica, excepto que algunos casos podrán manejarse en forma ambulatoria. Algunas veces el uso de factores de crecimiento de granulocitos estará indicado. El tratamiento de los padecimientos infecciosos asociados y los avances en el manejo de tratamientos en cáncer han logrado incrementar en forma significativa la sobrevida en pacientes con tumores sólidos.



## Referencias


Gea-Banacloche J. Evidence-based approach to treatment of febrile neutropenia in hematologic malignancies. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2013;2013:414-22.

Safdar A, Armstrong D. Infections in patients with hematologic neoplasms and hematopoietic stem cell transplantation: neutropenia, humoral, and splenic defects. Clin Infect Dis. 2011;53:801-6.

Safdar A, Bodey G, Armstrong D. Infections in patients with cancer -Overview. En: Safdar A (ed). Principles and practice of cancer infectious diseases. New York: Springer Science; 2011:3–15.

Sutton SH. Infections associated with solid malignancies infectious complications in cancer patients. Cancer Treatment and Research. 2014;161:371-411.


# La vida después de metástasis cerebrales

*Sergio Moreno Jiménez*

Las metástasis cerebrales son el tumor intracraneal más frecuente, se presentan en cerca de 170 000 nuevos pacientes con cáncer con metástasis cerebrales cada año en Estados Unidos (EU). Entre 15 y 20% de los pacientes con cáncer desarrollará metástasis cerebrales en algún momento de su enfermedad. El 70% es supratentorial y 30% infratentorial o espinal (Videtic GMM, 2009). Las metástasis a sistema nervioso central se producen por diseminación hema-

tógena, su localización habitual es el parénquima cerebral. Otros sitios de localización pueden ser cráneo, duramadre, leptomeninges o incluso, de manera menos frecuente, hipófisis, glándula pineal o plexos coroideos, entre otros. A pesar de que estudios poblacionales basados en necropsias y series quirúrgicas han sido utilizados para determinar las características demográficas de esta patología, no existen datos exactos ni recientes de la prevalencia de las metástasis cerebrales. Se piensa que al aumentar la sobrevida con base en la detección temprana y tratamientos más efectivos, se incrementa la incidencia de dichas neoplasias. Los pacientes con cáncer primario de pulmón, mama, melanoma, renal y colorrectal son los que cuentan con el diagnóstico de metástasis cerebrales con mayor frecuencia. Las frecuencias descritas por estirpe del primario son pulmón (19.9%), melanoma (6.9%), renal (6.5%), mama (5.1%) y colorrectal (1.8%). Las edades varían según el primario en cuestión. Diversas series basadas en autopsias reportan frecuencias de entre 9 y 26% de metástasis cerebrales (Nayak L, 2012).

La resonancia magnética simple y contrastada es el estudio de elección para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con metástasis cerebrales.

Los cuatro factores más importantes que han sido reportados como factores pronósticos de mayor sobrevida en pacientes con metástasis cerebrales son: índice de Karnofsky (IK) de 70-100, edad menor a 60 años, tumor primario controlado o ausente, y ausencia de enfermedad metastásica extracraneal (Diener-West M, 1989).



En la actualidad existe una gran variedad de tratamientos que pueden ofrecerse al paciente. Desde tratamiento antiedema, con esteroides y diuréticos, quimioterapia, resección quirúrgica, radiocirugía, radioterapia a cráneo total, o una combinación de estas opciones. Probablemente el tema de metástasis cerebrales sea el que mayor número de publicaciones científicas genera en relación con la patología tumoral intracraneana.

Debido a que la sobrevida de los pacientes en general ha aumentado en comparación con las décadas anteriores, cada vez vemos más pacientes con esta enfermedad. Es muy importante diferenciar a los pacientes según el tumor primario que originó las metástasis. Por ejemplo, en general, podemos decir que el tratamiento sistémico del cáncer de mama ha aumentado tanto la sobrevida de las pacientes, que cada vez vemos un mayor número de ellas con metástasis cerebrales que aún mantienen un buen estado funcional.

El tratamiento debe ir encaminado a intentar aumentar la sobrevida global de los pacientes, prolongar el periodo libre de enfermedad con un adecuado control local, así como mantener una buena calidad de vida. Por este motivo debemos intentar encontrar el equilibrio en cada paciente entre un adecuado control local y evitar efectos secundarios a cualquiera de los tratamientos. En la actualidad nuestra principal meta como médicos es la de preservar la calidad de vida de nuestros pacientes.

El papel de la cirugía en pacientes con metástasis cerebrales se ha ido aclarando con el tiempo. Las indicaciones absolutas se dan cuando se presenta una metástasis cerebral con gran efecto de masa, que provoca algún signo o síntoma neurológico por compresión, o que pone en peligro la vida del paciente, así como cuando hay duda diagnóstica o si el paciente cuenta con diagnóstico de dos tumores primarios conocidos y es indispensable determinar cuál dio origen a la metástasis. Una indicación relativa es cuando se trata de una lesión única resecable. La localización de la metástasis es la que determina la resecabilidad de la lesión. En la actualidad existen métodos para cirugía en áreas elocuentes con buenos resultados funcionales.

Existe controversia con respecto a cuándo dar radiocirugía (RC) y cuándo dar radioterapia a cráneo total (RTCT). Por un lado, con la RTCT, la cual ha sido por décadas el tratamiento con radiación ionizante de elección, se logra mayor control local de la enfermedad que la RC, sin embargo también es bien conocido el riesgo que existe de deterioro en la cognición que puede provocar. Por otro lado, la RC presenta mayor falla local pero se puede retratar el paciente en múltiples ocasiones cuando se presentan lesiones nuevas, con un menor riesgo de deterioro en las funciones mentales. Por este motivo es importante conocer cuál es la expectativa de sobrevida del paciente. Si se espera que el paciente tenga una sobrevida mayor a 6 meses, en general puede ser más razonable tratar al paciente con radiocirugía, para evitar los efectos secundarios de la RTCT. Sin embargo, si la expectativa de sobrevida es más corta tal vez se beneficie más de la RTCT.

El número de lesiones a tratar con cada una de las técnicas también es un tema de controversia. Con el advenimiento de la RC, en un inicio se trataban pacientes con más de una y menos de cuatro o cinco lesiones, ya que cuando era una se prefería la cirugía, y cuando eran más de cinco la RTCT. Con el paso de los años, y con los resultados que se han obtenido con la RC, en la actualidad existen centros que ofrecen RC a pesar de tener más lesiones, siendo el punto de corte controvertido, pero sugerido, alrededor de 10 lesiones.



Hay estudios que apoyan el uso de la RC como terapia inicial en pacientes con metástasis cerebrales y prefieren dejar la RTCT como terapia de salvamento debido a que estos estudios han demostrado que la adición de RTCT no aumenta la sobrevida de los pacientes, sin embargo la recurrencia local es mayor (Sneed PK, 1999; Marko NF, 2011).

Las metástasis cerebrales son un reto para los médicos involucrados en el diagnóstico y tratamiento del paciente, e idealmente la decisión debe ser colegiada en un consejo de tumores conformado por oncólogos médicos, radiooncólogos y neurocirujanos, principalmente.

## Referencias


Diener-West M, Dobbins TW, Phillips TL, Nelson DF. Identification of an optimal subgroup for treatment evaluation of patients with brain metastases using RTOG study 7916. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1989;16:669-73.

Marko NF, Suh JH, Chao ST, Barnett GH, Vogelbaum MA, Toms S, et al. Gamma knife stereotactic radiosurgery for the management of incidentally-identified brain metástasis from non-small cell lung cancer. J Neurooncol. 2011;104:817-24.

Nayak L, Lee EQ, Wen PY. Epidemiology of brain metastases. Curr Oncol Rep. 2012;14:48-54.

Sneed PK, Lamborn KR, Forstner JM, McDermott MW, Chang S, Park E, et al. Radiosurgery for brain metastases: is whole brain radiotherapy necessary? Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999;43:549-58.

Videtic GMM, Gaspar LE, Aref AM, Germano I, Goldsmith BJ, Imperato JP, et al. American College of Radiology appropriateness criteria on multiple brain metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009;75:961-5.

# Introducción

*Manuel H. Ruiz de Chávez*

El tema de la Bioética involucra varias aristas de la vida cotidiana de las personas y las instituciones dedicadas a promover su desarrollo, tanto en lo académico como en lo institucional. Debido a ello, los retos actuales de la bioética son numerosos y guardan, en distintos gradientes, altos niveles de complejidad.

Un reto inicial estriba en su concepción misma. Es importante partir de lo que entendemos por Bioética, al tener presente que no hay una única y válida concepción de esta interdisciplina de carácter universal que haya alcanzado un consenso unánime. Por ello, el Consejo de la Comisión Nacional de Bioética se dio a la tarea de proponer una noción que hiciera posible su operacionalización, en la que la Bioética:



> *Es la rama de la Ética aplicada que reflexiona, delibera y hace planteamientos normativos y de políticas públicas, para regular y resolver conflictos en la vida social, en especial en el ámbito de las ciencias de la vida, así como en la práctica y en la investigación médica, que afecten la vida en el planeta, tanto en la actualidad como para futuras generaciones.*

Asimismo es un campo de preguntas privilegiado que permite abarcar temas y conflictos éticos muy diversos y cambiantes, ya que los dilemas bioéticos surgen de forma constante y a medida que se aprenden estrategias para identificarlos y analizarlos se gana en la experiencia de defender las propias razones y escuchar las ajenas, aun cuando se expresen puntos divergentes.

Diversos aspectos bioéticos, ligados a las interacciones humanas tienen lugar en las relaciones que se dan entre el personal de salud, los pacientes y los familiares; en razón de ello el conocimiento bioético es esencial para la práctica médica e imprescindible en la formación integral del médico, tanto como la adecuada aplicación de los avances tecnológicos. De hecho, las relaciones interpersonales entre estos actores constituyen parte fundamental de la calidad de la atención. Este es un segundo reto crucial.

No todas las acciones orientadas a la mejora de la salud son éticamente aceptables. La atención médica y la salud pública implican juicios de valor sobre lo correcto y lo justo. No es posible suponer sencillamente que las distintas actividades y políticas para la atención médica y la salud son aceptables desde un punto de vista ético sin antes haber realizado un análisis fundamentado en la Bioética y haber recogido la perspectiva de la sociedad.

En este sentido, la Bioética responde a diferentes principios no excluyentes, que en cada contexto y cultura tienen variaciones o consideraciones propias. Si bien los principios citados de forma reiterada son cuatro (no dañar, beneficiar, respetar la autonomía y poner de relieve la justicia) no se

deben dejar de lado otros que se expresan como solidaridad, veracidad, y la vinculación al carácter racional de todo ser humano. De cualquier forma, los cuatro básicos tienen una importancia capital:

- *No maleficencia*, es decir, no provocar un mal o daño de manera intencional. Se trata, por tanto, de incrementar la calidad de la atención en la asistencia básica y de ofrecer suficiencia de atención
- *Beneficencia*, que se refiere a la obligación moral de hacer el bien a otras personas. Implica, además, ser benevolente o proporcionar un beneficio, al considerar la utilidad de las intervenciones, y evaluar los riesgos y ventajas de éstas
- *Autonomía*, que es la capacidad para decidir sin la influencia de otros y con una comprensión y significado adecuados de la situación. Se relaciona con los conceptos de libertad y respuesta, el primero referido a la independencia de las influencias de control; el segundo, a la capacidad de actuación intencional y racional
- *Justicia*, entendida como la imparcial, equitativa y adecuada distribución de recursos, determinada por normas justificadas que se estructuran en los términos de la cooperación social



Sobre esta base, la Bioética estructura su quehacer a partir de dilemas bioéticos, es decir, situaciones ante las cuales una persona puede escoger entre por lo menos dos cursos de acción, cada uno de los cuales parece estar sólidamente apoyado por alguna experiencia o conocimiento y, por lo tanto, puede ser considerado correcto.

De igual forma, ante un determinado dilema la Bioética nos auxilia para dirimir hasta dónde y cómo intervenir, de manera que se mantenga el respeto a la autonomía y a la protección de la dignidad humana. A partir de esto podemos entender que los dilemas bioéticos:

- Son complejos, porque dependen de la relación entre las personas y la aplicación de la tecnología
- Corresponden al planteamiento de una situación posible en el ámbito de la realidad, pero conflictiva en el orden ético, moral y en términos de las decisiones razonadas que deben tomarse
- Implican argumentos que nos obligan a reflexionar en torno a los aspectos inherentes a la relación del personal de salud, el paciente y su familia

Asimismo, los dilemas bioéticos se han visto reflejados en cambios y reformas legales en algunas entidades federativas del país, con la finalidad de regular la actuación del personal médico, los pacientes y los familiares, pero también para acotar otras formas de comportamiento humano cuyas consecuencias son dañinas, por ejemplo para el ambiente, y ello repercute en la salud no sólo humana sino animal y vegetal.

Entre las reformas a la ley destaca el caso de las voluntades anticipadas que ya se han regulado en nueve estados, a través de sus congresos locales. Asimismo, 26 entidades federativas cuentan con disposiciones sobre consentimiento y/o asentimiento informado.

Otros retos cardinales incluyen, de acuerdo con el Programa Sectorial de Salud de la presente administración, los siguientes que sólo menciono de forma sucinta:

- La Bioética en el marco de la cobertura universal de servicios de salud
- Establecer las políticas públicas con perspectiva bioética

- Ampliar su radio de acción para fungir con mayor alcance y solidez como órgano de consulta nacional
- Propiciar debates sociales, particulares y especializados sobre cuestiones bioéticas
- Fomentar la enseñanza de la bioética
- Consolidar la creación y operación de las comisiones estatales de bioética y la organización y el funcionamiento de comités hospitalarios de bioética y comités de ética en investigación
- Fomentar la comunicación con universidades, instituciones de educación superior, grupos académicos y de la sociedad civil, tanto en el ámbito nacional como internacional

Los cinco temas que serán abordados en el presente simposio constituyen retos esenciales para la bioética en la actualidad: Cuidados paliativos y dolor, Consentimiento y asentimiento informado, Biobancos y datos personales, Neuroética, y Ética en investigación y vulnerabilidad.

Agradezco la apertura de la Academia Nacional de Medicina de México por abrir un espacio en su Congreso a un tema de la relevancia que comporta la Bioética en todos los órdenes, máxime en el de la salud humana –y qué mejor que en el marco de los festejos de su 150 aniversario–, así como a mis compañeros que accedieron amablemente a participar en este simposio: la doctora Emma Verástegui, el doctor Ricardo Plancarte, el doctor Carlos Viesca, la doctora Clara Gorodesky, el doctor Ricardo Tapia y al doctor Samuel Ponce de León. A todos ellos mi sincero agradecimiento, al igual que a las autoridades de nuestra ejemplar corporación: la Academia Nacional de Medicina de México.



## Cuidados Paliativos y dolor

*Ricardo Plancarte Sánchez, Silvia Allende P., Emma Verástegui Avilés*

Los avances de la medicina han permitido que muchas de las enfermedades sean tratables e incluso curables, y con frecuencia el alivio de síntomas adquiere un papel secundario.

En cáncer, así como en otras enfermedades crónicas, los esfuerzos terapéuticos se centran en el control de la enfermedad, incrementar la supervivencia o alargar el periodo libre de enfermedad clínicamente detectable, sin atender el sufrimiento físico, psicológico y espiritual.

A diferencia del abordaje habitual de la medicina "curativa", los cuidados paliativos tienen como objetivo mejorar la calidad de vida de los pacientes y las familias que se enfrentan con enfermedades amenazantes para la vida, al mitigar el dolor y otros síntomas, y proporcionar apoyo espiritual y psicológico desde el momento del diagnóstico hasta el final de la vida y durante el duelo.[1]

Desde el punto de vista ético la atención de los enfermos en fase avanzada de la enfermedad, en particular aquellos en la etapa terminal, es un reto. En esta etapa de la vida es importante la atención integral del paciente por las circunstancias de alta vulnerabilidad, los múltiples síntomas de difícil manejo y el importante distrés emocional.

Al establecerse lineamientos o principios, y no leyes,[2] la Bioética da pautas para la resolución de dilemas: ¿Cuándo suspender el tratamiento?, ¿quién debe decidir el tratamiento que debe recibir un paciente?, ¿qué debe hacer el paciente cuando no entiende el tratamiento que se le

propone?, ¿cómo optimizar el proceso de información para la toma de una decisión informada?, ¿qué hacer cuando el paciente rehúsa el tratamiento?

Aun cuando el dolor no discrimina, el acceso al alivio del dolor no es universal. El alivio del dolor es un imperativo moral, una responsabilidad profesional y una obligación del personal de salud.[3] Al no dar el tratamiento adecuado para el manejo del dolor se violan los principios de beneficencia y no maleficencia. La Declaración de Montreal, realizada por la Asociación Internacional en el Estudio del Dolor, reconoce la dignidad intrínseca de las personas y señala que "El acceso al tratamiento del dolor es un derecho humano fundamental".[4]

Si bien es cierto que países como México tienen un reto para hacer accesibles los opioides a todos los pacientes con dolor severo, con frecuencia existen conflictos entre los equipos médicos. Los médicos no-algólogos evitan la prescripción de opioides, incluso en pacientes terminales. La posibilidad de que el uso de estos medicamentos deprima el centro respiratorio es considerada por muchos como una forma de eutanasia. Estas conductas clínicas tienen un origen multifactorial entre las cuales destaca la escasa información durante su proceso educativo en el adecuado uso clínico del uso de opiodes en el tratamiento del dolor en cualquiera de sus manifestaciones; otro factor es la limitada disponibilidad de los diversos medicamentos opioides en el mercado de fármacos y otro no menos importante es la exagerada regulación para los existentes. Hay diferentes modelos y experiencias en este amplísimo campo y a continuación se muestra el del INCan, que ha evidenciado su efectividad (Figura 1).



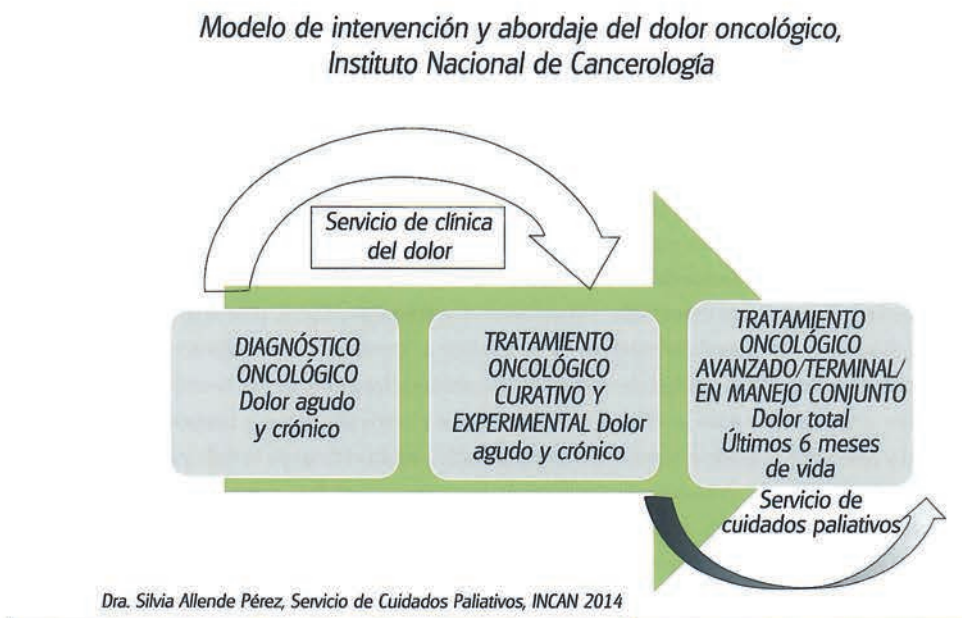



**Figura 1.** *Modelo de intervención y abordaje del dolor oncológico, Instituto Nacional de Cancerología.*

En el contexto de los cuidados paliativos el propósito de éstos es aliviar el sufrimiento, e incluso si la administración de narcóticos pudiera ocasionar la muerte del paciente es éticamente aceptable suministrar el tratamiento, ya que se trata de un sufrimiento innecesario y por demás inútil. Este es un ejemplo del principio ético del doble efecto.

Para conseguir un acceso adecuado a medicamentos para el alivio del dolor severo son necesarias políticas de salud, regulaciones, legislaciones y protocolos de manejo. Cada uno de estos factores interfiere o contribuye para crear las circunstancias necesarias para el manejo adecuado del dolor. Las políticas y las leyes que regulan la actividad profesional son importantes, pero igual de importantes son los conocimientos médicos sobre los fármacos; la responsabilidad en la prescripción se extiende a la educación del paciente sobre su uso y desecho, todo esto con el objetivo de minimizar riesgos.

## ¿Quién toma las decisiones?

El principio de autonomía se ha convertido en la pieza central de la Bioética moderna. Existe evidencia de que los pacientes terminales temen a lo desconocido y sufren menos física y psicológicamente cuando se proporciona la información necesaria. Es importante mencionar que algunos autores muestran preocupación por la posibilidad de que en aras del respeto a este principio se confiera una responsabilidad excesiva a los pacientes o sus familias para tomar decisiones médicas de tipo técnico.[5] En función de las múltiples opciones que existen para el manejo de pacientes con enfermedades crónicas e incurables a menudo es difícil para los pacientes o sus familiares comprender los riesgos y beneficios de las opciones disponibles, y es responsabilidad del médico asegurar que el paciente comprenda las metas de los tratamientos y de esta manera ayudar en la toma de decisiones.



## Tratamientos desproporcionados

Suspender o no implementar un tratamiento para mantener la vida del paciente es una pregunta frecuente en los pacientes terminales en cuidados paliativos y una fuente de dilemas. Por ejemplo, para el uso de antibióticos es necesario considerar si el paciente se encuentra en agonía; si su administración pudiera controlar síntomas como fiebre o *delirium* deben administrarse, de otra manera su uso es cuestionable.

En relación con las medidas desproporcionadas y fútiles al final de la vida, no existe un consenso sobre qué tipo de intervención se considera fútil y son frecuentes los conflictos al final de la vida. La alimentación es una fuente de preocupación, en especial para las familias, y es importante informar sobre los complejos mecanismos involucrados en la pérdida de peso y la caquexia al final de la vida y el propósito que pudiera tener implementar ésta de forma artificial. Un tema de debate es la hidratación; la deshidratación en los pacientes terminales tiene como consecuencia boca seca, sed, hipotensión postural, deterioro del estado de conciencia y puede empeorar la sintomatología del paciente. Sin embargo, es importante tener en cuenta que la deshidratación en los pacientes terminales disminuye la necesidad de movilizar al paciente para asearlo, así como las secreciones bronquiales, gastrointestinales y el edema.

Desde la perspectiva ética, suspender o no implementar un tratamiento son moralmente equivalentes.

## Suicidio asistido

Son también causa de dilema en pacientes en cuidados paliativos terminales las órdenes de no resucitar, la sedación paliativa y el suicidio asistido. El sufrimiento de los enfermos al final de la vida impacta de tal manera la calidad de vida que con frecuencia éstos mencionan su deseo de morir. De acuerdo con algunos autores 60% de los enfermos terminales está hipotéticamente a favor del suicidio asistido. Sin embargo, sólo alrededor de 10% lo considera una opción para sí mismos.[6] En la eutanasia el médico termina con la vida del paciente a petición expresa del paciente con su consentimiento por escrito. En México la eutanasia es ilegal.

## Investigación en cuidados paliativos



La buena práctica médica necesita evidencias para la resolución de problemas. En cuidados paliativos existen importantes retos y oportunidades para mejorar el manejo de síntomas. Sin embargo, la investigación en pacientes al final de la vida es motivo de importantes cuestionamientos éticos, algunos de los cuales se señalan a continuación:[7]

- Los pacientes al final de la vida son en particular vulnerables
- En pacientes con síntomas como disnea o dolor, obtener un consentimiento informado válido es difícil
- Es difícil evaluar los riesgos y beneficios de las investigaciones en estos pacientes

## Conclusiones

Los dilemas éticos en cuidados paliativos son frecuentes porque la decisión de qué tratamiento es el mejor en pacientes con enfermedades terminales es difícil de establecer.

En estos pacientes los riesgos inherentes a los tratamientos con frecuencia son mayores que los beneficios.

El acceso al alivio del dolor es un derecho humano. El 23 de mayo de 2014 constituyó un día histórico para los millones de personas que, en todo el mundo, viven con y mueren por enfermedades como cáncer, insuficiencia cardiaca, VIH-SIDA y tuberculosis multirresistente. Ese día la Asamblea Mundial de la Salud adoptó por primera vez en la historia una resolución para la integración de servicios de cuidados paliativos y hospicios dentro del marco de los servicios nacionales de salud.

A nivel mundial los gobiernos impulsan los cuidados paliativos; en México existen numerosos programas dirigidos a diferentes profesionales de salud de cuidados paliativos. Dada la complejidad en el manejo de los pacientes en esta etapa de la vida, no sólo desde el punto de vista técnico sino al considerar los aspectos éticos, es importante asegurar que los profesionales de la salud encargados de los cuidados de estos enfermos tengan programas sólidos de capacitación teórico-práctica.

¿En la actualidad usted o sus seres queridos podrían recibir este tipo de atención por un paliativista capacitado?

## Referencias


1. Cuidados paliativos. Organización Mundial de la Salud. Consultado en línea en http://www.who.int/cancer/palliative/es/
2. Beauchamp TL, Childress JF. Principles of biomedical ethics. 4th ed. New York, NY: Oxford University Press; 1994.
3. Fishman SM. Recognizing pain management as a human right: A first step. Anesth Analg. 2007;105(1):8-9.
4. International Association for the Study of Pain. Declaration that Access to Pain Management is a Fundamental Human Right. 2010. http://www.iasp-pain.org/AM/Template.cfm?Section=Declaration_of_MontrandNum233_al
5. Billings JA, Krakauer EL. On patient autonomy and physician responsibility in end-of-life care. Arch Intern Med. 2011;171:849.
6. Emanuel EJ, Fairclough DL, Emanuel LL. Attitudes and desires related to euthanasia and physician-assisted suicide among terminally ill patients and their caregivers. JAMA. 2000;284:2460.
7. Jubb AM. Palliative care research: Trading ethics for an evidence base. J Med Ethics. 2002;28:342–6




# Consentimiento informado y asentimiento

*Carlos Viesca Treviño*

El consentimiento informado es de forma simultánea un concepto y un procedimiento que ha tomado una importancia creciente en la práctica médica a partir del último tercio del siglo XX, en particular con la aparición de la Bioética, en este caso Bioética médica, como la teoría ética representativa de nuestros tiempos.

En la bien conocida tríada hipocrática, según la cual los elementos configurativos del arte médico son el médico, el paciente y la enfermedad, se expresa la concepción de una práctica médica centrada en el paciente. En efecto, deriva en un orden específico, dado que establece que sin la existencia de alguien que conoce, de un experto en la techné médica, no puede existir medicina, y de que su ejercicio debe conducir del paciente y su sufrimiento a la enfermedad y a los procedimientos terapéuticos que pudieran ponerse en práctica. La tan repetida frase "No existen enfermedades sino enfermos que las padecen" cobra su pleno sentido justamente en esta dimensión, en la cual se parte de los síntomas y signos manifestados por y recabados en el paciente para llegar a un diagnóstico consistente en llevarlos a la dimensión de las generalidades que entraña la construcción de un cuadro nosológico y de allí regresar a la individualidad de aquél a fin de poder establecer las características que requiere un tratamiento individualizado. El humanismo con el que se continúa identificando a la medicina hipocrática no era en definitiva un humanismo establecido con base en una igualdad de términos entre el médico y el paciente, sino se sustentaba en una relación plenamente asimétrica en la que las decisiones cobraban una dimensión específicamente técnica en la

que el beneficio del paciente quedaba sobreentendido como el buscar la curación manteniéndose dentro de los límites del orden de la naturaleza. La amistad en la que era cobijada esta manera de obrar era denominada filia, ya que semejaba el amor sustentado por los padres para con sus hijos.

En este esquema se ha fundamentado la imagen de un paternalismo fuerte, ilimitado, en el cual el asentimiento del paciente es primario, ya que al recurrir al médico que elige –o bien que le es accesible– está aceptando de antemano su juicio técnico y, en términos generales, sus indicaciones. Buena parte de los autores anglosajones ha matizado en la actualidad esta imagen al señalar que en la medicina de la antigüedad clásica se manejaba el criterio de decir al paciente la verdad acerca de su condición, de lo que se le iba a hacer y de sus expectativas, lo cual implicaba la renovación del asentimiento en cuanto a sujetarse al proceso terapéutico, para lo cual privaba la imagen de la persuasión, en la que la figura retórica del discurso tomaba el lugar de la información, como ésta se entiende en la actualidad (Faden y Beauchamp, 66; Pernick, Vol. 3,3; Polani, 59-62; Pellegrino, 1979:35-37).

No ha faltado quien sostenga que al haber existido profundas diferencias entre la medicina que se ejercía en griegos, libres y ciudadanos de una polis, y los esclavos, en los primeros debía de haberse manejado un consentimiento basado en la información y en el diálogo que necesariamente se abriría entre dos personas en uso de su racionalidad (Siegler, 56-69; Laín Entralgo).



El hecho es que lo que privó hasta fechas recientes es que el médico ha tomado en cuenta el actuar en beneficio del paciente, abstenerse en caso de que lo inminente sea la producción de daño y actuar siempre en el sentido de fortalecer el orden natural.

Que se conciba como adecuado que el paciente participe de forma activa en las decisiones médicas es un criterio reciente. En términos generales la posibilidad nace a raíz de los postulados de Kant y Hume, ambos a fines del siglo XVIII, en los que se afirma la autonomía de los seres humanos, es decir el reconocer que son entes de razón y por lo tanto deben establecer las normas de su actuar en la sociedad. Los contratos dan origen a la vida civilizada, social en el pensamiento de Rousseau, moral en el de Hume; implican el consentimiento de los individuos primigenios para acepar libremente algunas restricciones en su actuar, al conocer, haber sido informados de alguna manera, cuáles eran los requisitos y cuáles las consecuencias que se esperaban.

No fue de inmediato aplicado a la medicina el concepto de autonomía, pero sí cobró de entrada una dimensión política, entreverándose con los derechos a la libertad y la igualdad que llevaría como bandera la Revolución Francesa. Sin embargo hubo consecuencias médicas. La atención de los enfermos fue modificada de forma sustancial al diluirse el criterio de que con ellos se ejercía la caridad para dar cabida a la aparición de acciones de beneficencia, sea laica, religiosa, ya monárquica, republicana, las cuales recaían sobre cualquier "ciudadano". Los hospitales dejaron de ser sitios de refugio de los más pobres y desvalidos para irse transformando en lugares de atención médica. Pero es también indudable que allí las jerarquías estaban todas del lado de los médicos, nunca de los pacientes.

Otra consecuencia fue el establecimiento de criterios encaminados a la educación de toda la población y, en este caso, la población de posibles enfermos, es decir, todos los habitantes de un país fueron considerados como un grupo que debería saber algo acerca de su salud y de las enfermedades que les amenazaban.

El paciente se consideró como alguien que debería instruirse con respecto a su enfermedad y a las medidas que podían emplearse contra ella. En cierto sentido se regresó al criterio griego

de que el hombre culto enseñaría al médico acerca de su particular padecimiento y aprendería de él lo referente al conocimiento de la enfermedad como tal. Sólo es a partir de un conocimiento, aun cuando éste no sea el de un profesional, que se puede acceder a una toma adecuada de decisiones, siquiera compartidas.

Es en este panorama en el que se establece la posibilidad de una participación del paciente en la toma de decisiones. Pero, debe insistirse, dicha posibilidad sólo se hace accesible cuando el paciente dispone de un nivel de conocimiento razonable acerca de su enfermedad para poder determinar su real conveniencia, participar en la definición de su propio beneficio.

Una posición extrema en el sentido del empoderamiento del paciente es la de Robert Veatch, una figura prominente en la Bioética norteamericana, quien insiste en hacer efectivo el antiguo aforismo de *Cura te ipsum*, al poner por completo en manos del paciente todas y cada una de las decisiones a tomar en el manejo de sus problemas de salud. Esta posición extrema, si bien posee puntos que de manera obligatoria deben tomarse en consideración, deja en el aire el supuesto de que, si bien el médico no puede conocer cuál es el verdadero y último beneficio del paciente, dado que su saber está enfocado de forma exclusiva al conocimiento de la enfermedad y a su cura o control, el paciente tampoco puede conocer a un nivel suficiente de profundidad las características y los riesgos que entraña la enfermedad que padece.



De tal manera, más allá del mero empoderamiento, resta el problema del nivel de conocimiento accesible al enfermo y comprensible por él, lo que implicaría el ofrecerle las estructuras de información que le confirieran esa *expertise*, lo cual resulta utópico en el mejor de los casos.

Sin embargo, en la medicina norteamericana a partir del siglo XIX se ha reforzado de manera continua el criterio de veracidad, incluso llevado más allá de cualquier consideración de beneficencia. Este criterio ha sido objetado con base en la consideración de que tanto mantener oculta la verdad como el mentir pueden tener como resultado por lo menos el evitar el sufrimiento de ciertos pacientes y en ciertos casos particulares y, por lo tanto, redundar en su beneficio. Pero al enfocar el asunto desde la óptica de la toma de decisiones el no conocer su "verdadero" estado impediría al paciente disponer de los elementos indispensables para tomar una decisión adecuada.

El dilema por supuesto que no queda resuelto ni de una ni de otra forma, lo que ha conducido en que en diferentes tradiciones sociales y culturales se adopten posturas asimismo variadas.

En la Bioética de filiación norteamericana, misma que ha permeado en las tres últimas décadas a buena parte del mundo en vías de globalización siguiendo la denominada tradición occidental, este es el sitio de inserción del consentimiento informado, que implica que el profesional de la atención de la salud explique amplia y suficientemente al enfermo los recovecos de su diagnóstico, tratamiento y pronóstico. Desde el punto de vista médico, clínicamente hablando, esto es inobjetable. Un problema ya presente es la tendencia a coaccionar a los profesionales de la atención de la salud a que obtengan el consentimiento del proceso que se va a seguir mediante la firma de un documento en el que se explica lo que se considera conveniente, con el gran defecto de ser por lo regular un formato de cartabón. Con esto se cumple con los aspectos contemplados desde el derecho positivo, pues el documento tiene un valor legal y previene cualquier reclamo posterior.

Mas los aspectos médicos van más allá. Si bien es necesario que la acción profesional de la medicina en todos sus aspectos se lleve a cabo al interior de un sistema legitimado y validado de

normas sociales (lo que implica la existencia de normas tanto formales como informales), el paciente posee como característica el ser más vulnerable cuando está enfermo y que esta vulnerabilidad es mayor de manera directamente proporcional a la severidad de su enfermedad considerada de forma objetiva y subjetiva (Kemp y Reinhoff; Mol). Significa esto que se hace necesaria una cierta dosis de actitud beneficente por parte de quienes le atienden, y que si bien las sociedades modernas han adquirido una dimensión en que la voluntad de la persona tiene un significado y reviste una dimensión de dignidad y de ejercicio de la libertad individual, también es un hecho que la sociedad misma no puede dejar de ser cada vez más un ente moral cuya obligación fundamental es la protección de esas mismas propiedades definitorias; esto implica un deber de protección beneficente que, a mi modo de ver, sólo puede cobrar validez si se expresa en la dimensión de un humanismo antropológico que contemple y cultive una dinámica incluyente de la díada paciente/médico y médico/paciente, expresando con la alternancia del orden de los componentes la existencia de momentos en los cuales el poder de decisión cobra mayor presencia en uno y otro lado.

Es común a ambos, médico y paciente, la libertad que fundamenta su autonomía para tomar decisiones sin ser forzados a ello, la capacidad de comprensión de su situación como enfermo o como médico de ese enfermo en particular, el cual entonces se torna en paciente, así como de lo que es la enfermedad que padece, su significado patológico y existencial, y las alternativas posibles para su manejo, así como la competencia para tomar decisiones.



De todo ello se deriva que no es concebible un consentimiento informado que cumpla con las condiciones elementales para ser base de una correcta y buena práctica médica si no se eleva ésta al nivel de una relación individual entre médico y paciente, de la que además surja de manera necesaria una filia, entendida en el secular significado hipocrático, es decir, el de una amistad entre dos seres humanos en la que priva como centro la confianza y en donde el consentimiento lleve implícito el asentimiento íntimo. Una atención de los problemas de salud en que en un ámbito de beneficencia interactúen conocimiento y confianza en busca de resolver necesidades.

## Referencias


Faden R, Beauchamp T. A history and theory of informed consent. New York/Oxford: Oxford University Press; 1986.

Kemp P, Rendtorff. Basic Ethical Pinciples in european Bioethics and biolaw. Barcelona, Institut Borja/ Centre for Ethics and Law, Copenhagen; 2000.

Laín P. La relación médico enfermo. Madrid: Revista de Occidente; 1964.

Mol A. Ce que soigneer veut dire: repenser la libre choix du patient, Paris: Presses des mines; 2008.

O'Neill O. Autonomy and trust in Bioethics. Cambridge: Cambridge University Press; 2000.

Pellegrino ED. The primacy of the Act Profession and the Fact of Illness. J Med Philos. 1979 Mar;4(1):32-56.

Pernick MS. The patient role in medical decision making: a social history of informed consent in medical therapy. Making Health Care Decisions, President's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research, Washington, US: Government Printing Office; 1982.

Polani P. The development of the concepts and practices of patient consent. En: Duncan GR, Seller M (ed). Consent in Medicine: Convergence and divergence in tradition. London: King Edward Hospital Tradition Fund; 1982.

Siegler M. Searching for moral certainty in medicine: a proposal for a new model of the doctor–patient encounter. Bulletin of the New York Academy of Medicine. 1981;57:59-69.

# Biobancos y datos personales

*Clara Gorodezky*

## Introducción

Los biobancos contienen colecciones de una enorme variedad de muestras biológicas humanas, diferentes tipos de células sanguíneas, tejidos o DNA, así como la información asociada con cada una de las muestras del donador. Por ello ofrecen un marco perfectamente definido para la investigación médica. El acceso eficiente a las muestras y sus respectivos datos incrementa y facilita la investigación biomédica, reduce esfuerzo y tiempo para lograr resultados científicos y promueve el progreso en la ciencia.

Es pues indispensable la colaboración internacional para lograr soluciones innovadoras que incrementen su operación correcta, en cuanto al manejo de los datos, incluidos los marcos éticos y legales que son absolutamente indispensables para proteger la información de los individuos que han donado sus muestras. En dicho contexto, los donadores tienen tanto derecho como deseos de conocer el uso y destino de su material biológico y sus datos, para asegurar su tranquilidad y protección.



## Biobancos y su privacía

Los biobancos contienen datos que describen las muestras o los materiales resguardados, sus cosechas, formas de criopreservación y condiciones de almacenamiento. Mantienen y resguardan los datos correspondientes al material biológico, así como los diagnósticos patológicos, perfiles genéticos, análisis bioquímicos y datos sobre los genes secuenciados. En las bases de datos se ligan los resultados y datos personales con las características y resultados del material, como son historias clínicas, datos del donador, terapéutica empleada, en su caso, y otros datos demográficos proporcionados por el donador mediante un cuestionario escrito y los consentimientos informados que el donador ha leído, llenado y firmado. Se asegura que nadie no autorizado pueda acceder a los datos, para lo cual en la siguiente sección se explica la posición oficial de la Comunidad Europea (a partir de 2011).

## Estrategias prioritarias de la ESFRI y la BBMRI*

### * [Foro de estrategia europea para infraestructuras de investigación e Infraestructura de investigación para biobancos y recursos biomoleculares]

El documento se finalizó en enero de 2011 e involucró discusiones con 270 instituciones de 33 países. El esquema propuesto consiste de tres puntos clave:

1. En la primera fase de colección de las muestras y datos, el científico que está interesado en un proyecto deberá investigar qué biobanco participante en un consorcio o asociación mundial guarda datos que pudieran ser relevantes para el estudio que se propone. En esta fase el científico no tendrá ningún acceso ni a las muestras ni a los datos, para no violar el anonimato

2. En la siguiente etapa el científico propone un proyecto puntual, que deberá someter a los comités de ética e investigación de su institución y los correspondientes del biobanco y de otros, por ser un proyecto de colaboración, antes de que el biobanco entregue las muestras y los datos necesarios exclusivamente para ese proyecto
3. En esta etapa, y una vez aprobado el proyecto por escrito, el científico inicia el proyecto comprometiéndose a observar todas las precauciones necesarias para mantener la seguridad de los datos y las muestras en cuestión

Los biobancos aprobados por legislación internacional deberán seguir de manera estricta las siguientes reglas que resguardan:

1. El acceso a la información
2. Límites para conocer las preguntas y respuestas del donador de las muestras en el biobanco
3. Restricciones para que la información no se difunda sin autorización del donador
4. La naturaleza del consentimiento informado debe ser clara, precisa y absolutamente comprensible para el donador



## Bancos de células progenitoras hematopoyéticas obtenidas del cordón umbilical

Un modelo interesante de biobancos es el de los bancos de células progenitoras hematopoyéticas (CPH) de cordón umbilical (CU), que se discute a continuación.

El Grupo Europeo de Ética en Ciencia y Nuevas Tecnologías (EGE), dirigido por el filósofo sueco Göran Hemerén, emitió el 16 de marzo de 2004 su Opinión No. 19 sobre "Los aspectos éticos de la criopreservación de células obtenidas del cordón umbilical". El EGE es un grupo independiente, multidisciplinario y una instancia plural formada por 12 miembros de distintos países de la Comunidad Europea. Su papel es aconsejar a la Comisión cómo deben tomarse en consideración los valores éticos de la sociedad europea en el desarrollo tecnológico y científico promovido por las políticas de la Comunidad Europea.

A partir de 1998 se emplean las CPH obtenidas de CU como una fuente alternativa a la donación de CPH de la médula ósea o la sangre periférica movilizada para el tratamiento, mediante el trasplante de médula ósea, de pacientes que padecen cánceres de la sangre y enfermedades genéticas en niños e inmunodeficiencias primarias o padecimientos autoinmunitarios. El CU es una fuente muy rica de CPH que son capaces de repoblar la médula ósea de los pacientes, ofreciendo una fuente de células sanguíneas. Además, debido a sus características inmunológicas, las células de CU tienen menor probabilidad de generar reacciones de rechazo que las células obtenidas de la médula ósea después del trasplante.

Por lo general la sangre que se cosecha de madres voluntarias al nacer el bebé se almacena en bancos públicos u organizaciones sin fines de lucro. Por lo tanto, la sangre placentaria está accesible para cualquier paciente que la pueda necesitar, siempre y cuando los tipos HLA (antígenos de leucocitos humanos) sean compatibles entre el donador y el receptor.

La opinión del EGE es que "los bancos altruistas públicos para el uso del trasplante alogénico deben tener cada vez más apoyo y debe garantizarse su funcionamiento a largo plazo". También debe promoverse y apoyarse la formación de redes y registros internacionales para asegurar que cualquier paciente que pueda requerir un trasplante encuentre una sangre de cordón umbilical adecuada y pueda hallar de forma rápida un donador altruista voluntario, con la compatibilidad HLA necesaria. Las implicaciones éticas de estos bancos son las mismas que para cualquier banco de tejidos. En su Opinión previa No. 11, sobre los aspectos éticos de los bancos de tejidos, el grupo subrayó los valores de riesgo: integridad del cuerpo, respeto a la privacía y confidencialidad de los datos, promoción de la solidaridad, justicia del acceso a los servicios de salud, información y consentimiento a los donadores.

Sin embargo, existen bancos comerciales que ofrecen cosechar y almacenar la sangre del cordón umbilical del recién nacido durante un número de años, mediante un pago, por si acaso algún día su hijo o algún miembro de su familia lo llegara a necesitar.

No obstante, la probabilidad de llegar a necesitar y usar una sangre placentaria para un trasplante autólogo es de 1 en 20 000 a 1 en 40 000 durante los primeros 20 años de vida. Más aún, no se ha demostrado que las células que se usan para el trasplante se pueden almacenar durante más de 19 años (hoy a 2014, por más de 20 años, además de que ha quedado demostrado que las células almacenadas por muchísimos años pierden su capacidad de adherencia y las más antiguas no han sido criopreservadas con métodos óptimos).



Existe mucha investigación sobre las CPH, respecto a la diferenciación de las células pluripotenciales en tipos celulares específicos que pudieran ser empleados para el tratamiento de enfermedades crónicas al igual que sobre medicina regenerativa. No obstante, las evidencias científicas aún no demuestran la posibilidad de utilizarlas en medicina regenerativa. Aun cuando la ciencia demostrara la utilidad de las células de CU para estos casos, no es claro que el uso de las células del propio paciente sean preferibles al empleo de las células propias provenientes de la médula ósea o de un donador altruista o un hermano seleccionado por su compatibilidad HLA adecuada. Por lo tanto, es altamente hipotético que las células criopreservadas para uso autólogo sean de algún valor en el futuro. Por ello, el EGE opina que "debería cuestionarse la legitimidad de los bancos comerciales para uso autólogo, ya que venden un servicio que al momento actual no tiene ninguna aplicación real en cuanto a ninguna opción terapéutica". Así, esto produce preocupaciones éticas muy serias.

> *"Mientras algunos miembros del grupo consideran que esta actividad debe prohibirse totalmente, la mayoría opina que las actividades de estos bancos deben desalentarse seriamente, pero que una prohibición estricta representaría coartar la libertad de crear empresas y la libertad de elección de los individuos y/o las parejas.*
>
> *"Si los bancos comerciales se permiten debe darse la información adecuada a los clientes que deseen usar sus servicios, incluyendo que la probabilidad que tienen de usar su propia unidad de células para tratar al propio hijo es en la actualidad despreciable, y que las posibilidades terapéuticas futuras son altamente hipotéticas, pues hasta ahora no existe ningún indicio de que la investigación actual pueda llevar a la aplicación terapéutica específica para el uso de las células de cordón umbilical propias. El EGE aprobó que la Directiva y el Consejo Directivo del Parlamento*

*Europeo establezcan estándares de calidad y seguridad para donación, procuración, pruebas, procesamiento, preservación, almacenamiento y distribución de tejidos y células humanas, lo que ofrece un marco legal, en términos de autorización, acreditación, otorgamiento de licencias, inspección, controles, promoción, publicidad y entrenamiento y experiencia del personal. El grupo señala que cualquier tipo de publicidad que hagan los bancos privados (comerciales) hecha en los medios de comunicación debe estar controlada de forma adecuada por las autoridades de salud correspondientes".*

http://europa.eu.int/comm/european_group_ethics

También el grupo del Consejo de CPH de CU de BMDW/WMDA, al cual pertenece DONORMO, BACECU y La Fundación Comparte Vida A.C., recomienda de forma oficial y en acuerdo internacional lo siguiente (www.wmda.org):

1. Las ventajas de las CPH de bancos altruistas son:
   - Contienen células progenitoras con alta capacidad proliferativa
   - Contienen células efectoras inmunológicas inocentes y/o inmaduras
   - El riesgo es mínimo para el donador
   - Hay una incidencia reducida de CMV y otros agentes virales
   - Está accesible cuando se solicite, ya está probada, tiene todos los controles de calidad requeridos internacionalmente y puede entregarse en el término de 2 semanas
   - Se pueden almacenar unidades de diversos grupos étnicos y diversos genes HLA
   - Es un producto de desecho que se halla en abundancia en todos los países
   - La EICH (enfermedad injerto contra hospedero) es menos frecuente y menos severa

2. Las desventajas también son indudables:
   - El volumen y la dosis celular son limitadas
   - El donador puede tener una enfermedad genética, que no era detectable cuando se cosechó la unidad, y que puede ser transmisible con el trasplante
   - El injerto y la reconstitución inmunológica son mucho más lentas postrasplante. Ocurre en promedio en 28 días y puede tomar hasta 45 días.
   - En consecuencia el riesgo de infecciones es muy grande y es la primera causa de muerte postrasplante, sobre todo en hospitales que no tengan toda la infraestructura técnica, hospitalaria y de recursos de todos tipos absolutamente necesaria por estándar internacional
   - Sólo se obtiene una donación y no hay posibilidad de obtener una infusión de linfocitos

3. Criterios de exclusión para que una madre done su unidad de células
   - El volumen cosechado no debe ser < 80 mL
   - Las células nucleadas totales (CNT) deberán ser > $4 \times 10^7$
   - La recuperación de CNT no es aceptable con < 90% después de procesar
   - Si hay muestras y/o resultados extraviados
   - Si existen resultados que impliquen riesgo de enfermedades transmisibles

- Si el informe de biometría anormal en la madre es anormal
- Si no se obtuvo la firma de consentimiento informado de la madre
- Cuando la donadora se excluye por razones médicas
- Si el embarazo fue con inseminación artificial o esperma u óvulos donados, pues se desconoce la historia de la pareja
- Si la madre recibió transfusiones múltiples en el último año
- Si tiene tatuajes permanentes o semipermanentes, por maquillaje, acupuntura, horadaciones en orejas, nariz, o pinchaduras de agujas accidentales en el último año

4. Las recomendaciones del grupo Eurocord, el National Placental Program de Nueva York y el WMDA para realizar un trasplante utilizando como fuente de obtención la CPH obtenidas de CU son:
   - Las dosis de CTN deben ser siempre relativas al peso del paciente
   - Tiempo para la recuperación mieloide
   - La probabilidad de injerto es X = 25 días, con esta fuente de CPH *vs.* las CPH de médula ósea o sangre periférica de un donador adulto, ya sea familiar o no relacionado (altruista de algún registro internacional de donadores, como el DONORMO [Registro Mexicano de Donadores Altruistas de Médula Ósea])
   - La dosis celular mínima tiene que ser la que se señala a continuación: antes de la criopreservación $3.5 \times 10^7$ CTN/kg; posdescongelación $3.0 \times 10^7$ CTN/kg
   - El número de incompatibilidades HLA no debe ser > 2, considerando 10 alelos HLA en alta resolución



En resumen, las preocupaciones y recomendaciones son:

1. *Preocupaciones éticas*: la información que se dé a la pareja debe explicar con claridad los nuevos tratamientos prospectivos y enfatizar que están en etapa experimental
2. *Preocupaciones específicas*: los servicios propuestos por los bancos privados y por los que los padres pagan no tienen uso real en el futuro próximo
3. *Información a clientes/sociedad civil*: el periodo de embarazo y el perinatal representan momentos de vulnerabilidad enorme de los nuevos padres. Ésta y la sensación de culpa en los padres, quienes desean hacer lo mejor para su hijo, inducidos por información equivocada y sobrevalorada, pueden llevarlos a invertir dinero cuando no lo tienen y probablemente no les sirva para nada
4. *Protección a los grupos vulnerables*: la presión del médico por hacer la cosecha puede distraer su atención del cuidado de la madre y el recién nacido
5. *Confiabilidad del banco*: los bancos comerciales pueden cerrar, ir a la bancarrota o parar sus actividades
6. *Captación de donadores*: los pacientes del mundo necesitan de los donadores y de las CPH de CU y requieren de la representación de la diversidad genética. Si los bancos privados proliferan, los públicos no tendrán los recursos ni unidades suficientes para ofrecer a los pacientes

7. Justicia de los servicios de salud: el uso de CPH del CU autólogo es hipotético. Si cristaliza alguna terapéutica en el futuro, el acceso sería sólo para los que tengan los recursos financieros (http://europa.eu.int/comm/european_group_ethics/index_en.htm; www.wmda.org)

## Recomendaciones

- Los establecimientos deben estar basados en la donación altruista y voluntaria y usarse para trasplante y CPH alogénico e investigación relacionada
- La promoción y el establecimiento de bancos autólogos no será respaldada por los estados miembros de la CE o por sus servicios de salud, ni por algún gobierno
- La información para las donadoras deberá ser precisa, exacta y científicamente documentada sobre las ventajas y desventajas de su uso
- Donde se establezcan bancos privados, el material promocional y la información que se dé a las familias será precisa y exacta y firmarán un consentimiento informado
- Los bancos autólogos deberán cumplir con los estándares de calidad, seguridad y seguir la guía del Consejo de Europa para órganos, tejidos y células que está vigente, con los estándares correspondientes en cada país
- Si en el futuro se demuestra que son benéficas para reparación tisular, enfermedades neurológicas, daño a tejido cardiaco y otras, entonces se podrá apoyar guardar las células del CU en forma privada y en bancos comerciales. Las evidencias de estudios piloto muestran que la terapia celular puede ser útil en: infarto de miocardio crónico al usar células CD133 fases I y II; regeneración hepática tratada con CD133/CD34; cáncer hepático; enfermedad hepática terminal por VHC, VHB; enfermedad vascular arterial, daño a médula espinal y Alzheimer
- La legislación en Estados Unidos resolvió a partir de 2005 apoyar financieramente la expansión del inventario nacional altruista de CU donados por las madres y formalizó el programa para tener acceso a éste a través de NMDP-The National Bone Marrow Donors Program
- En México, nuestro banco altruista, BACECU, perteneciente a la red mundial BMDW, contiene 400 unidades donadas que guardan todos los estándares internacionales, y de ellas se han entregado 8 unidades para trasplante de niños con enfermedades hematológicas
- En BMDW existen accesibles en la actualidad 611 607 unidades altruistas de CPH de CU en 447 bancos altruistas de 32 países, incluido BACECU; entre todos estos bancos se han ofrecido alrededor de 28 000 unidades de CPH para trasplante en pacientes radicados en diversos países del mundo, ofreciendo una segunda oportunidad de vida con calidad



## Referencias

Eder J, Gottwels H, Zatloukal K. IT solutions for privacy protection in biobanking. Public Health Genomics. 2012;15:254-62.

Fisher CB, Harrington EL. Ethics in prevention science involving genetic testing. Prev Sci. 2013;14: 310-8.

Jordens CF, Kerridge IH, Stewart CL, O´Brien TA, Samuel G, Porter M, et al. Knowledge, beliefs and decisions of pregnant australian women concerning donation and storage of umbilical cord blood:

a population based survey. Birth. 2014, Jul 2. doi:1111/birt 12121 (Publicación electrónica antes que la impresa.)

Onisto M, Ananian V, Caenazzo L. Biobanks between common good and private interest: the example of umbilical cord blod private biobanks. Recent Pat DNA Gene Seq. 2011;5:166-8.

Walker T, Steckler D, Spellman S, Haven D, Welte K, Boo M. Awareness and acceptance of public cord blood banking among practicing obstetricians in the United States. Transfusion. 2012;52:787-93.

# Neuroética

*Ricardo Tapia Ibargüengoytia*



Entre los adelantos que durante la segunda mitad del siglo XX y los primeros 15 años del presente siglo han revolucionado el conocimiento del hombre sobre sí mismo, sin duda el progreso de la investigación en el área de las Neurociencias ocupa un lugar primordial. Este progreso ha sido tan extraordinario que ha aportado conocimientos sobre el funcionamiento del cerebro en todos los niveles, desde el molecular, el bioquímico y el celular, incluidos el integrativo, el sistémico y el cognoscitivo, detallados lo suficiente como para dejar de considerar como prematuro o imposible el estudio de los mecanismos neurobiológicos que determinan la conducta y aun la conciencia.

Aunado a este avance, el advenimiento de técnicas no invasivas para estudiar el cerebro en humanos despiertos y conscientes, en especial la resonancia magnética funcional de imagen, ha permitido identificar ciertas áreas cerebrales que se activan cuando se analizan problemas, se miente de forma deliberada, se toman decisiones o se realiza alguna actividad mental a petición del experimentador. Se han desarrollado también sofisticadas técnicas y procedimientos, cada vez más detallados y con mayor poder de resolución, como la optogenética, capaces de escudriñar la actividad de grupos y circuitos de neuronas en regiones específicas del cerebro y el conocimiento de la forma en que los fármacos y las drogas de adicción modifican esa actividad y así afectan las sensaciones, los movimientos y la conducta humana.

Todo este acervo de conocimientos tiene importantes implicaciones éticas y filosóficas, y sienta las bases para discutir temas tan profundamente humanos y con tantas consecuencias, como si existe el libre albedrío, o si la conducta humana está determinada por la organización de los circuitos neuronales y el funcionamiento de los neurotransmisores en cada individuo.

Sin duda estos dilemas y discusiones tienen importantes repercusiones sobre la moralidad, los conceptos del bien y el mal, los juicios sobre culpabilidad o inocencia, e inclusive el concepto de dignidad humana y su significado.

Lo anterior ha creado numerosas inquietudes sobre los alcances y los posibles límites éticos del uso y las aplicaciones del conocimiento generado por las neurociencias, ya que las funciones cerebrales determinan nuestra salud mental y nuestra conducta todos los días de forma mucho más directa que nuestros genes. Este es el origen de la Neuroética, que puede definirse como la

rama de la Bioética que estudia los problemas éticos y sociales que surgen de las posibles aplicaciones, interpretaciones y el manejo de las funciones cerebrales en humanos, a la luz del nuevo conocimiento neurocientífico.

Así, el progreso en el conocimiento en las neurociencias ha generado al menos los siguientes cuatro tipos de problemas éticos: 1) los derivados de los estudios por imagen de la activación de regiones cerebrales; 2) el uso de drogas o estimulación cerebral profunda para incrementar la capacidad mental; 3) la posibilidad de identificar y modificar la personalidad de los individuos, y 4) las posibles consecuencias del conocimiento íntimo, en términos neurobiológicos, de la conciencia y del yo. Esto incluye temas como el diseño de nuevos enfoques y técnicas para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades neurológicas y mentales, y para el mejor uso de las drogas actuales, así como la posibilidad de mejorar o potenciar las funciones cerebrales normales, como la memoria y el aprendizaje, mediante el uso de drogas o la estimulación cerebral. Asimismo, se ha abierto la discusión sobre la adicción y la despenalización del uso de las drogas ilícitas.

Otros problemas de la Neuroética abarcan temas tan trascendentes como el inicio de la vida humana como persona y no sólo como célula u órgano (un cigoto, un blastocisto, una célula troncal embrionaria, un riñón y un corazón tienen vida humana pero no son personas), y el fin de la vida humana (pérdida de la actividad eléctrica de la corteza y el tallo cerebrales) y su relación con el trasplante de órganos. Es clara la enorme repercusión de estos temas sobre el establecimiento de leyes y normas sobre el aborto, la eutanasia y el estado vegetativo persistente, que tan directamente afectan la vida de la sociedad.



En otros términos, la Neuroética abarca temas tan abiertos a la discusión como, entre otros: ¿Es ético buscar o pretender hacer "mejores cerebros"? ¿Es válido hacer más inteligentes a las personas "artificialmente" mediante el uso de drogas o estimulación cerebral profunda? ¿Debería regularse o prohibirse el uso de drogas para mejorar las funciones cognitivas, o los anabólicos en los atletas? ¿Se debe seleccionar a algunos grupos de personas para este fin? ¿Con qué criterios? Ahora que sabemos cómo actúan las drogas de adicción que afectan el funcionamiento del cerebro, ¿es ético prohibir su uso en adultos, limitando así la libertad individual? ¿Es ético estudiar los cerebros de las personas que ocupan u ocuparán puestos públicos o gubernamentales? ¿Hasta qué punto deben consultarse y analizarse los datos neurológicos y psiquiátricos de los criminales y los testigos en los juicios? ¿Deben los legisladores y los jueces asesorarse de neurocientíficos para proponer leyes o dictar sentencias? ¿Es válido usar la resonancia magnética funcional como detector de mentiras? ¿Es ético que las neurociencias sigan profundizando en el estudio de los mecanismos más íntimos de la conciencia y la autoconciencia, lo que podría llevar al control de la actividad mental de unos individuos por otros?

Por todas las razones anteriores la Neuroética se ha convertido ya en una rama de la bioética cada vez más relevante que debe ser considerada por neurólogos, psiquiatras, científicos, legisladores, jueces y gobernantes, no sólo como una ética profesional aplicable a cualquier rama o especialidad médica (como el consejo genético, por ejemplo), sino como un tema fundamental de análisis, estudio y discusión, siempre a la luz del conocimiento neurocientífico. ¿Por qué? Porque la conducta humana depende del funcionamiento de su cerebro, y esto es lo más humano que tiene el *Homo sapiens*, lo que lo distingue del resto de las especies animales.

## Referencias


Evers K. Neuroética. Cuando la materia se despierta. Buenos Aires: Katz Editores; 2010.

Farah MJ (ed). Neuroethics. An introduction with readings. Cambridge, MA: The MIT Press; 2010.

Gazzaniga MS. The ethical brain. New York: Dana Foundation; 2005.

Tapia R. Neuroética. En: Pérez-Tamayo R, Lisker R, Tapia R (ed). La construcción de la bioética. México D.F.: Fondo de Cultura Económica; 2007.

Tapia R. Las neurociencias y la ética: la neuroética. En: González J (ed). Perspectivas de la bioética. México D.F.: Fondo de Cultura Económica; 2008.


# Retos en Infectología



## Introducción

*Eduardo Rodríguez Noriega*

Durante los últimos 150 años los profesionales de la salud en México enfrentamos de manera cotidiana múltiples retos en nuestra tarea para preservar la salud del paciente mexicano. Entre 1864 y 2014 los avances en la descripción de nuevas patologías, nuevas medidas para prevenir enfermedades infecciosas a través de la vacunación universal, nuevos medicamentos, nuevos procedimientos diagnósticos, la prolongación de la esperanza de vida, entre otros, han sido y son retos constantes.

Se pensó que las enfermedades infecciosas podrían ser controladas a través de prevención, con la aplicación de la vacunación universal. A pesar del control de algunas enfermedades infecciosas con esta medida, como la viruela, el sarampión y la poliomielitis, entre otras, en los últimos 37 años (1977-2014) los que nos dedicamos al estudio de las enfermedades infecciosas enfrentamos diversos retos como la aparición de la enfermedad de los Legionarios, la artritis de Lyme, el síndrome de choque tóxico producido por *Staphylococcus aureus*, la colitis por *Clostridium difficile*, el VIH-SIDA, el cólera, *Hantavirus* pulmonar, el virus del Nilo Occidental en las Américas, el SARS coronavirus, la pandemia de influenza en 2009, el dengue, el MERS coronavirus, la aparición de virus del Chikungunya, y finalmente el resurgimiento importante del virus Ébola.

Durante la evolución de este simposio la Dra. Celia Alpuche Aranda presentará una revisión de las enfermedades infecciosas que continúan afectándonos y las nuevas infecciones, el Dr. José Ignacio Santos Preciado discutirá la importancia de continuar con la vacunación universal en México, la Dra. Andrea González Rodríguez analizará el control futuro de la epidemia de VIH-SIDA con el uso apropiado de los medicamentos antirretrovirales, se tocara el tema de la resistencia bacteriana nosocomial y el reto de la selección de una terapia empírica apropiada, la Dra. Yolanda López Vidal abordará el tema de las implicaciones de mantener un balance adecuado de la microbioma y la microbiota humana, terminando con una discusión de una línea de tiempo de los principales retos en Infectología a partir de 1977.

# Los retos de una vacunación universal en México

*José Ignacio Santos*

El artículo 4° de la Constitución Mexicana establece como derecho fundamental la protección de la salud de toda la población mexicana, lo que se despliega en ordenamientos jurídicos como la *Ley general de salud*. Un pilar de este derecho constitucional recae de manera directa sobre la inmunización.

México cuenta con una larga historia sanitaria en materia de aplicación y producción de vacunas. El prestigio logrado por el programa de vacunación universal es consecuencia de una serie de eventos que confluyeron en la elaboración de vacunas efectivas, de bajo costo, fácil aplicación a gran escala y con efectos protectores duraderos. No puede dejar de mencionarse que los éxitos no hubieran sido posibles sin el esfuerzo conjunto de los distintos sectores ni la adecuada organización de las instituciones y el personal operativo de salud que lograron una participación activa y entusiasta de la sociedad para hacer llegar de manera oportuna los biológicos hasta las zonas de más difícil acceso.



Las cifras nacionales oficiales de inmunización indican altas coberturas de vacunación en México y Mesoamérica, sin embargo hay evidencia creciente de que los grupos más vulnerables no son alcanzados por los programas de vacunación. Resultados de cobertura de inmunizaciones de una encuesta de medio camino, realizada en el 2010, nos señalan que las coberturas no son tan halagüeñas como sugieren las cifras oficiales, ya que en ese año en niños menores de 1 año de edad la cobertura de esquema completo fue de 65%; en menores de 2 años de 57%; y en menores de 5 años de 60%. Estos últimos datos se confirmaron en la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición, Ensanut 2012. La pregunta obligada es, ¿en realidad sabemos cuántos niños están vacunados?

En el 2002 se registró el último caso de sarampión de transmisión endémica en América, en Venezuela, 6 años después del último caso autóctono en México en 1996. Esto cambió el año pasado con la reintroducción de un virus importado en Brasil, que se ha propagado y circulado por más de 1 año, condición que deja a la región de América de su estatus de ser la única región de la OMS libre de sarampión. Una seroencuesta ralizada en Chiapas y Nicaragua en el presente año revela que en algunas jurisdicciones las coberturas para sarampión no sólo se encontraban bajas sino que casi 20% de niños vacunados será seronegativo para sarampión. De ser confirmados estos resultados, aunados a la incertidumbre de coberturas efectivas en el resto del país, estamos en verdadero riesgo de la reintroducción de sarampión en nuestro país.

Además de asegurar coberturas efectivas, no sólo administrativas, ¿cuáles son los retos para lograr una vacunación universal en México? Debemos superar las dificultades administrativas para la liberación de recursos financieros que permitan rescatar las plazas de médicos, enfermeras, vacunadores y analistas programadores para fortalecer la operatividad y el sistema logístico que comprenden los recursos humanos y materiales, necesarios para llevar a cabo el almacenamiento, la conservación y el transporte de las vacunas en condiciones óptimas de temperatura, desde su liberación por la autoridad sanitaria hasta el sitio donde las personas son vacunadas.

La importancia de la Cadena de Frío para el desarrollo exitoso de la vacunación universal radica en mantener su continuidad, ya que una falla en alguna de las operaciones básicas o los eslabones compromete seriamente la calidad de los biológicos. Esto requiere disponer de equipo

y material especial para su buen funcionamiento, personal de salud con capacitación específica sobre los procedimientos y manejo en los diferentes niveles de la estructura operativa del Sistema nacional de salud.

Existe mucho interés sobre la introducción de una cartilla electrónica que permita agilizar y mejorar el registro de coberturas. Sin embargo, para que la cartilla electrónica funcione, además de actualizar los equipos de cómputo para facilitar la transición de datos y fortalecer el sistema PROVAC, o el que se implante, hay que capacitar al personal y asegurar que se cuente con la infraestructura que soporte el sistema al nivel local. De la misma manera hay que actualizar la regionalización para que las instituciones del sector salud, que encabeza la Secretaría de Salud, garanticen una verdadera universalidad de este servicio. La coordinación entre la operación del programa con el laboratorio estatal y el epidemiólogo es fundamental para el buen funcionamiento del programa.

Cada año nacen alrededor de 2.2 millones de mexicanos. La tarea es interminable y será perenne mientras existan niños o personas a las que haya que vacunar para prevenir padecimientos específicos. De ahí que el esfuerzo tiene que ser continuo, comprometido, paciente y sostenido.



Sin embargo, hay otros desafíos que se avecinan para la operación de los programas de inmunización a la introducción de vacunas existentes no incluidas en nuestro esquema nacional, como la de hepatitis A, varicela y cuadrivalente contra influenza, y vacunas en desarrollo, como la vacuna contra el dengue. La industria farmacéutica tiene el posicionamiento para darnos información sobre políticas públicas en materia de vacunas, sin embargo la responsabilidad de proteger los intereses del consumidor es nuestra. La interdependencia que existe entre los sectores públicos y privados es algo, y seguirá siendo por tiempo indefinido crucial e indiscutible en el manejo de esta relación público-privada para apuntalar la provisión de programas de inmunización y no caer en conflictos de interés, reales o percibidos. No debemos improvisar esquemas con el afán de decir "tenemos una vacuna nueva" porque el laboratorio realizó los estudios de evaluación en nuestro país.

Hay que declarar qué medidas podrían coadyuvar para amenizar posibles conflictos de interés, pero a veces es difícil saber cuáles son los conflictos; no sólo son financieros, son declaratorios, declaraciones jurídicas, ser miembro de un comité, o de asesoría como experto, o de cabildeo, o de abogacía, como hacen algunas sociedades médicas de nuestro país.

México tiene la gran oportunidad de jugar un papel relevante internacional, ya que el marco de La Década de las Vacunas, además de constituir un medio para alcanzar los Objetivos de Desarrollo del Milenio acordados internacionalmente, muy en particular para acelerar la materialización del Objetivo Número 4 relativo a "Reducir en dos terceras partes, entre 1990 y 2015, la mortalidad de niños menores de 5 años", representa una gran oportunidad para el país de entrar en el mercado de vacunas que por un lado ayudaría a satisfacer nuestras necesidades y por otro apoyar a la comunidad internacional.

Cualquier descuido puede destruir en semanas lo que ha costado años en construir. La salud es un bien que debe ser preservado de forma permanente como patrimonio constante de los individuos, las familias y la sociedad entera. La salud de los niños, los adultos y todas las personas es fundamental para el desarrollo de México.

En el 2011 en el Grupo de Trabajo sobre Inmunizaciones y equidad en el Plan Regional del Sistema Mesoamericano de Salud Pública definimos tres líneas de acción para las intervenciones

de enfermedades prevenibles por vacunación para lograr una mejor cobertura efectiva en poblaciones vulnerables, y esa sigue siendo mi propuesta para enfrentar y atender los retos para una vacunación universal en México:

1) Estudios piloto de cobertura para llenar vacios de conocimiento
2) Fortalecimiento de las políticas de vacunación
3) Ejecución de prácticas basadas en evidencia

Un cuarto punto, igualmente importante, es que México tiene que transitar para que el poder legislativo establezca una ley de vacunas para que tanto los biológicos como la operación del programa cuenten con un presupuesto etiquetado por la hacienda pública que nos dé la certidumbre de la continuidad del programa. Los retos de la vacunación universal en México requieren del fortalecimiento del programa de vacunación universal bajo la óptica de equidad en salud, lo cual debe ser nuestro objetivo central.

Concluyo citando a Amartya Sen, Premio Nobel de Economía e impulsor de lo que se conoce como las economías del bienestar y su enfoque sobre la hambruna, sus condiciones y sus soluciones:



*"Lo que nos mueve, razonablemente, no es la realización de que el mundo no sea completamente justo –algo que pocos esperamos– pero que claramente existen injusticias remediables en nuestro entorno que queremos eliminar."*

## Los retos de la resistencia bacteriana nosocomial

*Eduardo Rodríguez Noriega*

El descubrimiento de los antibióticos iniciado por Alexander Fleming, que descubrió la penicilina en 1928, el trabajo de Gerhard Domagk y el descubrimiento de la sulfonamida en 1932, la labor de Howard Walter Florey, Ernst Boris Chain y Alexander Fleming al utilizar por primera vez la penicilina en 1941, el descubrimiento de la estreptomicina y el acuñamiento del término antibiótico por Selman Waksman, así como la mejoría impresionante de algunas infecciones que antes fueron mortales con el uso de los ahora llamados antibióticos fueron considerados como un verdadero milagro de la medicina.

Existieron decepciones iniciales motivadas por la escasez de los antibióticos y por el fracaso de la monoterapia en el manejo de la tuberculosis, sin embargo también hubo muchos éxitos, como el control de infecciones comunitarias por estreptococos y de la fiebre reumática.

En los 73 años que transcurrieron al uso clínico de la penicilina, el fenómeno de la resistencia bacteriana a los antibióticos y su evolución inexorable motivó la descripción del término "el final del milagro de los antibióticos". El desarrollo de la resistencia bacteriana es un fenómeno muy frecuente dentro de los hospitales.

Es en los hospitales donde se concentra una población susceptible a la adquisición de infecciones asociadas con los cuidados de la salud, hay un mayor número de pacientes inmunocomprometidos, se efectúan procedimientos invasivos, se utilizan un mayor número de antibióticos de manera inadecuada, todos factores que propician la aparición de nuevos mecanismos de resistencia bacteriana por las bacterias endémicas en ese entorno.

También en los hospitales el uso inadecuado de cefalosporinas provocó la aparición y diseminación de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido, capaces de inactivar la mayoría de los antibióticos betalactámicos; se generó la producción por otro tipo de bacterias gramnegativas de las carbapenemasas que inactivan a los antibióticos carbapenémicos; así como la diseminación y persistencia de bacterias gramnegativas como *Acinetobacter baumannii*, capaz de desarrollar rápidamente multirresistencia por el desarrollo de integrones y *cassettes* genéticos de resistencia.

El ataque para el control de la resistencia bacteriana nosocomial sólo puede ocurrir con la implementación rigurosa de un programa dedicado al uso adecuado de los antibióticos (gerencia de antibióticos, *antibiotic stewardship*), programas que deberían ser nacionales, regionales o por lo menos estatales.



## Retos en Infectología. Una línea de tiempo: 1977-2014

*Eduardo Rodríguez Noriega*

En la parte final del simposio se discutirán las publicaciones relevantes que fueron y son retos en Infectología en una línea de tiempo, que inicia en 1977 con la descripción de *Legionella pneumophila* y termina con una publicación de 2014 sobre el virus Chikungunya en las Américas.


1977 *Fraser DW, Tsai TR, Orenstein W, Parkin WE, Beecham HJ, Sharrar RG, et al. Legionnaires' disease: description of an epidemic of pneumonia. The New England Journal of Medicine. 1977 Dec 1;297(22):1189-97. PubMed PMID: 335244.*

1977. *Steere AC, Malawista SE, Hardin JA, Ruddy S, Askenase W, Andiman WA. Erythema chronicum migrans and Lyme arthritis. The enlarging clinical spectrum. Annals of Internal Medicine. 1977 Jun;86(6):685-98. PubMed PMID: 869348.*

1978. *Bartlett JG, Chang TW, Gurwith M, Gorbach SL, Onderdonk AB. Antibiotic-associated pseudomembranous colitis due to toxin-producing clostridia. The New England Journal of Medicine. 1978 Mar 9;298(10):531-4. PubMed PMID: 625309.*

1979 *Nalin DR, Daya V, Reid A, Levine MM, Cisneros L. Adsorption and growth of Vibrio cholerae on chitin. Infection and immunity. 1979 Aug;25(2):768-70. PubMed PMID: 489131. Pubmed Central PMCID: 414510.*

1980 *Shands KN, Schmid GP, Dan BB, Blum D, Guidotti RJ, Hargrett NT, et al. Toxic-shock syndrome in menstruating women: association with tampon use and Staphylococcus aureus and clinical features in 52 cases. The New England Journal of Medicine. 1980 Dec 18;303(25):1436-42. PubMed PMID: 7432402.*

1981 *Centers for Disease C. Pneumocystis pneumonia--Los Angeles. MMWR Morbidity and mortality weekly report. 1981 Jun 5;30(21):250-2. PubMed PMID: 6265753.*

1981 Centers for Disease C. Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men--New York City and California. MMWR Morbidity and mortality weekly report. 1981 Jul 3;30(25):305-8. PubMed PMID: 6789108.

1981 Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, Weisman JD, Fan PT, Wolf RA, et al. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. The New England Journal of Medicine. 1981 Dec 10;305(24):1425-31. PubMed PMID: 6272109.

1983 Huq A, Small EB, West PA, Huq MI, Rahman R, Colwell RR. Ecological relationships between Vibrio cholerae and planktonic crustacean copepods. Applied and environmental microbiology. 1983 Jan;45(1):275-83. PubMed PMID: 6337551. Pubmed Central PMCID: 242265.

1983 Steere AC, Grodzicki RL, Kornblatt AN, Craft JE, Barbour AG, Burgdorfer W, et al. The spirochetal etiology of Lyme disease. The New England Journal of Medicine. 1983 Mar 31;308(13):733-40. PubMed PMID: 6828118.

1994 Duchin JS, Koster FT, Peters CJ, Simpson GL, Tempest B, Zaki SR, et al. Hantavirus pulmonary syndrome: a clinical description of 17 patients with a newly recognized disease. The Hantavirus Study Group. The New England Journal of Medicine. 1994 Apr 7;330(14):949-55. PubMed PMID: 8121458.

1997 Taubenberger JK, Reid AH, Krafft AE, Bijwaard KE, Fanning TG. Initial genetic characterization of the 1918 "Spanish" influenza virus. Science. 1997 Mar 21;275(5307):1793-6. PubMed PMID: 9065404.

1999. Centers for Disease C, Prevention. Outbreak of West Nile-like viral encephalitis--New York, 1999. MMWR Morbidity and mortality weekly report. 1999 Oct 1;48(38):845-9. PubMed PMID: 10563521.

2000 Asnis DS, Conetta R, Teixeira AA, Waldman G, Sampson BA. The West Nile Virus outbreak of 1999 in New York: the Flushing Hospital experience. Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2000 Mar;30(3):413-8. PubMed PMID: 10722421.

2003 Peiris JS, Yuen KY, Osterhaus AD, Stohr K. The severe acute respiratory syndrome. The New England Journal of Medicine. 2003 Dec 18;349(25):2431-41. PubMed PMID: 14681510.

2005 McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, Owens RC Jr., Kazakova SV, Sambol SP, et al. An epidemic, toxin gene-variant strain of Clostridium difficile. The New England Journal of Medicine. 2005 Dec 8;353(23):2433-41. PubMed PMID: 16322603.

2006 Taubenberger JK, Morens DM. 1918 Influenza: the mother of all pandemics. Emerging infectious diseases. 2006 Jan;12(1):15-22. PubMed PMID: 16494711. Pubmed Central PMCID: 3291398.

2007 Taubenberger JK, Hultin JV, Morens DM. Discovery and characterization of the 1918 pandemic influenza virus in historical context. Antiviral therapy. 2007;12(4 Pt B):581-91. PubMed PMID: 17944266. Pubmed Central PMCID: 2391305.

2009 Fraser C, Donnelly CA, Cauchemez S, Hanage WP, Van Kerkhove MD, Hollingsworth TD, et al. Pandemic potential of a strain of influenza A (H1N1): early findings. Science. 2009 Jun 19;324(5934):1557-61. PubMed PMID: 19433588. Pubmed Central PMCID: 3735127.

2010 Morens DM, Taubenberger JK, Harvey HA, Memoli MJ. The 1918 influenza pandemic: lessons for 2009 and the future. Critical Care Medicine. 2010 Apr;38(4 suppl):e10-20. PubMed PMID: 20048675. PubMed Central PMCID: 3180813.

2012 Zaki AM, Van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. The New England Journal of Medicine. 2012 Nov 8;367(19):1814-20. PubMed PMID: 23075143.

2013 Barzilay EJ, Schaad N, Magloire R, Mung KS, Boncy J, Dahourou GA, et al. Cholera surveillance during the Haiti epidemic--the first 2 years. The New England Journal of Medicine. 2013 Feb 14;368(7):599-609. PubMed PMID: 23301694.

2014 Baize S, Pannetier D, Oestereich L, Rieger T, Koivogui L, Magassouba N, et al. Emergence of Zaire Ebola Virus Disease in Guinea - Preliminary Report. The New England Journal of Medicine. 2014 Apr 16. PubMed PMID: 24738640.

2014 Fischer M, Staples JE. Arboviral Diseases Branch NCfE, Zoonotic Infectious Diseases CDC. Notes from the field: chikungunya virus spreads in the Americas - Caribbean and South America, 2013-2014. MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report. 2014 Jun 6;63(22):500-1. PubMed PMID: 24898168

# Retos de las comorbilidades en Medicina Interna

*Alberto Lifshitz Guinzberg*

## La asociación de enfermedades

Una más de las características de la época contemporánea es que se reconoce que muchos pacientes tienen varias enfermedades simultáneas. Es muy probable que esto no sea del todo nuevo, pero la nosología se fue formando a partir de concederles identidad a las enfermedades individuales. De hecho, una de las diferencias entre enfermedad y padecimiento es que este último puede constar de más de una enfermedad, e incluso fragmentos de varias enfermedades. En Psiquiatría se ha cuestionado el uso del término por la posibilidad de que una misma enfermedad tenga diferentes manifestaciones. Tal vez no se trate de una expresión gramáticamente correcta (sería mejor enfermedades asociadas o en asociación), pero ya se ha consagrado en la jerga médica. Se podría decir que hoy por hoy la comorbilidad es más la regla que la excepción, al menos entre los pacientes adultos, objeto de estudio de la Medicina Interna. De hecho, esta es una de las justificaciones para la existencia de la Medicina Interna, pues el internista puede atender a un paciente que tiene varias enfermedades simultáneas, para lo que de otro modo se requeriría la participación de varios especialistas con los inconvenientes que ello representa.



La asociación de dos o más enfermedades puede significar relaciones causales o casuales (coincidencia), pero lo que siempre implica son influencias recíprocas. Está muy claro que la comorbilidad no se puede enfocar como la suma aritmética de las enfermedades que la componen. Probablemente en razón de su alta prevalencia y por su condición de crónicas o incurables, las entidades que con más frecuencia se asocian con otras son la cardiopatía isquémica, la enfermedad vascular cerebral, la enfermedad vascular periférica, la demencia, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, las enfermedades del tejido conjuntivo, el cáncer, la enfermedad hepática crónica, las infecciones por virus de la inmunodeficiencia humana y, desde luego, la hipertensión y la diabetes. La asociación de diabetes, hipertensión y obesidad fue señalada por Gerald Reaven hace ya muchos años; a partir de esta observación se evolucionó hacia el concepto de síndrome metabólico que hoy pretende unificar en una sola entidad nosológica no sólo a estas tres enfermedades sino también a la dislipidemia, la hiperuricemia y otras.

La Organización Mundial de la Salud prefiere usar el término de comorbilidad o diagnóstico dual cuando en un mismo individuo coexisten un trastorno inducido por el consumo de una sustancia psicoactiva y un trastorno psiquiátrico definido, pero lo cierto es que el concepto va más allá de estas restricciones, si bien su empleo más frecuente ha sido en la Psiquiatría. Se ha desarrollado incluso un índice de comorbilidad que puede tener implicaciones pronósticas.

Entre las influencias que puede tener una enfermedad sobre la otra están los cambios en la evolución, el pronóstico, los efectos iatrogénicos que el manejo de una enfermedad produce sobre la otra, la confusión sintomática, la suma de sufrimientos, etc.

En suma, el nuevo clínico tiene que estar preparado para contender con pacientes que tienen enfermedades simultáneas, sin fraccionarlas ni aislar una de la otra.

## Referencias


Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology and multimorbidity for health care, research and medical education: a cross-sectional study. Published on line. May 10, 2012. Doi:10.1016.

Charlson ME, Pompei P, Ales KL, McKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J. Chron Dis. 1987;40:373-83.

Degroot V, Beckerman H, Lankhorst G, Bouter L. How to measure comorbidity. A critical review of availible methods. J Clin Epidemiol. 2003;56:221-9.

Reaven G. Metabolic syndrome. Circulation. 2002;106:286-8.




# Retos diagnósticos de los síndromes en Medicina Interna

*Raúl Ariza Andraca*

En la actualidad se reconoce a la Medicina Interna como una especialidad que aprecia al adulto en su integralidad. Visto así, escenarios paradigmáticos de su competencia serían la atención de enfermos que presentan manifestaciones sistémicas, así como la de los pacientes con síndromes de origen múltiple y que no logran ubicarse en alguna especialidad circunscrita como son: la fiebre de origen oscuro (FOO), la pérdida de peso involuntaria (PPI), la fatiga, el estudio de linfadenopatía(s), la detección de enfermedades, e incluso los síndromes paraneoplásicos y las neoplasias de sitio primario desconocido. A continuación se abordarán tres de los síndromes más conspicuos de la práctica de la Medicina Interna que son la FOO, la fatiga y la PPI.

## Fiebre de origen oscuro

La FOO representa uno de los más grandes retos diagnósticos para el médico, entre otros motivos, por la multicausalidad que conlleva, ya que su causa es múltiple y se le han reconocido por lo menos 200 orígenes; su diagnóstico diferencial es tal vez el más extenso de la práctica médica.

En la gran mayoría de los casos la fiebre obedece a procesos infecciosos simples y autolimitados, sin embargo hay cuadros febriles prolongados cuyo origen no está claro y que se conocen como fiebre de origen oscuro. Se han propuesto varios criterios para la FOO, que se han modificado de manera periódica y aún se carece de una definición operacional. A pesar de los cambios en los criterios de diagnóstico, prevalecen los elementos esenciales que son: 1) fiebre ≥ 38.3 °C de cuando menos 3 semanas de evolución, y 2) sin orientación diagnóstica después de una eva-

luación clínica completa, citología hemática con velocidad de eritrosedimentación globular, pruebas de funcionamiento hepático, anticuerpos contra VIH, creatincinasa, deshidrogenasa láctica, reacciones de aglutinación para *Salmonella*, *Brucella* y *Proteus OX 19*, examen general de orina y radiografía del tórax. La epidemiología regional puede justificar otros exámenes de laboratorio como pruebas básicas.[1-3]

La enfermedad responsable puede originarse en cualquier órgano o sistema y desde su descripción inicial las series informadas identifican tres causas principales: infecciosas, neoplásicas e inflamatorias.[1,2]

La FOO puede dividirse en dos grandes grupos: FOO clásica y FOO asociada con alguna condición (Cuadro 1), en este escrito sólo se hace referencia a su variante clásica.

Para conocer su causa se han propuesto una serie de estrategias como son guías, algoritmos,[4] y en fechas más recientes claves y su estudio por etapas.[5] Los pacientes con FOO se podrían estudiar en dos vertientes. Una de ellas según facilidades de estudios, sospecha diagnóstica, experiencia y conocimiento del médico; ya que en este escenario no se siguen protocolos rígidos podrían aplicarse claves orientadoras del diagnóstico, por ejemplo, el tiempo de duración de la fiebre, si es menor a 60 días sospechar infección, si la velocidad de eritrosedimentación globular es muy alta, alguna enfermedad inflamatoria autoinmunitaria, y si existe severo ataque al estado general una neoplasia. La otra vertiente sería estudiarla por etapas; la primera se cumpliría con la propia definición de la FOO, y para las siguientes se han propuesto pruebas para descartar enfermedades autoinmunitarias, investigación serológica o por cultivos de infecciones (incluso las poco comunes), aspirado de médula ósea y estudios de imagen que incluyen tomografía por emisión de positrones; sin embargo, no hay una propuesta uniforme y siempre hay que tomar en cuenta la epidemiología regional. En las series publicadas en México en la gran mayoría de los casos se identifica la causa, lo que contrasta con estudios recientes de países centroeuropeos en los que hay una frecuencia relativamente alta de casos en los que no se logra establecer el diagnóstico, para lo que no existe una explicación clara puesto que los recursos diagnósticos con que se cuenta en la actualidad son de mayor sensibilidad y especificidad. Una posible explicación sería que en esos países son más frecuentes los síndrome febriles autoinflamatorios monogénicos que requieren estudios moleculares y genéticos complejos para su diagnóstico y que no están disponibles en los laboratorios clínicos habituales.[6]



Una vez que se ha establecido el diagnóstico habría que indicar tratamiento etiológico. En caso de desaparecer la fiebre y no establecerse diagnóstico es recomendable el seguimiento y efectuar estudios generales de manera periódica.

**Cuadro 1.** *Clasificación de la fiebre de origen oscuro*

| | |
|---|---|
| I. | FOO "clásica" |
| II. | En pacientes neutropénicos |
| | En pacientes con infección por VIH |
| | En ancianos |
| | En pacientes hospitalizados en unidades de cuidados intensivos |
| | Posoperatoria |
| | Después de viajes |

## Fatiga

Se conoce como fatiga a la sensación de agotamiento o dificultad para realizar alguna actividad física o intelectual. El concepto es subjetivo, multidimensional y además se extiende a reducción para mantener la actividad física (fatiga fácil) y la concentración intelectual (fatiga mental). Excepto en la infancia, es motivo de consulta relativamente común, y la fatiga tiene un impacto negativo en la calidad de vida. Es el síntoma más frecuente de cualquier enfermedad avanzada y de las neoplasias malignas. Habrá que diferenciarla de la disnea, la debilidad muscular y la depresión.[7]

Según el tiempo de evolución se puede clasificar en fatiga reciente (< 1 mes), fatiga prolongada (>1 mes y < 6 meses) y fatiga crónica (> 6 meses). Su origen multifactorial se relaciona con una gran cantidad de enfermedades y puede ser primaria o secundaria (Cuadro 2).

En la patogenia de la fatiga están vinculados los sistemas nervioso, inmunitario y endocrino, y participan en mayor o menor grado: incremento de catecolaminas, disfunción autonómica, complejos inmunitarios, moléculas de adhesión y citocinas inflamatorias (interleucina-1, interleucina-2, interleucina-6, factor de necrosis tumoral alfa);[8] en fechas recientes se han propuesto a las citocinas señaladas como biomarcadores de fatiga.[9]



En lo referente a la medición de la fatiga, no existe un instrumento general y se han diseñado varios de ellos según la entidad que está generando la fatiga: escalas en infección por VIH, en cáncer, FACIT (*functional assesment chronic illness therapy*) y otros.

Debido a su multicausalidad no existe un eje único de estudio, pero en general se recomienda realizar: biometría hemática con eritrosedimentación globular, proteína C reactiva, pruebas de bioquímica general y de funcionamiento tiroideo. No se justifican múltiples estudios, y entre 8 a 35% de los casos no logra identificarse su origen.

Su tratamiento va dirigido a la causa; la fatiga fisiológica mejora con el reposo, los antidepresivos sólo están justificados en casos de depresión y no existe nivel de evidencia para recomendar vitaminas y suplementos alimenticios.

**Cuadro 2.** *Etiología de la fatiga*

I. Primaria- Idiopática (¿síndrome de fatiga crónica?)

II. Secundaria

1. Padecimientos psiquiátricos (depresión, ansiedad, somatización)
2. Medicamentos (hipnóticos, antidepresivos, antihipertensivos)
3. Metabólicas (diabetes mellitus, falla hipofisiaria, tiroidea, suprarrenal, hipercalciemia)
4. Falla renal y hepática
5. Anemias
6. Neurológicos (esclerosis múltiple)
7. Neoplasias malignas
8. Infecciones (virales, tuberculosis, endocarditis)
9. Cardiopulmonares (ICCV, EPOC)
10. Inflamatorias y autoinmunes
11. Enfermedades reumáticas (fibromialgia, artritis reumatoide, Sjögren)
12. Trastornos del sueño
13. Padecimientos neurológicos (esclerosis múltiple)

El síndrome de fatiga crónica es una entidad específica que no se aborda en este escrito.

## Pérdida de peso involuntaria

La pérdida de peso tiene un significado paradójico, ya que cuando es intencionada por razones de obesidad o sobrepeso tiene consecuencias benéficas sobre la salud; sin embargo, cuando es involuntaria siempre implica algún trastorno orgánico o funcional. Por otro lado, esta condición puede representar una enfermedad grave o, bien, una situación simple y autolimitada.

El concepto más utilizado en los estudios clínicos publicados alude a una pérdida de peso ≥ 5% en los últimos 6 o 12 meses, si bien además de ser una definición poco práctica, el punto de corte y el tiempo no tienen una aceptación general.[10]

Puede asociarse o conducir a sarcopenia (pérdida de masa muscular, común en los ancianos) y caquexia (que además se distingue por pérdida de grasa y cursa con marcadores serológicos de inflamación).

Las causas principales de PPI se anotan en el Cuadro 3 y de acuerdo con diferentes series las más comunes son: las neoplasias, las enfermedades gastrointestinales y los trastornos psiquiátricos;[10,11] sin embargo, hasta en 25% de los casos puede no conocerse su causa.



Al contrario de lo que ocurre en la obesidad primaria en la que operan en mayor o menor grado alta ingesta calórica, bajo gasto calórico y péptidos como colecistocinina, péptido YY, péptido semejante al glucagón tipo 1, amilina, grelina y leptina entre otros,[12] en la patogenia de la PPI cada entidad etiológica tiene mecanismos diferentes que son específicos para cada una de ellas.

La propuesta para el estudio de los casos que no tengan una orientación diagnóstica sería: historia clínica cuidadosa y realizar biometría hemática con velocidad de eritrosedimentación globular, pruebas de funcionamiento hepático, urea, creatinina, glucemia, TSH y anticuerpos contra VIH; otros grupos sugieren agregar deshidrogenasa láctica y antígeno específico de próstata. Una segunda etapa es efectuar tomografía de abdomen y búsqueda de neoplasia con estudios especí-

**Cuadro 3.** *Causas de pérdida de peso involuntaria*

| *Enfermedad/condición* | *Ejemplo(s)* |
|---|---|
| Cardiovascular | Insuficiencia cardiaca |
| Respiratoria | Enfermedad pulmonar obstructiva crónica |
| Gastrointestinal | Diarrea crónica, insuficiencia hepática |
| Renal | Insuficiencia renal |
| Neoplasias | La mayoría de neoplasias malignas |
| Sistema nervioso | Enfermedades neurodegenerativas, esclerosis múltiple, polineuropatías |
| Endocrina | Diabetes, insuficiencia suprarrenal, hipertiroidismo |
| Reumatológica | Artritis reumatoide |
| Infecciosa | Infección por VIH, tuberculosis |
| Psiquiátrica | Depresión, ansiedad, anorexia nerviosa |
| Farmacológica | Antidepresivos, ansiolíticos, diuréticos |
| Adicciones | Alcoholismo, tabaquismo, opiáceos |
| Social | Marginación, pobreza extrema |

ficos según el caso. No hay consenso de los exámenes que tienen que realizarse, pero en general no se recomienda un estudio exhaustivo. También hay que considerar al grupo etario; en jóvenes, por ejemplo, habrá que tener presente los trastornos emocionales y de la conducta alimentaria (anorexia nerviosa, bulimia).

Si no hay diagnóstico definido una vez realizados los estudios, su vigilancia debe realizarse durante por lo menos 6 meses; si no se logra definir un diagnóstico lo más probable es que el trastorno responsable se haya autolimitado. El tratamiento, como en los síndromes antes descritos, es el de su causa. No se ha demostrado que los anabólicos, los suplementos alimenticios, las vitaminas y la nutrición enteral e incluso la parenteral mejoren el pronóstico de manera significativa.

## Conclusiones

Los síndromes antes referidos, y que son una clara competencia de la Medicina Interna, tienen en común:



1. Origen multicausal
2. Enfoque para su estudio de médico generalista
3. Problema de diagnóstico
4. Criterios de definición de caso o de clasificación que no son aceptados de forma universal y que requieren establecerse
5. En su estudio habrá que estar atento de todos los datos nosográficos, poseer el conocimiento y, sobre todo, aplicar juicio clínico para tomar las mejores decisiones

## Referencias


1. Petersdorf RG. Fever unexplained origin. Report of cases. Medicine (Baltimore). 1961;40:1-30.
2. Knockaert DC, Vanderschueren S, Blockmans D. Fever of unknown origin in 40 years on. J Intern Med. 2003;253:263-75.
3. Horowitz HW. Fever of unknown origin or fever of too many origins? N Engl J Med. 2013;368:197-9.
4. Mourad O, Palda V, Detsky. A comprehensive evidence-based approach to fever of unknown origin. Arch Intern Med. 1003;163:545-51.
5. Kleijn EM, Van Lier HJJ, Van Der Meer JWM. Fever of unknwon origin. II. Diagnostic procedures in a prospective multicenter study of 167. Medicine (Baltimore). 1997;76:401-14.
6. Vanderschueren S, Knockaert D, Adriaenssens T, Demey W, et al. From prolonged febrile illness to fever of unknown origin. Arch Intern Med. 2003;163:1033-41.
7. Rosenthal TC, Majeroni BA, Pretorius R, Malik K. Fatigue. An overview. Am Fam Physician. 2008;78:1173-9.
8. Gutstein HB. The biologic basis of fatigue. Cancer. 2001 Sep 15;92(6 suppl):1678-83.
9. Klimas NG. Biomarkers for chronic fatigue. Brain, behavior, and immunity. 2012;26:1202-10.
10. Wong ChJ. Involuntary weight loss. En prensa. Med Clin N Am (2014).
11. Vanderschueren S, Geens E, Knockaert D, Bobbaers H. The diagnostic spectrum of unintentional weight loss. Eur J Int Med. 2005;16:160-4.
12. Guyenet SJ, Schwartz MW. Regulation of food intake, energy balance and body fat mass: implications for the pathogenesis and treatment of obesity. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97:747-55.

# Retos en el abordaje diagnóstico de enfermedades poco frecuentes

*José Halabe Cherem*

Se ha estimado que existen alrededor de 7 000 enfermedades huérfanas o raras que no son abordadas por una especialidad o subespecialidad asignada para su estudio por no tener cuadros clínicos clásicos; en muchas de ellas no existen tratamientos eficaces. La enfermedad rara es aquella que afecta a menos de 1 entre 2 000 individuos, sin embargo en el mundo existen más de 2 billones de personas con estos padecimientos. Las personas con enfermedades raras son muchas en su conjunto, por lo tanto es importante generar estrategias para optimizar el diagnóstico.

Estas enfermedades incluyen a las de origen genético y muchas de ellas tienen un elevado riesgo de muerte, cronicidad e invalidez, y aunque la mayoría de los casos pudiera aparecer en la edad pediátrica, muchos de ellos se presentan en la adolescencia o en los adultos.

Muchos de los pacientes con enfermedades raras se diagnostican 5 a 30 años después del inicio de los primeros signos o síntomas y un porcentaje no menos importante se valora y maneja con diagnóstico erróneo. Por ejemplo, los pacientes con fiebre mediterránea familiar (FMF), que se manifiesta por dolor abdominal, "abdomen agudo", son intervenidos de manera quirúrgica en varias ocasiones encontrando "laparotomías blancas" y no es hasta que se sospecha el diagnóstico cuando estos pacientes son manejados con colchicina, medicamento que previene las crisis de dolor abdominal y mejora también el dolor cuando éste ya se presentó. En todas las series informadas en el mundo de FMF, incluidas las de México, los paciente con FMF se han operado (laparotomía exploradora) en más de una ocasión antes de su diagnóstico definitivo. Otras causas de abdomen agudo por las que los pacientes son sometidos a cirugías innecesarias son la porfiria aguda intermitente, la epilepsia abdominal y el saturnismo.



Otro ejemplo de enfermedades raras cuyo diagnóstico y tratamiento en un inicio son erróneos incluye las denominadas fiebres recurrentes, entre las cuales se encuentra el síndrome de hiper-IgD, el síndrome periódico asociado con TNFr y la propia fiebre mediterránea que se puede manifestar sólo por fiebre. Todas estas enfermedades huérfanas son estudiadas en un inicio como fiebre de origen oscuro, que terminan como fiebre de origen desconocido y que incluso muchas de ellas dentro del protocolo de la fiebre de origen oscuro llegan a la laparotomía; por desgracia muchos de estos pacientes fallecen y ni en la laparotomía, ni en la autopsia se encuentra el diagnóstico.

Las enfermedades raras tienen un alto grado de complejidad diagnóstica, un conocimiento deficiente de la historia natural, sobre todo en etapas tempranas, además de que las pruebas diagnósticas son escasas y en muchos casos inexistentes; por lo tanto, el diagnóstico clínico de las mismas debe basarse en la culminación de una serie de procesos mentales y un conocimiento organizado que permita la toma de decisiones prácticas, así como conocer todos los posibles diagnósticos diferenciales de las entidades.

Es importante diferenciar el diagnóstico difícil de una enfermedad común del diagnóstico de una enfermedad rara. En el diagnóstico difícil pueden existir formas atípicas de una enfermedad común, cuadros clínicos enmascarados o indolentes, o diversos signos y síntomas que no se explican en una sola enfermedad. También puede haber un agotamiento en la utilidad de

las herramientas diagnósticas convencionales, por lo que se deben hacer diagnósticos de exclusión y pensar siempre en los signos o síntomas agregados por efectos secundarios a fármacos.

En el abordaje de las enfermedades raras se deberán descartar enfermedades facticias, manifestaciones psiquiátricas de enfermedades orgánicas, periodos de latencia o fase preclínica de alguna enfermedad y sobreexposición de enfermedades. Asimismo, se deberán tomar en cuenta los grupos de poblaciones especiales, los sitios geográficos frecuentes de presentación, y algo muy importante, a diferencia de las enfermedades prevalentes, en muchas de ellas no se tiene un "estándar de oro" para el diagnóstico. Por lo tanto, cuando el médico internista se enfrenta a un paciente tiene que sospechar diagnósticos en ocasiones con pocas pistas, analizar el caso en forma retrospectiva y elegir de entre varias hipótesis la más probable.

Los problemas que presentan los pacientes con enfermedades raras son: falta de acceso al diagnóstico correcto, falta de información, carencia de conocimiento científico, consecuencias sociales, ausencia de atención médica de calidad, alto costo de atención y falta de fármacos. Por lo tanto, las estrategias para el diagnóstico de enfermedades raras deben tomar en cuenta la epidemiología, la coordinación entre grupos de apoyo y centros de excelencia, la formación de bases de datos, las cooperaciones internacionales y la experiencia de los pacientes.



## Referencias


Drenth J, Van der Meer J. Hereditary periodic fever. N Engl J Med. 2001;345:1748-57.

Halabe J. Abdomen agudo no quirúrgico. Cirugía y Cirujanos [revista electrónica]. 2004.

Halabe J, Pérez C, Nellen H, Mercado M, Sigala C, Castañon J. Fiebre mediterránea familiar en la Ciudad de México. Seguimiento durante 20 años. Cirugía y Cirujanos [revista electrónica]. 2004.

Halabe J, Rábago J. Abdomen agudo no quirúrgico como presentación de fiebre mediterránea familiar. Rev Invest Clin (Mex). 2007;59(3):212-8.

Wears RL. What makes diagnosis hard? Advances in Health Sciences Education Theory and Practice. 2009;10:918-31.


# Retos para la especialidad de Medicina Interna

*Raúl Carrillo Esper*

La Medicina Interna tiene sus orígenes en Alemania en el siglo XIX, de manera más específica en 1880, como una rama de la Medicina que tenía como objetivo fundamental el estudio y el tratamiento de las enfermedades de los órganos internos. Para 1882 los médicos que se dedicaban a ésta se reunieron en el primer "Congreso de Medicina Interna" del que se tiene memoria en la ciudad de Weisbaden y se creó la primera revista de esta especialidad a la que se denominó "Boletín de Medicina Interna". El Dr. J. Von Merin, quien realizó el primer libro de Medicina Interna, profetizó la inminente creación de las subespecialidades clínicas derivadas de la Medicina Interna como resultado de la expansión del conocimiento. En su devenir histórico la Medicina Interna tiene como personaje icónico al Dr. William Osler, quien sentó las bases de la Medicina Interna moderna, al plasmar un nuevo abordaje en la evaluación y el tratamiento de los enfermos en su libro "Principios y Práctica de la Medicina Interna".[1]

De acuerdo con los Dres. Bean y Besson la Medicina Interna se define como una especialidad médica que se dedica a la atención integral del adulto enfermo, enfocada al diagnóstico y el tratamiento no quirúrgico de las enfermedades que afectan sus órganos y sistemas internos, y a su prevención. En esta definición se pone un claro límite con la cirugía, y además se deslinda de las subespecialidades, al considerarla "integral", por lo que el concepto y visión del internista como un "generalista" sigue siendo vigente tanto en lo teórico como en la práctica asistencial cotidiana, debido a que el internista tiene esa visión como todo del enfermo, que va mucho más allá de la atomización a la que se corre el riesgo de llegar con las subespecialidades y sub/subespecialidades de la Medicina Interna, resultantes de los avances científicos y tecnológicos.

El internista tiene un papel fundamental en los sistemas de salud, ya que de ellos y los médicos generales depende la atención de un gran número de la población. A pesar de esta realidad la mayoría de las personas no tiene en claro qué es esta especialidad y no saben qué es un internista ni la importancia de su accionar en la práctica de la medicina, lo confunden con el concepto de "Interno de Pregrado" o bien con un médico general, lo que es resultado de inadecuados programas de difusión de los alcances de esta rama de la Medicina y en especial por la gran proliferación de las subespecialidades médicas, que han dejado a la Medicina Interna fuera de los reflectores y la han reducido a un trampolín o especialidad introductoria para el posterior estudio de una subespecialidad. Por lo anterior, es primordial fortalecer a esta importante especialidad y a quienes la practican, los internistas. Según el Diccionario de la Real Academia de la Lengua se define como "internista": (adjetivo) dicho de un médico: que se dedica especialmente al estudio y tratamiento de enfermedades que afectan los órganos internos.



La Medicina Interna enfrenta retos importantes derivados de cambios demográficos, envejecimiento de la población, transición epidemiológica de las enfermedades, globalización, enfoque preventivo de las enfermedades, requerimientos, exigencias y condiciones asistenciales y laborales, sobrecarga de los sistemas de salud, avances científicos y tecnológicos, docencia, educación médica continua, actualización en los contenidos de programas educativos, investigación, medios electrónicos, presión para la subespecialización, financiamiento y costos de atención. Para enfrentarlos la especialidad y los internistas se han adaptado a los cambios y exigencias de la modernidad, lo que ha permitido que se fortalezcan y aún sean un pilar fundamental en la Medicina con su visión integradora.

La Medicina Interna ha sufrido los embates de la subespecialización, lo que ha condicionado su debilitamiento progresivo, pero en contraparte con esta realidad se tiene el hecho de que los subespecialistas no se responsabilizan de una manera integral con sus enfermos, pues cuando éstos caen fuera de su área particular de competencia, lo que es frecuente, los canalizan con otros subespecialistas, lo que resulta en un enfoque desintegrador, minimalista, despersonalizado, fragmentado y costoso. De ahí la gran fortaleza y área de oportunidad del internista, concebido como un generalista o profesional altamente capacitado que puede generalizar a través de todos los campos de la medicina una visión y un análisis integrador de los problemas del enfermo, ofreciendo una atención cálida, humanitaria y con fuertes bases bioéticas, lo que resulta en racionalización de los abordajes diagnósticos y terapéuticos, al igual que en disminución de los costos de atención.

De acuerdo con Espinosa-Brito,[2] lo retos de la Medicina Interna contemporánea entendida como la medicina que se practica a la cabecera del enfermo o clínica son:

- Una clínica con raíces en las personas y para las personas
- Una clínica en y desde el cambio
- Una clínica para la solución de los problemas de los pacientes desde los potenciales de la salud
- Una clínica compartida como quehacer, integradora e integrándose a todas las posibilidades del saber
- Una clínica que sirva al objetivo práctico de controlar los daños y los riesgos, y además potenciar la prevención
- Una clínica que permita mediar entre las distintas complejidades de los niveles macro (social, institucional, grupal) y micro (molecular, genético)
- Una clínica que evite la tentación del reduccionismo cuantitativo
- Una clínica que disminuya la incertidumbre del médico ante un problema o ante la toma de decisiones
- Una clínica que tenga en cuenta que es más importante saber quién es la persona que tiene determinada enfermedad, que cuál enfermedad tiene determinada persona



La Medicina Interna ha evolucionado con los cambios sociales y no es la excepción en este siglo XXI. La sociedad del bienestar trajo consigo la universalización de la asistencia, la especialización y la tecnificación acelerada de la medicina y, como consecuencia, un progresivo incremento en la demanda y el gasto. La población ha ido cambiando a través de un mejor conocimiento, un mayor poder económico, más bienestar y mayor capacidad para consumir, dentro de lo que se incluye a los servicios médicos. Por otro lado un paciente más conocedor exige más al médico. Este nuevo reto al que se enfrenta el internista en el siglo XXI debe ser resuelto mediante el posicionamiento del internista con los atributos que lo definen y con los que nació y se formó, que además de generalista e integrador deberá ser humilde para perseguir la excelencia, ambicioso para la adquisición de nuevo conocimiento científico y no científico, autocrítico, dedicado a su trabajo, honesto y moral.

Para algunos el futuro de la Medicina Interna es preocupante, en especial por el surgimiento de las especializaciones, subespecializaciones y masificación de la medicina, pero en lo particular pienso que es alentador, ya que el internista como médico integrador ve al paciente como un todo en el concepto no sólo de la enfermedad misma sino en el bio-psico-social, por lo que tiene y seguirá teniendo un rol fundamental en el manejo y seguimiento de enfermos cada vez más complejos y con mayor número de comorbilidades, extendiendo su área de influencia de la medicina de primer nivel a la más especializada, del análisis crítico de la medicina basada en evidencia al balance de ésta con la experiencia, de la medicina curativa a la prevención y paliación, de la medicina masificada a la personalizada, del paternalismo y autoritarismo médico a la toma de decisiones incluyente, de la asistencia a la investigación, docencia y generación de nuevo conocimiento, del campo clínico a la administración y a la toma de decisiones en salud, y en especial con compromiso y vocación por la Bioética, el Humanitarismo y la ciencia médica en general. Lo anterior conforma la esencia del internista, ser un "genuino médico clínico", el nuevo "médico de cabecera" del siglo XXI.

## Referencias

1. Reyes H. ¿Qué es la Medicina Interna? Rev Med Chile. 2006;134:1338-44.
2. Espinosa-Brito A. Medicina Interna. ¿Qué fuiste, Qué eres, Qué serás? Rev Cubana Med. 1999;38:79-90.

# Retos en Biología de la Reproducción

## Introducción

*Fernando Larrea Gallo*

En primer lugar quisiera agradecer al Dr. Enrique Ruelas Barajas, Presidente de nuestra Academia, y a los miembros de su honorable mesa directiva la oportunidad y el espacio que se nos brinda en este importante evento académico para conmemorar el CL aniversario de la fundación de la Academia Nacional de Medicina de México para presentar ante ustedes los retos que enfrenta la especialidad de Biología de la Reproducción Humana.

La Biología de la Reproducción Humana es una especialidad de las ciencias biomédicas de carácter multidisciplinario que tiene como objetivo el estudio de la función del sistema reproductor, así como el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de sus alteraciones. En este orden de ideas, he invitado a cuatro expertos en las áreas de la reproducción humana y la genética para comentar los avances que en nuestro país se han logrado con la finalidad de cubrir las necesidades de salud en esta área de la biomedicina.



Los temas que en esta sesión se revisarán incluyen importantes elementos que conforman a la salud sexual y reproductiva y que son prioritarios en países como México.

La Dra. Elena Zambrano se referirá a los orígenes del desarrollo de la salud y la enfermedad en modelos que nos permiten establecer analogías con el humano y proponer estrategias para la intervención temprana de enfermedades crónicas no transmisibles del adulto.

La Dra. Marta Durand, especialista en Biología de la Reproducción Humana, nos presentará una visión general sobre sus estudios dirigidos al conocimiento de los mecanismos de acción de la anticoncepción hormonal de emergencia como un método eficaz para la prevención de embarazos no deseados, sobre todo en la población adolescente.

En otra área de investigación biomédica, la Dra. en Ciencias Lorenza Díaz nos comentará sobre su línea de investigación encaminada al diseño de nuevas estrategias para el tratamiento de mujeres con cáncer de mama, en especial aquellas que por su fenotipo tumoral tienen mal pronóstico como son las afectadas con tumores de mama triple negativos.

Por último, el Dr. Saúl Lira Albarrán, especialista en Genética Médica, revisará los avances logrados para preservar la capacidad reproductiva de la mujer, en particular en pacientes jóvenes que por su patología de base requieren tratamiento con quimio- y/o radioterapia con efectos gonadotóxicos indeseables.

Quisiera señalar que el contenido de las ponencias es el resultado de la experiencia de cada uno de los expositores, lograda a través de estudios de investigación original con importante relevancia y aplicación clínica. De manera adicional, los resultados obtenidos reflejan las actividades que en investigación se realizan en esta área y muestran, en parte, los avances alcanzados en las ciencias reproductivas en México.

# Embarazo: ventana de oportunidades

*Elena Zambrano González*

## Antecedentes del concepto de programación del desarrollo

Estudios en humanos y animales de experimentación han demostrado que la salud está relacionada con la calidad de vida en las primeras etapas del desarrollo. En este sentido, el fenotipo es la suma de los factores genéticos más la influencia del ambiente fetal y posnatal. Por ejemplo, el ambiente perinatal subóptimo puede programar y predisponer a enfermedades crónicas como las alteraciones del metabolismo de los lípidos e hidratos de carbono.[1] De manera adicional, la hipótesis de los orígenes del desarrollo de la salud y la enfermedad (*Developmental Origins of Health and Disease*, DOHaD) antes conocida como "programación del desarrollo", propone que las modificaciones en la fisiología y el metabolismo fetal y neonatal pueden ser secundarios a cambios durante periodos críticos de la vida como la gestación y la lactancia.[2] El concepto de DoHaD se fundamenta en estudios epidemiológicos que asocian el bajo peso al nacer con la presencia de enfermedades cardiovasculares y metabólicas,[3] y con aquellos en donde la desnutrición, la obesidad, la sobrealimentación o la exposición a agentes hormonales como los glucocorticoides en el embarazo predisponen al desarrollo de alteraciones fisiológicas, metabólicas, reproductivas y conductuales en la descendencia.[4-7]



## Efecto de las modificaciones epigenéticas sobre la programación del desarrollo

Los efectos de la programación del desarrollo son secundarios a "marcas epigenéticas" susceptibles de ser modificadas. Un ejemplo de esto es la metilación del DNA que se establece durante la embriogénesis, el desarrollo y la vida posnatal temprana.[2] Por lo tanto, la desnutrición o la sobrealimentación materna durante la gestación puede modificar las marcas epigenéticas a través de cambios en los patrones de metilación del DNA. Es relevante señalar que las consecuencias adversas de la programación del desarrollo son heredadas de manera transgeneracional.[8]

## Efecto de la obesidad materna sobre algunos parámetros metabólicos de su descendencia

El ambiente intrauterino es importante en la etiología de la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2, las dislipidemias y las enfermedades cardiovasculares. Por lo anterior, es posible que estas alteraciones puedan prevenirse al optimizar la calidad de vida durante el desarrollo fetal, es decir en la madre embarazada. Para investigar si los efectos adversos de la programación del desarrollo pueden prevenirse mediante diferentes esquemas de intervención materna (dieta, actividad física o consumo de antioxidantes) es necesario realizar estudios controlados en modelos animales. Nuestro grupo ha identificado que el consumo de una dieta baja en proteínas durante la gestación incrementa a las especies reactivas de oxígeno en el hígado fetal de la rata y en la vida adulta, sus crías presentan mayor daño oxidativo, además de alteraciones en el metabolismo

de los hidratos de carbono y los lípidos. Es interesante resaltar que el consumo materno de antioxidante como el resveratrol reduce de forma significativa dichas alteraciones.[9]

Por otra parte, la obesidad materna durante el embarazo y la lactancia condiciona en la progenie el incremento en el índice de adiposidad, los triglicéridos, las concentraciones en suero de la leptina, la resistencia a la insulina, además de la hipertrofia de los adipocitos. Sin embargo, en este modelo se ha observado que los cambios en el estilo de vida antes y durante la gestación tienen efectos benéficos en las crías. Por ejemplo, la intervención nutricional en madres obesas antes del embarazo previene el incremento de la insulina, el índice de resistencia a la insulina, las concentraciones de leptina, la grasa total y la hipertrofia del adipocito.[10] En este sentido, la intervención con ejercicio físico en madres obesas durante la gestación condiciona que sus crías presenten en la vida adulta menor cantidad de grasa hepática acompañada de la disminución en la expresión de genes asociados con la lipogénesis,[11] además de cambios en las concentraciones de triglicéridos y leptina.[12] Es importante señalar que en el modelo de la rata las intervenciones antes y durante el embarazo mejoran el metabolismo de los hidratos de carbono y los lípidos en las madres obesas, además de los beneficios metabólicos observados en su descendencia.



## Conclusiones

El embarazo *per se* es un periodo de vulnerabilidad para la predisposición a enfermedades en la vida posnatal; sin embargo es también una "ventana de oportunidades" para prevenir efectos adversos tanto en la madre como en la descendencia. A este respecto, es necesario el establecimiento de programas que informen a la mujer de los beneficios que la dieta y el ejercicio tienen sobre ella misma y su descendencia.

## Referencias


1. Langley-Evans SC. Nutrition in early life and the programming of adult disease: a review. J Hum Nutr Diet. 2014 Jan 31.
2. Fall CH. Fetal programming and the risk of noncommunicable disease. Indian J Pediatr. 2013 Mar;80(suppl 1):S13-20.
3. Aerts L, Van Assche FA. Intra-uterine transmission of disease. Placenta. 2003 Nov;24(10):905-11.
4. Reyes-Castro LA, et al. Pre- and/or postnatal protein restriction developmentally programs affect and risk assessment behaviors in adult male rats. Behav Brain Res. 2012 Feb 14;227(2):324-9.
5. Rodriguez JS, et al. Maternal obesity in the rat programs male offspring exploratory, learning and motivation behavior: prevention by dietary intervention pre-gestation or in gestation. Int J Dev Neurosci. 2012 Apr;30(2):75-81.
6. Zambrano E, et al. A low maternal protein diet during pregnancy and lactation has sex- and window of exposure-specific effects on offspring growth and food intake, glucose metabolism and serum leptin in the rat. J Physiol. 2006 Feb 15; 571(Pt 1):221-30.
7. Zambrano E, et al. A maternal low protein diet during pregnancy and lactation in the rat impairs male reproductive development. J Physiol. 2005 Feb 15;563(Pt 1):275-84.
8. Skinner MK. What is an epigenetic transgenerational phenotype? F3 or F2. Reprod Toxicol. 2008 Jan;25(1):2-6.
9. Vega CC, et al. Increased oxidative stress occurs globaly in mother and fetus in response to low protein diet in pregnancy and likely constitutes a fundamental mechanism in the alterated trajectory of development: effect of resveratrol. Supplement to Reproductive Sciences. 2012;19:267A.
10. Zambrano E, et al. Dietary intervention prior to pregnancy reverses metabolic programming in male offspring of obese rats. J Physiol. 2010 May 15;588(Pt 10):1791-9.

11. Lomas-Soria C, et al. Maternal exercise in obese rats decreses lipogenesis and fat accumulation in the liver of male offspring. Supplement to Reproductive Sciences. 2014;21:122A.
12. Vega CC, et al. Exercise in obese female rats has beneficial effects on maternal and male and female offspring metabolism. Int J Obes (Lond). 2013 Aug 16.

# Mecanismo de acción de la anticoncepción de emergencia

*Marta Durand Carbajal*

## Definición de la anticoncepción de emergencia



De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud más de la mitad de los embarazos no deseados termina en abortos inducidos. Esta cifra asciende de forma global a 45.5 millones de abortos cada año, de los cuales 19 a 20 millones ocurren en condiciones de riesgo, que resultan en la muerte de alrededor de 68 000 mujeres, la mayoría en países de medianos y bajos ingresos. Por otra parte, cada año se reportan cerca de 600 000 muertes maternas causadas por complicaciones del embarazo y el parto.[1] La anticoncepción de emergencia (AE) representa una de las alternativas para la prevención de embarazos no deseados y se espera tenga un impacto importante en la reducción de las tasas de abortos provocados y de muerte materna.

La AE se define como el uso de ciertos métodos anticonceptivos después del coito no protegido. Un acto sexual sin protección se define como cualquier situación en la que no se utiliza un método anticonceptivo regular, o bien en aquellos casos de violación, falla u olvido del método.[2]

## Desarrollo de métodos anticonceptivos de uso poscoital

Los primeros métodos anticonceptivos de emergencia consistieron en duchas vaginales poscoitales con Coca-Cola.[3] El uso de estrógenos fue descrito en modelos animales en la segunda década del siglo pasado;[4] sin embargo, no fue sino hasta la década de 1960 cuando la anticoncepción hormonal poscoital a base de estrógenos se utilizó en humanos[5] y alcanzó su popularidad hasta la década de 1970 (método de Yuzpe).[6] Este método anticonceptivo consiste en la administración combinada de 17β-etinil estradiol y una progestina sintética, el levonorgestrel (LNG), dentro de las primeras 72 h del coito.[7] A partir de 1980, y con la finalidad de disminuir los efectos secundarios derivados de la administración de dosis elevadas del componente estrogénico, se desarrollaron píldoras anticonceptivas que sólo contenían LNG, que representa la nueva generación de preparaciones para uso poscoital.[8]

Por otra parte, y gracias al trabajo de investigación realizado durante los últimos 40 años en tecnología anticonceptiva, existen hoy en día nuevas alternativas en AE, como los antagonistas del receptor de progesterona (mifepristona),[9] los antagonistas de la neurohormona liberadora de las gonadotropinas hipofisiarias[10] y el desarrollo de moduladores selectivos del receptor de progesterona (acetato de ulipristal).[11]

## Dosis y principio activo del método de progestina sola

El LNG es una progestina sintética derivada de la 19-nortestosterona con afinidad al receptor de progesterona (P4) y constituye el componente activo de las preparaciones para la AE de progestina sola. La actividad biológica del LNG es mucho mayor a la de la P4 natural tanto *in vivo* como en estudios a nivel transcripcional.[12] El método de la progestina sola consiste en la administración poscoital única de 1.5 mg o de dos dosis de 0.75 mg de LNG cada 12 h en un periodo no mayor de 120 h.[13]

## Eficacia y mecanismos de acción del método de progestina sola

La eficacia relativa de este método se estima en 85% comparada con la observada con el uso regular de los métodos combinados tradicionales.[7] La eficacia anticonceptiva de la AE de progestina sola depende también de otras variables como son el intervalo entre el coito y la administración (entre mayor el intervalo menor eficacia). Sin embargo, la eficacia real del método se desconoce, ya que su estimación depende de estudios clínicos placebo controlados éticamente cuestionables.[13] Es importante señalar que dentro de las variables para la estimación de la eficacia del método se debe considerar la probabilidad esperada de embarazo durante el ciclo ovárico. En efecto, la administración posovulatoria de LNG como AE no modifica la tasa de embarazos esperados, a diferencia de cuando se administra en la fase preovulatoria del ciclo.[14-16]



El mecanismo de acción más aceptado para lograr la eficacia anticonceptiva del método es la inhibición o el retraso de la ovulación. Es muy probable que este efecto sea mediado a través de la interacción del LNG con el receptor de P4 a nivel de la unidad hipotálamo-hipofisiaria, lo que ocasiona la inhibición de la liberación cíclica de la hormona luteinizante (LH);[17] sin embargo, por la evidencia acumulada aún no se pueden descartar otros sitios de acción anticonceptiva. A este respecto, estudios recientes por Lira-Albarrán y colaboradores sugieren al ovario como otro de los sitios de acción del LNG a través de sus efectos inhibitorios a nivel transcripcional sobre *CYP19A1* (aromatasa).[18] Esta enzima es la responsable de la biosíntesis de estrógenos por la unidad tecagranulosa del ovario, los que a su vez regulan la liberación preovulatoria de la LH hipofisiaria.

El endometrio representa otro de los blancos para la acción hormonal de compuestos con actividad progestacional como el LNG; sin embargo, estudios por Durand y colaboradores en muestras de endometrio obtenidas de mujeres tratadas con LNG en la fase periovulatoria no demostraron cambios significativos en la expresión de los diferentes marcadores de implantación analizados en comparación con los obtenidos en muestras tomadas de ciclos no tratados.[19] A diferencia de estas observaciones, Seppälä y su grupo han descrito la presencia de proteínas dependientes de la progesterona en el endometrio de mujeres con ciclos ovulatorios normales que interfieren con la fecundación, como es el caso de la glicodelina (Gd-A).[20] A este respecto, nuestro grupo demostró cambios en el patrón de secreción de la Gd-A secundarios a la administración de LNG en mujeres durante la fase periovulatoria del ciclo menstrual. Estos cambios consistieron, a diferencia de lo que ocurre en los ciclos control, en la presencia de la Gd-A en líquidos uterinos obtenidos en la fase ovulatoria, lo que sugiere su posible papel anticonceptivo por sus propiedades antes descritas. Los resultados referidos ofrecen la posibilidad del desarrollo de alternativas en anticoncepción a través de interferir con la expresión diferencial de genes regulados por la

progesterona natural sin afectar la funcionalidad de la unidad hipotálamo-hipofisiaria y la actividad hormonal y gametogénica del ovario.[21,22]

La demanda cada vez mayor del desarrollo de compuestos con actividad progestacional, que de forma más selectiva modifiquen los efectos de la progesterona natural de manera tanto agonista como antagonista, ha resultado en la generación de compuestos sintéticos que reúnen estas características. Dentro de este grupo de nuevas preparaciones destaca el acetato de ulipristal (AUP). El AUP es un derivado de la 19-norprogesterona con bioactividad por vía oral. Los efectos biológicos del AUP son dependientes de su interacción con las diferentes isoformas del receptor de progesterona (A y B); sin embargo, el AUP interactúa con receptores de glucocorticoides y andrógenos que a manera de tejido específico le confieren su selectividad.[23,24]

En relación con los mecanismos de acción anticonceptiva del AUP, en la actualidad nuestro grupo estudia la participación del componente endometrial a través del análisis de los efectos de este compuesto sobre diversos marcadores moleculares y bioquímicos involucrados en los procesos de la implantación. Los resultados que se deriven de estos y otros estudios contribuirán a fortalecer el posicionamiento de este método de regulación de la fertilidad como una alternativa para la prevención del embarazo, sobre todo en la población adolescente.



## Referencias


1. Grimes DA, et al. Unsafe abortion: the preventable pandemic. Lancet. 2006 Nov 25;368(9550):1908-19.
2. UNDP, UNFPA, WHO, World Bank, Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction. Levonorgestrel for emergency contraception. Fact Sheet. October 2005. www.who.int/reproductive-health
3. Ellertson C. History and efficacy of emergency contraception: beyond Coca-Cola. Fam Plann Perspect. 1996 Mar-Apr;28(2):44-8.
4. Parkes AS, Bellerby CW. Studies on the internal secretions of the ovary: II. The effects of injection of the oestrus producing hormone during pregnancy. J Physiol. 1926 Dec;62(2):145-55.
5. Morris JM, Van Wagenen G. Compounds interfering with ovum implantation and development. 3. The role of estrogens. Am J Obstet Gynecol. 1966 Nov 15;96(6):804-15.
6. Yuzpe AA, et al. Post coital contraception–A pilot study. J Reprod Med. 1974 Aug;13(2):53-8.
7. Randomized controlled trial of levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception. Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. Lancet. 1998 Aug 8;352(9126):428-33.
8. Kovacs L, et al. Investigation of the pregnancy preventive effect of postcoital d-norgestrel under special experimental conditions. Honvedorvos. 1979;3-4:289-93.
9. Von Hertzen H, et al; WHO Research Group on Post-ovulatory Methods of Fertility Regulation. Low dose mifepristone and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception: a WHO multicentre randomized trial. Lancet. 2002 Dec 7;360(9348):1803-10.
10. Glasier A. Emergency postcoital contraception. N Engl J Med. 1997 Oct 9;337(15):1058-64.
11. Glasier AF, et al. Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: a randomized non-inferiority trial and meta-analysis. Lancet. 2010 Feb 13;375(9714):555-62.
12. García-Becerra R, et al. The intrinsic transcriptional estrogenic activity of a non-phenolic derivative of levonorgestrel is mediated via the estrogen receptor-alpha. J Steroid Biochem Mol Biol. 2002 Nov;82(4-5):333-41.
13. Piaggio G, et al. Timing of emergency contraception with levonorgestrel or the Yuzpe regimen. Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. Lancet. 1999 Feb 27;353(9154):721.
14. Wilcox AJ, et al. Timing of sexual intercourse in relation to ovulation. Effects on the probability of conception, survival of the pregnancy, and sex of the baby. N Engl J Med. 1995 Dec 7;333(23):1517-21.
15. Novikova N, et al. Effectiveness of levonorgestrel emergency contraception given before or after ovulation--a pilot study. Contraception. 2007 Feb;75(2):112-8.

16. Noé G, et al. Contraceptive efficacy of emergency contraception with levonorgestrel given before or after ovulation. Contraception. 2010 May;81(5):414-20.
17. Durand M, et al. Mecanismos de acción de la anticoncepción hormonal de emergencia. Salud Publica Mex. 2009 May-Jun;51(3):255-61.
18. Lira-Albarrán S, et al. Efectos del levonorgestrel sobre la función hormonal del ovario. XVIII Congreso Panamericano de Endocrinología. La Habana, Cuba. Mayo, 2012.
19. Durand M, et al. On the mechanisms of action of short-term levonorgestrel administration in emergency contraception. Contraception. 2001 Oct;64(4):227-34.
20. Seppälä M, et al. Glycodelin: a major lipocalin protein of the reproductive axis with diverse actions in cell recognition and differentiation. Endocr Rev. 2002 Aug;23(4):401-30.
21. Durand M, et al. Late follicular phase administration of levonorgestrel as an emergency contraceptive changes the secretory pattern of glycodelin in serum and endometrium during the luteal phase of the menstrual cycle. Contraception. 2005 Jun;71(6):451-7.
22. Durand M, et al. Hormonal evaluation and midcycle detection of intrauterine glycodelin in women treated with levonorgestrel as in emergency contraception. Contraception. 2010 Dec;82(6):526-33.
23. Chabbert-Buffet N, et al. Selective progesterone receptor modulators and progesterone agonists: mechanism of action and clinical applications. Human Reprod Update. 2005 May-Jun; 11(3):293-307.
24. Glasier AF, et al. Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: a randomized non-inferiority trial and meta-analysis. Lancet. 2010 Feb 13;375(9714):555-62.



# La vitamina D en el tratamiento y la prevención del cáncer de mama

*Lorenza Díaz Nieto, Rocío García Becerra*

La tasa de mortalidad por carcinoma mamario ha mostrado una tendencia creciente, ocupando el primer lugar a nivel mundial. En México este tipo de cáncer constituye la primera causa de defunción por enfermedad neoplásica en la mujer en edad reproductiva. Se estima que en el año 2020 la mortalidad asociada con cáncer de mama se incrementará en 100% en países de altos ingresos, por lo que es necesario implementar nuevas estrategias de tratamiento y prevención.[1]

Se han identificado diversos factores de riesgo en el desarrollo del cáncer de mama; la edad y los factores genéticos, nutricios y hormonales se encuentran entre los más importantes. La deficiencia de la vitamina D (VD), uno de los factores de riesgo identificados en fechas recientes, es de los más fácilmente prevenibles y modificables. Varios estudios con distintos diseños metodológicos han demostrado la asociación entre las concentraciones en suero de la VD con la biología del desarrollo de la neoplasia. De esta manera, diversos metaanálisis han establecido una asociación inversa significativa entre la suplementación y las concentraciones circulantes de la VD con el riesgo de desarrollar cáncer de mama.[2,3]

Las concentraciones en suero de 25-hidroxivitamina D (25OHD) permiten establecer el estado de deficiencia (< 20 ng/mL), insuficiencia (20 a 30 ng/mL) y suficiencia (30 a 80 ng/mL) de este importante factor.[4] Al respecto, mujeres con suficiencia de VD (52 ng/mL) tuvieron 50% menos incidencia de cáncer de mama en comparación con aquellas con deficiencia (< 13 ng/mL).[5]

El metabolito de la VD responsable de ejercer sus efectos biológicos es el calcitriol, un secoesteroide con potente actividad antiproliferativa y de diferenciación celular.[6]

## Metabolismo de la vitamina D

Además de la dieta, el aporte de la VD proviene principalmente de la síntesis cutánea a partir del 7-dehidrocolesterol, lo que da lugar a la formación de colecalciferol. El colecalciferol es hidroxilado en el hígado por la enzima VD-25-hidroxilasa para convertirse en 25OHD. Este metabolito, utilizado como marcador del estado nutricio, es el sustrato de la 25OHD-1α hidroxilasa (CYP27B1) para la síntesis de 1,25-dihidroxivitamina D o calcitriol. El metabolismo del calcitriol se realiza vía la 25OHD-24-hidroxilasa (CYP24A1), responsable del catabolismo del metabolito activo de la vitamina D.

El papel protector de la VD en la glándula mamaria se sustenta por la presencia en dicho tejido de los componentes del sistema de señalización intracelular de la VD (VDR) y de las enzimas involucradas en su metabolismo, CYP27B1 y CYP24A1.[7]



## Efectos antineoplásicos del calcitriol

El calcitriol ejerce sus efectos antitumorales a través de diversos mecanismos como la inducción de la apoptosis, la citodiferenciación y el arresto del ciclo celular. Este compuesto inhibe los procesos de metástasis e inflamación además de interferir con las vías de señalización de factores mitogénicos como el IGF-I y el estradiol.[6,8] Algunos de los marcadores clínicamente relevantes que son modulados por el calcitriol en la mama son el gen que codifica para el inhibidor de cinasas dependiente de ciclinas *p21*, el gen supresor de tumores *p53*, el factor de transcripción c-Myc y la ciclina D1.[8]

Nuestro grupo ha contribuido en el conocimiento de los mecanismos que participan en los efectos antiproliferativos del calcitriol al demostrar que esta hormona inhibe de forma significativa la expresión del oncogén *KCNH1* (Eag1) en células derivadas de varios tumores mamarios con diferente fenotipo.[9,10]

## Nuevas estrategias terapéuticas para el cáncer de mama: la vitamina D y sus efectos oncoprotectores y antineoplásicos

Diversos trabajos han destacado los efectos oncoprotectores de la VD en modelos *in vivo*. Por ejemplo, el suplemento durante 4 años con 1 100 UI/día de VD y calcio disminuyó 60% el riesgo de desarrollar cualquier tipo de cáncer, incluido el mamario.[11]

Por otro lado, estudios preclínicos y clínicos han demostrado que tanto el calcitriol como algunos de sus análogos potencian la actividad de fármacos utilizados de manera tradicional en la quimioterapia, como los taxanos, los análogos del platino y los agentes alquilantes.[6] En la actualidad se realizan estudios clínicos fase 1 con calcitriol en pacientes con cáncer, con la finalidad de determinar la dosis máxima tolerada y la dosis biológica óptima.[6] Los efectos antitumorales del calcitriol pueden potenciarse a través de fármacos que inhiben su degradación o incrementan la expresión del VDR con la finalidad de disminuir las dosis sin sacrificar la eficacia terapéutica.[6] To-

mando en cuenta estas observaciones, nuestro grupo demostró que el astemizol, un bloqueador de la actividad de Eag1, potenció de manera significativa los efectos antiproliferativos del calcitriol en cultivos de células de cáncer de mama, incluidas aquellas derivadas de tumores triple negativos.[10]

Es interesante resaltar que estos estudios demostraron además el efecto inhibitorio del astemizol sobre la expresión de CYP24A1 y la estimulación a nivel transcripcional del VDR, lo que resultó en el aumento de la biodisponibilidad y la actividad biológica del calcitriol.[10] Estas observaciones *in vitro* fueron apoyadas por estudios *in vivo* en ratones xenoinjertados con células de cáncer de mama humano. En este modelo la tasa de crecimiento celular del tumor fue mucho menor en ratones tratados con calcitriol y astemizol que en ratones tratados sólo con calcitriol (manuscrito en preparación). Estos resultados sugieren la posibilidad de reducir la dosis del calcitriol cuando se coadministra con astemizol con la finalidad de disminuir los efectos calciotrópicos indeseables sin sacrificar la efectividad terapéutica.

## Conclusiones y retos



En la actualidad existe la evidencia preclínica y clínica suficiente para considerar los efectos antiproliferativos del calcitriol e incluirlo en los esquemas de tratamiento del cáncer de mama en sus diferentes variedades. Sugerimos que dada la alta prevalencia de deficiencia de VD en el mundo,[12] el riesgo de desarrollar cáncer de mama es elevado,[13] por lo que se recomienda realizar estudios de intervención con esta vitamina, a través del diseño y la realización de estudios clínicos aleatorizados que sustenten a la deficiencia de VD como un factor de riesgo fácilmente prevenible de cáncer de mama.

## Referencias


1. Howell A. The emerging breast cancer epidemic: early diagnosis and treatment. Breast Cancer Res. 2010;12(suppl 4):S10.
2. Chen P, et al. Meta-analysis of vitamin D, calcium and the prevention of breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2010;121(2):469-77.
3. Shao T, Klein P, Grossbard ML. Vitamin D and breast cancer. Oncologist. 2012;17(1):36-45.
4. Gilbert R, et al. Predictors of 25-hydroxyvitamin D and its association with risk factors for prostate cancer: evidence from the prostate testing for cancer and treatment study. Cancer Causes Control. 2012;23(4):575-88.
5. Garland CF, et al. Vitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis. J Steroid Biochem Mol Biol. 2007;103(3-5):708-11.
6. Krishnan AV, et al. The role of vitamin D in cancer prevention and treatment. Rheum Dis Clin North Am. 2012;38(1):161-78.
7. Welsh J. Vitamin D metabolism in mammary gland and breast cancer. Mol Cell Endocrinol. 2011;347(1-2):55-60.
8. Lowe L, et al. Mechanisms implicated in the growth regulatory effects of vitamin D compounds in breast cancer cells. Recent Results Cancer Res. 2003;164:99-110.
9. Garcia-Becerra R, et al. Calcitriol inhibits Ether-a go-go potassium channel expression and cell proliferation in human breast cancer cells. Exp Cell Res. 2010;316(3):433-42.
10. Garcia-Quiroz J, et al. Astemizole synergizes calcitriol antiproliferative activity by inhibiting CYP24A1 and upregulating VDR: a novel approach for breast cancer therapy. PLoS One. 2012;7(9):e45063.
11. Lappe JM, et al. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. Am J Clin Nutr. 2007;85(6):1586-91.
12. Prentice A. Vitamin D deficiency: a global perspective. Nutr Rev. 2008;66(10 suppl 2):S153-64.
13. Fedirko V, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and risk of breast cancer: results of a large population-based case-control study in Mexican women. Cancer Causes Control. 2012;23(7):1149-62.

# Oncofertilidad: una realidad de la medicina traslacional

*Saúl Lira Albarrán, Alberto Vielma Valdéz, Claudia Margarita Martínez López, Luis Jorge Guerrero Cantú*

En las mujeres cerca de 10% de los cánceres se presenta en pacientes menores de 45 años de edad. La quimioterapia, la radioterapia y el trasplante de médula ósea pueden inducir la remisión en alrededor de 90% de las mujeres afectadas. Sin embargo, estos tratamientos resultan en alteraciones de la función reproductiva, como la falla ovárica prematura. Esta condición se asocia con variables como la cantidad de folículos primordiales (reserva folicular), la edad de la paciente, la dosis y el tipo de fármacos utilizados.[1] De manera adicional, otras enfermedades sistémicas no necesariamente oncológicas, como las autoinmunitarias y hematológicas, requieren de quimio- y radioterapia o bien del trasplante de médula ósea y se asocian también con falla ovárica prematura.[2]

En 2005, The National Institutes of Health (NIH) convocó a la comunidad científica para identificar los problemas más difíciles en ciencia y medicina, y para describir cómo se podrían resolver mediante enfoques multidisciplinarios. Uno de los grupos ganadores del "Interdisciplinary Research Consortium Grant" propuso el término "oncofertility" para definir la asociación entre la intervención terapéutica de la patología oncológica y su impacto sobre la capacidad reproductiva en mujeres afectadas. En la actualidad el concepto de medicina traslacional "*bench to bedside to baby*" es en particular de fundamental importancia en mujeres afectadas con cáncer.[3]



La evaluación del riesgo de infertilidad requiere la participación y coordinación de un equipo multidisciplinario de especialistas en Endocrinología reproductiva, así como en Pediatría, Genética y Salud mental. Es relevante señalar que sólo un pequeño porcentaje de pacientes con riesgo de falla ovárica prematura es referido a estos grupos multidisciplinarios para evaluar las opciones y preservar la capacidad reproductiva. En la mayoría de los casos sólo un grupo reducido de mujeres logra el acceso a los servicios de oncofertilidad debido a las limitaciones en la atención médica en esta área, incluida la falta de infraestructura tanto en recursos humanos como técnicos, además de los costos del servicio.[4] De manera adicional, en la actualidad las mujeres deciden posponer la edad de su primer embarazo, aunado a que la mayoría de los cánceres incrementa con la edad, por lo cual la prestación de servicios en oncofertilidad es obligatoria.

Existen diferentes opciones para preservar la fertilidad en mujeres con riesgo de falla ovárica prematura secundaria al tratamiento del cáncer. Los métodos incluyen: la transposición ovárica, la criopreservación de embriones y ovocitos (inmaduros o maduros) y la criopreservación de tejido ovárico.

La criopreservación de ovocitos maduros y de embriones obtenidos por fertilización *in vitro* son los métodos aprobados por *The American Society of Reproductive Medicine*. Sin embargo, en edad prepuberal la criopreservación del tejido ovárico representa la única opción disponible para la preservación de la capacidad reproductiva, sobre todo cuando el inicio del tratamiento no puede posponerse. A la fecha se han informado 30 nacidos vivos como resultado de la reimplantación ortotópica (al interior de la cavidad abdominal) del tejido ovárico criopreservado.[5] Sin embargo, no en todos los casos se logra el embarazo ya que 50% de los folículos primordiales se pierde por isquemia secundaria al procedimiento.[6]

Dentro de los riesgos del trasplante ovárico autólogo, se encuentra la posibilidad de reimplantación de células malignas como ha sido informado de manera previa en pacientes con leucemia y linfoma No Hodgkin.[7,8] En estos casos, además de la criopreservación de tejido ovárico, es necesario el desarrollo de tecnología alterna como la maduración de células foliculares, su fertilización *in vitro*, y la congelación o transferencia de embriones.

Otra alternativa involucra la generación del llamado ovario artificial. Este procedimiento se basa en la obtención de folículos primordiales de la corteza ovárica y su transferencia a una matriz, utilizando soportes biodegradables diseñados para mantener la viabilidad y funcionalidad de los folículos.[9,10] Este nuevo enfoque experimental ha mostrado su eficacia en modelos murinos y en primates no humanos, lo que sugiere su potencial aplicación en oncofertilidad.[3,11]

La observación reciente de la presencia de células madre pluripotenciales en la corteza ovárica tanto del humano como de especies inferiores ofrece la posibilidad de obtener *in vitro* folículos ováricos competentes para ser fecundados y dar origen a células con el potencial de citodiferenciación embrionaria temprana.[12,13] Estos procedimientos, como resultado de los avances de la ciencia moderna, requieren de su normatividad para su implementación en beneficio de la salud reproductiva.



Dentro de este rubro consideramos importante mencionar la posibilidad de inducir cambios epigenéticos en la impronta genómica que pudieran sucederse durante los estadios del desarrollo embrionario temprano. Como ejemplo de esta condición algunos síndromes secundarios a alteraciones de la expresión alélica de genes improntados se han asociado con la reproducción asistida.[14,15]

En resumen, el tratamiento del cáncer representa una causa de pérdida de la función y la capacidad reproductiva en la mujer. A este respecto, el avance reciente en el conocimiento de los mecanismos responsables de la función ovárica, así como la demostración de la presencia de células pluripotenciales en el ovario, ofrecen alternativas de gran relevancia para la prevención y el tratamiento de la falla ovárica prematura en mujeres jóvenes expuestas a agentes gonadotóxicos. Para esta finalidad, los sistemas de salud deben incorporar servicios de oncofertilidad enfocados a la atención y prevención de la infertilidad femenina secundaria a falla ovárica prematura iatrogénica.

## Referencias


1. Donnez J, Dolmans MM. Fertility preservation in women. Nat Rev Endocrinol. 2013 Dec;9(12):735-49.
2. Wallace WH, Anderson RA, Irvine DS. Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered? Lancet Oncol. 2005 Apr;6(4):209-18.
3. Woodruff TK. From the bench to bedside to babies: translational medicine made possible by funding multidisciplinary team science. J Assist Reprod Genet. 2013 Oct;30(10):1249-53.
4. Rodríguez-Wallberg KA, Oktay K. Fertility preservation medicine: options for young adults and children with cancer. J Pediatr Hematol Oncol. 2010 Jul;32(5):390-6.
5. Donnez J, et al. Restoration of ovarian activity and pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue: a review of 60 cases of reimplantation. Fertil Steril. 2013 May;99(6):1503-13.
6. Van Eyck AS, et al. Both host and graft vessels contribute to revascularization of xenografted human ovarian tissue in a murine model. Fertil Steril. 2010 Mar 15;93(5):1676-85.
7. Dolmans MM, et al. Risk of transferring malignant cells with transplanted frozen-thawed ovarian tissue. Fertil Steril. 2013 May;99(6):1514-22.
8. Dolmans MM, et al. Reimplantation of cryopreserved ovarian tissue from patients with acute lymphoblastic leukemia is potentially unsafe. Blood. 2010 Oct 21;116(16):2908-14.

9. Smitz J, et al. Current achievements and future research directions in ovarian tissue culture, in vitro follicle development and transplantation: implications for fertility preservation. Hum Reprod Update. 2010 Jul-Aug;16(4):395-414.
10. Vanacker J, et al. Transplantation of an alginate-matrigel matrix containing isolated ovarian cells: first step in developing a biodegradable scaffold to transplant isolated preantral follicles and ovarian cells. Biomaterials. 2012 Sep;33(26):6079-85.
11. Luyckx V, et al. A new step toward the artificial ovary: survival and proliferation of isolated murine follicles after autologous transplantation in a fibrin scaffold. Fertil Steril. 2014 Apr;101(4):1149-56.
12. Johnson J, et al. Germline stem cells and folicular renewal in the postnatal mammalian ovary. Nature. 2004 Mar 11;428(6979):145-50.
13. White YA, et al. Oocyte formation by mitotically active germ cells purified from ovaries of reproduciveaged women. Nat Med. 2012 Feb 26;18(3):413-21.
14. Vermeiden JP, Bernardus RE. Are imprintig disorders more prevalent after human in vitro fertilization or intracytoplasmatic sperm injection? Fertil Steril. 2013 Mar 1;99(3):642-51.
15. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, Okun N, Sierra S. Pregnancy outcomes after assisted human reproduction. J Obstet Gynaecol Can. 2014 Jan;36(1):64-83.



# Conclusiones

*Fernando Larrea Gallo*

El escenario para el siglo XXI plantea retos formidables para el Sistema nacional de salud en las áreas específicas de la salud sexual y reproductiva. Éstas se deberán fortalecer con acciones de información, prevención y prestación de servicios de salud, en particular en la población adolescente. En la primera mitad de este siglo se espera, si las proyecciones intermedias de las Naciones Unidas resultan ciertas, un incremento significativo de la población de 65 años de edad y más que demandará la movilización de recursos humanos, técnicos y financieros para la prevención y el control de las enfermedades crónicas no transmisibles y las asociadas con el proceso del envejecimiento, incluida la atención a la condición posreproductiva y del cáncer tanto de la mujer como del varón.

Consideramos también que las aplicaciones que se generen de la caracterización del genoma humano y de otras especies redituarán en nuevos desarrollos e innovaciones en salud en las próximas décadas. Es ahora posible considerar que la información generada por las ciencias genómicas y la investigación en células madre traerá a corto y largo plazos beneficios para la prevención y el manejo de un sinnúmero de enfermedades, incluidas las crónicas degenerativas, cardiovasculares, del desarrollo sexual, la infertilidad, la obesidad y el cáncer, entre otras.

La medicina personalizada con aplicaciones en salud reproductiva será sin duda una realidad en poco tiempo. Nuestros profesionales deberán, por lo tanto, estar capacitados para esta nueva visión de la investigación y el ejercicio de la medicina y con base en esto el país deberá asegurar los recursos humanos, técnicos y económicos requeridos para el desarrollo de esta nueva disciplina en beneficio de todos los mexicanos.

Otro punto que debe ser considerado dentro de los programas de atención primaria de la salud, y sobre todo para la formación de médicos familiares, es la incorporación de la salud reproductiva como parte fundamental del currículum de especialistas en esta disciplina. La educación en salud reproductiva de médicos familiares, sobre todo la relacionada con el asesoramiento y la

provisión de métodos anticonceptivos y la atención temprana del embarazo y el aborto, así como la detección oportuna de sus complicaciones, contribuirán de manera decisiva a la reducción de las tasas de mortalidad materna en nuestro país.

Por último y no menos importante, el siglo XXI depara desafíos que deberán afrontarse a través de la cooperación multidisciplinaria en salud con el concurso de la investigación biomédica básica, la clínica, la epidemiológica y la social. Para el logro de esta iniciativa los gobiernos deberán asumir su responsabilidad con los compromisos contraídos, sobre todo los relacionados con la salud de las mujeres, que es uno de los objetivos de desarrollo del milenio y de manera particular en incorporar la salud sexual y reproductiva dentro de los Programas Nacionales de Salud y el aseguramiento de su sustentabilidad. Parte de esta estrategia es la colaboración con el reposicionamiento de la planificación familiar dentro del contexto internacional. La inversión en acciones para la regulación de la fertilidad está considerada como una de las mejores que un país puede hacer para su futuro.

Para finalizar, aprovecho esta oportunidad para citar al profesor Egon Diczfalusy, quien en relación con la investigación en salud sexual y reproductiva en general y a la planificación familiar en particular nos dice:



*"A nosotros a quienes nos toca la tarea de educar e investigar tenemos enfrente un reto monumental que es el de convencer a miles de millones de hombres y mujeres, incluyendo sus gobiernos, que el fanatismo, fundamentalismo y oscurantismo no mejorarán la calidad de la vida de nuestros hijos y nietos, sólo la ciencia tendrá la capacidad de hacerlo."*

# Retos en Farmacovigilancia

## Introducción

*Roberto Medina Santillán*

La Organización Mundial de la Salud define la Farmacovigilancia como la ciencia y las actividades orientadas a la detección, la evaluación, la comprensión y la prevención de los efectos adversos (EAD) o cualquier otro efecto producido por fármacos (drogas).

Los principales objetivos de la Farmacovigilancia están dirigidos a detectar en forma temprana, analizar, entender y prevenir los efectos adversos y cualquier problema relacionado con la prescripción, el uso y el manejo de los fármacos o medicamentos. En México se inicia a finales del siglo pasado, en 1998, aunque fue hasta el 2005 que su aplicación se hace obligatoria para los profesionales de la salud.

Es bien conocido que para el desarrollo de nuevos medicamentos se requiere de un largo, costoso y complicado proceso que se inicia varios años antes de la obtención de la patente a través

de múltiples estudios preclínicos en cultivos de tejidos, diversas especies animales, toxicológicos, teratógenos, para al final llegar a los estudios clínicos de fases, de la I a la III, con el propósito de obtener el registro que autorice su comercialización e iniciar los estudios fase IV una vez que han salido al mercado, como se analiza en este simposio Retos en Farmacovigilancia.

En la actualidad las recomendaciones de las últimas reuniones conjuntas del Consejo Internacional de Ciencia Medicas y la Conferencia CIOMS (*Council for International Organizations of Medical Sciencies*) e ICH (*International Conference on Harmonisation*), donde los comités de expertos integrados por científicos ampliamente reconocidos a nivel internacional de diversos países, autoridades sanitarias de Estados Unidos, la Comunidad Europea y de Japón y representantes de la industria farmacéutica después de jornadas de trabajo emiten sus conclusiones. Una es de particular relevancia, aquella que recomienda dejar en el pasado el dirigir el enfoque de la Farmacovigilancia principalmente a la búsqueda del evento adverso y concentrarse en una intervención más temprana con rumbo a una Farmacovigilancia más dinámica con un inicio que cubra desde las primeras fases del diseño del fármaco pasando por todo el proceso, analizando con cuidado todos los datos preclínicos, donde la Ciencia y la Ética sean la base del laborioso y prolongado proceso que culminará con la obtención del nuevo fármaco de la autorización para que salga al mercado con un perfil de seguridad más estructurado y con el conocimiento de los riesgos potenciales y planes para afrontarlos.



Con la finalidad de tener una breve idea de la magnitud del problema basta citar que en las últimas cuatro décadas 130 productos farmacéuticos se retiraron del mercado mundial por motivos de un bajo perfil de seguridad, un tercio de los cuales ocurrió en los primeros 2 años de su ciclo comercial y 50% dentro de los 5 años. Esto en parte ha sido consecuencia de que la empresa farmacéutica en su proceso para la obtención del registro comercial se concentra en el estudio clínico controlado, que con la finalidad de minimizar riesgos en los pacientes que ingresan al protocolo de investigación por razones éticas en algunas ocasiones llegan a dejar dentro de los criterios de no inclusión a población pediátrica, geriátrica, embarazadas con enfermedades concurrentes, o cualquier otra condición de un elevado riesgo. Por lo cual de ninguna manera podemos inferir que una vez que salga al mercado e inicia su ciclo de vida comercial el fármaco se comportará de la misma manera. La vida real es un escenario por completo diferente; ahora el paciente no está bajo el estricto seguimiento de un protocolo clínico de fase III. En esta etapa de la vida del fármaco los pacientes pasarán de unos cuanto miles a varios millares; esta es la principal razón del múltiple número de ejemplos de eventos adversos que han sido conocidos hasta su etapa de comercialización.

También serán discutidos diversos aspectos de la Norma oficial mexicana NOM-220-SSA1-2012 que se firmó en diciembre del 2012, se publicó en el *Diario oficial* en enero del 2013 y entró en vigor a los 90 días, el 7 de abril del 2013. Entre otras cosas solicita la detección y comunicación a la autoridad sanitaria de las reacciones adversas a medicamentos (RAM) a los profesionales de la salud de pacientes tanto ambulatorios como hospitalizados. Estos reportes, además de económicos, constituyen la herramienta básica para la colección de información sobre la seguridad de un fármaco, es un método insustituible y de aplicación universal, para que posterior a un meticuloso análisis por la autoridad sanitaria las conclusiones pasen a formar parte del perfil de seguridad además del envío al Programa Internacional de Monitoreo de Medicamentos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) con sede en Uppsala, Suecia. Éste se fundó en 1968 bajo un acuerdo

entre la OMS, el gobierno sueco y 10 países que en ese entonces contaban con sistemas organizados de Farmacovigilancia, que con el paso del tiempo para el año 2013 alcanzaron 117 países miembros y 30 miembros asociados.

Así, la OMS es la responsable de la política y el Centro de Monitoreo de Uppsala (UMC) de la operación, funciones entre las que se incluyen la identificación y el análisis de nuevas reacciones adversas, procedentes de los centros nacionales de los diferente países, el intercambio de información entre la OMS, los centros nacionales y el UMC a través del sistema Vigimed mediante comunicación electrónica, así como de la preparación de publicaciones periódicas, guías y lineamientos, libros relacionados con la gestión del riesgo y la Farmacovigilancia, el Diccionario de Medicamentos de la OMS y la terminología de reacciones adversas de la OMS Who-Art, así como proveer entrenamiento y asesoría a los Centros Nacionales y países en el establecimiento de sus sistemas de Farmacovigilancia, herramientas para el mejor manejo de la información clínica obtenida de los reportes de seguridad de casos individuales (ICSR; *Individual Case Safety Reports*).

Haremos un breve abordaje al tan actual tema de la Farmacovigilancia y la Farmacogenética, esta última que será la creadora del soñado fármaco a la medida. Lo que ya es una realidad a través del estudio genético del paciente y la búsqueda de sus polimorfismos es conocer la eficacia esperada de un fármaco en su padecimiento. Los estudios genéticos en el futuro serán una herramienta más para la Farmacovigilancia y prevención de reacciones adversas.



Escucharemos de manera directa de la autoridad sanitaria la importancia de que todos los involucrados en la Farmacovigilancia, los profesionales de la salud, la industria farmacéutica, los pacientes y el Centro Nacional de Farmacovigilancia conozcan las estrategias para seguir las indicaciones de la OMS de incrementar en nuestro país el número de RAM y la imperiosa necesidad en beneficio de la sociedad en fomentar programas de Farmacovigilancia más activos y dinámicos.

## El Programa Internacional de Farmacovigilancia de la Organización Mundial de la Salud

*Alejandra Rosete Reyes*

Las notificaciones de reacciones adversas a medicamentos (RAM) deben ser evaluadas y clasificadas por los centros estatales o institucionales de Farmacovigilancia o por la autoridad sanitaria para ingresar a bases de datos y para su posterior análisis y utilización a nivel local, nacional e internacional.

A nivel local dichas notificaciones proporcionan suficiente información a través de datos descriptivos como: cuál es el tipo de población afectada con más frecuencia, el tipo de reacciones adversas más comunes, los medicamentos que con mayor frecuencia las generan, pero también pueden proveer información sobre los procesos de atención médica, incluidos la calidad de la prescripción, el apego a guías de práctica clínica, hacer evaluaciones de la eficacia terapéutica,

costumbres o patrones de uso de medicamentos, o bien, comparar efectividad/inefectividad terapéutica entre medicamentos genéricos de diferentes productores, que preocupan en gran medida a los comités de farmacia y terapéutica y a los profesionales de la salud.

Los datos descriptivos nos pueden guiar hacia los medicamentos que pudieran requerir estudios de Farmacovigilancia activa, con estimaciones de tasa de incidencia, cuantificación del riesgo, donde el modelo ideal es el estudio de cohortes. Para realizar estos análisis podemos utilizar las bases de datos administrativas o de dispensación existentes en la unidad de consulta externa o de medicina de primer nivel, de manera que podamos disponer del número total de sujetos expuestos al medicamento de interés y de otros datos para comparación, así como el número de sujetos que desarrollaron o no una reacción adversa específica, estimando los riesgos para poblaciones institucionales. Los resultados obtenidos podrán ayudar a tomar decisiones para los formularios locales de medicamentos disponibles.

A nivel nacional la información procedente de instituciones, profesionales de la salud e industria farmacéutica se utiliza para la renovación de registros sanitarios, generación de señales cualitativas (proceso dirigido a detectar riesgos inespecíficos de seguridad en los medicamentos comercializados) y para enriquecer la base de datos del Programa Nacional de Farmacovigilancia. Sin embargo, esta base de datos no cumple todavía con auditorías que aseguren su confiabilidad, y carece de codificaciones y "denominadores" que permitan generar señales cuantitativas para estimar y hacer gestión de riesgos. El Programa Nacional cumple también con la función de difundir información a través de boletines o comunicados disponibles en el sitio web de la Cofepris que no llegan a ser suficientes para motivar la notificación de los profesionales de la salud.



A nivel internacional, México es miembro del Programa Internacional de Vigilancia de Medicamentos que coordina la Organización Mundial de la Salud (OMS) desde 1999 (Figura 1),



**Figura 1.** *Países miembros y asociados al Programa Internacional.*

31 años después del inicio mundial, situación que de forma parcial explica, pero no justifica, el gran rezago nacional. Aunque es conocido que la baja notificación de reacciones adversas a medicamentos en nuestro país es una realidad, no lo es así la aplicación de la información en beneficio del paciente y de los sistemas de salud en otras latitudes.

Para este programa, un sistema eficiente de Farmacovigilancia emite 200 reportes de RAM/1 millón de habitantes. Siendo así, México debería generar al menos 22 000 notificaciones de suficiente calidad cada año para garantizar seguridad a los pacientes/consumidores de medicamentos. La realidad es que no hemos alcanzado esta meta por diferentes razones, como la mala calidad de los escasos reportes y la falta de retroalimentación y ejecución de funciones de las autoridades sanitarias. De 1999 a noviembre de 2010, la contribución de México ha sido escasa, alrededor de 50 000 notificaciones totales al Programa Internacional que representan menos de 1% de la base global, aunque ocupamos el segundo lugar en el mercado farmacéutico latinoamericano, después de Brasil. En resumen, nuestra contribución de 12 años apenas alcanza el indicador correspondiente a 2 años. Tenemos como ejemplo los datos de 2009, donde de 26 640 reportes de RAM que recibió la Cofepris, sólo 11 284 llenaron requisitos de ingreso a la base de datos internacional.



Le relevancia de la Farmacovigilancia sigue creciendo en el mundo. En breve formará parte de la Asamblea General de la OMS que tiene como prioridad reducir la brecha entre países de altos ingresos y aquellos de bajos y medianos ingresos para el estudio apropiado de los riesgos inherentes al consumo y la calidad de productos farmacéuticos, homeopáticos, herbolaria, biofarmacéuticos, biosimilares, dispositivos, vacunas, medios de contraste, nutracéuticos, riesgos por automedicación, errores en la utilización y uso no apropiado de medicamentos, situaciones todas que explican por qué las funciones de la autoridad en Farmacovigilancia juega un papel central para la salud pública, las políticas farmacéuticas, los sistemas de salud y para aportar información vital para la utilización de los recursos sanitarios.

Por otro lado, la Farmacovigilancia es una tarea común que tiene a la autoridad sanitaria como líder, pero donde la sociedad (usuarios de medicamentos), los profesionales e instituciones de salud, unidades de investigación clínica farmacológica e industria farmacéutica juegan roles vitales. No se puede prescindir de ninguno de ellos. ¿Qué hace falta con el gremio médico? Sin duda lo primero es la difusión de la información en un contexto científico y práctico, que sea de utilidad para nuestro ejercicio profesional. Pero también es importante que, sin importar las limitaciones imputables a la autoridad sanitaria, aprendamos a usar los resultados a nivel local, sin esperar retroalimentación de la Cofepris, que es la Comisión responsable de la operación de la Farmacovigilancia en México.

Es deseable fortalecer la colaboración multidisciplinaria para ampliar los alcances de la autoridad sanitaria. La OMS ha señalado que las funciones mínimas de un sistema nacional de Farmacovigilancia para los países de medianos y bajos ingresos son: impulsar el crecimiento de la Farmacovigilancia, colectar y manejar los reportes de RAM (como mínimo escenario), aunque también debe alentar la notificación enfocada a los medicamentos con mayor potencial de riesgo, como los biofarmacéuticos, promover y realizar estudios de Farmacovigilancia activa, generar, evaluar y validar señales (cuantitativas), identificar problemas de calidad en medicamentos que generen reacciones adversas, apoyar en la identificación de riesgos en productos farmacéuticos, tener estrategias de comunicación efectiva (de rutina, en crisis y en caso de rumo-

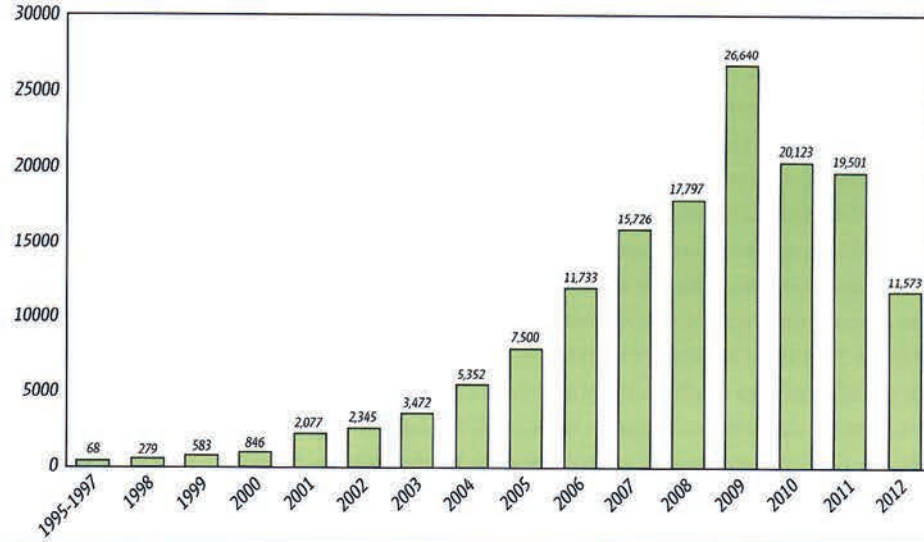



**Figura 2.** *Reportes de eventos adversos en México.*

res), pero fundamentalmente aplicar los resultados en beneficio del sistema/programas de salud, la seguridad del usuario y la toma de decisiones en políticas farmacéuticas nacionales.

El trabajo en equipo es crucial para alcanzarlo, sólo es cuestión de integrar esfuerzos, fortalecer y utilizar la competencia profesional, tener actitud de servicio, visión y ética social, sembrados en un terreno de franca colaboración. Por último, todos concordamos en que los mexicanos me-

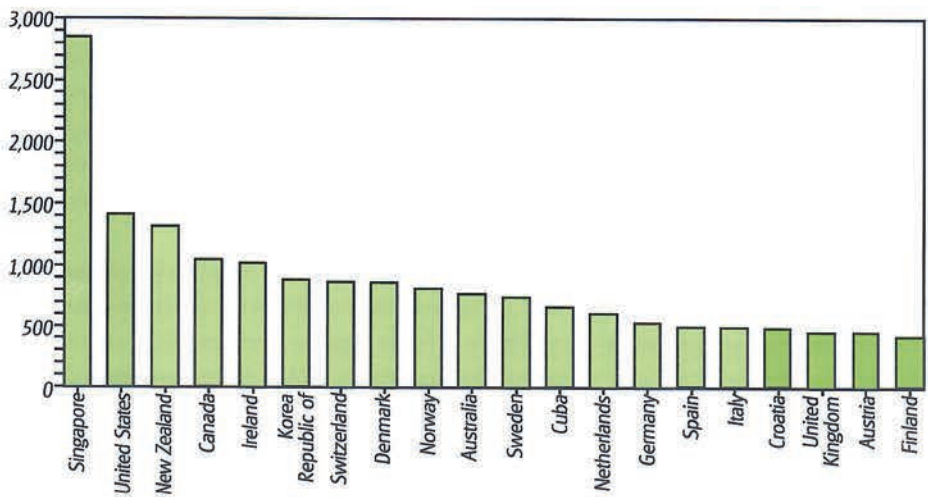



**Figura 3.** *Tendencias de reporte 2008-2013 (países que más reportan).*

recemos contar con medicamentos de calidad, cuya seguridad y eficacia sean monitoreadas por la autoridad sanitaria, con nuestra colaboración, en apego al método científico.

Los Centros Nacionales que operan de manera apropiada son responsables de enviar los ICSR al UMC cada mes o cada cuatrimestre para su integración a la base de datos internacional (Vigibase), que idealmente cumplen con enviar más de 200 reportes por millón de habitantes por año (p. ej., más de 23 000 reportes útiles por año para México) procedentes de diversas áreas geográficas y especialidades médicas, reportes de vacunación y de programas de salud pública, reportes de medicina herbolaria o tradicional, con una apropiada evaluación de causalidad de los reportes (Figuras 2 y 3).

## Retos en Farmacogenética y Farmacovigilancia

*Cleva Villanueva Lopez*



Entre los factores que participan en el efecto final de un fármaco se encuentran la prescripción, el cumplimiento del paciente, las comorbilidades, la interacción con otros medicamentos, los factores farmacocinéticos, los factores farmacogenéticos y algunas características del ambiente. Todos estos factores son considerados en la Farmacovigilancia.

La Farmacogenética estudia las bases genéticas de la variabilidad en la respuesta a las drogas, por lo general debida a polimorfismos (cambios en la secuencia del DNA que se presentan en al menos 1% de la población) de genes que codifican proteínas-diana de medicamentos (p. ej., enzimas, receptores, canales iónicos). En el caso de las enzimas se tiene el ejemplo de la *CYP2D6*, variante del citocromo p450 que metaboliza de 15 a 25% de todas las drogas. El 10% de la población caucásica tiene un polimorfismo de *CYP2D6* que da lugar a disminución significativa del metabolismo de la codeína a morfina; lo que a su vez produce reducción en la eficacia analgésica de la codeína. Otro ejemplo es el de la tiopurina-S-metil-transferasa (TSMT), enzima que metaboliza la azatioprina en metabolitos de baja toxicidad. Existe un polimorfismo de la TSMT que disminuye su actividad y se relaciona con la mielosupresión producida por la azatioprina.

En el caso de los receptores está el ejemplo del receptor del factor de crecimiento derivado del epitelio (EGFR). Este receptor se sobreexpresa en algunos cánceres. Hay variantes polimórficas del EGFR que se correlacionan con la efectividad del gefitinib (anticuerpo anti-EGFR utilizado como parte del tratamiento de algunos cánceres). En el caso de los canales se tiene el ejemplo del canal de potasio HERG, el cual participa en la repolarización ventricular. Hay polimorfismos de HERG relacionados con el síndrome de QT largo producido por algunos medicamentos (p. ej., ciertos antihistamínicos) que han tenido que retirarse del mercado por su asociación con síncope y posibilidades de producir muerte súbita.

Los ejemplos anteriores evidencian la importancia de la Farmacogenética en la Farmacovigilancia. En algunos países se han hecho estudios dirigidos a mejorar la Farmacovigilancia a partir de la Farmacogenética. En Nueva Zelanda, por ejemplo, se estableció un programa para tomar muestras de carrillo bucal y determinar polimorfismos de *CYP2C9* y glicoproteína-p, con el fin de

identificar a los pacientes susceptibles a presentar efectos psiquiátricos o visuales con inhibidores de la ciclooxigenasa 2.

A su vez el reporte del EAD (fundamental en Farmacovigilancia) puede alertar a la búsqueda de variantes genéticas relacionadas con los efectos colaterales del tratamiento medicamentoso. En Holanda se desarrolló un programa para alertar a los médicos, los farmacéuticos y los pacientes de la posibilidad de que un EAD pudiera deberse a una variante genética relacionada con la farmacocinética o farmacodinamia del medicamento.

Se observó gran participación de todos los sectores invitados y se concluyó que los centros de Farmacovigilancia podrían originar estudios genéticos dirigidos a orientar el tratamiento farmacológico personalizado para disminuir la presentación de EAD. En fechas recientes el Ministerio de Salud de Singapur ordenó, como parte del programa de Farmacovigilancia nacional, que se analizara el genotipo de pacientes con síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica asociados con carbamazepina. Como se ha reportado en otros estudios se observó mayor riesgo de ese EAD en los pacientes que tenían el alelo HLA-B*1502.



La Farmacogenética evidentemente enriquece a la Farmacovigilancia, el problema es la incorporación de la alta tecnología y la investigación de frontera al sistema oficial de Farmacovigilancia.

## Retos de la Farmacovigilancia en estudios de Bioequivalencia

*Helgi Helene Jung Cook*

Uno de los propósitos fundamentales de los estudios de Bioequivalencia es determinar si un producto genérico, que contiene el mismo fármaco, en la misma dosis y forma farmacéutica, presenta un perfil de exposición sistémica semejante que el producto innovador o de referencia. Un producto genérico será bioequivalente con el producto innovador si se demuestra que no existen diferencias significativas en la velocidad de absorción y en la cantidad de fármaco absorbido, lo cual permite su intercambiabilidad en la práctica clínica. Al tomar como base lo anterior, el supuesto básico es que el producto genérico presentará la misma seguridad y eficacia que el producto innovador.

Los excipientes farmacéuticos son parte fundamental de una forma farmacéutica y no tienen relación alguna con el efecto terapéutico del fármaco. Se adicionan para facilitar el proceso de manufactura, mejorar la estabilidad del producto o favorecer la aceptación de éste por el paciente. Hasta hace algunos años se consideraban inertes, sin embargo estudios recientes han demostrado que algunos de ellos como glicerol, sorbitol, cremofor, lactosa y sales de potasio, entre otros, están relacionados con la presencia de eventos adversos. De esta manera, aun cuando el producto tenga el mismo principio activo, los fabricantes utilizan diferentes excipientes, lo cual puede dar lugar a que los productos presenten diferentes eventos adversos. Por lo anterior, es de vital importancia reportar y evaluar los eventos adversos durante la realización de los estudios de Bioequivalencia, así como en la práctica clínica. Ello permitirá tener una mejor garantía de la seguridad de los productos comerciales.

Durante la exposición se presentarán ejemplos de excipientes que presentan reacciones adversas, de algunos ejemplos de presencia de eventos adversos cuando los pacientes cambiaron de marca comercial, y de los cambios que se han dado en la regulación internacional para el reporte de eventos adversos en estudios de Bioequivalencia.

## Retos del Centro Nacional de Farmacovigilancia

*Rocío Alatorre Eden Wynter*

Una de las estrategias para luchar contra las enfermedades es el empleo de los medicamentos por medio de la Farmacoterapia, que aporta una mejor calidad de vida a los pacientes, con el objetivo de aliviar, controlar o disminuir los síntomas de las enfermedades. Sin embargo, la farmacoterapia ofrece beneficios y riesgos, y este último hecho puede provocar daños a la salud debido a la aparición de efectos no deseados que generan inconvenientes al paciente y al sistema de salud.



La aparición de reacciones adversas causadas por la administración de los medicamentos puede tener un gran impacto en la salud de los individuos bajo tratamiento con medicamentos, lo que provoca un incremento en la morbilidad y mortalidad, así como un aumento en el costo del tratamiento farmacológico, entre otros aspectos. Por tal motivo se considera que la evaluación del fármaco en estudios clínicos antes de ser comercializado constituye la base de las investigaciones para la seguridad de los medicamentos.

La información obtenida mediante estudios clínicos no es completa debido a que se utiliza un número relativamente pequeño de individuos a los que se les administra el medicamento, los criterios de selección de quienes participan como voluntarios son estrictos y su duración es relativamente corta. Es por ello que entre los estudios clínicos y la práctica clínica habitual existen diferencias importantes en diversos aspectos como los relacionados con la duración del tratamiento, el tipo de población, el uso de medicamentos concomitantes, la pauta posológica y el seguimiento.

Así, es imprescindible someter los medicamentos a vigilancia durante su comercialización, mediante métodos de farmacovigilancia, dentro de los que se encuentran la notificación espontánea, la farmacovigilancia intensiva y los métodos de tipo epidemiológico a través de un programa de Farmacovigilancia, todo esto con el fin de garantizar y delimitar, de forma más precisa, el uso seguro de los mismos.

La Farmacovigilancia es una herramienta útil para investigar la seguridad de los medicamentos; cuando se utiliza en la población favorece el uso seguro y racional de los medicamentos. Cada país debe contar con un sistema de Farmacovigilancia debido a que la información de seguridad de los medicamentos puede diferir de un país a otro por diferencias en la producción, las indicaciones terapéuticas, la posología, la genética, la alimentación y las tradiciones de la población. La Farmacovigilancia es una actividad compartida entre las autoridades sanitarias, la industria farmacéutica y los profesionales de la salud.

Una Farmacovigilancia efectiva y eficaz es capaz de detectar de manera oportuna problemas potenciales de riesgo asociados con el uso de medicamentos. La Secretaría de Salud de México estableció un Programa Permanente de Farmacovigilancia para proporcionar un mecanismo activo que permita mantener la eficacia y seguridad de los medicamentos.

El programa está integrado por un Centro Nacional y Centros estatales, dependientes de las direcciones de Regulación Sanitaria en cada entidad federativa y Centros institucionales en unidades hospitalarias del sector salud. El Centro Nacional de Farmacovigilancia se apoya en un comité técnico-científico (como grupo asesor de la Secretaría de Salud) para la toma de decisiones y utiliza como método a la notificación.

Los profesionales de la salud son la principal fuente de información en Farmacovigilancia, por ejemplo, médicos familiares, médicos especialistas, farmacéuticos, dentistas, enfermeras y otros profesionales que también puedan administrar o prescribir medicamentos, y éstos deben reportar las experiencias relevantes.

La reforma al artículo 376 de la *Ley general de salud* pretende que al término de la vigencia quinquenal del registro sanitario de los insumos para la salud se revalore el binomio beneficio-riesgo de todo el arsenal terapéutico con que cuenta el país y poder tomar decisiones como las mencionadas, con el objeto de que los mexicanos utilicen medicamentos no sólo de calidad, sino seguros y eficaces. En esta revaloración será fundamental el conocimiento que se tenga de estos productos en cuanto a las reacciones adversas.



La información obtenida mediante la Farmacovigilancia permite confirmar si los medicamentos son eficaces, es decir, cumplen de manera cabal con el rol para el que fueron elaborados en alivio al sufrimiento humano como consecuencia de curar enfermedades o al reducir éstas con la mayor seguridad aceptable en el uso de los medicamentos. Su instrumentación permite detectar las reacciones adversas a los medicamentos, mejorando los conocimientos sobre los diversos esquemas terapéuticos y de prevención, así como la implementación de medidas regulatorias como: insertos en la información para prescribir; cambios de dosis; restricciones de uso y hasta el retiro del mercado, según la gravedad.

## Conclusiones

Nuestro país en el campo de la Farmacovigilancia cuenta con muchas áreas de oportunidad para que al trabajar como un equipo comprometido entre todos los participantes se busquen las mejores estrategias.

## Referencias

Aagaard L, Strandell J, Melskens L, Petersen PS, Holme-Hansen E. Global patterns of adverse drug reactions over a decade: analyses of spontaneous reports to VigiBase™. Drug Saf. 2012;35(12):1171-82.

Aronson JK. Adverse drug reactions: history, terminology, classification, causality, frequency, preventability. En: Talbot J, Aronson JK (ed). Stephen's detection and evaluation of adverse drug reactions. Principles and Practices. 6th ed. Wiley-Blackwell; 2012: pp. 1-119.

Clark DWJ, Donelly E, Coulter DM, et al. Linking Pharmacovigilance with Pharmacogenetics. Drug Safety. 2004;27:1171-84.

Edwards IR, Biriell C. WHO Programme–Global Monitoring. En: Mann RD, Andrews ER (ed). Pharmacovigilance. 2nd ed. John Wiley & Sons, Ltd; 2007: pp. 151-66.
http://www.who-umc.org/Consultado el 20 de mayo de 2014.
Lopez-Gonzalez E, Herdeiro MT, Figueiras A. Determinants of under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. Drug Saf. 2009;32(1);19-31.
Sánchez-Sánchez B, Altagracia-Martínez M, Kravzov-Jinich J, Moreno-Bonett C, Vázquez-Moreno E, Martínez-Núñez JM. Evaluation of completeness of suspected adverse drug reaction reports submitted to the Mexican national pharmacovigilance centre: a cross-sectional period-prevalence study. Drug Saf. 2012;35(10):837-44.
Toh DSL, Tan LL, Aw DCW, et al. Building pharmacogenetics into a pharmacovigilance program in Singapore: using a serious skin rash as a pilot study. Pharmacogenomics J. 2014; en prensa.
Van Puijenbroek E, Conemans J, Van Grootheest K. Spontaneous ADR reports as a trigger for pharmacogenetic research: a prospective observational study in the Netherlands. Drug Saf. 2009;32(3):255-64.



# Retos en la Trombofilia primaria

*Guillermo J. Ruiz Argüelles, Guillermo J. Ruiz Delgado*

El término trombofilia se usa para referirse a diversas condiciones, adquiridas o heredadas, en las que hay riesgo de trombosis arterial o venosa. El antónimo de trombofilia es hemofilia, palabra de uso común que agrupa diversos padecimientos en los que hay riesgo de sangrado. Trombofilia es un término correcto que incluye varias entidades que se han descrito como situaciones de hipercoagulabilidad o estados pretrombóticos. Los padecimientos trombóticos son responsables de más de la mitad de los fallecimientos de los miembros de sociedades bien desarrolladas.

La enfermedad por trombosis incapacitante o fatal deriva de la formación de trombos en las arterias en sitios donde ha habido daño endotelial, o bien en las venas como consecuencia de estasis venosa e hipercoagulabilidad. Los trombos arteriales tienen un componente plaquetario importante, además de fibrina, en tanto que los trombos venosos por lo regular poseen menos plaquetas; en estos últimos el daño endotelial no es tan marcado como en los trombos que se originan en las arterias.

Los estados de trombofilia suponen un desbalance entre las actividades de los mecanismos procoagulantes y anticoagulantes naturales. Los indicadores clínicos que sugieren un estado de trombofilia primaria son: trombosis en sujetos jóvenes, menores de 40 años de edad; historia familiar de trombosis; trombosis recurrente sin factores precipitantes aparentes; trombosis en sitios anatómicos poco usuales y resistencia a tratamientos antitrombóticos convencionales.

Desde hace más de 16 años en la Clínica Ruiz de Puebla hemos estado haciendo estudios prospectivos en mestizos mexicanos para identificar las causas de la trombofilia en esta población, hemos encontrado que los estados de trombofilia primaria más frecuentes en México son el

**Cuadro 1.** *Hallazgos en mestizos mexicanos con trombosis y un marcador clínico de trombofilia primaria. Las cifras encontradas en mestizos mexicanos normales se incluyen para propósitos de comparación*

| *Condición* | *%* | *% en sanos* |
|---|---|---|
| Mutación C677T del gen *MTHFR* | 67 | 78 |
| Síndrome de plaquetas pegajosas | 57 | 15 |
| Haplotipo HR2 del gen *FV* | 21 | 8 |
| Fenotipo RPCa | 20 | 2 |
| Anticuerpos antifosfolípidos | 15 | 3 |
| Mutación Leiden del gen *FV* | 13 | 0.7 |
| Mutación G202010A del gen protrombina | 11 | 0 |
| Deficiencia de proteína C | 7 | 0 |
| Deficiencia de proteína S | 6 | 0 |
| Deficiencia de AT-II | 1 | 0 |
| Mutación Hong Kong del gen *FV* | 1 | 0 |



síndrome de las plaquetas "pegajosas", la resistencia a la proteína C activada, las deficiencias de proteína C, proteína S, antitrombina III y las mutaciones de los genes del factor V, de la protrombina y de reductasa del metilen-tetrahidrofolato (MTHFR). El Cuadro 1 muestra los hallazgos de trombofilia primaria más frecuentes en México.

Los estados de trombofilia secundaria son varios, incluyen puerperio, periodo posoperatorio, traumatismos, neoplasias malignas, tratamiento con estrógenos, enfermedades autoinmunitarias como el síndrome de anticuerpos antifosfolípido y el lupus eritematoso generalizado, etc.

Casi todos los pacientes que sufren un episodio vasooclusivo tienen de manera sincrónica alguna o algunas condiciones de trombofilia primaria con algunas condiciones de trombofilia secundaria; de esto deriva el concepto de "trombofilia multifactorial".

## Referencias


César-man-Maus G, Villa R, Kubisz P, González-Ramírez M, Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-Argüelles GJ. El síndrome de plaquetas pegajosas. Rev Hematol Mex. 2013;14:149-53.

Garcés-Eisele J, González-Carrillo ML, Reyes-Núñez V, Ruiz-Argüelles GJ. Primary thrombophilia in Mexico VII: the V617F mutation of JAK2 is not a frequent cause of thrombosis. Hematology. 2008;13:244-6.

Kubisz P, Ruiz-Argüelles GJ, Stasko J, Holly P, Ruiz-Delgado GJ. Sticky platelet syndrome: History and future perspectives. Semin Thromb Hemost. 2014 Jun 9. [Epub ahead of print.]

Moncada B, Ruiz-Argüelles GJ, Castillo-Martínez C. The sticky platelet syndrome. Hematology. 2013;18:230-2.

Ruiz-Argüelles GJ. Comment on sticky platelet syndrome. Semin Thromb Hemost. 2014;40:273.

Ruiz-Argüelles GJ, Alarcón-Urdaneta C, Calderón-García J, Ruiz-Delgado GJ. Primary thrombophilia in Mexico VIII: Description of five kindreds of familial sticky platelet syndrome phenotype. Rev Hematol Mex. 2011;12:73-8.

Ruiz-Argüelles GJ, Garcés-Eisele J, Camacho-Alarcón C, Reyes-Nuñez V, Moncada-González B, Valdés-Tapia P, et al. Primary thrombophilia in Mexico IX: The glycoprotein IIIa PLA1/A2 polymorphism is not associated with the sticky platelet syndrome phenotype. Clin Appl Thromb Hemost. 2013;19:689-92.

Ruiz-Argüelles GJ, Garcés-Eisele J, Reyes-Núñez V, Ramírez-Cisneros F. Primary thrombophilia in México II: Factor V G1691A (Leiden), prothrombin G20210A and methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism in thrombophilic Mexican mestizos. Am J Hematol. 2001;66:28-31.

Ruiz-Argüelles GJ, González-Carrillo ML, Reyes-Núñez V, Garcés-Eisele J, Estrada-Gómez R, Valdés-Tapia P, et al. Trombofilia primaria en México, parte VI: Falta de asociación estadística entre las condiciones trombofílicas heredadas. Gac Med Mex. 2007;143:317-22.
Ruiz-Argüelles GJ, González-Estrada S, Garcés-Eisele J, Ruiz-Argüelles A. Primary thrombophilia in México: A prospective study. Am J Hematol. 1999;60:1-5.
Ruiz-Argüelles GJ, López-Martínez B, Cruz-Cruz D, Reyes-Aulis MB. Primary thrombophilia in México III. A prospective study of the sticky platelet syndrome. Clin Appl Thromb Hemost. 2002;8:273-7.
Ruiz-Argüelles GJ, López-Martínez B, Valdés-Tapia P, Gómez-Rangel JD, Reyes-Núñez V, Garcés-Eisele J. Primary thrombophilia in Mexico V: A comprehensive prospective study indicates that most cases are multifactorial. Am J Hematol. 2005;78:21-6.
Ruiz-Argüelles GJ, Poblete-Naredo I, Reyes-Núñez V, Garcés-Eisele J, López-Martínez B, Gómez-Rangel D. Primary thrombophilia in México IV: Leiden, Cambridge, Hong Kong, Liverpool and HR2 haplotype polymorphisms in the factor V gene of a group of thrombophilic Mexican Mestizos. Rev Invest Clin Mex. 2004;56:600-4.
Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Delgado GJ. Trombofilia. En: Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Delgado GJ (ed). Fundamentos de Hematología. 5ª ed. México: Editorial Médica Panamericana; 2014:327-36.
Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Delgado GJ, López-Martínez B. El "síndrome de las plaquetas pegajosas": Una causa frecuente pero ignorada de trombofilia. Rev Invest Clin Mex. 2002;54:394-6.
Velázquez-Sánchez-de-Cima S, Zamora-Ortiz G, Hernández-Reyes J, Vargas-Espinosa J, García-Chávez J, Rosales-Padrón J, et al. Primary thrombophilia in México X: A prospective study of the treatment of the sticky platelet syndrome. Clin Appl Thromb Hemost. 2013, Sep 19. [Epub ahead of print.]



# Retos en la simplificación del trasplante de médula ósea

*David Gómez Almaguer, Olga G. Cantú Rodríguez, Homero Gutiérrez Aguirre*

La idea de tratar enfermedades hematológicas con quimioterapia y/o radioterapia en altas dosis no es nueva. Sin embargo la toxicidad resultante es intolerable, en especial para la producción de células hemáticas, por ello nació la idea de rescatar a los pacientes con células nuevas y sanas. Esta idea eventualmente dio lugar en un inicio al denominado trasplante de médula ósea; para 1970 se contaba ya con experiencia positiva al respecto, logrando curar pacientes con anemia aplásica y leucemia aguda, lo cual parecía poco menos que imposible. En la actualidad se ha llegado al trasplante 1 000 000 a nivel mundial y tan sólo en Estados Unidos (EU) se llevan a cabo de 20 000 a 25 000 trasplantes por año.

En México hemos evolucionado de manera paulatina, sin embargo la simplificación de las técnicas diversas para llevar a cabo el trasplante se han aplicado, y han permitido que mejore nuestra situación de forma progresiva, si bien aún lejos de lo ideal.[1]

El trasplante de médula ósea tradicional ha evolucionado de manera notable. En la actualidad sabemos que el término "médula ósea" ha cambiado y hoy en día nos referimos a este tipo de trasplante como "trasplante de células hematopoyéticas" (TCH), ya que las células hematopoyéticas que presentan el antígeno CD34 no sólo se encuentran en la médula ósea, sino que pueden circular en grandes cantidades y se hallan en la sangre periférica si el donador es estimulado con filgrastim. En la actualidad, de hecho, la sangre periférica es la fuente más importante de células CD34 y se utiliza la separación mediante aféresis para obtenerlas y utilizarlas para un trasplante.[2]

Este cambio de fuente para obtener las células hematopoyéticas (CH) fue la primera simplificación importante que se llevó a cabo y que permitió a un mayor número de pacientes recibir un trasplante. La sangre periférica es la fuente más rica de CH, esto permite administrar un mayor número de CH al paciente, lo cual se asocia con una recuperación más rápida y mejor supervivencia.[2,3]

El TCH nace con la idea simple de que la quimioterapia, o en su caso la radioterapia, debe llegar a un nivel casi letal para poder eliminar las células enfermas de forma definitiva y al mismo tiempo evitar que el sistema inmunitario del paciente destruya o (rechace) las nuevas CH. Como consecuencia de esta idea nace la necesidad de contar con "áreas" o unidades especiales para hospitalizar a estos pacientes, ya que la pancitopenia resultante y la toxicidad a mucosas u otros tejidos hace a los pacientes muy vulnerables, en especial para el desarrollo de infecciones. El costo de desarrollar estas unidades de trasplante y la atención en hospital por periodos de 4 a 8 semanas convierte al TCH en un método terapéutico elitista y con un costo exageradamente elevado. Esto impacta a las naciones en desarrollo que no pueden seguir el paso de esta tecnología y, por tanto, los ciudadanos de países de medianos y bajos ingresos, en general, no son susceptibles a recibir un TCH, lo que condena a estos pacientes a una muerte inevitable.



Para poder ofrecer esta maravilla médica a un mayor número de pacientes era necesario hacer modificaciones a la técnica convencional también denominada "mieloablativa" y para ello se tomaron en cuenta observaciones que indicaban que existe un efecto celular antineoplásico o antileucémico que se denominó "efecto del injerto *vs.* tumor". Algunos investigadores pensaban que este efecto era el mecanismo mediante el cual se curaba a la mayoría de los pacientes. Por ello nace la idea de que la reducción de la quimioterapia, aunado a la cancelación de radioterapia, podía ser suficiente para que las CH se instalaran en el paciente e iniciaran este fenómeno antitumoral.

Por otra parte, esta modificación o reducción de la intensidad de la quimioterapia permite que pacientes de mayor edad y con alguna comorbilidad puedan ser sometidos a este nuevo trasplante. A esta modalidad de trasplante se le llama en un inicio "minitrasplante", término que de forma eventual cambia a trasplante de intensidad reducida o no-mieloablativo. Las primeras publicaciones al respecto aparecen en 1987-1988 en México y en Latinoamérica; se practica el primer trasplante de intensidad reducida en Monterrey, en el Hospital Universitario de la UANL, en octubre de 1988 en una paciente con beta-talasemia mayor, quien se recupera de forma exitosa y vive hoy en día, 15 años después. Posteriormente, en los años subsiguientes, el grupo científico de colaboración Monterrey-Puebla sigue esta línea y trasplanta a cientos de pacientes, la mayoría con éxito, promoviendo esta modalidad con cambios adecuados en México y se acuña el término "método mexicano", ya que la quimioterapia administrada es diferente a otros esquemas internacionales, y en particular se lleva a cabo el trasplante usando en gran parte medicamentos orales, mínimas transfusiones y en forma ambulatoria extrahospitalaria.[1-6]

Durante la realización de un trasplante con quimioterapia tradicional o intensa la posibilidad de desarrollar complicaciones que limitan el uso de la vía oral (tanto para la alimentación como para la administración de medicamentos), el uso de catéteres venosos y el alto riesgo de infecciones con fiebre de difícil control no permitía considerar la posibilidad de llevar a cabo el procedimiento fuera de un cuarto aislado en una unidad de trasplante en hospital donde el paciente permanecía hasta tener evidencia de injerto; esto podría llevarse de 2 a 3 semanas después del

día del trasplante y de 3 a 4 semanas de tiempo total. Sin embargo con el uso de la modalidad de quimioterapia de intensidad reducida en la realización de trasplantes, y por lo tanto la simplificación del mismo, se desarrolla un programa de trasplantes sin hospitalización, es decir el paciente es vigilado de cerca por su hematólogo en una clínica de trasplantes con servicio diurno en donde se toman los exámenes de laboratorio necesarios en cada consulta, se vigila el estado clínico del paciente, se realizan los procedimientos necesarios (administración de medicamento parenteral, transfusiones) y regresa a diario a su domicilio en donde debe tener la compañía de una persona (familiar o amigo) que se encarga de apoyarlo en su cuidado personal, preparación de alimentos, vigilancia de las medidas de higiene y la administración de la medicación oral que el paciente tenga indicada de forma previa. La persona encargada de la vigilancia es instruida, al igual que el paciente, para comunicar vía telefónica en forma inmediata datos de alerta como fiebre, dolor, intolerancia a la vía oral, cambio en el patrón de las evacuaciones, sangrado, etc., y con base en ello decidir el traslado del paciente a la clínica de trasplantes o al hospital.

Esta opción de tratamiento es, además de efectiva, limitar los riesgos de exposición a patógenos de la flora del hospital de los pacientes y mucho más cómoda para él y su familia, mucho menos costosa ya que se elimina el costo del uso de un cuarto especial de la unidad de trasplante y todo lo que ello conlleva. El costo de un trasplante tradicional en Estados Unidos es de cerca de USD$500 000; en nuestro país puede ser superior a los $500 000, esto sin considerar el manejo de posibles complicaciones asociadas con el procedimiento, que son más frecuentes en esta modalidad de tratamiento, como infecciones graves, enfermedad de injerto contra huésped, entre otras. El trasplante ambulatorio de intensidad reducida tiene un costo de $130 000 a $180 000, lo que varía según el diagnóstico del paciente, la edad y los factores de riesgo asociados.[1,3]



La utilidad del trasplante de células hematopoyéticas de intensidad reducida se ha demostrado en diversas patologías neoplásicas y no neoplásicas. Los enfermos que se pueden beneficiar con este procedimiento son sobre todo aquellos que padecen leucemias agudas o crónicas, linfomas, aplasia de médula ósea, mielodisplasia, mieloma múltiple y anemias hereditarias. Esta técnica ha permitido que el número de trasplantes no se limite a la capacidad de camas disponibles en el hospital; con base en ello hemos aumentado el número de trasplantes practicados, que hasta la fecha actual son más de 500 en 15 años, y en el 2013 se llevaron a cabo 79 trasplantes en nuestra institución.

Al paso del tiempo hemos observado que algunas de estas enfermedades, como la anemia aplásica y la leucemia granulocítica crónica, responden de mejor forma a un trasplante, con lo que se logra la curación de la enfermedad en la mayoría de los pacientes. En general se puede decir que la supervivencia de los pacientes que reciben un trasplante de intensidad reducida es de 50%, aunque esto depende de las condiciones clínicas del paciente, el tipo y el estadio de la enfermedad y la presencia de factores de riesgo como son la resistencia del tumor a quimioterapia, la sobrecarga de hierro, las transfusiones múltiples, entre otros. Mediante este tipo de trasplante en pacientes con anemia aplásica se ha logrado la curación y supervivencia de hasta 90% de los casos[4] y en leucemia granulocítica crónica hasta en 92% de los casos.[5] En contraste se encuentran los pacientes con leucemia linfoblástica aguda, la leucemia más frecuente de la infancia, en donde las posibilidades de curación con un trasplante son de 30%,[6] sin embargo es importante señalar que este 30% representa un éxito del procedimiento, ya que son pacientes que han sido rescatados

de una muerte segura por el progreso de su enfermedad, ya en recaída previa, al carecer de otra modalidad terapéutica más efectiva. La difusión de este método terapéutico ayudará a que las probabilidades de supervivencia mejoren, esto en la medida en que los pacientes sean enviados a un centro de trasplante en etapas más tempranas de su enfermedad.

## Referencias


1. Gómez-Almaguer D. The simplification of SCT procedures in developing countries has resulted in cost-lowering and availability to more patients. Int J Hematol. 2002;1:380-2.
2. Gómez-Almaguer D, Gómez-Peña A, Jaime-Pérez JC et al. Higher doses of CD34+ progenitors are associated with improved survival in reduced intensity allogeneic recipient with clinically advanced disease. J Clin Apher. 2013;28:349-55.
3. Cantú-Rodríguez O, Gutiérrez-Aguirre CH, Jaime Pérez JC, et al. Low incidence and severity of graft-versus-host disease after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation employing a reduced intensity conditioning. Eur J Haematol. 2011;87:521-30.
4. Gómez-Almaguer D, Vela-Ojeda J, Jaime-Pérez JC, et al. Allografting in patients with severe, refractory aplastic anemia using peripheral blood stem cells and a fludarabine-based conditioning regimen: the Mexican experience. Am J Hematol. 2006;81:157-61.
5. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D, Morales-Toquero A, et al. The early referral for reduced-intensity stem cell transplantation in patients with Ph1 (+) chronic myelogenous leukemia in chronic phase in the imatinib era: results of the Latin American Cooperative Oncohematology Group (LACOHG) prospective, multicenter study. Bone Marrow Transplant. 2005;36:1043-7.
6. Gutiérrez-Aguirre CH, Gómez-Almaguer D, Cantú-Rodríguez OG, et al. Non-myeloablative stem cell transplantation in patients with relapsed acute lymphoblastic leukemia: results of a multicenter study. Bone Marrow Transplant. 2007;40:535-9.




# Retos en la organización de los centros de transfusión sanguínea para la prevención de muertes maternas por hemorragia obstétrica

*Héctor Alfredo Baptista González*

Según la tasa de la pérdida de sangre y otros factores, como la anemia preexistente, la hemorragia posparto (HPP) puede conducir rápidamente a choque hipovolémico, falla multiorgánica y muerte materna dentro de las siguientes 24 h. La identificación e intervención tempranas de la HPP con medidas efectivas son elementos clave para la sobrevida materna.

El diagnóstico de la HPP se basa en la identificación del sangrado excesivo en el periodo posparto. La Organización Mundial de la Salud adoptó la definición de HPP en el parto vaginal con un volumen estimado de pérdida > 500 mL de sangre en las primeras 24 h del posparto vaginal y 750 mL en la operación cesárea; asimismo define la HPP grave al volumen de pérdida > 1 000 mL. Las medidas para dar cumplimiento a este criterio aún no están estandarizadas a nivel mundial.

En países de altos ingresos se ha evaluado el impacto de la HPP en la estimación de la incidencia de morbilidad materna grave. En el reporte de 115 502 parturientas, 332 casos (2.9 por cada 1 000 nacimientos, IC 95% 2.6 a 3.2) experimentaron morbilidad materna grave,

de los cuales la HPP fue responsable de cerca de la mitad de la morbilidad materna grave, que ocurre con más frecuencia en asociación con varias características identificables de la paciente.[1]

La transfusión sanguínea es un marcador de la severidad de la morbilidad obstétrica y a su vez de las intervenciones que conducen a un resultado favorable. En países europeos, aún con la limitante de la amplia variabilidad en los reportes para cada país,[2] en pacientes con morbilidad obstétrica grave (la tasa × 1000 mujeres en esta condición) se requerirán 7 unidades de concentrado eritrocitario (IC 95% 4 a 9 unidades).

La atención integral de la hemorragia obstétrica requiere considerarlo de forma obligada como indicador de desigualdad social y económica, y de accesos a los servicios de salud. También involucra al Sistema nacional de salud, desde la atención primaria hasta las unidades de medicina intensiva, bajo guías clínicas sistematizadas y personal de la salud con un perfil de competencias actualizado. A pesar de todo esto, la sociedad y el sistema de salud tienen compromisos co partidos. Por un lado, la disponibilidad de donadores voluntarios y de repetición para lograr la autosuficiencia y oportunidad de donadores seguros; y por otro, la gestión organizada y eficiente de los centros de transfusión para lograr sangre segura, y la gestión clínica y competencia del personal médico para tener la habilidad y la competencia en la adecuada atención de la mujer con hemorragia obstétrica.



En la atención hospitalaria, junto a los protocolos de transfusión, la evaluación repetida de la hemostasia y concentraciones de hemoglobina en los estudios de laboratorio, el monitoreo hemodinámico invasivo y los protocolos de anestesia se han constituido como las intervenciones médicas que orientan hacia la mejor práctica para la atención de la mujer con hemorragia obstétrica.[3]

## Referencias


1. Grobman WA, Bailit JL, Rice MM, Wapner RJ, Reddy UM, Varner MW, et al. Frequency of and factors associated with severe maternal morbidity. Obstetrics and Gynecology. 2014;123(4):804-10. Epub 2014/05/03.
2. Bouvier-Colle MH, Mohangoo AD, Gissler M, Novak-Antolic Z, Vutuc C, Szamotulska K, et al. What about the mothers? An analysis of maternal mortality and morbidity in perinatal health surveillance systems in Europe. BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2012;119(7):880-9; discussion 90. Epub 2012/05/11.
3. Bonnet MP, Deneux-Tharaux C, Bouvier-Colle MH. Critical care and transfusion management in maternal deaths from postpartum haemorrhage. European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology. 2011;158(2):183-8. Epub 2011/06/03.


# Retos en el acceso a los nuevos medicamentos hemato-oncológicos

*Álvaro Aguayo González*

El acceso a los medicamentos en México es tan complejo como la heterogeneidad de los sistemas de salud que en él prevalecen. La revisión detallada de todas las complejidades que giran alre-

dedor de este problema se aleja del alcance del presente documento, sin embargo el costo de los medicamentos modernos sobresale como una de las aristas que es común en todos los sistemas de salud del mundo, la cual es creciente, preocupante y limita de forma indudable el acceso de los pacientes a los fármacos utilizados en la práctica médica en general, pero de manera sustancial a los que se usan en la práctica de la Hematología y la Oncología.

Para establecer el problema de los costos de los medicamentos con el acceso de los pacientes a ellos se presenta el modelo de la LMC y algunas ideas ya documentadas con anterioridad. Muchos avances se han logrado en el conocimiento de la biología del cáncer que han fructificado en nuevas estrategias de tratamiento, incluidos los medicamentos. Quizá el ejemplo más emblemático de este matrimonio es el imatinib para el tratamiento de la LMC. Desde su introducción este inhibidor de tirosincinasa (BCR-ABL) [ITK] ha mejorado la supervivencia a 10 años de los pacientes con LMC de < 20% a > 85%. Por el momento el tiempo de exposición al tratamiento no se ha establecido, y por lo tanto la recomendación actual es que se continúe mientras persista el beneficio clínico definido como remisión citogenética/molecular. Aquí se presenta un problema para un país con una economía emergente como México. En Estados Unidos (EU) el precio del tratamiento con imatinib en el 2001 era de alrededor de USD$30 000 por año. Para el 2012 su precio se incrementó hasta USD$92 000/año. En México el costo de farmacia a junio del 2014 de 1 mes de tratamiento con imatinib es de $12 400, lo que en un año representa un gasto de $148 800 sólo de medicamento para una enfermedad maligna que prácticamente alcanza ya las expectativas de vida de otras enfermedades crónicas, e incluso la curación funcional en algunos casos.



El tratamiento de otros tipos de neoplasias hematológicas y cáncer también ha visto incrementado su arsenal de medicamentos; sólo para el tratamiento de cáncer renal la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) tiene aprobados cinco agentes moleculares desde el 2005. A diferencia del éxito de los ITK para la LMC, su utilidad ha sido mucho más modesta e incluso limitada a ventajas marginales en la supervivencia libre de progresión, toxicidad y rara vez en supervivencia global. Sin embargo los precios de estos nuevos medicamentos parecen desproporcionados en relación con sus resultados. Esto fue observado por médicos del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) en Nueva York, quienes se negaron a incluir en el formulario del hospital un medicamento aprobado por la FDA para el tratamiento del cáncer de colon cuyo costo era en promedio de $11 063 USD/mes de tratamiento bajo el argumento que sólo proporcionaba una ventaja de 1.4 meses de supervivencia comparado con quimioterapia estándar y sin ninguna ventaja real cuando se comparaba con el inhibidor de angiogénesis (también caro, $5 000 USD/mes en promedio), usado como estándar junto con la quimioterapia. Como resultado la compañía farmacéutica dueña de la patente redujo de forma sustancial el costo del medicamento.

El Cuadro 1 enumera el costo de algunos medicamentos aprobados por la FDA y la mayoría de las agencias regulatorias en el mundo, incluido México. Sólo para tener una idea global, de las 12 drogas aprobadas por la FDA para varias indicaciones en Oncología en el 2012, 11 sobrepasan los $100 000 USD/año y la tendencia no ha sido mejor desde entonces. Hay que reconocer que los precios son un poco menores en México y algunas compañías farmacéuticas dueñas de patentes han hecho esfuerzos a través de programas de ayuda internacionales para hacer llegar algunos de estos medicamentos a los pacientes, como el programa de GIPAP que ofrece el imatinib a

**Cuadro 1.** *Costos de algunos medicamentos blanco-dirigidos en Hematología y Oncología*

| *Agente* | *Precio en USD por ciclo de tratamiento* |
|---|---|
| Imatinib | $6 982 |
| Dasatinib | $9 817 |
| Nilotinib | $9 163 |
| Bosutinib | $9 817 |
| Sorafenib | $10 555 |
| Sunitinib | $11 957 |
| Everolimus | $8 984 |
| Temsirolimus | $6 355 |
| Pazopanib | $7 778 |
| Bevacizumab | $11 684 |
| Erlotinib | $5 756 |
| Cetuximab | $24 092 |
| Lapatinib | $5 120 |
| Trastuzumab | $5 295 |
| Brentuximab | $16 768 |
| Crizotinib | $11 946 |
| Ipilimumab | $36 540 |
| Vemurafenib | $12 282 |
| Ruxolitinib | $8 400 |
| Lenalidomida | $10 103 |

*Modificado de: Pfister DG. The just price of cancer drugs and the growing cost for cancer care: oncologists needto be part of the solution. J Clin Oncol. 2013;31(28):3487-9.*



poblaciones desfavorecidas alrededor del mundo incluido México. Sin embargo este beneficio no alcanza > 10% de la población con la necesidad del medicamento.

Como médico y científico acepto que mi visión del problema es parcial y apegada al principio de la doctrina del "*Justum Pretium*" o precio justo de las cosas, y por otro lado confieso entender pobremente la visión empresarial que favorece la competencia y que asigna el precio de un "bien" a lo que "dicte el mercado", y en este sentido no pretendo juzgar (para ello hay especialistas financieros) los mecanismos que las empresas farmacéuticas utilizan como criterio para establecer los costos de sus productos, ni cuestionar las interrelaciones del mercado con los gobiernos, agencias no gubernamentales, organismos internacionales y grupos de la sociedad civil, que deben tener cierto peso específico en el balance y final establecimiento de los precios finales al público. Además no niego y acepto que la inversión en investigación y desarrollo de medicamentos que han sido relevantes para el aumento en la supervivencia de los pacientes con cáncer debe retribuirse, estimularse y las compañías farmacéuticas tener alguna ganancia. Sin embargo, llama la atención la conducta observada por la farmacéutica en el caso del MSKCC en Nueva York.

No obstante, existe una responsabilidad moral de destacar el problema en México. En otros países esta situación se discute en los ámbitos financieros de forma rutinaria y casi con la aprobación de cada nuevo tratamiento. México no es un país rico, los sistemas de salud son heterogéneos y las presiones sociales de accesos a medicamentos para enfermedades crónicas es creciente. El cáncer es ya un problema de salud con una mortalidad elevada y México debe trabajar en políticas de acceso a medicamentos que necesariamente tendrá que incluir cambios en la relación del sistema de salud con la industria farmacéutica y la revisión de las leyes de patente nacionales e internacionales que permitan tener precios "justos" con una visión humanista y no de mercado.

## Referencias


Experts in Chronic Myeloid Leukemia. The Price of drugs for chronic myeloid leukemia (CML) is a reflection of the unsustainable prices of cancer drugs: from the perspective of a large group of CML experts. Blood. 2013;121(22):4439-42.

Kantarjian H, Fojo T, Mathisen M, Zwelling LA. Cancer drugs in the United States: justum pretium–the just price. J Clin Oncol. 2013;31(28):3600-4.

Lexchin J. Canada and access to medicines in developing countries: intellectual property rights first. Globalization and Health. 2013:9:42.

Pfister DG. The Just price of cancer drugs and the growing cost for cancer care: oncologists need to be part of the solution. J Clin Oncol. 2013;31(28):3487-9.

Rak KH, Jacobs IA. Biosimilars in Oncology: From Development to Clinical Practice. Seminars in Oncology. 2014;41(Suppl 3):S3-12.

# Introducción

*Enrique Graue Wiechers*

Todas las especialidades, y la Oftalmología no es la excepción, presentan avances asombrosos. Hoy somos capaces de corregir de manera quirúrgica cualquier defecto refractivo con alto índice de seguridad y precisión, podemos eliminar quirúrgicamente la catarata y rehabilitar al paciente en forma ambulatoria y regresarle una visión casi perfecta; avanzamos con eficiencia, gracias a la nueva tecnología en el diagnóstico precoz y oportuno del glaucoma; podemos influir en forma determinante en un número significativo de las enfermedades retinianas, incluida la retinopatía diabética; tratamos con eficiencia las enfermedades del vítreo y podemos corregir la mayor parte de los desprendimientos de retina. Los tumores oculares están a nuestro alcance y podemos corregir la gran mayoría de los problemas plásticos que afectan la región de los párpados y la órbita, y nos adentramos de forma gradual en mejorar las condiciones de la salud ocular que nos presenta el futuro cercano.



Esto último es lo que se trata en este simposio. Para el efecto se ha conjuntado a un grupo de investigadores jóvenes a los que se asocian académicos que están a la vanguardia de los temas que se tocarán y que serán necesariamente el reto futuro al que nos enfrentaremos. Se analizará la problemática que presenta el envejecimiento poblacional y que se acentuará en los lustros por venir. La necesidad de intervenir de manera oportuna a un número creciente de adultos mayores que tendrán catarata y degeneraciones maculares por la edad es un problema que ya está ante nosotros y al que hay que encontrarle soluciones conjuntas. De igual manera, la epidemia de diabetes impactará la salud ocular de los mexicanos, y requerimos nuevas y eficientes formas de tamizaje que permitan actuar de forma oportuna y detener las complicaciones devastadoras de la retinopatía diabética.

Asimismo se discutirán las intervenciones oftalmológicas más frecuentes y su impacto en la calidad de vida; se avizorará el muy importante papel que pueden llegar a jugar las tecnologías de la información en la detección temprana y en el control de la retinopatía diabética, así como los nuevos modelos de atención que debemos explorar. Se analizarán los nuevos campos que puede llegar a tener el papel de las células madre oculares en lo que se ha dado a llamar la medicina regenerativa, que en el caso de la Oftalmología parece que pronto se alcanzará. Se relatará la experiencia que ya se tiene en Oftalmología con la terapia génica y el papel que en el futuro cercano ésta logrará; y, por último, se relatarán las experiencias que se han acumulado con las prótesis artificiales de retina que pueden llegar a abrir, con el progreso de la tecnología, la nueva luz a quien no podemos rehabilitar por algún otro medio.

Tal es el fin de este simposio que pretende discutir nuestros retos futuros.

# La Oftalmología ante los retos del envejecimiento poblacional y los cambios epidemiológicos

*Aída Jiménez Corona*

## Introducción

En México la transición demográfica y epidemiológica de las últimas décadas se refleja en un incremento del grupo poblacional de edad avanzada. Para 1990 había 3.1 millones de personas de 65 años de edad y más (3.7% de la población), y se proyectó que para el 2030 serán 15.2 millones (11.7% de la población). El envejecimiento de las personas trae consigo una mayor demanda de servicios de salud, en particular por enfermedades crónico-degenerativas y discapacidad. En el mundo se estima que hay 285 millones de personas con discapacidad visual (DV), de las cuales 39 millones tienen ceguera. Además, 65% de las personas con DV y 82% de las que padecen ceguera tienen 50 años de edad y más. Cabe señalar que 80% de los casos de DV y ceguera en el mundo son prevenibles. Es inaplazable la adecuación del sistema de salud al perfil demográfico y epidemiológico actual, con el cambio de los modelos de atención dirigidos a adultos mayores, para lograr una atención más eficiente y de calidad.



## Transición demográfica y epidemiológica

El envejecimiento de la población resulta de la combinación de cambios demográficos y epidemiológicos, los cuales están estrechamente relacionados. En términos generales, la transición demográfica se define como el cambio en las estructuras de la población a partir de las tasas de fecundidad y mortalidad.[1] La transición epidemiológica es producto de la reducción en las tasas de incidencia, prevalencia y letalidad de las enfermedades infecciosas, si bien aquéllas se han incrementado pero por enfermedades crónico-degenerativas e incapacitantes.[2] Al igual que el resto del mundo, México experimenta un proceso de envejecimiento demográfico, donde el número absoluto y porcentual de la población de 65 años de edad y más ha aumentado de manera considerable, lo que implica una tasa de crecimiento mayor que la de otros grupos de edad de la población.[3]

La transición demográfica en nuestro país inició en la década de 1930, con el descenso paulatino de la mortalidad, y se acentuó a mediados de la década de 1960, con la disminución en la tasa de la fecundidad. Cabe señalar que la media de edad en la primera década de este siglo aumentó de 27 a 30 años, y el incremento será de 38 a 45 años del 2030 al 2050.[4,5] A su vez, la población de 65 años y más aumentará de 4.8 millones a 17 millones entre 2000 y 2030, y alcanzará 32.5 millones al llegar el año 2050 (Figuras 1 y 2).[4] Asimismo, en la segunda década de este siglo el ritmo de crecimiento de la población de adultos mayores se desacelerará, aunque seguirá siendo mayor al de la población total.

Por otro lado, la rápida transformación demográfica actual es un problema social con múltiples implicaciones cuando se asocia con condiciones externas desfavorables como pobreza, enfermedad, discapacidad y aislamiento social. Además, las diferentes dimensiones de la desigualdad, como son la clase social, la etnicidad y el género, se entrecruzan y refuerzan de manera mutua en la vejez.

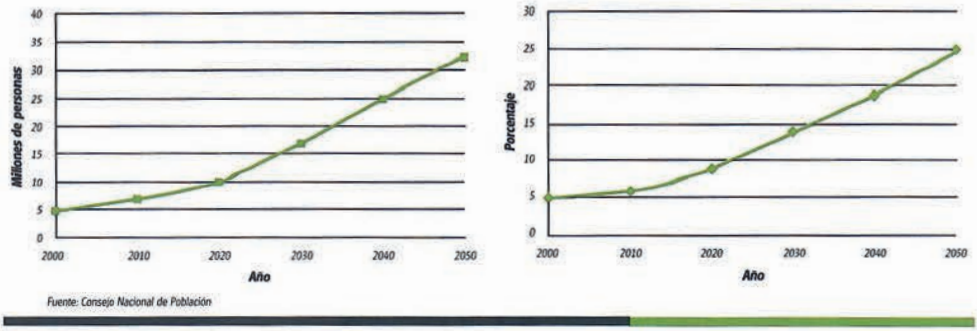



**Figura 1.** *Población de 65 años y más en México. 2000-2050.*

El aumento en la esperanza de vida ha incrementado la morbilidad por enfermedades crónico-degenerativas y discapacidad, las cuales cobran mayor importancia en la vejez. Respecto a la discapacidad, según los datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012, 26.8% de los adultos mayores reportó tener alguna limitación para realizar actividades de autocuidado, y el porcentaje más alto se encontró entre los individuos de 80 años de edad y más (47.6%). Las principales limitaciones halladas fueron funcionales (22%), cognitivas (18%) y visuales (16%). En cuanto a problemas de DV o ceguera, éstos fueron dos veces mayores en personas de 80 años y más (26.5%) que en personas de 60 a 69 años (12.9%).[6] Asimismo, la prevalencia fue mayor a menor escolaridad: de 7.9% en quienes tenían 10 años o más de escolaridad a 22.8% en aquellos que no habían ido a la escuela.



## Discapacidad visual y ceguera en el mundo, América Latina y México

En el mundo la ceguera y la DV son un problema de salud pública y se estima que alrededor de 80% de los casos es prevenible. De acuerdo con el reporte de la OMS, en 1972 había alrededor de 15 millones de personas con ceguera. En 2010, con base en estudios de 39 países, se estimó que el número de personas con discapacidad visual era de 285 millones, de los cuales 39 millones tenían ceguera.

Entre las causas más importantes de DV están el error refractivo no corregido, con 43% de casos, y catarata, con 33%.[7] Respecto a la ceguera, la causa más importante es catarata, con 51% de casos, seguida por glaucoma, con 8%, y degeneración macular, con 5%. No obstante, 21% de las causas de ceguera no se ha determinado. En América Latina la DV varía de 5.9% en Buenos Aires a 12.9% en Guatemala, en tanto que la prevalencia de ceguera bilateral varía de 1.3% en Argentina a 4.0% en Perú. Cabe mencionar que el porcentaje de ceguera prevenible es muy alto en todas las regiones del continente, siendo, por ejemplo, de 47% en Brasil y 94% en Guatemala.[8]

En México sólo dos estudios han evaluado la frecuencia de ceguera prevenible. El primero en Nuevo León, en 2005, donde la prevalencia de ceguera y DV fue de 1.5 y 7.8%, respectivamente.[8] El segundo estudio, efectuado en Chiapas en 2010, mostró una prevalencia de ceguera de 2.3%. La catarata fue la causa más importante de ceguera bilateral, con 63% de los casos, seguida por enfermedades del segmento posterior con 24%, en tanto que en personas con diabetes la preva-

lencia de retinopatía fue de 38.9%.[9] Por otro lado, dada la alta prevalencia de diabetes en México [diagnóstico médico previo y no conocida de 14.4% en 2006, y diagnóstico médico previo de 9.2% (6.4 millones de personas) en 2012], el número de casos de DV y ceguera por retinopatía diabética en particular es considerable.[6] Algunos estudios en nuestro país han reportado que la prevalencia de retinopatía diabética fluctúa entre 38 y 60%,[10,11] mientras que la incidencia a 3 y 4 años de seguimiento es de alrededor de 20%.[10] Respecto a la progresión de la enfermedad, se ha reportado de entre 20.6 y 56% a 4 años y puede ser de hasta 74% a 12 años.[12]

## Costos de la discapacidad visual y la ceguera

Dado el impacto económico de la DV en las distintas regiones del mundo, se han llevado a cabo estimaciones de sus costos directos e indirectos, los cuales varían en gran medida de una región a otra. Respecto a los costos directos, el gasto total estimado para DV en 2010 en las siguientes subregiones definidas por la OMS [17 subregiones según región geográfica y el estrato de la razón de mortalidad infantil/adulta (razón de menor a mayor: A-E)] fue en particular alto: América-A, 513 billones de dólares; Europa-A, 356 billones de dólares; y Pacífico occidental-B1, 437 billones de dólares. El costo promedio estimado por persona fue dos veces mayor en la subregión América-A que en cualquier otra subregión. También se estimó que el gasto total por DV para los sistemas de salud en el mundo aumentará de 2.3 billones de dólares en 2010 a 2.7 billones en 2020.



En cuanto a los costos indirectos por DV, se incluyen las pérdidas en la productividad por ausentismo laboral y por mortalidad prematura. En siete subregiones que incluyen países de altos ingresos, se estimó que las pérdidas por ausentismo aumentarán de 167 billones de dólares en 2010 a 176 billones en 2020, donde las cifras más altas son en las subregiones de América-A y Europa-A. Las pérdidas por muerte prematura aumentarán de 1 112 millones de dólares en 2010, a 1 144 millones en 2020, y las cifras más altas serán para las subregiones de América-A, Europa-A y Europa-C.[13]

## Calidad de vida y discapacidad visual y ceguera

Diferentes estudios han mostrado que la DV puede llevar a una discapacidad funcional, con el consecuente deterioro en la calidad de vida. Entre los principales efectos negativos de la DV en la calidad de vida de los adultos mayores están el riesgo de caídas, fractura de cadera, aislamiento social, baja expectativa de vida, ansiedad, depresión, suicidio, deterioro cognitivo, demencia, incremento en el uso de servicios de salud e incremento en la mortalidad, entre otros.[14-17] El impacto en la calidad de vida puede ser muy diferente según la causa de la DV. En el caso de catarata, la pérdida de la visión explica una baja calidad de vida, mientras que para glaucoma o retinopatía diabética una baja calidad de vida no es explicada por completo por una pérdida de la visión. Se sabe que muchas de las discapacidades funcionales relacionadas con la disminución en la visión en personas mayores pueden ser atenuadas, e incluso resueltas, una vez que se ha mejorado la visión; esto finalmente tendrá un impacto positivo en la calidad de vida de los individuos.[17]

## Conclusiones

En los próximos años, dado que el envejecimiento poblacional correrá paralelo al incremento de enfermedades crónicas, el reto en términos de DV y ceguera resultará progresivamente mayor. Ello traerá como consecuencia la necesidad de invertir más en infraestructura y personal médico para brindar una atención oftalmológica. Asimismo, se requerirán nuevos mecanismos institucionales que permitan a este sector de la población tener acceso a servicios de salud oftalmológicos de calidad. También se harán indispensables amplias reformas en las estrategias, el funcionamiento y la organización de los servicios de salud enfocados a la salud visual. Al igual que otros países, México se enfrenta a la necesidad de traducir el incremento en la esperanza de vida de la población en la experiencia de más años vividos con calidad. Por lo anterior, la DV se considera un importante problema de salud pública cuyo impacto en términos económicos, sociales y en la calidad de vida de las personas la convierte en una prioridad.

## Referencias




1. Bourgeois-Pichat J. La démographie. París: NRF; 1971.
2. Omran AR. The epidemiological transition: A theory of the epidemiology of population change. Milbank Mem Fund. 1971 Oct;49(4):509-38.
3. Ham-Chande R. El envejecimiento: una nueva dimensión de la salud en México. Salud Publica Mex. 1996;38:409-18.
4. Consejo Nacional de Población (2005). Proyecciones de la población de México 2005-2050.
5. Zúñiga-Herrera E, García JE. El envejecimiento demográfico en México. Principales tendencias y características, en Horizontes. México, Consejo de Población del Estado de México. 2008. núm. 13, julio.
6. Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2013.
7. Pascolini D, Mariotti SP. Global estimates of visual impairment: 2010. Br J Ophthalmol. 2012; 96:614-8.
8. Limburg H, Barria von-Bischhoffshausen F, Gomez P, Silva JC, Foster A. Review of recent surveys on blindness and visual impairment in Latin America. Br J Ophthalmol. 2008;92(3):315-9.
9. Polack S, Yorston D, López-Ramos A, Lepe-Orta S, Baia RM, Alves L, et al. Rapid assessment of avoidable blindness and diabetic retinopathy in Chiapas, Mexico. Ophthalmology. 2012;119(5):1033-40.
10. González-Villalpando C, González-Villalpando ME, Rivera Martínez D, Stern MP. Incidence and progression of diabetic retinopathy in low income population of Mexico City. Rev Invest Clin. 1999;51(3):141-50.
11. Rodríguez-Villalobos E, Ramírez-Barba EJ, Cervantes-Aguayo FC, Vargas-Salado E. Diabetic retinopathy and risk of blindness in Mexico. Are we doing enough? Diabetes Care. 1999;22:1905.
12. Rodríguez-Villalobos E, Cervantes-Aguayo F, Vargas-Salado E, Avalos-Muñoz ME, Juárez-Becerril DM, Ramírez-Barba EJ. Diabetic retinopathy: twelve-year incidence and progression. Cir Cir. 2005;73(2):79-84.
13. Access Economics (2010). The Global Economic Cost of Visual Impairment, Report for AMD Alliance International, Canberra.
14. Patino CM, McKean-Cowdin R, Azen SP, Allison JC, Choudhury F, Varma R, et al. Central and peripheral visual impairment and the risk of falls and falls with Injury. Ophthalmology. 2010;117:199-206.
15 Renaud J, Bédard E. Depression in the elderly with visual impairment and its association with quality of life. Clin Interv Aging. 2013;8:931-43. http://dx.doi.org/10.2147/CIA.S27717
16. Brown RL, Barrett AE. Visual impairment and quality of life among older adults: an examination of explanations for the relationship. J Gerontol. 2011;66:364-73. http://dx.doi.org/10.1093/geronb/gbr015
17. Karpa MJ, Mitchell P, Beath K, Rochtchina E, Cumming RG, Wang JJ, et al. Direct and indirect effects of visual impairment on mortality risk in older persons. Arch Ophthalmol. 2009;127:1347-53. http://dx.doi.org/10.1001/archophthalmol.2009.240

# Discapacidad visual y ceguera. Intervenciones para su prevención y tratamiento, y su impacto en la calidad de vida

*Enrique O. Graue Hernández*

Las cifras de ceguera en el mundo no se conocen con precisión. Desde 1972 y de forma periódica hasta la fecha la Organización Mundial de la Salud (OMS) realiza estimaciones de la prevalencia de ceguera basada en reportes regionales y del Banco Mundial.[1] De acuerdo con el reporte de la OMS en 1972, basado en informes de los países miembros de la misma, en el mundo existían alrededor de 15 millones de ciegos, no obstante se reconoció que había un subregistro importante.[2] En el reporte del 2010, basado en estudios de 39 naciones, se estimó que el número de personas con discapacidad visual es de alrededor de 285 millones de los cuales, 39 millones son ciegos.[3]



En el mundo la causa más importante de discapacidad visual es el error refractivo no corregido con 43% de los casos y catarata con 33%. Ambas son altamente prevenibles con recursos limitados.[4] Otras causas importantes de discapacidad visual son glaucoma, degeneración macular, retinopatía diabética y tracoma. Respecto a la ceguera, la causa más importante es la catarata con 51%, seguida por glaucoma con 8% y degeneración macular con 5%.[3]

En América Latina la prevalencia de ceguera bilateral varía de 1.3% en población de Buenos Aires, Argentina[5] a 4.0% en Perú, en tanto que la discapacidad visual varía de 5.9% en Buenos Aires a 12.9% en Guatemala;[6] la causa más frecuente fue catarata (rango de 41 a 87%).[6] Es importante recalcar que el porcentaje de ceguera prevenible es muy alto en todas las regiones del continente, de 47% en Brasil a 94% en Guatemala.[7]

En México un segundo estudio, publicado en 2012, evaluó la prevalencia de ceguera evitable y retinopatía diabética en el estado de Chiapas.[8] En este estudio se demostró que la prevalencia de ceguera global fue de 2.3% (IC 95% 1.7 a 2.9%). La catarata fue la causa más importante de ceguera bilateral con 63% de los casos, seguida por enfermedades del segmento posterior con 24%. La prevalencia de diabetes fue de 21% (IC 95% 19.5 a 23.1%) en tanto que la prevalencia de retinopatía diabética fue de 38.9% (IC 95% 33.7 a 44%), la cual fue responsable de 8% de los casos de ceguera.

En general, sólo 10% de los casos de ceguera no es remediable bajo el concepto de ceguera evitable. Estos son fundamentalmente casos de origen genético o mixto, cuya prevención y/o tratamiento, en caso de ser posible, exceden el presupuesto local. Ejemplos de enfermedades de este tipo son queratocono, desprendimiento de retina y retinosis pigmentaria, entre otras.

La prevalencia de discapacidad visual y ceguera ha demostrado ser directamente proporcional al grupo de edad que se analiza, de tal manera que 65% de los pacientes con discapacidad visual y 82% de pacientes con ceguera son mayores de 50 años de edad.[3,9-12]

En el 2001 un metaanálisis evaluó la influencia del género en la ceguera mundial y demostró que las mujeres son 65% de la población afectada con una razón de momios de 1.43 (IC 95% 1.33 a 1.53).[12] También se han demostrado variaciones en la causa de la ceguera según la región, entre diferentes naciones e inclusive dentro de los mismos países según geografía (oncocercosis y tracoma),[6,13,14] esperanza de vida (degeneración macular)[14] y raza (glaucoma).[15]

La pobreza, la discapacidad visual y la ceguera se encuentran íntimamente relacionadas en un círculo vicioso; la pobreza aumenta el riesgo de ceguera en población vulnerable y la ceguera aumenta la pobreza, lo que limita las oportunidades de los que la padecen para involucrarse en actividades productivas.[16,17] Además, desde el punto de vista geopolítico, la prevalencia de ceguera es mayor en países de medianos y bajos ingresos que en países con economías más desarrolladas.[3,18]

En general, la discapacidad visual tiene un impacto importante en la calidad de vida.[19] Por ejemplo, y comparada con otras enfermedades crónicas, la discapacidad visual moderada deteriora la calidad de vida medida a través de instrumentos que evalúan la salud general (p. ej., EQ-5D) más que la diabetes mellitus tipo 2, los síndromes coronarios y la discapacidad auditiva moderada, y es menor que el deterioro generado por el evento vascular cerebral, la esclerosis múltiple, el síndrome de fatiga crónica, la depresión mayor y etapas avanzadas de enfermedades mentales.[20]

Los pacientes con baja visión tienen problemas relacionados con movilidad, actividades de autocuidado e higiene, actividades de la vida diaria como adquirir y preparar alimentos, al igual que ansiedad y depresión. Por si fuera poco, algunas enfermedades crónicas suelen contribuir a este deterioro en la calidad de vida potenciando el efecto.[21]



Se estima que alrededor de 150 millones de personas en el mundo tienen discapacidad visual por error refractivo (miopía, hipermetropía y astigmatismo) no corregido (lentes), de los cuales 8 millones son considerados ciegos.[22] Alrededor de 13 millones son menores de 15 años de edad. La prevalencia global oscila alrededor de 1% con un aumento significativo de la prevalencia en áreas urbanas de Asia.

En América Latina se estima que la cobertura de servicios refractivos (optométricos y oftalmológicos) no es mayor a 45% de la población. Los errores de refracción sin rehabilitación óptica dificultan el aprendizaje y el desarrollo social en las escuelas, reducen la oportunidad de empleo y la productividad, al igual que disminuyen la calidad de vida en todos sus ámbitos.[23] La corrección de éstos es, sin duda, una de las intervenciones en salud más costo-efectivas, por lo que el reto se centra en el diagnóstico y el tratamiento oportunos con lentes de bajo costo y accesibles a toda la población.[22]

El término catarata se refiere a la opacificación natural del lente cristalino y es la causa principal de ceguera en el mundo. Los pacientes con catarata experimentan disminución en la calidad y la cantidad de visión de forma gradual.[24] Estos déficits generan dificultad en una gran gama de actividades de la vida cotidiana. Por si fuera poco, la cirugía de catarata es una de las intervenciones en salud más costo-efectivas, y en la gran mayoría de los casos ésta mejora todos los aspectos de calidad de vida relacionados con la visión como son la lectura, la conducción de vehículos, el reconocimiento de personas y otras actividades como ver televisión, compra de víveres y otros elementos indispensables para el hogar.[24]

Con frecuencia la catarata se observa en pacientes con otras comorbilidades oculares y sistémicas como glaucoma, degeneración macular y diabetes. En estos casos la cirugía de catarata también ha demostrado mejorar los índices de calidad de vida, sobre todo cuando se realiza en etapas tempranas de la enfermedad. También disminuye los índices de pobreza al facilitar la incorporación del individuo y sus familiares a la vida productiva.[17]

La degeneración macular neovascular o exudativa es la causa más importante de ceguera en países de altos ingresos. La discapacidad generada por esta enfermedad se caracteriza por pérdida gradual o súbita de la visión central, por lo que se dificulta la lectura y sobre todo el reconocimiento de gestos y rostros. Por lo regular se acompaña de ansiedad y depresión, por lo que los índices de calidad de vida se deterioran de forma rápida después del diagnóstico. Su tratamiento consiste en inyecciones repetidas de medicamentos antiangiogénicos y en fechas recientes se demostró que a la par de mantener o mejorar la visión también mejora los ámbitos de la vida relacionados con la visión.[25]

El término glaucoma engloba a un grupo de enfermedades oculares crónicas que dañan de manera irreversible el nervio óptico con la inevitable consecuencia de pérdida de visión y ceguera. De hecho es la segunda causa de ceguera a nivel mundial y por lo general se caracteriza por pérdida de la visión centrípeta, de tal manera que suele ser asintomático hasta etapas tardías cuando la visión central ha sido afectada. Los factores de riesgo más importantes para su desarrollo son presión intraocular elevada, edad, historia familiar de glaucoma y un grosor corneal central disminuido.



La prevalencia de glaucoma en el mundo ha aumentado de manera considerable, probablemente por la mejor tecnología disponible para su diagnóstico y por un aumento en la esperanza de vida.[26] Se estima que para el 2020 existirán en el mundo alrededor de 80 millones de personas con glaucoma.[27] Aunque no existen estudios en México, se estima que los latinos tengan un riesgo cuatro veces mayor de pérdida de visión por glaucoma en comparación con individuos caucásicos.[28]

Esta enfermedad impacta la calidad de vida en muchos aspectos, incluida la movilidad y la lectura. El impacto psicológico es mayor cuanto mayor es la pérdida de visión y es mayor cuando la pérdida de visión es bilateral. El riesgo de caídas es cuatro veces mayor, el riesgo de accidentes vehiculares es seis veces mayor, además de que los pacientes con diagnóstico de glaucoma tienen mayor riesgo de padecer depresión, perder independencia y ser hospitalizados.

La prevalencia de glaucoma contribuye a costos directos como medicamentos, estudios diagnósticos y de seguimiento, honorarios médicos e intervenciones quirúrgicas, y costos indirectos como pérdidas de días laborales y disminución de productividad, transporte y ayuda personal remunerada y voluntaria. Se estima que tan sólo en Estados Unidos el costo anual es de 2.9 billones de dólares. A pesar de que el tratamiento es caro, es costo-efectivo, y tanto el tratamiento como el diagnóstico oportuno reducen el riesgo de deterioro en los índices de calidad de vida como la carga económica y social de la enfermedad.[27]

Por último, cuando la visión se ha perdido de forma irremediable y sin importar la causa, el ingreso de los pacientes a programas de rehabilitación visual ha demostrado tener un efecto positivo modesto en la calidad de vida.[29]

Al final, todas las intervenciones generan un costo directo e indirecto, pero dado el enorme impacto que la discapacidad visual tiene en la comunidad, su prevención genera ahorro de forma directa e indirecta a través de un aumento en la productividad del paciente y de aquellos cercanos a él. De tal manera que se estima que el retorno de la inversión para la comunidad en intervenciones aquí mencionadas como medicamentos antiangiogénicos para degeneración macular relacionada con la edad sea del orden de 450%, de tratamiento de glaucoma 4 000% y de cirugía de catarata 4 500%.[30]

En conclusión, para México el reto en Oftalmología está en la cuantificación e identificación de los problemas nacionales de ceguera y discapacidad visual, establecer programas de detección y tratamiento oportuno a través de la formación racional de recursos humanos, así como invertir en infraestructura y establecer políticas públicas que promuevan la salud visual para mejorar la calidad de vida de todos los mexicanos en lo individual y en lo colectivo.

## Referencias


1. Thylefors B, Negrel AD, Pararajasegaram R, Dadzie KY. Global data on blindness. Bulletin of the World Health Organization. 1995;73(1):115-21. PubMed PMID: 7704921. Pubmed Central PMCID: 2486591.
2. The prevention of blindness. Report of a WHO Study Group. World Health Organization technical report series. 1973;518:1-18. PubMed PMID: 4633470.
3. Pascolini D, Mariotti SP. Global estimates of visual impairment: 2010. The British Journal of Ophthalmology. 2012 May;96(5):614-8. PubMed PMID: 22133988.
4. Bourne R, Price H, Stevens G, Group GBDVLE. Global burden of visual impairment and blindness. Archives of Ophthalmology. 2012 May 1;130(5):645-7. PubMed PMID: 22652851.
5. Nano ME, Nano HD, Mugica JM, Silva JC, Montana G, Limburg H. Rapid assessment of visual impairment due to cataract and cataract surgical services in urban Argentina. Ophthalmic Epidemiology. 2006 Jun;13(3):191-7. PubMed PMID: 16854773.
6. Furtado JM, Lansingh VC, Carter MJ, Milanese MF, Pena BN, Ghersi HA, et al. Causes of blindness and visual impairment in Latin America. Survey of Ophthalmology. 2012 Mar-Apr;57(2):149-77. PubMed PMID: 22137039.
7. Lewallen S, Perez-Straziota C, Lansingh V, Limburg H, Silva JC. Variation in cataract surgery needs in Latin America. Archives of Ophthalmology. 2012 Aug 13:1-4. PubMed PMID: 22892824.
8. Polack S, Yorston D, Lopez-Ramos A, Lepe-Orta S, Baia RM, Alves L, et al. Rapid assessment of avoidable blindness and diabetic retinopathy in Chiapas, Mexico. Ophthalmology. 2012 May;119(5):1033-40. PubMed PMID: 22342012.
9. Cheng JW, Cheng SW, Cai JP, Li Y, Wei RL. The prevalence of visual impairment in older adults in mainland China: a systematic review and meta-analysis. Ophthalmic Research. 2013;49(1):1-10. PubMed PMID: 22965304.
10. Ulldemolins AR, Lansingh VC, Valencia LG, Carter MJ, Eckert KA. Social inequalities in blindness and visual impairment: a review of social determinants. Indian Journal of Ophthalmology. 2012 Sep-Oct;60(5):368-75. PubMed PMID: 22944744. Pubmed Central PMCID: 3491260.
11. Courtright P. Gender and blindness: taking a global and a local perspective. Oman Journal of Ophthalmology. 2009 May;2(2):55-6. PubMed PMID: 20671829. Pubmed Central PMCID: 2905179.
12. Abou-Gareeb I, Lewallen S, Bassett K, Courtright P. Gender and blindness: a meta-analysis of population-based prevalence surveys. Ophthalmic Epidemiology. 2001 Feb;8(1):39-56. PubMed PMID: 11262681.
13. Burton MJ, Mabey DC. The global burden of trachoma: a review. PLoS neglected tropical diseases. 2009;3(10):e460. PubMed PMID: 19859534. Pubmed Central PMCID: 2761540.
14. Friberg TR, Shah V, Bilonick RA. Systemic and ocular risks associated with therapies for macular degeneration: clarification vs confusion. Archives of Ophthalmology. 2012 Jun;130(6):806-7; author reply 7. PubMed PMID: 22801854.
15. Siegfried CJ, Shui YB, Holekamp NM, Bai F, Beebe DC. Racial differences in ocular oxidative metabolism: implications for ocular disease. Archives of Ophthalmology. 2011 Jul;129(7):849-54. PubMed PMID: 21746975.
16. Cockburn N, Steven D, Lecuona K, Joubert F, Rogers G, Cook C, et al. Prevalence, causes and socio-economic determinants of vision loss in Cape Town, South Africa. PloS One. 2012;7(2):e30718. PubMed PMID: 22363476. Pubmed Central PMCID: 3282720.
17. Kuper H, Polack S, Mathenge W, Eusebio C, Wadud Z, Rashid M, et al. Does cataract surgery alleviate poverty? Evidence from a multi-centre intervention study conducted in Kenya, the Philippines and Bangladesh. PloS One. 2010;5(11):e15431. PubMed PMID: 21085697. Pubmed Central PMCID: 2976760.

18. Resnikoff S, Keys TU. Future trends in global blindness. Indian Journal of Ophthalmology. 2012 Sep-Oct;60(5):387-95. PubMed PMID: 22944747. Pubmed Central PMCID: 3491263.
19. Kymes SM, Lee BS. Preference-based quality of life measures in people with visual impairment. Optometry and vision science: official publication of the American Academy of Optometry. 2007 Aug;84(8):809-16. PubMed PMID: 17700344.
20. Langelaan M, de Boer MR, Van Nispen RM, Wouters B, Moll AC, Van Rens GH. Impact of visual impairment on quality of life: a comparison with quality of life in the general population and with other chronic conditions. Ophthalmic Epidemiology. 2007 May-Jun;14(3):119-26. PubMed PMID: 17613846.
21. Tsai SY, Chi LY, Cheng CY, Hsu WM, Liu JH, Chou P. The impact of visual impairment and use of eye services on health-related quality of life among the elderly in Taiwan: the Shihpai Eye Study. Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation. 2004 Oct;13(8):1415-24. PubMed PMID: 15503837.
22. Resnikoff S, Pascolini D, Mariotti SP, Pokharel GP. Global magnitude of visual impairment caused by uncorrected refractive errors in 2004. Bulletin of the World Health Organization. 2008 Jan;86(1):63-70. PubMed PMID: 18235892. Pubmed Central PMCID: 2647357.
23. Munoz B, West SK, Rodriguez J, Sanchez R, Broman AT, Snyder R, et al. Blindness, visual impairment and the problem of uncorrected refractive error in a Mexican-American population: Proyecto VER. Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2002 Mar;43(3):608-14. PubMed PMID: 11867574.
24. Lamoureux EL, Fenwick E, Pesudovs K, Tan D. The impact of cataract surgery on quality of life. Current Opinion in Ophthalmology. 2011 Jan;22(1):19-27. PubMed PMID: 21088580.
25. Finger RP, Guymer RH, Gillies MC, Keeffe JE. The impact of anti-vascular endothelial growth factor treatment on quality of life in neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology. 2014 Jun;121(6):1246-51. PubMed PMID: 24518613.
26. Rodriguez J, Sanchez R, Munoz B, West SK, Broman A, Snyder RW, et al. Causes of blindness and visual impairment in a population-based sample of U.S. Hispanics. Ophthalmology. 2002 Apr;109(4):737-43. PubMed PMID: 11927431.
27. Varma R, Lee PP, Goldberg I, Kotak S. An assessment of the health and economic burdens of glaucoma. American Journal of Ophthalmology. 2011 Oct;152(4):515-22. PubMed PMID: 21961848. Pubmed Central PMCID: 3206636.
28. Varma R, Paz SH, Azen SP, Klein R, Globe D, Torres M, et al. The Los Angeles Latino Eye Study: design, methods, and baseline data. Ophthalmology. 2004 Jun;111(6):1121-31. PubMed PMID: 15177962.
29. Langelaan M, de Boer MR, Van Nispen RM, Wouters B, Moll AC, Van Rens GH. Change in quality of life after rehabilitation: prognostic factors for visually impaired adults. International Journal of Rehabilitation Research. 2009 Mar;32(1):12-9. PubMed PMID: 19057390.
30. Brown MM, Brown GC, Lieske HB, Lieske PA. Financial return-on-investment of ophthalmic interventions: a new paradigm. Current Opinion in Ophthalmology. 2014 May;25(3):171-6. PubMed PMID: 24638114.



# Las tecnologías de la comunicación y su impacto en el control de la retinopatía diabética

*David Rivera de la Parra*

La diabetes mellitus (DM) se ha convertido en un problema de salud pública a nivel mundial, y en México esto no es la excepción; se sabe que 9.2% de los mexicanos la padece (Ensanut, 2012), aunque se estima que este número podría ser tan alto como 14%.

Dentro de las múltiples complicaciones que se pueden presentar en la DM, la retinopatía diabética es una de las más subdiagnosticadas; se ha descrito que en México sólo 8.6% (Jiménez–Corona,

2013) de los pacientes con DM ha recibido una adecuada revisión oftalmológica, lo que representa un grave problema dadas las secuelas funcionales tan importantes como la baja visual permanente. La retinopatía diabética es la principal causa de ceguera en países de altos ingresos (Aiello, 2003).

De manera característica la retinopatía diabética no presenta síntomas hasta estadios avanzados, razón por la que muchos pacientes no buscan atención oftalmológica oportuna y los daños secundarios a la enfermedad son más severos. De acuerdo con algunas estadísticas de prevalencia global (Joanne, 2012) en pacientes con más de 20 años de diagnóstico, hasta 50% de los individuos con retinopatía es asintomático, y en pacientes con menos años de diagnóstico el porcentaje de asintomáticos es mayor.

Una de las principales barreras para el tamizaje y el diagnóstico tempranos de la retinopatía diabética es la necesidad de equipo especializado para la revisión de retina, ya que los métodos convencionales de exploración oftalmológica al alcance del médico general suelen ser difíciles de utilizar, además de tener poca sensibilidad y especificidad (Ahsan, *et al.*, 2014), variabilidad en el operador y paciente–dependiente. Adicional a esto, la revisión oftalmológica ideal requiere de someter al paciente a midriasis pupilar (dilatación pupilar) farmacológica, y esta medida no se puede realizar de manera convencional en todos los individuos ya que en el paciente con predisposición se puede desencadenar un cuadro de glaucoma agudo por cierre angular que puede tener consecuencias severas en la visión del individuo (Wolfs RC, 1997). Por lo antes comentado, se requiere de un oftalmólogo para la adecuada clasificación y diagnóstico de la retinopatía diabética.



Otro punto importante a considerar es el limitado número de oftalmólogos para cubrir las necesidades poblacionales, lo cual se convierte en una gran barrera para el adecuado cuidado de la retinopatía en México.

Para lograr vencer estos obstáculos, y gracias a la rápida velocidad con que la tecnología ha avanzado, ahora se cuenta con formas para facilitar el acceso de la población a la revisión oftalmológica. La manera más común en la que esto ha sucedido es a través del tamizaje con cámaras no midriáticas que no requieren dilatación pupilar; estas cámaras ahora pueden tomar fotografías en un lugar y enviar las imágenes a un centro de lectura remoto donde un optometrista o un oftalmólogo las interpreta y determina el riesgo de daño visual secundario a la retinopatía diabética que tiene el paciente; una vez realizada esta interpretación es enviada de regreso al lugar de origen donde se le informa al paciente si requiere o no de referencia pronta al especialista para iniciar el tratamiento oportuno.

Las cámaras no midriáticas son dispositivos que se han desarrollado desde 1985 como herramientas de diagnóstico para retinopatía diabética (Ryder, 1985); desde entonces su uso se ha popularizado como una parte esencial del tamizaje de retinopatía diabética. Hoy en día existen múltiples tipos, marcas y modelos de cámaras no midriáticas. La evolución de estas cámaras ha ido mejorando en variedad, calidad, precio y campo de exploración por imagen. La información obtenida de las cámaras no midriáticas se puede enviar de manera manual o automatizada al centro de lectura. La manera automatizada es la que más se recomienda para volúmenes grandes de pacientes, ya que permite ahorrar tiempo y trabajo al realizar el manejo y la transferencia de la información de los pacientes. La manera en que se realiza este manejo de datos es a través de un programa llamado PACS (*Picture Archiving and Communication System*), cuya función es proveer almacenamiento, acceso de entrada (desde varios dispositivos) y de salida (al centro de lectura).

El PACS utiliza un formato de almacenamiento de imágenes específico que se llama DICOM (*Digital Imaging and Communications in Medicine*). Otro tipo de información se puede incorporar a un archivo de DICOM, por ejemplo un documento escaneado en formato PDF. Hoy en día existen muchos portales que funcionan como PACS, muchos de ellos tienen relación con imagenología médica no oftálmica; algunos de los más conocidos que tienen aplicación oftalmológica son EyePACS.com, eyeknowledge.com y casi cualquier persona que lo desee, con un equipo de ingeniería en sistemas, puede crear un PACS compatible con el sistema de expediente electrónico que tenga en su hospital o clínica.

En los centros de lectura el interpretador entra en contacto con las imágenes, las interpreta y sube al PACS los resultados de cada paciente. La interpretación en algunas ocasiones puede estar dada por un *software* que sabe detectar de forma automática cuándo una imagen es patológica, sin embargo este tipo de *software* aún tiene sus limitaciones en cuanto a funcionalidad. Con esto la clínica donde se examinó al paciente recibe la interpretación y le recomienda a éste qué tipo de revisión requiere, si tan sólo una anual, o si necesita atención urgente para prevenir pérdida visual.



Este tipo de sistema ya ha sido aplicado en otros lugares del mundo con diferentes cámaras y diferentes sistemas de abordaje. Los resultados de dichos estudios realizados en España (Rodriguez, 2013), Israel (Levy, 2011), África (Mash, 2007), Francia (Massin, 2008) y Holanda (Abramoff, 2005) permitieron aumentar el porcentaje de pacientes diabéticos que han recibido tamizaje y diagnóstico de retinopatía diabética.

En México se empieza la realización de programas de tamizaje con telemedicina; existen, por ejemplo, las Clínicas de azúcar en la Ciudad de Monterrey, las cuales tamizan pacientes con cámaras no midriáticas y envían las imágenes a sedes remotas para ser interpretadas y dar recomendaciones a sus pacientes. En un futuro cercano esperemos que existan mayores iniciativas para poder llevar a cabo tamizajes a nivel nacional que mejoren el diagnóstico y el tratamiento de la retinopatía diabética en el país.

## Referencias


Abramoff MD, Suttorp-Schulten MSA, Web-based screening for diabetic retinopathy in a primary care population: The EyeCheck Project. Telemedicine and e-Helth. 2005;11(6):668-75.

Agurto C, Barriga ES, Murray V, Nemeth S, Crammer R, Bauman W, et al. Automatic detection of diabetic retinopathy and age-related macular degeneration in digital fundus images. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011;52:5862-71.

Ahsan S, Basit A, Ahmed KR, Ali L, Shaheen F, Ulhaque MS, Fawwad A. Diagnostic accuracy of direct ophthalmoscopy for detection of diabetic retinopathy using fundus photographs as a reference standard. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews, Diabetes Metab Syndr. 2014 Apr-Jun;8(2):96-101.

Aiello Lloid M. Perspectives on diabetic retinopathy. Am J Ophthalmol. 2003;136:122-35.

Encuesta Nacional de Salud 2012, http://ensanut.insp.mx/informes/ENSANUT2012ResultadosNacionales.pdf

Jiménez-Corona A, Aguilar-Salinas CA, Rojas-Martínez R, Hernández-Ávila M. Diabetes mellitus tipo 2 y frecuencia de acciones para su prevención y control. Salud Publica Mex. 2013;55(suppl 2): S137-S143.

Joanne WY, et al. META-EYE study group. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. Diabetes Care. 2012;35:556-64.

Levy J, Lifshitz T, Goldfarb D, Knyazer, Belfair N. Screening for diabetic retinopathy with a mobile nonmydriatic digital fundus camera in southern Israel. IMAJ. 2011;13:137-40.

Mash B, Du Plessis F, Van Vuuren U, Michalowska M, Levitt N. Screening for diabetic retinopathy in primary care with a mobile fundal camera-evaluation of south african pilot Project. SAMJ. 2007;97(12):1284-8.
Massin P, Chabouis A, Erginay A, Viens-Bitker C, Lecleire-Collet A, Meas T, et al. OPHDIAT: A telemedical network screening system for diabetic retinopathy in the Ile–de–France. Diabetes & Metabolism. 2008;34:227-34.
Rodríguez-García LC, Gómez de Cádiz-Villareal A, Pérez Rivas J, Muñoz González JJ, García Álvarez G, Alonso Salazar MT. Implantación de cribado de retinopatía diabética mediante retinografía digital en atención primaria. Aten Primaria. 2013;45(3):149-56.
Ryder REJ, Vora JP, Atiea JA, Owens DR, Hayes TM, Young S. Possible new method to improve detection of diabetic retinopathy: Polaroid non-mydriatic retinal photography. British Medical Journal. 1985 Nov 2;291(6504):1256-7.
Wolfs RC, Grobbee DE, Hofman A, De Jong PT. Risk of acute angle-closure glaucoma after diagnostic mydriasis in non selected subjects: the Rotterdam study. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1997 Nov;38(12):2683-7.



# El futuro de las células madre y su utilización en Oftalmología

*Alejandro Navas Pérez*

Las células madre o células troncales son células maestras con características importantes como: capacidad de autorrenovación, proliferación prolongada y potencial para diferenciarse hacia otras estirpes celulares (Figura 1).[1]

Los tejidos oculares se derivan de diferentes tipos de tejido embrionario. Es importante entender y conocer estos orígenes, así como los mecanismos moleculares que permiten la diferenciación hacia células adultas con la finalidad de buscar tratamientos basados en células madre para las distintas afecciones oculares.[2]

La potencialidad y los aspectos éticos de la obtención de células madre varían según la etapa del desarrollo en la que se encuentran (Figura 2).[3]

Debido a los avances en biología celular se han explorado una gran cantidad de enfermedades, en las cuales la terapia con células madre podría ser aplicada. En el campo oftalmológico existe mucha esperanza en el uso de células madre para recuperar visión, en particular en enfermedades cuyos tratamientos establecidos no son exitosos, o bien en alteraciones con daños o lesiones irreversibles.[4]

Varios estudios recientes y novedosos han demostrado de manera experimental el uso potencial de células madre obtenidas por distintos métodos y en diversas etapas del desarrollo. Dichas células troncales se han empleado en distintos tejidos oculares tanto *in vitro* como en modelos animales hasta llegar a la aplicación en ensayos clínicos en humanos.[5,6]

A pesar de que existe investigación intensa en terapias basadas en células madre para regeneración ocular, la aplicación clínica es aún escasa. Sin embargo, ha habido notables avances en métodos de obtención, diferenciación y expansión de células madre, los cuales prometen un futuro optimista para aplicaciones en Oftalmología.[4]

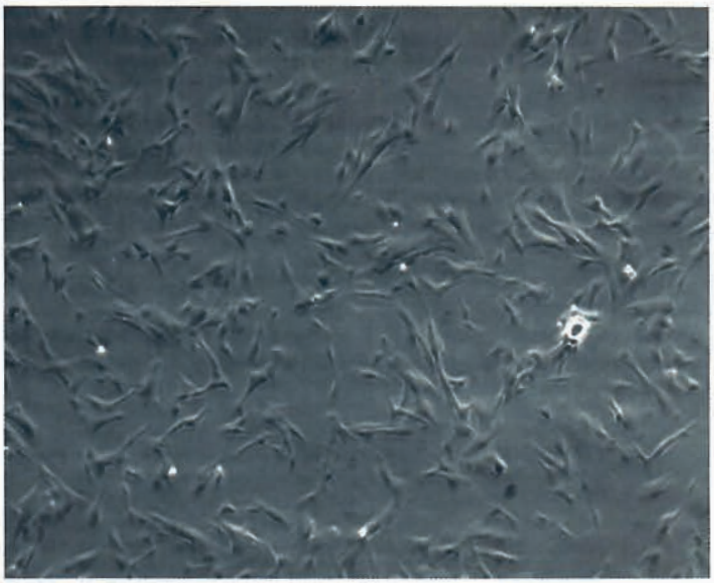


**Figura 1.** *Células madre mesenquimales provenientes de membrana amniótica humana. (Cortesía de Dr. Yonathan Omar Garfias Becerra.)*

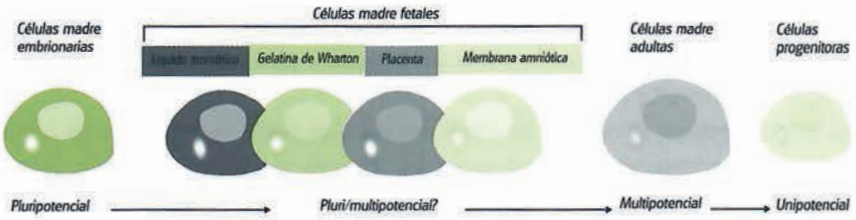



**Figura 2.** *Representación de la potencialidad con base en la etapa del desarrollo. (Modificado de Pappa & Anagnou. Regen Med. 2009;4:423-33.)*

## Referencias


1. Ren G, Chen X, Dong F, Li W, Ren X, Zhang Y, et al. Concise review: mesenchymal stem cells and translational medicine: emerging issues. Stem Cells Transl Med. 2012;1:51-8.
2. Graw J. Genetic aspects of embryonic eye development in vertebrates. Dev Genet. 1996;18:181-97.
3. Pappa KI, Anagnou NP. Novel sources of fetal stem cells: where do they fit on the developmental continuum? Regen Med. 2009;4:423-33.
4. Limb GA, Daniels JT, Cambrey AD, Secker GA, Shortt AJ, Lawrence JM, et al. Current prospects for adult stem cell-based therapies in ocular repair and regeneration. Curr Eye Res. 2006;31381-90.
5. Garfias Y, Nieves-Hernández J, García-Mejía M, Estrada-Reyes C, Jiménez-Martines MC. Stem cells isolated from the human stromal limbus possess immunosuppressant properties. Mol Vis. 2012;18:2087-95.
6. Schwartz SD, Hubschman JP, Heilwell G, Franco-Cardenas V, Pan CK, Ostrick RM, et al. Embryonic stem cell trials for macular degeneration: a preliminary report. Lancet. 2012;379:713-20.

# Terapia génica en Oftalmología

*Juan Carlos Zenteno Ruiz*

El término terapia génica se refiere a la transferencia de genes a células, tejidos u órganos con el fin de curar una enfermedad o mejorar el estado clínico de un paciente. El objetivo central de la terapia génica es la sustitución de genes con actividad defectuosa (debida por lo general a mutaciones) por genes funcionales, de manera que los niveles de expresión génica regresen a la normalidad. La terapia génica fue ideada en la década de 1960 y el primer ensayo clínico se realizó a finales de la década de 1980 (Anderson, 1998).

En años recientes los avances en las técnicas de manipulación molecular y de secuenciación nucleotídica de siguiente generación han acelerado el desarrollo de nuevos protocolos de terapia génica (Xuan *et al.*, 2013). En diciembre de 2013 la base de datos de ensayos clínicos de los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos (EU) registró cerca de 600 ensayos clínicos genuinos de terapia génica (Linden y Matte, 2014).

La transferencia de genes con fines terapéuticos puede ser realizada de forma directa *in vivo* o a través de células modificadas *ex vivo*, y ser combinada con otros tratamientos basados en terapias convencionales, terapia física, procedimientos quirúrgicos o terapias celulares. Las intervenciones en la expresión génica pueden estar dirigidas hacia mutaciones específicas que causan una enfermedad o hacia mecanismos de defensa contra la enfermedad (Friedmann, 1992; Anderson, 1998).



Además de la publicación de alrededor de 35 000 artículos académicos acerca de terapia génica, existen cerca de 16 000 solicitudes de patente en EU relacionadas con esta modalidad terapéutica (Ledley *et al.*, 2014). Algunos productos incluso han alcanzado ya estadios avanzados de explotación comercial. A la fecha la terapia génica ha demostrado ser un tratamiento efectivo y seguro en diversas enfermedades que incluyen inmunodeficiencias, alteraciones metabólicas, algunos tipos de cáncer, dislipidemias, y trastornos hematológicos, entre muchos otros (O'Connor y Crystal, 2006; Fischer y Cavazzana-Calvo, 2006).

La Oftalmología se distingue por ser una de las especialidades médicas que de forma más temprana adopta los adelantos científicos aplicables a la mejora de la salud humana. La terapia génica en enfermedades oculares es uno de los campos de más rápido desarrollo y también en el que se han logrado algunos de los mayores éxitos a la fecha. Aunque la mayoría de los tratamientos se ha enfocado a la retina, que ha demostrado ser un tejido blanco ideal para ciertos vectores génicos, existen otras terapias dirigidas al tratamiento de enfermedades oculares no retinianas. Diversos factores hacen del ojo un órgano ideal para terapias de reemplazo genético, entre otras su accesibilidad, su privilegio inmunitario, su tamaño pequeño, su compartimentalización y la disponibilidad de un control contralateral. Además, numerosas enfermedades que afectan las distintas estructuras del ojo tienen una base genética susceptible de ser tratada con terapia génica.

La terapia génica para enfermedades oculares hereditarias depende principalmente del gen mutado o incluso del tipo de mutación. Este abordaje es conocido como suplementación génica o reemplazo génico. Las enfermedades oculares más convenientes para reemplazo génico son afecciones hereditarias recesivas causadas por mutaciones en genes pequeños que se expresan en tipos celulares retinianos de larga sobrevida, como las células del epitelio pigmentario de la retina.

Dentro de las enfermedades oculares para las que existen ensayos clínicos de terapia génica en desarrollo se encuentra la amaurosis congénita de Leber (ACL), que se define como una distrofia retiniana de inicio temprano causada por mutaciones en alguno de al menos 15 genes conocidos y que se caracteriza por nistagmo, disminución de los reflejos pupilares a la luz, alteración severa de la respuesta electrorretinográfica y una variedad de alteraciones fundoscópicas. La forma 2 de la ACL es causada por mutaciones en RPE65, gen que codifica la enzima isomerasa de retinoides y que en condiciones normales facilita el funcionamiento de los fotorreceptores (Hufnagel *et al.*, 2012).

En 2008 se publicaron los primeros resultados de un ensayo clínico realizado en Inglaterra que utilizó reemplazo génico en pacientes con ACL por mutaciones en *RPE65* (Bainbridge *et al.*, 2008). Este y otros ensayos clínicos independientes (Cideciyan *et al.*, 2008; Hauswirth *et al.*, 2008) demostraron beneficios claros en la visión para desplazamiento en algunos pacientes. Un seguimiento a 3 años en una cohorte de pacientes mostró en fechas recientes que la mejoría en la agudeza visual y la función retiniana es estable (Jacobson *et al.*, 2012).

La coroideremia es una distrofia retiniana con herencia ligada al cromosoma X y causada por mutaciones en el gen *REP1*, el cual codifica una proteína esencial para la función de los fotorreceptores, en especial los bastones. En fechas recientes se publicaron los resultados de un ensayo clínico de terapia génica fase I/II para pacientes con coroideremia que indicaron una recuperación notable en la función de bastones y conos, una mejora en la agudeza visual y la microperimetría, así como un aumento de la sensibilidad retiniana en los ojos tratados (MacLaren *et al.*, 2014).



Otra enfermedad en la que se ha realizado con éxito la terapia génica es la retinosis pigmentaria. Esta enfermedad es una distrofia retiniana progresiva caracterizada por pérdida inicial de bastones y, de forma secundaria, de conos. Presenta una gran heterogeneidad genética, ya que existen más de 50 genes cuyas mutaciones pueden ocasionarla. Uno de estos genes es *MERTK* (receptor mer de cinasa de tirosina), que codifica una proteína necesaria para la fagocitosis de los segmentos externos de los fotorreceptores. Un ensayo clínico fase I que utiliza un vector AAV se ha iniciado en Arabia Saudita y tres pacientes han sido tratados con inyecciones subretinianas sin efectos adversos a la fecha (Conlon *et al.*, 2013).

Otras enfermedades retinianas en las que en la actualidad se realizan ensayos clínicos de terapia génica incluyen el síndrome de Usher (caracterizado por distrofia retiniana y pérdida auditiva), la enfermedad de Stargardt (que representa la forma más común de distrofia macular juvenil) y la degeneración macular relacionada con la edad (Sundaram *et al.*, 2012; Boye *et al.*, 2013).

Además existe un número creciente de enfermedades en las que se están desarrollando estudios preclínicos encaminados a demostrar la seguridad y la eficacia de la terapia génica en otros padecimientos oculares. Entre éstos se encuentran la amaurosis congénita de Leber por mutación en el gen *GUCY2D*, la acromatopsia, la retinosquisis juvenil ligada al X, la retinosis pigmentaria autosómica dominante por mutación en el gen de la rodopsina o en el gen *PRPH2*, la neuropatía óptica de Leber, el glaucoma primario de ángulo abierto, las distrofias corneales y la uveítis de origen infeccioso, entre otras (Boyer *et al.*, 2013; Al-Saikhan, 2013; Porter y Black, 2014). Un área de investigación interesante en la terapia génica de enfermedades oculares es la utilización de terapia génica como tratamiento para impedir el rechazo del trasplante corneal (Ritter *et al.*, 2013).

## Referencias


Al-Saikhan FI. The gene therapy revolution in ophthalmology. Saudi J Ophthalmol. 2013;27:107-11.

Anderson WF. Human gene therapy. Nature. 1998;392:25-30.

Bainbridge JW, Smith AJ, Barker SS, et al. Effect of gene therapy on visual function in Leber's congenital amaurosis. N Engl J Med. 2008;358:2231-9.

Boye SE, Boye SL, Lewin AS, Hauswirth WW. A comprehensive review of retinal gene therapy. Mol Ther. 2013;21:509-19.

Cideciyan AV, Aleman TS, Boye SL, et al. Human gene therapy for RPE65 isomerase deficiency activates the retinoid cycle of vision but with slow rod kinetics. Proc Natl Acad Sci USA. 2008;105:15112-7.

Conlon TJ, Deng WT, Erger K, et al. Preclinical potency and safety studies of an AAV2-mediated gene therapy vector for the treatment of MERTK associated retinitis pigmentosa. Hum Gene Ther Clin Dev. 2013;24:23-8.

Fischer A, Cavazzana-Calvo M. Gene therapy of inherited diseases. Lancet. 2008;371:2044-7.

Friedmann T. A brief history of gene therapy. Nat Genet. 1992;2:93-8.

Hauswirth WW, Aleman TS, Kaushal S, et al. Treatment of leber congenital amaurosis due to RPE65 mutations by ocular subretinal injection of adeno-associated virus gene vector: short-term results of a phase I trial. Hum Gene Ther. 2008;19:979-90.

Hufnagel RB, Ahmed ZM, Corrêa ZM, Sisk RA. Gene therapy for Leber congenital amaurosis: advances and future directions. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2012;250:1117-28.

Jacobson SG, Cideciyan AV, Ratnakaram R, et al. Gene therapy for Leber congenital amaurosis caused by RPE65 mutations: safety and efficacy in 15 children and adults followed up to 3 years. Arch Ophthalmol. 2012;130:9-24.

Ledley FD, McNamee LM, Uzdil V, Morgan IW. Why commercialization of gene therapy stalled; examining the life cycles of gene therapy technologies. Gene Ther. 2014;21:188-94.

Linden R, Matte U. A snapshot of gene therapy in Latin America. Genet Mol Biol. 2014;37:294-8.

MacLaren RE, Groppe M, Barnard AR, et al. Retinal gene therapy in patients with choroideremia: initial findings from a phase 1/2 clinical trial. Lancet. 2014;383:1129-37.

O'Connor TP, Crystal RG. Genetic medicines: treatment strategies for hereditary disorders. Nat Rev Genet. 2006;7:261-76.

Porter LF, Black GC. Personalized ophthalmology. Clin Genet. 2014;86:1-11.

Ritter T, Wilk M, Nosov M. Gene therapy approaches to prevent corneal graft rejection: where do we stand? Ophthalmic Res. 2013;50:135-40.

Sundaram V, Moore AT, Ali RR, Bainbridge JW. Retinal dystrophies and gene therapy. Eur J Pediatr. 2012;171:757-65.

Xuan J, Yu Y, Qing T, Guo L, Shi L. Next-generation sequencing in the clinic: promises and challenges. Cancer Lett. 2013;340:284-95.




# Retos en Inmunología

## Introducción

*Julio Granados Arriola*

Este módulo revisa los aspectos más novedosos de la respuesta inmunitaria en enfermedades infecciosas en particular prevalentes en mexicanos.

El Dr. Rogelio Hernández Pando se enfoca en el papel de la inmunidad innata en la infección por *Mycobacterium tuberculosis*, en tanto que el Dr. Alejandro Escobar Gutiérrez lo hace en la infección del virus por dengue. Por su parte, el Dr. Leopoldo Flores revisa el papel de las polifacéticas células dendríticas en la infección por el virus del papiloma y la resistencia o susceptibilidad al desarrollo de cáncer cervicouterino, todo ello en el contexto de la extraordinaria diversidad genómica del mexicano revisada por el Dr. Julio Granados Arriola.

# Nuevas moléculas de la inmunidad innata y su papel en el control de la Tuberculosis



*Rogelio Hernández Pando*

## Introducción

La tuberculosis (TB) es la enfermedad infecciosa que más ha afectado a la humanidad a lo largo de la historia de la misma; ha sido causa de enfermedad y muerte durante más de 20 000 años.[1] En la actualidad la TB es la enfermedad infecciosa producida por un agente bacteriano único más importante del mundo; la OMS reportó el año pasado (sic; 2013) 9 000 000 de nuevos casos de TB activa y 1 300 000 muertes en todo el mundo.[2]

El agente causal de la TB es *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), una bacteria intracelular que por lo general infecta a los humanos a través de las vías respiratorias; en los países endémicos por lo regular lo hace por primera vez durante la infancia. Es interesante que en más de 90% de los casos de personas que se infectan por primera vez, el sistema inmunológico elimina a las bacterias y tan sólo 5 a 10% de los sujetos infectados desarrolla enfermedad progresiva. Más interesante aún es el hecho de que en 30% de los individuos infectados que no se enferman las bacterias se albergan dentro de las células del huésped sin producirles daño, en un estado que se conoce como infección latente, la cual es clínicamente asintomática y no transmisible.[2] Sin embargo, cuando la actividad de la respuesta inmunológica disminuye como consecuencia del envejecimiento o de la presencia de enfermedades debilitantes como el cáncer, la diabetes o el SIDA, las bacterias en estado latente se reactivan y producen enfermedad activa o progresiva. Se calcula por la OMS que un tercio de la humanidad está en esta condición y que alrededor de 10% de estas personas sufrirá reactivación, por lo que la infección latente constituye un enorme reservorio de gran importancia clínica y epidemiológica.[3]

El sistema inmunológico es fundamental para la supervivencia de los seres vivos debido a que es el elemento más importante en la protección en contra de una gran cantidad y diversidad de microorganismos patógenos que existen en el ambiente. Dicho sistema detecta y elimina a los organismos patógenos a través de la participación de sus dos principales componentes, que son la respuesta innata y la respuesta adquirida. La inmunidad innata, también conocida como

inmunidad natural o nativa, es la primera línea de defensa y corresponde a los mecanismos protectores que están presentes aun antes de la infección. Los principales elementos de la inmunidad innata son las membranas epiteliales, las células fagocíticas (neutrófilos y macrófagos), las células dendríticas, las células NK y varias proteínas plasmáticas, incluido el sistema del complemento.

La reacción celular más importante de la inmunidad innata es la inflamación, que es el proceso mediante el cual las células fagocíticas son atraídas y activadas para eliminar a los microorganismos agresores. En comparación, la inmunidad adquirida, también llamada adaptativa o específica, corresponde a los mecanismos celulares que se basan en el reconocimiento específico de moléculas distintivas de los microorganismos denominados antígenos. Los constituyentes celulares más importantes de la inmunidad adquirida son los linfocitos y sus productos que son en esencia los anticuerpos y las citocinas. Los receptores de los linfocitos son mucho más diversos que los de la inmunidad innata y son capaces de reconocer a una gran cantidad de moléculas extrañas o antígenos. Existen dos tipos de inmunidad adquirida: humoral, que es mediada por los linfocitos B que se caracterizan por secretar anticuerpos, los cuales esencialmente protegen en contra de las bacterias extracelulares y sus toxinas, y la inmunidad celular, que es mediada por los linfocitos T y en esencia protegen en contra de los microorganismos intracelulares como Mtb. Ambos tipos de respuestas de la inmunidad adquirida están interconectadas por una amplia y diversa familia de moléculas llamadas citocinas, las cuales tienen un papel muy importante en la activación, la regulación y la comunicación de las células inmunológicas.



La TB es una enfermedad infecciosa crónica que afecta sobre todo los pulmones y produce importantes alteraciones de la respuesta inmunológica.[4] Desde principios del siglo pasado se demostró de forma experimental que la principal rama del sistema inmunológico que actúa controlando el crecimiento y elimina a Mtb es la inmunidad celular, de manera específica los linfocitos T cooperadores de tipo I que producen citocinas como el interferón gamma (IFN-γ) que activa a los macrófagos y los linfocitos T citolíticos CD8.[4] En fechas recientes se ha demostrado que la inmunidad innata también contribuye de forma significativa en el control de la proliferación y la eliminación de las micobacterias.[5] El objetivo del presente capítulo es describir la contribución de los elementos de la inmunidad innata en el control del crecimiento y la eliminación de Mtb.

## Inmunidad innata, el reconocimiento de *M. tuberculosis*

Los leucocitos y células epiteliales como componentes de la inmunidad innata son capaces de reconocer moléculas comunes compartidas por diversos microorganismos relacionados y que con frecuencia son esenciales para su infecciosidad; estas moléculas se denominan patrones moleculares asociados con patógenos (PAMP). Las células inflamatorias, necróticas o dañadas por el estrés generado debido a la presencia de microorganismos o agentes lesivos físicos o químicos productores de inflamación inducen la liberación de una familia de moléculas que también son reconocidas por las células de la inmunidad innata y se les denomina moléculas asociadas con daño celular (DAMP) o alarminas. A los receptores que reconocen PAMP y DAMP se les denomina receptores de reconocimiento de patrones (PRR), de los cuales los más conocidos y mejor caracterizados son los receptores tipo Toll (TLR); estos están localizados en la membrana celular o en endosomas.[6] Los localizados en la membrana celular son proteínas que tienen un dominio

extracelular con 19 a 25 copias repetidas ricas en leucina y un dominio citoplásmico similar al de la familia de receptores de la interleucina 1.[6] La transducción de señales es mediada por la unión de la proteína adaptadora MyD88, seguida del reclutamiento de las cinasas asociadas al receptor de IL-1 (IRAK), el factor asociado con el receptor de TNF (TRAF), la proteincinasa 1 activada por TGF$\beta$ (TAK1) y la activación del factor transcripcional NFk1, el cual activa genes que codifican para diversas citocinas y proteínas que estimulan la actividad microbicida, sobre todo de células fagocitarias.

Existen 12 diferentes tipos de receptores TLR, de los cuales TLR2 y TLR4 son los más importantes para reconocer PAMP de la pared celular de Mtb.[7] La pared celular de Mtb es muy compleja; está compuesta de lípidos y glicolípidos diversos como ácidos micólicos, lipoarabinomanan (LAM), lipopéptidos y lípidos que tienen fosfoinositol, los cuales son reconocidos por los receptores TLR2, TLR4, TLR8, TLR9 y TLR1/TLR6 que heterodimerizan con TLR2.[7] Se ha visto que la activación celular dependiente de TLR2 puede ser activada por LAM en micobacterias de crecimiento rápido, así como por LM, PIM y la lipoproteína de 19KDa. LM es el precursor de LAM, y PIM son las moléculas de anclaje; todas éstas son potentes activadores de citocinas proinflamatorias y de la producción de óxido nítrico por macrófagos, mientras que la lipoproteína de 19 KDa también se une a TLR2, pero ésta induce funciones inhibitorias sobre las actividades proinflamatorias inducidas por IFN, como lo son la expresión del MHC-11 en la presentación antigénica por parte de los macrófagos suprimiendo así la activación de los linfocitos Th1; una actividad similar tiene la lipoproteína de 24 kDa y el glicolípido fenólico de la pared micobacteriana.[7]



Una actividad inhibitoria similar es inducida por el receptor de manosa que es de alta expresión en macrófagos alveolares; componentes de Mtb como Man-LAM, PIM se asocian con este receptor e inducen la expresión de citocinas antinflamatorias (IL-4, IL-13), inhibición de IL-12 y de la producción de radicales libres de oxígeno. TLR4 reconoce principalmente la proteína micobacteriana de estrés de 65 kDa, mientras que TLR9 se asocia con motivos CpG del DNA de Mtb, sobre todo en células dendríticas, lo que estimula la producción de IL-12. En conclusión, los macrófagos alveolares son las primeras células de contacto con las micobacterias, las cuales son reconocidas por la expresión de glicolípidos y lípidos complejos de la pared celular que son PAMP reconocidos por los receptores TLR 2 y TLR4 que en consecuencia producen activación macrofágica, iniciando así la eliminación de las bacterias por la producción de óxido nítrico, radicales libres de oxígeno y la actividad de enzimas lisosomales.

Otro proceso de eliminación intracelular de Mtb por macrófagos es la autofagia, en el cual componentes citoplásmicos como organelos o bacterias son confinados en componentes vacuolares limitados por dobles membranas (autofagosomas) y asociados con lisosomas para su degradación; en este proceso contribuyen de forma importante los receptores intracelulares de la inmunidad innata como NOD2 (*nucleotide-binding oligomerization domain*), que reconoce componentes de la pared bacteriana como muramil dipéptido con lo cual se induce la expresión de citocinas proinflamatorias (TNF, IL-1, IL-6), péptidos antimicrobianos (catelecidina) y activación de autofagocitosis.[8] Más adelante antígenos específicos de las bacterias son seleccionados y unidos por proteínas MHC-II para ser presentados a la población de linfocitos Th-1 con lo cual se inicia la participación de la inmunidad adquirida.

## Contribución de las células del sistema inmunitario innato en el control y la eliminación de *M. tuberculosis*

Nuestros conceptos actuales sobre los eventos inmunológicos tempranos en la infección por Mtb se han obtenido por investigación realizada en modelos experimentales en ratones. Los eventos secuenciales de la interacción entre Mtb y el sistema inmunitario comprenden la participación de los macrófagos alveolares y células dendríticas, seguidos de reclutamiento de neutrófilos y monocitos a través de la producción de quimiocinas y, por último, la atracción y activación de linfocitos NK y linfocitos activados en los ganglios linfáticos regionales.

Los neutrófilos son las primeras células de la inmunidad innata que emigran de los vasos sanguíneos a los sitios en donde se encuentran los microorganismos invasores. Los neutrófilos están equipados con gran número de receptores que les permite fagocitar las bacterias y destruirlas de manera rápida al producir radicales libres de oxígeno y asociar las vesículas fagosómicas con lisosomas y gránulos diversos que tienen numerosas moléculas antimicrobianas como α-defensinas, proteasas, lactoferrina, lipocalina; además los neutrófilos secretan quimiocinas (IP-10, MCP-1, MIP-1) y citocinas proinflamatorias (IFN, TNF).



Se ha demostrado de forma experimental que los neutrófilos están presentes en la infección temprana por Mtb y que son una fuente importante de citocinas proinflamatorias.[9] En experimentos en ratones en los que se eliminan estas células y más adelante se infectan con Mtb se observó que las bacterias se diseminan de manera rápida y que los granulomas y la hipersensibilidad retardada disminuyen de forma significativa, lo que sugiere que los neutrófilos son células importantes en la contención y la eliminación inicial de las micobacterias, así como en la activación temprana de la inmunidad celular.[9]

En fechas recientes se ha descrito otro mecanismo bactericida mediado por los neutrófilos; este es la formación de trampas extracelulares o *nets* que son redes de DNA nuclear o mitocondrial asociado con histonas y proteínas antimicrobianas, las cuales son liberadas después de que los neutrófilos sufren un tipo especial de muerte celular llamado *etosis*. Las hebras de DNA envuelven a los microorganismos, que son destruidos por la actividad de las proteínas antimicrobianas; aunque Mtb induce etosis y liberación de nets, éstas al parecer no producen la muerte de las micobacterias.[10]

Los linfocitos NK son células granulares del sistema inmunitario innato que participan en la eliminación de células infectadas por virus, neoplasias o de trasplante, además de su actividad citotóxica; también secretan citocinas como el IFN. Las células NK son capaces de lisar a Mtb por medio de sus perforinas, moléculas que comparten con los linfocitos CD8, después de reconocer, por ejemplo, monocitos infectados por medio de sus receptores NKG2D y NKp46 que se unen a los ligandos inducidos por estrés ULPB1 y la vimentina.[5] Además de eliminar a células infectadas por Mtb, las células NK también suprimen el crecimiento bacteriano en un proceso dependiente de apoptosis e independiente del sistema Fas/FasL, proceso que se potencia por IL-2, IL-12 y glutatión.[5]

Experimentos *in vitro* han mostrado que las células NK pueden instruir a los linfocitos CD8 para lisar monocitos infectados con Mtb, para lo cual se requiere del contacto directo entre estas células y es estrictamente dependiente del IFN producido por las células NK , IL-12 e IL-18

producidas por los monocitos. También se ha descrito que las células NK lisan a linfocitos T reguladores que al inhibir la actividad de los linfocitos Th1 favorecen el crecimiento bacteriano.[5]

## Contribución del epitelio respiratorio como componente de la inmunidad innata en la tuberculosis

Además de los macrófagos alveolares, las células epiteliales de las vías aéreas son los elementos de la inmunidad innata de primer contacto con Mtb. Las células epiteliales están dotadas con cilios y una constante producción de moco, con lo cual limpian de microorganismos el aire que ingresa a los pulmones; además las células epiteliales son una fuente importante de péptidos antimicrobianos que contribuyen a la eliminación de Mtb.[11]

Los péptidos antimicrobianos son moléculas ampliamente distribuidas en la naturaleza, de longitud variable y bajo peso molecular, cuya conformación especial le da un carácter anfipático y catiónico, propiedades importantes en su actividad microbicida pues debido a su carga eléctrica positiva se asocia con las membranas y paredes bacterianas que tienen carga aniónica, insertándose en la membrana bacteriana de forma perpendicular, lo cual causa alteraciones en la bicapa de lípidos y la hace permeable y provoca lisis por choque osmótico.[11]



Otro mecanismo de acción es ingresar al citoplasma bacteriano y unirse por carga electrostática con DNA o RNA e interferir con procesos metabólicos vitales como la síntesis de proteínas o de la pared celular. Los péptidos antimicrobianos también tienen importantes funciones inmunorreguladoras, por ejemplo, el péptido catelicidina o las β-defensinas son quimiotácticos para neutrófilos, monocitos, linfocitos T, células dendríticas y cebadas; además inducen la producción de quimiocinas y sus receptores así como genes relacionados con la adherencia, la motilidad y la comunicación celular. En la TB experimental en ratones Balb/c se ha demostrado que la β-defensina 2 se une a células dendríticas inmaduras, lo que promueve su quimioatracción y activación con lo cual estimula y polariza la respuesta protectora Th1.[11]

Además de estas respuestas proinflamatorias, los péptidos antimicrobianos también tienen potentes efectos antiinflamatorios, por ejemplo, el péptido HNP bloquea la producción de IL-1β de monocitos activados con LPS después de ser liberado por neutrófilos apoptósicos o necróticos. La catelicidina modula la actividad de IL-1β y GM-CSF, lo cual depende del tipo y estatus de activación celular, por ejemplo, en células dendríticas, macrófagos y monocitos ésta inhibe la respuesta al IFN al suprimir la polarización de la respuesta Th1. En relación con TB, experimentos *in vitro* e *in vivo* han demostrado que péptidos antimicrobianos como las β-defensinas son eficientes en destruir Mtb; estas proteínas se expresan en gran cantidad en el epitelio bronquial durante la fase temprana de la TB experimental y disminuyen de manera acentuada durante la fase avanzada o progresiva de la enfermedad.[11] Más aún, en TB latente experimental existe una producción constante y muy alta de β-defensinas las cuales están asociadas con las bacterias en el citoplasma de las células del epitelio bronquial, lo cual sugiere que estas moléculas pueden participar en la latencia bacilar, pues al inducir reactivación la producción de las β-defensinas disminuye de manera marcada.[11] En TB experimental la catelicidina parece tener actividad microbicida durante la fase temprana de la infección, y actividad antiinflamatoria durante la enfer-

medad avanzada al inhibir la respuesta del IFN y suprimir la producción de TNF.[11] Otro péptido con efecto anti-Mtb es la hepcidina, la cual es producida en el hígado en altas concentraciones de hierro o por los neumocitos tipo II y células dendríticas; este péptido se localiza en el fagosoma en donde inhibe el crecimiento bacilar y produce daño estructural a las bacterias.[11]

Con estos antecedentes, en modelos experimentales se han utilizado en fechas recientes estos péptidos ya sea recombinantes o sintéticos o inductores de los mismos para tratar a la TB drogorresistente o como coadyuvantes para acortar el prolongado tratamiento de esta enfermedad con excelentes resultados.[11] Como inductor se ha utilizado al aminoácido L-isoleucina, el cual es un eficiente inductor de defensinas en células epiteliales, o la vitamina D que induce la producción de catelicidina en presencia de IFN y TNF.[11] En relación con péptidos antimicrobianos sintéticos, un grupo de mucho interés reciente son los denominados péptidos reguladores innatos de defensa (IDR), los cuales tienen actividades inmunorreguladoras y son sintetizados a partir de segmentos específicos de los péptidos naturales; su actividad es una combinación de efectos antimicrobianos e inmunorreguladores y son muy eficientes para eliminar Mtb y controlar la inflamación en TB experimental, incluso en la enfermedad producida por bacterias drogorresistentes;[11] esta actividad aunada al bajo potencial de inducir resistencia, poca toxicidad y baja dosis para incitar una buena eficiencia terapéutica los convierte en interesantes candidatos inmunoterapéuticos para tratar a la TB.[11]



En conclusión, la inmunidad innata contribuye de forma significativa a controlar el crecimiento bacilar y eliminar al bacilo tuberculoso durante la fase inicial de la infección; esta respuesta es tan eficiente que es muy probable que debido a ella la gran mayoría de los sujetos que se infectan por primera vez con Mtb no desarrolla enfermedad activa. Además es posible que componentes de la misma, como los péptidos antimicrobianos, sean agentes útiles que contribuyan en el futuro al control terapéutico o preventivo de esta importante enfermedad infecciosa.

## Referencias


1. Daniel TM. The origins and precolonial epidemiology of tuberculosis in the Americas: can we figure them out? Int J Tuberc Lung Dis. 2000;4:395-400.
2. World Health Organization [Internet]. WHO global tuberculosis report 2012. Geneva: WHO; 2013. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75938/1/9789241564502_eng.pdf [consultado el 27 de febrero de 2014].
3. Kochi A. The global tuberculosis situation and the new control strategy of the World Health Organization. Tubercle. 1991;72:6.
4. Rook GAW, Hernández-Pando R. The pathogenesis of tuberculosis. Annual Rev Microbiol. 1996;50:259-84.
5. Korbel1 D, Schneider B, Schaible U. Innate immunity in tuberculosis: myths and truth. Microbes and Infection. 2008;10:995e1004.
6. Akira S, Takeda K. Toll like receptor signaling. Nature Rev Immunol 2004;4:499-511.
7. Kleinnijenhuis J, Oosting M, Joosten L, Netea M, Van Crevel R. Innate immune recognition of mycobacterium tuberculosis. Clinical and Developmental Immunology. Volume 2011, Article ID 405310. doi:10.1155/2011/405310.
8. Juárez E, Carranza C, Hernández-Sánchez F, León-Contreras JC, Hernández-Pando R, Escobedo D, et al. NOD2 enhances the innate responses of alveolar macrophages to Mycobacterium tuberculosis in humans. European Journal of Immunology. 2012;16(6):880-9.
9. Barrios J, Aguilar LD, Lascurain R, Hernandez-Pando R. La participación de los neutrófilos en el control y activación inmunológica temprana en la tuberculosis pulmonar experimental. Gaceta Med Mex. 2006;142:273-81.

10. Gonzalez-Cano P, Chacon-Salinas R, Ramos-Kichik V, Hernandez-Pando R, Serafin-Lopez J, Filio-Rodriguez J, et al. Double edge sword; the role of neutrophils in tuberculosis. PJ Cardona (ed). En: Understanding tuberculosis; analyzing the origin of Mycobacterium tuberculosis pathogenicity. In Tech Open acces publisher 2012. ISBN 978-953-307-942-4.
11. Rivas-Santiago C, Hernandez-Pando R, Rivas-Santiago B. Antimicrobial peptides as immunotherapy in tuberculosis. Immunotherapy. 2013 Oct;5(10):1117-26.

# Inmunoprevención en la infección por el virus del dengue

*Alejandro Escobar Gutiérrez*

El dengue es una enfermedad de distribución restringida a ciertas áreas geográficas del mundo, México entre ellas. Existen dos formas del padecimiento, una clásica y otra que se caracteriza por fiebre y trastornos de la coagulación, llamada fiebre hemorrágica por dengue. Esta última puede ser grave e incluso fatal por lo que se requiere prevención a través de campañas de vacunación; sin embargo no existe una vacuna que proteja contra las formas más comunes del dengue, por lo que es necesario el conocimiento científico que derive en una vacuna eficaz y universal.



En 1926 Siler *et al.* descubrieron la causa del dengue y fue aislado por primera vez en 1944 por Kimura y Hotta, Sabin *et al.*

Se sabe, por ejemplo, que en 2010 se detectaron cerca de 100 millones de casos sintomáticos. La forma clásica del dengue es una enfermedad aguda, que cursa con fiebre y es causada por un Flavivirus cuyos serotipos permiten clasificarla en DENV-1, -2, -3, -4; se transmite a través de un vector llamado *Aedes aegypti.*

El ciclo clínico depende de que el mosquito se alimente con la sangre de un individuo infectado cuyos niveles séricos del virus sean suficientes para impregnar sus glándulas salivales; el periodo de incubación dura entre 8 y 10 días. Éste continúa cuando el mosquito infectado se alimenta de un individuo sano y lo infecta; el periodo de incubación en el paciente es de 2 a 7 días.

Alrededor de 50 a 80% de los casos son clínicamente asintomáticos y se detectan a través de la presencia de anticuerpos; los síntomas son fiebre elevada, escalofríos, cefalea, mialgias, artralgias, exantema y dolor retroocular. Se sospecha que los pacientes asintomáticos son la clave para la diseminación del DENV.

Por otro lado, una pequeña proporción de pacientes desarrolla otra forma clínica conocida como dengue hemorrágico, la cual además de lo ya descrito presenta hemorragias y extravasación plasmática que puede progresar a choque hipovolémico e incluso ser mortal; las causas de esta forma grave de infección por el virus del dengue incluyen tanto factores genéticos del virus como también del vector e incluso del hospedero.

El agente infeccioso es un Flavivirus de 50 nm cubierto de la glucoproteína E (hemaglutinina) de 60 kDa que consta de cuatro serotipos (DENV 1-4) con homología estructural hasta de 70%; además está cubierto por una membrana de la proteína M y una envoltura de la proteína C que cubren al RNA de cadena simple característico de este virus.

La glucoproteína E se expresa en la superficie viral y también en la membrana de la célula infectada; es interesante resaltar que se expresa hasta que la carga viral se eleva.

La proteína NS1 está presente en el interior de la célula infectada y se secreta desde el inicio de la infección.

De acuerdo con la distribución epidemiológica mundial de la infección, se sugiere que una de las regiones de mayor prevalencia fue Tailandia y Vietnam a partir de donde se extendió a las regiones de la India, Nepal y el sur de China. De ahí se diseminó hacia África central desde donde llegó a Sudamérica y Centroamérica mediante el tráfico de esclavos, asentándose en las regiones periecuatoriales, con ocupación en México y el sur de Estados Unidos (EU); en Sudamérica ocupó Perú, el norte de Brasil, así como Argentina.

Los factores de diseminación se sustentaron en la explosión demográfica, los movimientos migratorios, los asentamientos humanos en áreas silvestres y el incremento de los viajes; otros factores coadyuvantes para la diseminación del dengue son el deficiente control de los vectores y la adaptación del mosquito a nuevas áreas, sobre todo aquellas de deficiente sanidad.

En México en el año 2013 se notificaron alrededor de 17 000 casos de dengue clásico y casi 7 000 de dengue hemorrágico comparados con el año 2003, donde los casos de dengue hemorrágico eran relativamente raros.



En lo referente a la fisiopatología de la infección, el DENV se replica en los macrófagos y en las células dendríticas (DC) las cuales producen IFN-γ e inducen con ello la activación de células T CD4+, T CD8+ y NK citotóxicas.

De esa manera se estimula a los macrófagos a producir radicales libres y especies reactivas de oxígeno, con lo que se induce apoptosis de las células infectadas y de las contiguas. Toda esta reacción incrementa la producción de citocinas proinflamatorias como IL-1, TNF-α, IL-8, IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-10, IL-13, IL-18, MCP-1 e IFN-γ.

Por otra parte, las células endoteliales esenciales en la regulación de la permeabilidad y el mantenimiento de la homeostasis producen factores vasoactivos que afectan la función celular, contribuyen a la fuga capilar y sintetizan también citocinas como IL-6, IL-8 y TNF-α, principalmente.

En algunos casos los niveles de IL-12 y TGF-ß desplazan el equilibrio Th1-Th2 hacia la exacerbación de la enfermedad del dengue y con ello la forma grave de fiebre hemorrágica que de manera característica trastorna la permeabilidad vascular debido al efecto combinado de histamina, ROS, citocinas inflamatorias y activación del complemento.

El principal rasgo de los pacientes que presentan dengue hemorrágico es la permeabilidad vascular y las anomalías en la coagulación a través de la alteración del sistema fibrinolítico.

Los estudios recientes sugieren que la activación de la coagulación y de la fibrinolisis tienen un papel preponderante en la fisiopatogenia pues varios de sus componentes se asocian con la gravedad.

De los principales factores de riesgo para desarrollar dengue hemorrágico están el serotipo del virus, el genotipo del vector y del paciente.

Por lo anterior conviene estudiar los polimorfismos genéticos que identifiquen a los individuos con riesgo a desarrollar dengue hemorrágico y asignar un tratamiento oportuno para disminuir la morbimortalidad que ocasiona esta enfermedad.

## Referencias

Carrington LB, Simmons CP. Human to mosquito transmission of dengue viruses. Front Immunol. 2014 Jun 17;5:290.

LaFleur C, Granados J, Vargas-Alarcón G, Ruíz-Morales J, Villarreal-Garza C, Higuera L, et al. HLA-DR antigen frequencies in mexican patients with dengue virus infection: HLA-DR4 as a possible genetic resistance factor for dengue hemorrhagic fever. Human Immunology. 2002;63:1039-44.

Shi PY. Unraveling a Flavivirus Enigma. Science. 2014;343:849.

# Papel de las células dendríticas en la inmunidad contra el cáncer

*Leopoldo Flores Romo*



Para comprender el mecanismo fisiopatogénico del cáncer es imprescindible conocer la enigmática historia de las células dendríticas y su función reguladora de la respuesta inmunitaria.

La Inmunología se centra en el reconocimiento de antígenos para presentarlos a los linfocitos T y B a través de su receptor de antígeno; pero la sola presencia de estos dos componentes requiere un tercer componente, que lo constituyen las células dendríticas (DC) cuya función es la presentación del antígeno (APC) y a partir de ahí modular la respuesta inmunitaria.

Estas células se describieron en un inicio como células de Langerhans (CL) en la piel en 1868, sin embargo la caracterización de sus principales funciones comenzó apenas en los últimos 30 años.

Se sabe que estas células son necesarias para generar una respuesta de anticuerpos y son en particular eficientes para transformar los antígenos en un producto accesible al receptor de células T (TCR) con el objeto de eliminar virus, bacterias o parásitos. Este proceso es dinámico; lo desencadena el encuentro con antígenos, continúa con el transporte en el interior de las células y más adelante se procesa para presentarlos de manera apropiada.

Durante este desarrollo las DC en turno experimentan una variedad de cambios migratorios, fenotípicos y funcionales, todos englobados en su maduración. Ello significa cambiar del fenotipo que captura antígenos al de presentador de antígenos, un proceso mediante el cual las células dendríticas convierten antígenos en inmunogenes eficaces, expresan las citocinas y las moléculas coestimuladoras necesarias, y por tanto se inicia de manera adecuada la inmunidad específica adquirida.

Diferentes tipos de células dendríticas pueden generarse a partir de una variedad de distintos progenitores o precursores. Con excepción de las células dendríticas foliculares localizadas de manera exclusiva dentro de los folículos, las cuales no migran, todos los otros tipos de CD lo hacen y derivan de la médula ósea. Los mecanismos de control en la producción de células dendríticas o sus progenitores dentro de la médula ósea son autónomos, exclusivos de este tejido y reciben la influencia de diversos factores tanto endocrinos como de estímulos ambientales externos, incluidos productos microbiológicos. Debido a estos mecanismos de control se asume que hay un suministro constante de DC y de sus progenitores.

Es muy reciente el conocimiento acerca de la ontogenia y los mecanismos de control de los precursores de células dendríticas y de aquellos que intervienen en la colonización de los tejidos periféricos como el intestino, la piel, las vías respiratorias o la mucosa genital; también es reciente el conocimiento relativo a la probable sincronía de desarrollo entre la colonización de la periferia y la maduración del fenotipo. Una vez en la periferia, las células dendríticas se convierten en células terminales incapaces de dividirse en los ganglios linfáticos de drenajes, lo que se traduce en que la mayoría de los tejidos sea radiorresistente.

Es factible inducir *in vitro* varios tipos de células dendríticas; la fuente potencial de precursores de éstas *in vivo* son los monocitos sanguíneos, los cuales al tratarse con factor estimulante de colonias de macrófagos e IL-4 generan rápidamente células dendríticas funcionales.

Otra fuente potencial de precursores circulantes de células dendríticas es la célula plasmocitoide humana, en apariencia idéntica a las células productoras de interferón-alfa/beta. Bajo estimulación viral las células productoras de interferón-alfa/beta se convierten en células dendríticas induciéndose la producción de TNF-γ e IL-10 por las células T.

Otro logro fundamental en la investigación de células dendríticas fue su producción *in vitro*, ya sea a partir de células progenitoras o de monocitos tratados con factor estimulante de colonias de macrófagos pluripotenciales, lo que generó una creencia prevaleciente de que esta citocina era indispensable para producir células dendríticas *in vivo*; sin embargo, al manipular genéticamente animales que carecían de factor estimulante de colonias de macrófagos o de su receptor se demostró lo contrario, ya que estos ratones mostraron otras anomalías pero fueron capaces de desarrollar células dendríticas en apariencia normales.



Una vez que el antígeno atraviesa barreras como mucosas, secreciones genitales, entre otras, entonces se encontrará con otras como células epiteliales, monocitos y probablemente células dendríticas. Dada su localización anatómica, muchos tipos de células, como las células epiteliales del tracto genital o los queratinocitos en la piel, podrían encontrarse con antígenos entrantes, sin embargo sólo algunos son capaces de llevar a cabo los siguientes pasos hacia la inmunidad: la captación y la degradación del antígeno. Mientras que algunas células pueden tener estas últimas capacidades, sólo unas cuantas serán aptas para continuar hasta el procesamiento del antígeno; incluso más adelante muy pocos tipos de células tienen la capacidad de hacer lo que se requiere a continuación: la migración dirigida hacia los tejidos linfoides. La culminación de este proceso iniciado por la deposición periférica del antígeno será la acumulación no aleatoria de estas células transportadoras y procesadoras de antígenos en la paracorteza y en las células T de tejidos linfoides periféricos, el cambio fenotípico y funcional en las células dendríticas (que pasan a ser presentadoras de antígenos) y la agrupación íntima de células dendríticas con un emparejado de baja frecuencia de antígenos específico, un fenómeno considerado como sinapsis inmunológica.

A pesar del trabajo sustancial que se ha hecho de las células dendríticas en fechas recientes, los pasos subsiguientes en el encuentro con los antígenos *in vivo* son en su mayoría desconocidos, en especial con la movilización inicial de las células dendríticas. La mayor parte de conocimiento deriva de las células dendríticas de la piel, ya sea murina o a partir de explantes de piel humana. Temprano después de aplicar sensibilizadores de contacto, varias citocinas proinflamatorias son inducidas de manera local, en especial IL-1 y TNF-α. Interferir con TNF-α ha puesto de manifiesto que ésta es una citocina clave para la movilización inicial de las células dendríticas. Por ejemplo,

los animales que carecen de receptores de TNF-α tienen una migración defectuosa de células dendríticas. Anti TNF-α Abs inhiben tanto las reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado como la movilización de células dendríticas de la periferia hacia la linfa y los nódulos linfáticos de drenaje. Por el contrario, la aplicación de TNF cutáneo induce la migración de células dendríticas periféricas hacia los nódulos linfáticos de drenaje.

Los estudios en animales han puesto de manifiesto la implicación de las citocinas como la linfotoxina en la organogénesis de tejido linfoide. Sin embargo, es aceptado que las células dendríticas que residen dentro de los tejidos linfoides, en virtud de la gran variedad de quimiocinas que pueden producir, podrían tener funciones discretas sobre la segregación de células T y B en los tejidos linfoides. De hecho, las células dendríticas han demostrado estar involucradas en la formación *de novo* de tejido linfoide organizado durante la inducción y el mantenimiento de las respuestas autoinmunitarias. Además, estudios *in vitro* e *in vivo* indican que las células dendríticas pueden afectar de manera directa a las células B vírgenes para convertirse en anticuerpos, influyendo así en las respuestas de estos últimos.



Además de las citocinas endógenas, productos bacterianos exógenos como los lipopolisacáridos (LPS) pueden movilizar células dendríticas desde el intestino hasta la linfa cuando se administran de manera sistemática y para aumentar la movilización de células dendríticas intersticiales de tejidos como el corazón y los riñones.

Los estímulos inflamatorios están asociados con el cambio de las células dendríticas de capturadoras de antígenos a presentadoras de antígenos. Este cambio parece depender de un incremento sustancial en la expresión, así como la vida media de las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad de la clase II (MHC II) en la membrana. Este fenómeno ocurre como resultado de la disminución de la degradación y la endocitocis de las moléculas de MHC II. Sin embargo, la información más reciente revela que la baja eficiencia relativa de las células dendríticas inmaduras para presentar antígenos resulta de un bloqueo en la carga intracelular del MHC II y que este bloqueo se libera en un momento oportuno tras la exposición de las células dendríticas a estímulos inflamatorios como TNF-α, LPS y CD40L.

Al igual que las células dendríticas maduras en los tejidos linfoides, los complejos de MHC II y los antígenos se acumularán por periodos mucho más largos en la membrana, proporcionando así a las células T más oportunidades para analizar a las células dendríticas en busca de antígenos de interés. Podría decirse que el aumento en el tiempo de exposición entre el antígeno y las células dendríticas ha sido descrito como la memoria antigénica.

## Referencias


Banchereau J, Steinman RM. Dendritic cells and the control of immunity. Nature. 1998 Mar 19;392(6673):245-52.

Flores-Romo L. In vivo maturation and migration of dendritic cells. Department of Experimental Pathology, CINVESTAV-IPN, Zacatenco. Immunology. 2001;102:255-62.

Grainger JR, Hall JA, Bouladoux N, Oldenhove G, Belkaid Y. Microbe dendritic cell dialog controls regulatory T cell fate. Immunol Rev. 2010 Mar;234(1):305-16.

Shortman K, Heath WR. The CD8+ dendritic cell subset. Immunol Rev. 2010 Mar;234(1):18-31.

# Inmunogenética de las poblaciones de América y su papel en autoinmunidad

*Julio Granados Arriola*

La respuesta inmunitaria en el humano mantiene el equilibrio con el ambiente, en particular con patógenos, por lo que requiere estar regulada de manera genética.

De todos los cromosomas que intervienen en el control genético de la respuesta inmunitaria resalta el conjunto ubicado en el brazo corto del cromosoma 6 conocido como complejo principal de histocompatibilidad (MHC); éste ocupa 4.5 megabases de DNA, contiene alrededor de 300 genes y seudogenes con múltiples funciones que abarcan desde la respuesta inflamatoria propia de la inmunidad innata hasta la exquisita activación de los linfocitos en la inmunidad adaptativa.

Los genes del MHC se dividen en clase I cuya función es eliminar péptidos derivados de agentes infecciosos intracelulares (virus), clase II si eliminan agentes extracelulares (bacterias), o clase III si participan en la respuesta inmunitaria innata dentro de la que se encuentra el sistema del complemento y los genes del factor de necrosis tumoral alfa. La peculiaridad de esta región radica en el extraordinario polimorfismo genético de cada uno de los *loci*.



El polimorfismo genético tan elevado permite identificar bloques (haplotipos) en cada uno de los individuos distintos según la ancestría étnica, lo que posibilita identificar en un paciente dado el tipo de mestizaje que de los padres se heredó a la descendencia; así, al estudiar enfermos y compararlos con sanos es factible correlacionar la epidemiología de las enfermedades con distintos bloques genéticos y de esa manera entender las bases genéticas tanto de la respuesta inmunitaria como de la susceptibilidad o resistencia a enfermedades donde el eje de la fisiopatogenia es mediado por un mecanismo inmunológico; tal es el caso de las enfermedades infecciosas, autoinmunitarias y neoplásicas, además de la obvia participación en el trasplante de órganos.

El estudio de la ancestría en las poblaciones nativas de América, en particular en México donde el gran crisol del desarrollo cultural mesoamericano generó una de las regiones geográficas de mayor diversidad biológica en el mundo, enriquecida desde el siglo XVI hasta nuestros días, permite aplicarla ahora al estudio de las enfermedades autoinmunitarias, en particular en la relación de éstas con agentes infecciosos. Ejemplo de ello es el hecho de que las enfermedades autoinmunitarias son padecimientos cuya patogenia está mediada de forma directa o indirecta por el sistema inmunitario adaptativo, ya sean linfocitos T o anticuerpos dirigidos contra uno o más componentes del organismo. Se clasifican en:

- Localizadas, como la tiroiditis de Hashimoto, la enfermedad de Graves, la anemia perniciosa, la enfermedad de Addison, la púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), el pénfigo vulgar, el penfigoide buloso, la oftalmía simpática y la anemia hemolítica autoinmunitaria (AHA), entre otras
- Generalizadas como la esclerosis múltiple, la diabetes insulinodependiente (DMID), el síndrome de Goodpasture, la cirrosis biliar primaria, el síndrome de Sjögren, la artritis reumatoide, la dermatomiositis, la escleroderma y el lupus eritematoso generalizado

Además, se caracterizan por la presencia de autoanticuerpos, en particular dirigidos contra agentes infecciosos como el virus Epstein Barr, el citomegalovirus o agentes como *Mycobacterium tuberculosis, M. leprae, Treponema pallidum*, o *Mycoplasma sp.*, e incluso parásitos como *Trypanosoma brucei, Plasmodium* o *Schistosoma mansoni.*

Lo anterior se traduce en que algunas enfermedades autoinmunitarias se asocien de preferencia con agentes infecciosos, ejemplo de ello son:

- Fiebre reumática (*Staphylococcus sp.*)
- Síndrome de Guillain-Barré (*Campylobacter sp.*)
- Esclerosis múltiple (virus J, MS)
- Miocarditis (Coxsackie virus B3)
- Poliarteritis nodosa (virus hepatitis B)
- Enfermedad de Lyme (LFA1-1 → *Osp-A Borrelia burgdorferii*)

## HLA y enfermedad



Al parecer el mecanismo de asociación incluye la presentación antigénica de péptidos autoinmunitarios y la selección de clonas autoinmunogénicas, además de falla en la inducción de tolerancia inmunológica; lo anterior involucra la presentación de péptidos inmunogénicos en alelos de moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC), algunos de los cuales actúan en bloques que se heredan en desequilibrio de enlace con receptores para agentes infecciosos.

Así, por ejemplo, en la enfermedad de Graves el autoantígeno es el receptor de TSH y el mecanismo patogénico se traduce en mayor secreción de hormonas. En la miastenia grave el autoantígeno es el receptor de acetilcolina y el mecanismo patogénico es la destrucción de receptores. En el síndrome de Goodpasture el autoantígeno son las membranas basales y el mecanismo patogénico es la activación del complemento.

En el pénfigo vulgar el autoantígeno es la caderina epitelial de los desmosomas y el mecanismo patogénico es la activación de sistemas enzimáticos. En la anemia hemolítica autoinmunitaria (AHA) el autoantígeno está en los eritrocitos y el mecanismo patogénico es la opsonización con productos de activación del complemento.

En la púrpura trombocitopénica autoinmunitaria (PTI) el autoantígeno está en la membrana de las plaquetas y el mecanismo patogénico es la opsonización mediante la activación de complemento. En la oftalmía simpática el autoantígeno es el epitelio corneal y el mecanismo patogénico es la activación de complemento.

En el penfigoide buloso el autoantígeno está en la matriz extracelular, en particular en las proteínas (PB180, 220), y el mecanismo patogénico es la activación de sistemas enzimáticos. Por último, en el lupus eritematoso sistémico el autoantígeno es el DNA nativo y el desnaturalizado, el RNP, las histonas, los eritrocitos, las plaquetas y el mecanismo patogénico son el daño por complejos inmunitarios.

El papel de los factores infecciosos se sustenta en el fenómeno conocido como inmunidad cruzada con estructuras en órganos como el riñón y las articulaciones en la fiebre reumática; ejemplos adicionales son:

- Síndrome de Guillian Barré (lipopolisacárido de *C. jejuni* y gangliósidos humanos)
- DMID (descarboxilasa de ácido glutámico y proteína P2-C del virus Coxsackie)
- Esclerosis múltiple (proteína básica de la mielina y antígeno VEB, influenza tipo A y papilomavirus)
- La activación policlonal de linfocitos CD4 y el mimetismo molecular del HLA B27 con la espondilitis anquilosante y el síndrome de Reiter

Otra evidencia del papel de las infecciones en la fisiopatogenia de las enfermedades autoinmunitarias está en los pacientes con VIH/SIDA en quienes después de la infección se pueden presentar las siguientes alteraciones:

- Miopatías inflamatorias
- Artritis reactiva como el síndrome de Reiter
- Artralgias
- Artritis psoriásica
- Miopatías por zidovudina
- Artritis séptica
- Vasculitis necrosante
- Fibromialgia
- Artritis reumatoide
- Lupus eritematoso generalizado



Cabe recordar en este sentido que la prevalencia de HIV, hepatitis C y tuberculosis es mayor en África subsahariana y que en la historia natural de la hepatitis C, de los pacientes que adquieren el virus de la hepatitis C 3% permanece como portador asintomático, 80% desarrolla hepatitis crónica y 20% desarrolla las siguientes manifestaciones autoinmunitarias:

- Factor reumatoide
- Anticuerpos antinucleares
- Anticuerpos anticardiolipina
- Anticuerpos anti-β2-glicoproteína
- Síndrome de Sjögren
- Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos
- Vasculitis
- Crioglobulinemia mixta

Aún más, la infección viral crónica puede condicionar manifestaciones autoinmunitarias que semejan enfermedades como LES, AR, SS, etc., las cuales a su vez pueden simular hepatopatía crónica, e incluso pueden coexistir las dos alteraciones.

En la poliarteritis nodosa se asocian virus como HBsAg, VHC; VIH, citomegalovirus; herpesvirus; parvovirus; virus JK. Así, en la patología de las enfermedades autoinmunitarias existen:

1. Factores predisponentes
   1.1 Susceptibilidad genética:
   - HLA

- Genes de selección negativa: mediante la molécula llamada AIRE
- Genes de apoptosis
  - *Fas*
  - *TRAIL*
  - *Bcl-e*
  - *Bclx-L*
- Genes de limpieza tisular
  - *C2, C4, CIq, CRP, SAP*, DNAsa1, *Nrf2*
- Genes de inmunorregulación
  - *CTLA4, PD-1, FcRγ2b*, CD22, *CD5*, CD72
  - *PTEN, PTP-PEST, PTPN22, SHIP, Shp1, Shp2, DAGKζ, Cbl-b, Csk, FoxP3*

1.2 Género; relación mujer:hombre
- Lupus eritematoso sistémico 9:1
- Artritis reumatoide 3:1
- Espondilitis anquilosante 1:3



2. Factores desencadenantes

2.1 Ambientales
- Biológicos: virus (RNA), bacterias
- Físicos: luz, UV, radiaciones
- Químicos: mercurio, adyuvantes

2.2 Endógenos
- Daño tisular, necrosis

Las proteínas tisulares y los ácidos nucleicos se convierten en autoantígenos al activar la respuesta inmunitaria adaptativa. Las células presentadoras de antígeno muestran estos autoantígenos a las células de la respuesta inmunitaria adaptativa, lo que genera clonas autorreactivas de células B productoras de autoanticuerpos, los cuales forman complejos inmunitarios. La activación del complemento estimula la migración de neutrófilos y macrófagos activados que liberan mediadores inflamatorios. Estas reacciones generan daño tisular.

A manera de conclusión conviene revisar los hallazgos en dos enfermedades que de manera característica vinculan a los agentes infecciosos con la fisiopatogenia de las enfermedades reumáticas.

## Artritis reactiva

En este padecimiento los microorganismos desencadenantes incluyen *Salmonella sp., Yersinia* enterocolítica, *Chlamydia trachomatis, Ch. pneumoniae, Klebsiella pneumoniae, Streptococcus sp., Staphylococcus epidermidis, Tropheryma whippleii, Campylobacter jejuni, Borrelia burgdorferii, Clostridium difficile, Rickettsia rickettsii, Giardia lamblia, Strongyloides stercoralis, Taenia saginata, Dracunculuc medinensis, Gnathostoma sp., Fasciola hepatica*, VIH, HTLV-1, virus de la hepatitis B y C.

Este padecimiento tiene predisposición genética con la presencia de la molécula HLA-B27, la cual ha demostrado homología entre el subtipo HLA-B*27:05 y *Klebsiella sp.*; también se ha mostrado reactividad contra antígenos de 60 y 80 kDa de *Klebsiella pneumoniae* y por lo menos dos epítopes en el dominio α1 del B27 son autoantigénicos. Conviene saber que la frecuencia del HLA-B27 en población caucásica de Estados Unidos e Inglaterra es de 8%; en las tribus Pima y Chippewa es de 17 a 23%; y en México de 4 a 6%, lo cual correlaciona con incidencia variable de este padecimiento.

## Espondilitis anquilosante

Esta enfermedad comparte muchas características ya descritas en la artritis reactiva; conviene sólo añadir que el modelo transgénico B27+ β2-microglobuina 1 confirma el papel de esta molécula en la fisiopatogenia de ambas enfermedades, y que en el caso de la espondilitis se extiende a otros haplotipos marcados por los alelos B7, B8, B39, y B53.

Se infiere que en la interacción de B27 con el microorganismo se comparten secuencias peptídicas y que B27 presenta un péptido artritogénico, tal vez un autopéptido o un péptido clonotrópico.



La hipótesis del péptido artritogénico sugiere que la infección estimula a los linfocitos T y que el péptido artritogénico se une a la molécula de HLA-B27 en la célula presentadora de antígeno, lo cual genera daño tisular.

En estas enfermedades existe invasión, transporte (integrinas α4β7, α4β1), depósito proteico articular, inicio de inflamación y mantenimiento que puede resolverse o hacerse crónico.

Cada "blanco inmunológico" puede tener otros epítopes superpuestos, cuyo reconocimiento depende de antecedentes inmunogenéticos del hospedero.

## Referencias


Burgos-Vargas R, Granados J. Ankylosing spondylitis and related diseases in the Mexican Mestizo. En: Khan MA (ed). Ankylosing spondylitis and related spondyloarthropathies. Spine: State of the Art Reviews. Philadelphia, Hanley & Belfus; 1990.

Domínguez-López M, Cancino-Díaz M, Jiménez-Zamudio L, Granados J, Burgos-Vargas R. Cellular immune response to Klebsiella pneumoniae antigens in patients with HLA-B27 + ankylosing spondylitis. J Rheum. 2000;27:1453-60.

Moreno-Estrada A, Gignoux CR, Fernández-López JC, Zakharia F, Sikora M, Contreras AV, Acuña-Alonzo V, et al. The genetics of Mexico recapitulates Native American substructure and affects biomedical traits. Science. 2014 Jun 13;344(6189):1280-5.

Vesely MD, Kershaw MH, Schreiber RD, Smyth MJ. Natural innate and adaptive immunity to cancer. Annu Rev Immunol. 2011;29:235-71.

Villa A, Kraus A, Jiménez-Corona A, Sandino A, Velázquez-González A, Granados J, et al. Malignant neoplasms in autoimmune rheumatic diseases: what is the risk to develop a malignancy among them? Journal of Clinical Rheumatology . 2000;6:176-83.

# Programa
*Viernes 3 de octubre de 2014*

**8:30 a 9:45 horas** **Auditorio de la Academia Mexicana de Cirugía**

## RETOS EN GERIATRÍA

Presidente: Dr. Alberto Lifshitz Guinzberg
Coordinador: Dr. Luis Miguel Gutiérrez Robledo

| | |
|---|---|
| 8:30 a 8:40 h | Introducción*<br>Dr. Luis Miguel Gutiérrez Robledo |
| 8:40 a 8:53 h | La fragilidad y el deterioro cognitivo<br>Dr. José Alberto Ávila Funes |
| 8:53 a 9:06 h | La nueva Geriatría, los profesionales del envejecimiento y la vejez<br>Dra. Flor Avila Fematt |
| 9:06 a 9:19 h | Atención transdisciplinaria en Geriatría en el Instituto Mexicano del Seguro Social<br>Dr. Juan Carlos García Cruz |
| 9:19 a 9:32 h | El geriatra desde la sociedad civil y sus formas de agremiarse<br>Dra. Sara Gloria Aguilar Navarro |
| 9:32 a 9:45 h | Conclusiones*<br>Dr. Luis Miguel Gutiérrez Robledo |



**8:30 a 9:45 horas** **Auditorio del Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez**

## RETOS EN LA TOMA DE DECISIONES EN SALUD

Presidente: Dr. Héctor Gerardo Aguirre Gas
Coordinador: Dr. Rafael Lozano Ascencio

| | |
|---|---|
| 8:30 a 8:35 h | Introducción*<br>Dr. Rafael Lozano Ascencio |
| 8:35 a 8:55 h | Política basada en evidencia*<br>Dr. Éctor Jaime Ramírez Barba |
| 8:55 a 9:15 h | Información y toma de decisiones en la Atención primaria en el Instituto Mexicano del Seguro Social*<br>Dr. Víctor Hugo Borja Aburto |
| 9:15 a 9:35 h | Información y toma de decisiones en el Sistema de protección social en salud*<br>Dr. Javier Lozano Herrera |
| 9:35 a 9:45 h | Conclusiones*<br>Dr. Rafael Lozano Ascencio |

*Texto no disponible

**8:30 a 9:45 horas** **Auditorio del Hospital de Pediatría Dr. Silvestre Frenk Freund**

## RETOS EN MEDICINA FAMILIAR

Presidente: Dr. Juan Luis Gerardo Durán Arenas
Coordinadora: Dra. María Del Carmen García Peña

| | |
|---|---|
| 8:30 a 8:40 h | Introducción<br>Dra. María del Carmen García Peña |
| 8:40 a 8:53 h | ¿Es la Medicina Familiar una especialidad sin futuro?<br>Dra. Hortensia Reyes Morales |
| 8:53 a 9:06 h | Los retos de la práctica de la Medicina Familiar<br>Dr. Cidronio Albavera Hernández |
| 9:06 a 9:19 h | Atención primaria y Medicina Familiar<br>Dr. Héctor Ochoa Díaz-López |
| 9:19 a 9:32 h | Impacto de la Medicina Familiar en el sistema de salud<br>Dr. Héctor Gómez Dantés |
| 9:32 a 9:45 h | Conclusiones<br>Dra. María del Carmen García Peña |



**8:30 a 9:45 horas** **Auditorio de la Academia Nacional de Medicina**

## RETOS EN RADIOLOGÍA E IMAGEN

Presidente: Dr. José Manuel Cardoso Ramón
Coordinador: Dr. José Luis Ramírez Arias

| | |
|---|---|
| 8:30 a 8:40 h | Introducción<br>Dr. José Luis Ramírez Arias |
| 8:40 a 8:53 h | La Radiología Intervencionista: un cambio de paradigma en la práctica de la Radiología<br>Dr. Guillermo Elizondo Riojas |
| 8:53 a 9:06 h | Retos de la especialización en Radiología e Imagen<br>Dr. Jorge Hernández Ortiz |
| 9:06 a 9:19 h | Retos en Imagenología vascular<br>Dr. Marco Antonio Zenteno Castellanos |
| 9:19 a 9:32 h | Retos de la Tomografía por emisión de positrones en Oncología general<br>Dr. José Luis Criales Cortés |
| 9:32 a 9:45 h | Conclusiones*<br>Dr. José Luis Ramírez Arias |

**8:30 a 9:45 horas** **Auditorio de la Coordinación de Investigación en Salud**

## RETOS EN MEDICINA DE REHABILITACIÓN

Presidente: Dr. Octavio Rivero Serrano
Coordinador: Dr. Luis Guillermo Ibarra Ibarra

| | |
|---|---|
| 8:30 a 8:40 h | Introducción*<br>Dr. Luis Guillermo Ibarra Ibarra |

*Texto no disponible

| | |
|---|---|
| 8:40 a 8:53 h | Retos en materia de investigación para la prevención, curación y rehabilitación de las discapacidades*<br>Dr. Luis Guillermo Ibarra Ibarra |
| 8:53 a 9:06 h | Retos del sistema nacional de salud para la incorporación de acciones de rehabilitación en los tres niveles de atención a la salud*<br>Dra. Martha Griselda del Valle Cabrera |
| 9:06 a 9:19 h | Retos en materia de formación de recursos humanos médicos y paramédicos para la atención de la discapacidad*<br>Dr. Daniel Chávez Arias |
| 9:19 a 9:32 h | Retos de la interacción del especialista en Medicina de Rehabilitación con otros especialistas*<br>Dr. Álvaro Víctor Hernández Martínez |
| 9:32 a 9:45 h | Conclusiones*<br>Dr. Luis Guillermo Ibarra Ibarra |
| 9:45 a 10:00 horas | Receso |

**10:00 a 10:30 horas Auditorio de la Academia Nacional de Medicina**



**Conferencia magistral**

Presidente: Dr. Adolfo Martínez Palomo

**LA INVESTIGACIÓN EN MEDICINA EN EL SEGUNDO DECENIO DEL SIGLO XXI: Retos y oportunidades**
Dr. David Kershenobich Stalnikowitz

**10:30 a 11:00 horas Auditorio de la Academia Nacional de Medicina**

**Conferencia magistral**

Presidente: Dr. Enrique Graue Wiechers

**PROYECCIÓN DE LA ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO EN EL SEGUNDO DECENIO DEL SIGLO XXI**
Dr. Enrique Ruelas Barajas

11:00 a 11:30 horas Receso

**11:30 a 12:45 horas Auditorio de la Academia Mexicana de Cirugía**

**RETOS EN SALUD PÚBLICA**

Presidente: Dr. Manuel Urbina Fuentes
Coordinador: Dr. Eduardo Lazcano Ponce

| | |
|---|---|
| 11:30 a 11:35 h | Introducción*<br>Dr. Eduardo Lazcano Ponce |
| 11:35 a 11:50 h | El reto de las enfermedades emergentes*<br>Dra. Celia Alpuche Aranda |

*Texto no disponible

| | |
|---|---|
| 11:50 a 12:05 h | Los nuevos desafíos en el control del tabaco*<br>Dra. Luz Myriam Renales Shigematsu |
| 12:05 a 12:20 h | El control del cáncer en la mujer*<br>Dra. Gabriela Torres Mejía |
| 12:20 a 12:35 h | El impuesto a los refrescos y la diabetes mellitus*<br>Dr. Tonatiuh Barrientos Gutiérrez |
| 12:35 a 12:45 h | Conclusiones*<br>Dr. Eduardo Lazcano Ponce |

**11:30 a 12:45 horas Auditorio del Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez**

## RETOS EN LEGISLACIÓN EN SALUD

Presidente: Dr. Manuel H. Ruiz de Chávez
Coordinador: Dr. José Ramón Cossío Díaz

| | |
|---|---|
| 11:30 a 11:40 h | Introducción<br>Dr. José Ramón Cossío Díaz |
| 11:40 a 11:53 h | Replanteamiento del marco general de la *Ley general de salud*<br>Mtro. Rodrigo Montes de Oca Arboleyra |
| 11:53 a 12:06 h | Retos en la distribución competencial en un sistema federal<br>Lic. Raúl M. Mejía Garza |
| 12:06 a 12:19 h | Deficiencia orgánica de la *Ley general de salud*<br>Dra. Lourdes Motta Murguía |
| 12:19 a 12:32 h | Dinámica legislativa y jurisdiccional del derecho a la protección de la salud<br>Mtra. Lorena Goslinga Remírez |
| 12:32 a 12:45 h | Conclusiones*<br>Dr. José Ramón Cossío Díaz |



**11:30 a 12:45 horas Auditorio del Hospital de Pediatría Dr. Silvestre Frenk Freund**

## RETOS EN SALUD MENTAL

Presidente: Dr. Carlos Campillo Serrano
Coordinador: Dr. Gerhard Heinze Martin

| | |
|---|---|
| 11:30 a 11:40 h | Introducción<br>Dr. Gerhard Heinze Martin |
| 11:40 a 11:53 h | Epidemiología de la Salud Mental y la Psiquiatría en México<br>Dra. María Elena Medina Mora Icaza |
| 11:53 a 12:06 h | Las brechas en el tratamiento y la necesidad de integrar la atención en Salud Mental<br>Dra. Shoshana Berenzon Gorn |
| 12:06 a 12:19 h | Orientación de los nuevos caminos de la investigación en Psiquiatría<br>Dr. Francisco Romo Nava |
| 12:19 a 12:32 h | Retos en la Atención integral de las enfermedades mentales<br>Dr. Eduardo Madrigal de León |

*Texto no disponible

12:32 a 12:45 h Conclusiones
Dr. Gerhard Heinze Martin

**11:30 a 12:45 horas Auditorio de la Academia Nacional de Medicina**

## RETOS EN MORTALIDAD MATERNA

Presidente: Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez
Coordinador: Dr. Jesús Carlos Briones Garduño

| | |
|---|---|
| 11:30 a 11:40 h | Introducción*<br>Dr. Jesús Carlos Briones Garduño |
| 11:40 a 11:53 h | Retos en la educación médica continua en relación con la muerte materna*<br>Dr. Enrique Graue Wiechers |
| 11:53 a 12:06 h | Retos en la investigación clínica de la muerte materna*<br>Dr. Aquiles Ayala Ruiz |
| 12:06 a 12:19 h | Retos institucionales en la muerte materna<br>Dr. Enrique Gómez Bravo Topete |
| 12:19 a 12:32 h | Retos en la implementación de programas para disminuir la muerte materna<br>Dr. Manuel Díaz de León Ponce |
| 12:32 a 12:45 h | Conclusiones*<br>Dr. Jesús Carlos Briones Garduño |



**11:30 a 12:45 horas Auditorio de la Coordinación de Investigación en Salud**

## RETOS EN ALGOLOGÍA Y CUIDADOS PALIATIVOS

Presidente: Dr. Uriah Medardo Guevara López
Coordinador: Dr. Ricardo Plancarte Sánchez

| | |
|---|---|
| 11:30 a 11:40 h | Introducción<br>Dr. Ricardo Plancarte Sánchez |
| 11:40 a 11:53 h | Cuidados Paliativos en las unidades de cuidados intensivos<br>Dr. Raúl Carrillo Esper |
| 11:53 a 12:06 h | La Universidad Nacional Autónoma de México y la formación de recursos humanos en Algología y Cuidados Paliativos<br>Dr. Enrique Graue Wiechers |
| 12:06 a 12:19 h | Las clínicas del dolor y los Cuidados Paliativos en los Institutos nacionales de salud<br>Dr. Armando Mansilla Olivares |
| 12:19 a 12:32 h | El papel de la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes en el control del dolor crónico<br>Dr. Alejandro Mohar Betancourt |

*Texto no disponible

| | |
|---|---|
| 12:32 a 12:45 h | Conclusiones*<br>Dr. Ricardo Plancarte Sánchez |
| 12:45 a 13:00 horas | Receso |
| **13:00 a 13:30 horas** | **Auditorio de la Academia Nacional de Medicina** |

**CEREMONIA DE CLAUSURA**

| | |
|---|---|
| 13:00 a 13:15 h | Relatoría del congreso<br>Dr. Raúl Carrillo Esper |
| 13:15 a 13:20 h | Mensaje del Presidente de la Academia Nacional de Medicina de México<br>Dr. Enrique Ruelas Barajas |
| 13:20 a 13:30 h | Declaratoria de clausura<br>Dra. Mercedes Juan López |

# La fragilidad y el deterioro cognitivo

*José Alberto Ávila Funes*



El aumento en el número de adultos mayores en México y el mundo traerá nuevos desafíos para los sistemas de salud. El envejecimiento de la población conlleva la aparición de enfermedades ligadas a ese proceso. El deterioro cognoscitivo es un ejemplo de ello, el cual es un proceso casi universal. Sin embargo, las personas adultas mayores también se ven afectadas por más enfermedades crónicas y por el desarrollo de los llamados síndromes geriátricos.

La "fragilidad" es un síndrome biológico caracterizado por un estado de vulnerabilidad y pérdida de la resiliencia, el cual pone al adulto mayor en riesgo de desarrollar múltiples eventos deletéreos para la salud. El síndrome de fragilidad es de presentación típica en la vejez. A pesar de ser un término que de manera exponencial crece en la literatura científica, hay múltiples inconvenientes alrededor de su concepción. El clínico experto asegura reconocer al anciano frágil pero ha sido difícil transmitir a una forma más objetiva dicho saber para poder identificar a este sector de la población en riesgo de graves problemas para su salud en los que se incluyen el deterioro funcional progresivo, el desarrollo de discapacidad, el mayor riesgo de caídas, el mayor riesgo de hospitalización y la mayor probabilidad de morir.

Es el equipo del Johns Hopkins Hospital, encabezado en ese entonces por la doctora Linda Fried (actual directora de la Escuela de Salud Pública de la Universidad de Columbia), quien propuso un fenotipo de fragilidad en 2001, lo cual permitió por primera vez la identificación de los sujetos frágiles a través de cinco componentes, al menos para su aplicación en un contexto de investigación:

1) Pérdida de peso no intencional
2) Autorreporte de extenuación física
3) Velocidad de la marcha lenta
4) Disminución de la fuerza de prensión
5) Actividad física deficiente (Fried *et al.*, 2001)

La persona que reunía al menos tres de esos criterios se clasificaba como "frágil", mientras que aquellos con uno o dos como "prefrágil" y sin ninguno como "no frágiles". Este trabajo fue uno de los progresos más remarcables y permitió el desarrollo de la investigación en el área. Sin em-

bargo, múltiples críticas surgieron de forma posterior a su difusión, la mayoría de ellas que cuestionaban su naturaleza no holística y que incluía aspectos meramente físicos. Aunque ha habido otras iniciativas que han propuesto nuevos "criterios de fragilidad", el fenotipo de Fried es el más ampliamente utilizado y reconocido, además de que ha demostrado su validez pronóstica en distintas culturas de distintos países alrededor del mundo para identificar a las personas en riesgo.

Un ejemplo de su reproducibilidad está en México, donde se ha puesto en evidencia la validez del fenotipo de fragilidad en nuestra población. Los primeros acercamientos a explorar esta problemática son de Alvarado *et al.*, quienes gracias a la información generada por el estudio epidemiológico SABE (Salud, Bienestar y Envejecimiento) describieron en su abordaje transversal que la fragilidad en los participantes de la Ciudad de México se asocia con la presencia de muchas comorbilidades, bajos ingresos económicos, haber ejercido oficios no considerados como de "cuello blanco", así como la presencia de obesidad (Alvarado *et al.*, 2008). Lo más relevante de este estudio fue que la prevalencia reportada fue sumamente elevada y cercana a 40%. Este hallazgo inquietante motivó el desarrollo de estudios en la región y ver si nuestra población era en particular vulnerable a este problema. Otra aproximación epidemiológica es la reportada por Aguilar *et al.*, quienes muestran una prevalencia de 37% de fragilidad en una muestra de adultos mayores (Aguilar *et al.*, 2012). Estos resultados provienen de un análisis secundario del Estudio Nacional sobre Salud y Envejecimiento en México (Enasem), el cual fue tipo panel y tuvo un seguimiento a 2 años pero con el inconveniente de que, al igual que en SABE, las variables que identificaron la fragilidad fueron construidas a partir de autorreportes.



En el estado actual del conocimiento la frecuencia actual de la fragilidad está claramente influida por la manera en cómo se recolecta la información. Es por ello que con iniciativa del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, y en colaboración con otras instituciones mexicanas, se desarrolló el proyecto titulado "Estudio de marcadores psicosociales y nutricios del síndrome de fragilidad", estudio que es conocido como "la Cohorte de Coyoacán" porque esa delegación sirvió de marco para el reclutamiento aleatorio de 1 124 adultos mayores de la comunidad.

La primera publicación derivada de este estudio incluyó el análisis de la asociación de los componentes de la fragilidad con uno de los desenlaces más temidos de la misma que es la discapacidad. En este estudio se incluyó como un potencial sexto componente al déficit cognitivo. La cognición ha sido evocada en múltiples ocasiones como otro elemento del fenotipo que los geriatras reconocemos como persona frágil pero se había explorado poco. De esta manera, en el trabajo de Ávila-Funes *et al.*, se mostró que tras considerar el efecto de múltiples variables potencialmente intervinientes, la baja actividad física y la presencia de deterioro cognitivo son los dos potenciales componentes del fenotipo de fragilidad con una mayor fuerza de asociación con la discapacidad para las llamadas actividades básicas de la vida diaria (Ávila-Funes *et al.*, 2011). Así, se ha podido verificar que los distintos componentes del fenotipo de fragilidad, incluida la función cognitiva, no se asocian de igual manera con algunos desenlaces deletéreos para la salud y, por lo tanto, la inclusión de la función cognitiva es deseable para no excluir a personas frágiles por este componente y, de manera potencial excluirla de intervenciones específicas.

Estudios posteriores que exploran a la fragilidad en población mexicana y que han usado los datos de la Cohorte de Coyoacán han establecido una prevalencia de la misma en alrededor de 14%, la cual es similar a la reportada en mexicanos-estadounidenses, otras pobla-

ciones del sur de Europa y asiáticas. De igual manera, la validez del fenotipo en identificar a la población en riesgo de discapacidad, hospitalización y muerte quedó demostrada en esta muestra de mexicanos.

Sin embargo, aún hay muchas interrogantes acerca de la fragilidad que implican a las áreas de ciencias básicas, clínicas y epidemiológicas. En el mismo sentido, la robustez del fenotipo de Fried sigue en cuestión. Nuestro equipo ha mostrado particular interés en investigar, desde una óptica epidemiológica, la participación de la función cognitiva, la cual es biológicamente plausible. ¿Por qué no considerar el deterioro cognitivo como otro componente de la fragilidad? ¿Por qué no buscar a la demencia u otros tipos de deterioro cognitivo como potenciales desenlaces?

Desde hace algunos años estudios han puesto en evidencia que la demencia aunada a la discapacidad ensombrece aún más el pronóstico para la vida de las personas adultas mayores frágiles. El mismo trabajo del equipo de Fried en 2001 reportó que las personas frágiles tenían un desempeño cognitivo inferior que sus contrapartes prefrágiles y no frágiles. Debido a la relevancia del tema, reuniones internacionales en fragilidad han promovido la investigación acerca del papel del sistema nervioso central en el síndrome de fragilidad. Desde un punto de vista pragmático, son tres los escenarios posibles en la relación entre la cognición y la fragilidad: el estado cognitivo puede ser un componente más de este síndrome geriátrico, o también pueden coexistir la fragilidad y un problema cognitivo, o el deterioro de la función cognoscitiva puede ser una consecuencia de la fragilidad.



Desde 2007 aparecieron los primeros reportes que han abordado esta problemática, aunque con problemas metodológicos importantes, por lo que un abordaje epidemiológico se impuso.

Ávila-Funes *et al.* mostraron que la inclusión del déficit cognitivo al fenotipo de fragilidad fortalece la fuerza de asociación entre fragilidad y desenlaces indeseables como el riesgo de discapacidad y hospitalización (Ávila-Funes *et al.*, 2009). De esta forma es posible una base biológica compartida entre la fragilidad y el deterioro cognitivo, donde ambos problemas cursan trayectorias paralelas y es a través de caminos diferentes que llevan a la aparición de complicaciones.

Es destacable el hallazgo de que al tomar en cuenta los factores de riesgo para demencia clásicos (edad, sexo, escolaridad, genotipo de riesgo, etc.) la fragilidad no se asocia con la incidencia de la demencia. Ambos problemas son entidades heterogéneas, pero es evidente que los sujetos frágiles tienen más problemas cognitivos que las personas no frágiles.

Por otro lado, los trabajos que relacionan a la fragilidad con la demencia se habían limitado a la enfermedad de Alzheimer. Hay un sustrato fisiológico para suponer que la fragilidad también se asocie con problemas de origen cardiovascular. A la luz de la evidencia actual es posible que la aterosclerosis sea el punto en común que relacione ambos problemas.

En fechas recientes se ha demostrado que la fragilidad es un factor de riesgo de demencia de tipo vascular (Ávila-Funes *et al.*, 2012). Sin embargo es posible que también los cambios vasculares provoquen trastornos hemodinámicos más allá de los cambios ateroscleróticos que con el tiempo causen una perturbación multisistémica en el que se incluye al cerebro y al músculo. Estos resultados permiten especular acerca de si la fragilidad podría ser parte del *continuum* entre el envejecimiento cerebral normal y la aparición de demencia y, aún más, que el síndrome de fragilidad podría constituir un estado prodrómico de la demencia vascular. Más investigación

de esta apasionante relación se encuentra en curso en la actualidad, por lo que esperamos más respuestas que sirvan para ofrecer alternativas de prevención para los adultos mayores.

## Referencias


Alvarado BE, Zunzunegui MV, Beland F, et al. Life course social and health conditions linked to frailty in Latin American older men and women. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2008;63:1399-406.

Aguilar-Navarro S, Gutierrez-Robledo LM, Garcia-Lara JM, et al. The phenotype of frailty predicts disability and mortality among Mexican community-dwelling elderly. J Frailty Aging. 2012;1:111-7.

Avila-Funes JA, Pina-Escudero SD, Aguilar-Navarro S, et al. Cognitive impairment and low physical activity are the components of frailty more strongly associated with disability. J Nutr Health Aging. 2011;15:683-9.

Avila-Funes JA, Amieva H, Barberger-Gateau P, et al. Cognitive impairment improves the predictive validity of the phenotype of frailty for adverse health outcomes: the three-city study. J Am Geriatr Soc. 2009;57:453-61.

Avila-Funes JA, Carcaillon L, Helmer C, et al. Is frailty a prodromal stage of vascular dementia? Results from the Three-City Study. J Am Geriatr Soc. 2012;60:1708-12.

Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2001;56:M146-56.




# La nueva Geriatría, los profesionales del envejecimiento y la vejez

*Flor María Avila Fematt*

## Introducción

A 27 años del arranque académico de la especialidad de Geriatría en el Sistema nacional de salud, resulta pertinente y saludable reflexionar sobre el camino recorrido, el aprendizaje obtenido de esta experiencia y sobre todo delinear los varios derroteros que el geriatra y otros profesionales de la salud habrían de tomar a fin de contribuir al cuidado de la salud de las personas adultas mayores.

Durante estas tres décadas se han desarrollado los programas más sólidos de formación de geriatras, se ha creado un cuerpo de conocimiento básico, clínico y social, que ha sentado a su vez las bases para la investigación en este campo, se han caracterizado los síndromes geriátricos y las intervenciones para su manejo, y se han creado nuevas instituciones como el Instituto Nacional de Geriatría.[1]

Enfrentar un fenómeno poblacional y epidemiológico inédito en donde la masa crítica de adultos mayores y su esperanza de vida no hacen más que aumentar requerirá de múltiples estrategias que pasan por el desarrollo de un modelo de atención médico social adaptado a las necesidades de este grupo etario que mejore los desenlaces y los costos de la atención, hasta el diseño de modelos educativos innovadores que permitan por un lado la geriatrización de los profesionales de la salud y, por otro, la redefinición de una Geriatría que marque liderazgo y al mismo tiempo forje alianzas no sólo entre el equipo de salud, sino entre el sistema y la comunidad.

El panorama de salud del adulto mayor, desde el sano hasta el portador de multimorbilidad y en situación de dependencia cuyas repercusiones clínicas, asistenciales y sociales son mayores, se tornan temas centrales que los profesionales de la Geriatría habrán de abordar de forma más eficaz y con mejores herramientas a medida que la propia especialidad se robustezca a partir de nuevas evidencias y su traducción en el actuar cotidiano.[2]

## Particularidades de la especialidad: competencias del geriatra

En un entorno médico y científico en donde la subespecialización progresiva es adoptada como estrategia para lidiar con la explosión del conocimiento y la alta tecnología, la Geriatría representa la más paradigmática de las especialidades integradoras. Es así que los geriatras reclamamos ser reconocidos como consumados generalistas y a la vez expertos en la comprensión, el manejo y la coordinación del cuidado de pacientes con las condiciones de salud más complejas y crónicas. En este sentido su práctica no está restringida hacia un sistema o a una condición patológica específica, sino que comprende un conocimiento integrado que pretende lograr un profesional altamente flexible preparado para hacerse cargo de personas mayores en estado de vulnerabilidad mitigando así el impacto de la atención en el sistema de salud.



Las mayores fortalezas de la especialidad están centradas en los aspectos relacionados con la calidad de vida, el confort, el cuidado, el retrasar la dependencia, la preservación de la autonomía, el mantenimiento de la funcionalidad y el bienestar tanto de las poblaciones como de los individuos. De forma particular se privilegia el abordaje holístico, centrado en el individuo y la familia.

De manera tradicional el geriatra ha sido palanca para detonar modelos y métodos de atención novedosos que permitan detectar al adulto mayor frágil, promoviendo el trabajo multidisciplinario y diseñando sistemas que permitan la transición eficiente de los pacientes a través de los distintos ámbitos asistenciales, a fin de propiciar la continuidad del cuidado.[3,4]

En esta línea de pensamiento la definición tradicional de la especialidad (rama de la medicina que se ocupa de la prevención, el diagnóstico, el tratamiento y los aspectos sociales del adulto mayor) resulta claramente insuficiente, y pareciera que remarcar y ponderar las competencias que el geriatra debe desarrollar a fin de aparejarlas con las grandes necesidades sociales y de salud de la población resulta una mejor forma de comprender su quehacer y utilidad.[5] Englobadas en vario dominios, estas competencias centrales podrían resumirse de forma práctica y comprensible en:

- Proveer y priorizar la atención centrada en la persona, integrar a las decisiones los deseos y valores de los pacientes y su familia en las distintas etapas del devenir de la enfermedad, a fin de clarificar las metas de la atención
- Prevenir, diagnosticar, manejar los síndromes geriátricos y otras enfermedades crónicas
- Demostrar conocimiento actual y en evolución de las ciencias clínicas, epidemiológicas, biomédicas, sociales y conductuales, así como su aplicación en el adulto mayor. Se espera que aprenda métodos científicos para la resolución de problemas, decisiones basadas en evidencia, predisposición al aprendizaje durante la vida y una actitud del cuidado derivada del humanismo y el profesionalismo
- Análisis comprensivo de la medicación optimizando sus beneficios y limitando las reacciones adversas

- Coordinar el cuidado de la salud y sus transiciones para aquellos adultos mayores multimórbidos requirentes de variados servicios asistenciales y sociales
- Colaborar y trabajar de manera eficiente como líder o como miembro de un equipo interprofesional
- Proveer cuidados al final de la vida
- Enseñar los principios del cuidado geriátrico a otros profesionales, pacientes, familiares y comunidad en general
- Promover la calidad de la atención y los servicios con criterios de seguridad del paciente a fin de obtener mejores desenlaces en la condición de salud
- Demostrar conocimiento del sistema de salud y habilidad para utilizar todos los recursos a fin de proveer óptimo cuidado[6,7]

## La Geriatría en un modelo de atención integrado centrado en la persona



Nuestro sistema de salud enfrenta grandes desafíos en relación con la atención de los adultos mayores, ya que el modelo vigente está dirigido hacia la resolución de problemas monorgánicos, con énfasis en el abordaje curativo, agudo y de corta duración, en gran medida en el ámbito hospitalario, en donde cada ingreso evitable refleja una falla del sistema. La fragmentación de los servicios ha resultado en elevados costos y dudosa efectividad de las intervenciones. Esta fragmentación afecta de forma negativa el manejo de las enfermedades crónicas y los cuidados de largo plazo, y a pesar de que el paciente reciba una amplia gama de servicios no se asegura que éstos sean apropiados y eficientes.[8]

Desde esta mirada es imperativo el desarrollo de un modelo de atención mejor adaptado que transforme la atención primaria a la salud (APS), con una fuerte base comunitaria, de tal forma que este viraje apuntale a los otros niveles de atención mediante una mejor integración de los servicios, con la premisa de que si diseñamos para el adulto mayor, mejoramos el sistema para todos.

La prestación de servicios que propugna el movimiento en favor de la APS tiene por objeto situar a las personas en el centro de la atención para conseguir que los servicios sean más eficaces, eficientes y equitativos. Los servicios de salud que aplican este principio comienzan por establecer una relación estrecha y directa entre los individuos y las comunidades y los prestadores de atención. De ese modo se dispone de una base para aplicar los principios de centralidad de la persona, continuidad, integralidad e integración, que constituyen las características distintivas de la atención primaria.[9,10]

Al mismo tiempo se propicia el caminar de forma gradual hacia la geriatrización de otros entornos, adaptados a las necesidades del adulto mayor en todos los ámbitos: consulta externa especializada, valoración especializada en servicios de urgencias, departamentos de geriatría hospitalaria y equipos móviles en donde el diálogo entre especialistas sea fluido y se propicien los manejos conjuntos (medicina perihospitalaria geriátrica y unidades ortogeriátricas, por citar algunos ejemplos); el desarrollo de alternativas a la hospitalización, como son hospitales de día, unidades de recuperación funcional y unidades especializadas de atención geriátrica con fuerte extensión comunitaria; y adopten además el rol de unidades de enlace entre los centros de atención primaria y el segundo y tercer

niveles de atención. En estos esquemas la figura del geriatra adquiere gran relevancia, ya que se propicia la interacción fluida de experiencias, métodos y conocimientos entre los "generalistas" médicos familiares, médicos generales, internistas y otros especialistas en donde el geriatra funciona como punto articulador de la atención, lo que propicia la continuidad del cuidado.[11]

## Mapa funcional de los actores que intervienen en la atención y el cuidado al adulto mayor

El análisis funcional (AF) trata de una técnica metodológica que se utiliza para la identificación de las competencias laborales requeridas por una función productiva. Considera el trabajo de cada uno en una relación sistémica con el logro del propósito de la organización o sector en el que se realiza. Una de las primeras características del AF es que considera la función de cada trabajador o profesional íntimamente relacionada con el resto de funciones identificadas dentro de una organización, o sector, para el logro de una meta o finalidad, además de encontrarse vinculada con su entorno en gran medida. En este sentido, la organización, el puesto de trabajo y el trabajador constituyen tres subsistemas que se insertan de manera directa en un sistema superior, es decir, el contexto social en el que han de desempeñarse.[12]



En el AF lo ideal es llevar a cabo el proceso de identificación de funciones con expertos de la actividad laboral que conozcan en profundidad la función analizada. Es aquí donde reside su valor como herramienta, en su representatividad, pues la participación de los trabajadores, profesionales o prácticos que conocen las funciones y la organización del trabajo ayudan a validar los resultados alcanzados. A partir de este propósito principal se inicia un proceso de desagregación por funciones y se establecen las funciones clave, las principales, las competencias y los *estándares de competencia*.

El producto final obtenido es un mapa funcional que corresponde a la representación gráfica del análisis de funciones y competencias jerarquizadas encontradas por los expertos, con lo que se responde a las preguntas de *cómo* y *para qué* se realiza determinada función para por último identificar a *quiénes* pueden o deben cumplirla. El propósito último se alcanza cuando cada una de estas competencias se trasforma en un *estándar* que debe ser avalado por un comité de certificación.[13,14]

Con esta metodología, y siendo pioneros en este campo, durante el año 2013 se inició en el Instituto Nacional de Geriatría, en conjunto con un grupo de 20 profesionales expertos en la atención y cuidados al adulto mayor de diversas instituciones de nuestro país, el desarrollo de cuatro Mapas Funcionales de la Persona Adulta Mayor con el fin de reconocer las principales funciones que debe realizar el profesional que trabaja con esta población, que como sabemos es heterogénea, tiene diferentes características y necesidades. Uno de los objetivos fundamentales de este trabajo colaborativo es encaminarse hacia el diseño de un modelo de enseñanza centrado en el mapa funcional, y a largo plazo la certificación de las competencias de los actores involucrados. Este análisis permitirá, por otro lado, la identificación de nuevos perfiles profesionales y propiciará la inserción al campo laboral contando con competencias específicas.

De los cuatro mapas que se realizaron ("Persona adulta mayor Independiente", "Persona adulta mayor con Comorbilidad y/o Discapacidad", "Persona adulta mayor con Dependencia" y "Persona adulta mayor con Demencia") se desprende la importancia de la geriatrización del equipo de salud, el trabajo interdisciplinario, la atención centrada en las necesidades de la persona

más que en la enfermedad, así como la participación del geriatra en las acciones estratégicas, tácticas y operativas desde su experiencia profesional. El papel del geriatra también se ejerce desde otros campos distintos al de la institución hospitalaria, como la atención geriátrica en la comunidad y en los entornos de cuidados de largo plazo y paliativos.

## El nuevo programa universitario de especialización y sus ventajas

A partir de 2007 el grupo de académicos de la Geriatría mexicana inició una profunda reflexión sobre los programas de especialización con la cual se buscó mejorar la calidad de los egresados, promover el reclutamiento y aumentar de forma significativa el número de geriatras en el país en respuesta a las necesidades de salud crecientes para lograr un sistema mejor adaptado. La creación del Instituto Nacional de Geriatría ha sido fundamental para apresurar el paso y proponer cambios sustanciales al programa de formación avalado por la UNAM a partir de tres consensos sucesivos de 2010 a 2102. Es así que en noviembre de 2013, siguiendo las recientes tendencias internacionales, el nuevo Programa Único de Especializaciones Médicas en Geriatría es aprobado por el Consejo Universitario, lo que convierte a la Geriatría en especialidad de entrada directa con una duración de 4 años, ya que hasta entonces se requerían 6 años de entrenamiento para formar un especialista.[15] Esta decisión completa el modelo administrativo-académico impulsado por la Dirección General de Calidad y Educación en Salud iniciado en 2010 mediante el cual se han ofertado, hasta la promoción 2013 del Examen Nacional para Aspirantes a Residencias Médicas, 254 plazas de esta modalidad, con la característica de tener un número muy significativo de aspirantes (entre 800 y 900 para cada año), lo cual demuestra el interés creciente de los recién egresados por los adultos mayores de nuestro país. La mayoría de estos espacios ha sido promovido por el IMSS, quien como política institucional ha apostado por una fuerte geriatrización del sistema. Es pertinente anotar que con el esquema de entrada indirecta prevaleciente desde 1986 se habían formado, hasta 2010, 296 geriatras. Es esperado que las instituciones académicas y de salud del país adopten este nuevo modelo que permitirá, sin menoscabo de la calidad del especialista, contar con un mayor número de geriatras que sostengan la atención hospitalaria de los segundos y terceros niveles, así como la detonación de nuevos servicios y modelos de cuidados hasta hoy no explotados.[16]

La flexibilidad del programa diseñado permite, además, que el médico internista interesado en tomar la orientación hacia la Geriatría pueda ingresar al curso de especialización durante el tercero y cuarto año, y así obtener un título de geriatra. De esa forma se mantienen por lo pronto los dos mecanismos activos (entrada directa e indirecta), lo que promoverá mantener el interés por la especialidad y aumentar de forma considerable el contingente de geriatras. Ha de hacerse notar que estas modificaciones de los programas formativos implican una responsabilidad y un esfuerzo creciente para el cuerpo académico, esto en función de que existe una radical diferencia entre formar a un médico que cuenta ya con una especialidad previa (el caso del internista que será geriatra) y formar a un médico que sólo cuenta con la licenciatura (geriatría de entrada directa). Es imperativo entonces que los académicos geriatras cuenten con una formación docente suficiente que les permita, además de cumplir como modelo a seguir, desarrollar las competencias suficientes en un alumnado menos maduro y entrenado

## El profesional de la salud pública y el envejecimiento

El Instituto Nacional de Geriatría y el Instituto Nacional de Salud Pública iniciaron en 2010 un trabajo conjunto encaminado al diseño y la puesta en marcha de un programa de Maestría en Salud Pública con área de concentración en Envejecimiento. Único en su tipo en la región de América Latina, este programa formativo permitirá la adquisición de competencias en salud pública dirigidas a la comprensión del fenómeno de envejecimiento y vejez, y al diseño, la implementación y la evaluación de intervenciones dirigidas a un envejecimiento activo y saludable. Implementado con una modalidad de *B-Learning* (actividades presenciales intensivas y actividades virtuales continuas) durante 24 semanas se tiene en la actualidad a dos generaciones en proceso formativo y una tercera próxima a ingresar.[17]

Se espera que este nuevo profesional en el mapa del envejecimiento pueda desempeñarse en variados campos laborales: instituciones de salud, desarrollo social u organismos de la sociedad civil tanto a nivel nacional como regional o local, en los ámbitos estratégicos, tácticos u operativos, realizando funciones de planeación, organización y dirección en áreas responsables del desarrollo, la implementación y la evaluación de programas dirigidos a un envejecimiento activo y saludable, así como programas que atiendan las necesidades y los problemas de salud de los adultos mayores.



## Referencias


1. Avila FFM, Caro LE, Negrete RMI, Montaña AM. La enseñanza de la Geriatría en México. En: Gutiérrez RLM, Gutiérrez AJH (ed). Envejecimiento humano: una visión transdisciplinaria. México: Instituto de Geriatría, Secretaría de Salud; 2010:21-402.
2. Guiding Principles for the Care of Older Adults with Multimorbidity: An Approach for Clinicians American Geriatrics Society Expert Panel on the Care of Older Adults with Multimorbidity. J Am Geriatr Soc. 2012 Oct;60(10):E1-E25.
3. Leipzig RM, Hall WJ, Fried LP. Treating our societal scotoma: The case for investing in geriatrics, our nation's future, and our patients. Ann Intern Med. 2012;156:657-9.
4. Warshaw GA, Bragg EJ, Fried LP et al. Which patients benefit the most from a geriatrician care? Consensus among directors of geriatrics academic programs. J Am Geriatr Soc. 2008;56:1796-801.
5. Heckman GA, Molnar FJ. Geriatric medicine leadership of health care transformation: to be or not to be? Can Geriatr J. 2013;16(4):192-5. 10.5770/cgj.16.89
6. Leipzig RM, Sauvigné K, Granville LJ, Harper BM, Kirk LM, Levine SA, et al. What Is a Geriatrician? American Geriatrics Society and Association of Directors of Geriatric Academic Programs End-of-Training Entrustable Professional Activities for Geriatric Medicine. Journal of the American Geriatrics Society. 2014;62:5.
7. Parks SM, Harper GM, Fernandez H, et al. American Geriatrics Society/Association of Directors of Geriatric Academic Programs curricular milestones for graduating geriatric fellows. J Am Geriatr Soc. 2014; doi: 10.1111/jgs.12821.
8. Gutiérrez-Robledo LM, Kershenobich-Stalnikowitz D (ed). Envejecimiento y salud. Una propuesta para un plan de acción. 2a ed. México: Academia Nacional de Medicina, Instituto Nacional de Geriatría, Universidad Nacional Autónoma de México; 2013.
9. Transforming Primary Care Safe, proactive, personalized care for those who need it most. https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/304139/Transforming_primary_care.pdf
10. Stewart M. Towards a global definition of patient centered care. BMJ. 2001 Feb 24;322(7284):444-5.
11. Hebert R. PRISMA: a new model of integrated service delivery for the frail older people in Canada. International Journal of Integrated Care. 2003;3–ISSN 1568-4156 – http://www.ijic.org/
12. Fernández-Ríos M. Análisis y descripción de puestos de trabajo. Madrid: Díaz de Santos; 1995.
13. Villa JM. La gestión por competencias: un modelo para la gestión de recursos humanos en las organizaciones sanitarias. Enfermería Global, Revista Electrónica de Enfermería. 2004;5:1-8.

14. Guía técnica para el desarrollo del mapa funcional. http://intranet.conocer.gob.mx/intranet/aplicativos/normateca/pdf/N-DPSN-GT-02%20MapFunc%20v1%20final%2027%20abril.pdf
15. Programa único de especializaciones médicas en Geriatría. Facultad de Medicina, Unidad de Estudios de Posgrado. UNAM. México DF. 2014. http://www.sidep.fmposgrado.unam.mx:8080/fmposgrado/programas/geriatria.pdf
16. Comisión Interinstitucional para la Formación de Recursos Humanos en Salud. http://enarm.salud.gob.mx/2013_enarm_/ao_tem_informativos/2013_informacion_xxxvii_enarm.php
17. Instituto Nacional de Salud Pública. Programa Académico 2014-2015. http://www.espm.mx/images/stories/OfertaAcademica/Docs/Programa_Academico_2014_2015.pd

# Atención transdisciplinaria en Geriatría en el Instituto Mexicano del Seguro Social



*Juan Carlos García Cruz*

## Introducción

La Geriatría tiene como objetivos: mejorar la certeza diagnóstica, optimizar el tratamiento médico, mejorar los desenlaces y la calidad de vida, minimizar los servicios innecesarios y reducir costos pero, de manera primordial, conservar la funcionalidad y la independencia de los sujetos vulnerables.

La prestación de servicios actual existe en un entorno sin enfoque geriátrico con un número insuficiente de personal capacitado para atender y satisfacer las necesidades de salud de este grupo etario en donde la atención del envejecimiento humano como proceso biológico, psicológico, social y funcional, en respuesta a las condiciones de salud de los adultos mayores, aún es un desafío pendiente.

En el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), con los recursos vigentes, un modelo de atención transdisciplinaria en Geriatría enfocado a las necesidades de salud del anciano sano y vulnerable permitirá prolongar la esperanza y la calidad de vida en salud al postergar y disminuir la carga de la enfermedad, lo que prolonga la independencia funcional al final de la vida.

## Atención médica en adultos mayores del IMSS

El envejecimiento es una prioridad de atención, ya que genera riesgos económicos, sociales y de salud. El incremento de la longevidad y el descenso de las tasas de natalidad y morbilidad han modificado la población que demanda servicios en la seguridad social, con un efecto significativo de los gastos de atención en salud. En 2012 la población mayor de 65 años de edad representó 11.6% del total de derechohabientes del IMSS cuando en 2004 era 9.8%, lo que representa una tasa de crecimiento de 45.9% en menos de una década.

Los estilos de vida no saludable contribuyen a un perfil epidemiológico mixto que incluye 30% de enfermedades transmisibles, maternas y de la nutrición y 44% de enfermedades no transmisibles. En una década 17% de la demanda hospitalaria fue por adultos mayores, 3.6 veces más alta que en adultos menores de 65 años de edad. El 59.4% de las defunciones en el IMSS en 2011

fue en mayores de 65 años teniendo como causas principales las enfermedades del corazón, la diabetes mellitus y el cáncer. Es de destacar que la prevalencia de enfermedades notificadas en el adulto mayor hasta el momento no reporta las condiciones o los síndromes geriátricos como fragilidad, deterioro cognoscitivo, depresión, delirio, abatimiento funcional, polifarmacia, discapacidad e inmovilidad, entre otras, ya sea por ausencia de herramientas para su tamizaje o, bien, por falta de formación por el personal de salud en su identificación.

La atención en salud actual fragmenta al individuo a expensas de tecnificar su atención. La prestación de servicios al adulto mayor hoy en día se enfoca a la curación, pero los cuidados de la población vulnerable en sus dimensiones social, psicológica, cognitiva y funcional aún son limitados. Los ancianos tienen menor reserva funcional, comorbilidad, presentaciones atípicas, esperanza de vida menor, dependencia funcional, polifarmacia, y consumen mayor tiempo y recursos en su evaluación que justifican un esquema de valoración diferente.

## Necesidades de salud de los adultos mayores



Es posible que las necesidades en salud de la población envejecida no se ajusten a los servicios de atención otorgados. Los tres elementos sustantivos en salud pública son: las necesidades de salud, los servicios para satisfacerlas y los recursos necesarios para lograrlos.

Las necesidades son tres principales: en salud positiva, en riesgos y en daños a la salud. En salud positiva incluyen el bienestar, los procesos de desarrollo biopsíquico y las condiciones no mórbidas que requieren atención, englobando todas ellas a las medidas preventivas o de promoción a la salud. Los riesgos pueden ser biológicos, ambientales, ocupacionales, conductuales y sociales. Y los daños se refieren a las enfermedades, a la discapacidad mental y la muerte. En el adulto mayor la suma de necesidades en salud positiva, de riesgos y daños conlleva a la búsqueda de atención. Sin embargo las identificadas con más frecuencia son las enfermedades presentes o el daño ya producido, lo que no permite abordar a esta población de manera integral.

Los ancianos necesitan una evaluación médica diferente, ya que las herramientas tradicionales no permiten apreciar la complejidad y la interacción de su polipatología, producto de la suma de las necesidades en salud antes mencionadas. La evaluación de las necesidades de salud permite identificar prioridades y distribuir recursos de manera adecuada, con el objeto de mejorar la salud y reducir inequidades. Los beneficios son el mejoramiento en el cuidado de la salud, el soporte a grupos vulnerables, el fortalecimiento de la participación comunitaria, el desarrollo profesional, el incremento de la comunicación entre los actores y la optimización en el uso de los recursos. Integrar las necesidades en salud es el primer paso para determinar la prestación de servicios subsecuentes y los recursos para satisfacerlas.

## Prestación de servicios en el IMSS

Seleccionar a la población ideal que reciba cuidados geriátricos es de primordial relevancia y se debe enfocar a los susceptibles de riesgo de abatimiento funcional que se beneficien del modelo de atención propuesto. Por lo regular el estado funcional se conceptualiza como la habilidad para desempeñar actividades de autocuidado, automantenimiento y desarrollo de actividades físicas.

Es prioritario conocer al grupo de mayor riesgo de deterioro funcional, cuáles deben ser sus dimensiones de evaluación y cuáles sus componentes críticos que permitan su valoración por los sistemas de salud que deberán adaptarse en la atención de esta población.

De manera previa se ha demostrado que los sujetos frágiles tienen mayor deterioro funcional durante su hospitalización que los no frágiles; esto permite diseñar estrategias de intervención con la finalidad de postergar, limitar o incluso revertir el deterioro funcional. La condición de fragilidad y el deterioro cognoscitivo son predictores independientes de pérdida en el estado funcional en el paciente hospitalizado incluso al ajustar por comorbilidad. El significativo descenso funcional al egreso hospitalario es de –8% en los participantes no frágiles y de –21% en los participantes frágiles. La comorbilidad favorece el declive funcional por el efecto aditivo de múltiples enfermedades con manifestación clínica, y la fragilidad lo hace por el efecto aditivo de las pérdidas en las reservas fisiológicas en múltiples sistemas pero sin manifestación clínica.

Al momento actual en el país se carece de un modelo organizacional de atención geriátrica que incluya los procesos y servicios para prevenir o limitar el deterioro funcional, situación similar a la mayoría de hospitales de segundo y tercer niveles de atención en México. "El proceso diagnóstico multidimensional y por lo regular interdisciplinario con el que se pretende determinar las capacidades y problemas médicos, psicosociales y funcionales de un anciano frágil, con el fin de elaborar un plan general de tratamiento y un seguimiento a largo plazo" se denomina evaluación geriátrica integral, y cualquier modelo de atención en el paciente anciano, incluido el hospitalizado, deberá abordar las condiciones contenidas en su definición. El modelo vigente otorga atención integral a partir del enfoque de medicina familiar con educación, prevención y promoción a la salud en el primer nivel. El segundo nivel se fundamenta en la atención médico-quirúrgica de enfermedades en fase aguda y de un programa de atención ambulatoria del enfermo crónico que ha mostrado mejorar su calidad de vida en su dimensión psicosocial, pero sin modificar los reingresos hospitalarios. Un programa integral de atención al adulto mayor deberá no sólo comprometerse con la resolución del cuadro agudo, también con la prevención, la reintegración social, la limitación del abatimiento funcional y el control de factores de riesgo.



## Modelo transdisciplinario en el tercer nivel de atención

En 2012 se ejecutó el "Programa Estratégico para la Atención Integral del Paciente Geriátrico en el Tercer Nivel de Atención del Instituto Mexicano del Seguro Social" a partir del que se pretende desarrollar la experiencia para el resto del sistema. El objetivo es mejorar la calidad de la atención y la calidad de vida con independencia, incrementar la satisfacción del demandante del servicio y mejorar la eficiencia del sistema de salud. Otros retos incluyen la evaluación adecuada del adulto mayor, el otorgamiento de paquetes de servicios susceptibles de monitoreo y evaluación, el control del costo en enfermedades crónicas con las restricciones financieras actuales, así como la coordinación de la infraestructura física y humana en un sistema fragmentado en el otorgamiento de servicios.

En esta perspectiva se integran las líneas estratégicas de atención geriátrica en el tercer nivel, que pretenden durante su planeación y desarrollo su posterior ejecución como modelo de atención al resto del sistema una vez documentada su factibilidad, eficacia y eficiencia con los recursos físicos, humanos y financieros con los que la institución cuenta en este momento. Las

tres líneas estratégicas son, en primer lugar, el desarrollo de un modelo transdisciplinario enfocado al cuidado que coexista con el paradigma curativo vigente y que durante su implementación permita identificar los retos de su extensión al sistema; la segunda línea es la sensibilización y la capacitación del personal de salud en modalidades como cursos a distancia, cursos monográficos y adiestramientos en servicio en las disciplinas de medicina, enfermería, trabajo social, nutrición y rehabilitación; y la tercera línea es la vinculación paulatina interinstitucional e intersectorial. El plan de atención integral para el adulto mayor hospitalizado se rige a los lineamientos de la seguridad social y comparte objetivos en el marco del Plan nacional de salud vigente.

## Envejecimiento satisfactorio

Envejecimiento activo y saludable es el estilo de vida que permite a las personas adultas mayores cuidar o mejorar su bienestar físico, social y mental para participar de forma activa en la sociedad y en su familia de acuerdo con sus necesidades, deseos y capacidades. Un adecuado sistema de salud deberá contribuir a lograr un envejecimiento satisfactorio, entendido como la suma de diversos modelos conceptuales que lo convierten en un constructo integrado por cuatro dimensiones funcionales fundamentales: social, psicológica, fisiológica y cognitiva. Estas dimensiones son producto de la vinculación social, la integridad del ego y del estado funcional que permita una vida independiente favoreciendo el desarrollo de un envejecimiento exitoso. La vinculación social subyacente a la dimensión social se asocia con la aceptación del rol social, así como con los lazos afectivos alcanzados y de participación en su comunidad. La integridad del ego subyacente a la dimensión psicológica se relaciona con la aceptación de la vida con un sentido personal: autoaceptación, ausencia de preocupaciones, ausencia de angustia y sensación de crecimiento personal. Y, por último, la autonomía funcional subyacente a la dimensión fisiológica y cognitiva se asocia con: la capacidad de autocuidado para mantenerse independiente, la capacidad intelectual para tener relación con uno mismo y los demás, y la ausencia de dolor o enfermedades asociadas. Lograr el envejecimiento satisfactorio con el constructo expuesto es complejo por la dificultad metodológica para su cuantificación, pero permite integrar la prestación de servicios con los factores determinantes, las condiciones de salud y el funcionamiento en salud del adulto mayor.



## Conclusiones

La Geriatría deberá estar encaminada a la evaluación multidimensional y transdisciplinaria en el plan de atención en general, y en particular con un diseño a la medida de las necesidades de salud de la población vulnerable que al momento actual no se conocen con precisión y a las que no se les otorga la magnitud del problema o se contextualiza de forma errónea.

La atención geriátrica institucional en el marco de la seguridad social es aún un reto por alcanzar porque todavía no se logra identificar el cúmulo de obstáculos en la estructura física y humana que permitan hacerla una realidad. La perspectiva institucional debe integrar al amplio espectro de servicios con los que ya se cuenta, que abarcan desde la atención médica hasta las prestaciones sociales, cuya finalidad deberá ser la articulación secuencial y estructura para lograr el anhelado envejecimiento satisfactorio limitando el periodo de discapacidad al final de la vida,

que además afecta de forma constante y significativa los costos en salud con repercusión potencial en la distribución de recursos y con alto riesgo en el financiamiento en el mediano plazo.

Integrar la dimensión social, psicológica, biológica y funcional en la atención integral de los ancianos que favorezca su autonomía funcional disminuyendo el tiempo de discapacidad al final de la vida es un reto para el Instituto Mexicano del Seguro Social pero que ha determinado enfrentar.

## Referencias


Envejecimiento saludable y productivo. Colección Medicina de Excelencia. 70 Años de Medicina de Excelencia en el Instituto Mexicano del Seguro Social. México: Editorial Alfil; 2013.

Informe al Ejecutivo Federal y al Congreso de la Unión sobre la situación financiera y los riesgos del Instituto Mexicano del Seguro Social 2012-2013. IMSS; 2013.

Institute of Medicine. Retooling for an Aging America: Building the Health Care Workforce. Washington, DC: The National Academic Press; 2008.

Programa Estratégico para la Atención Integral del Paciente Geriátrico en el Tercer Nivel de Atención del Instituto Mexicano del Seguro Social. Dirección de Prestaciones Médicas, Unidad de Atención Médica; junio de 2011.




# El geriatra desde la sociedad civil y sus formas de agremiarse

*Sara Gloria Aguilar Navarro*

## Introducción

En la actualidad la medicina está dividida en numerosas especialidades y subespecialidades orientadas para situaciones en las que los pacientes padecen sólo una enfermedad. El problema surge con el creciente número de pacientes con enfermedades múltiples crónicas y problemas traslapados (multimorbilidad), lo que produce incremento en el costo de la atención y una mayor necesidad de trabajo en equipo, con el reto de encontrar una coordinación altamente calificada.[1]

La especialidad en Geriatría combina el desafío intelectual con el interés humano y requiere una amplia organización de los conocimientos médicos. El geriatra actual en México lleva una vida profesional muy variada, ya que hay quienes se dedican a la medicina institucional, y/o a la medicina privada que también combinan su práctica médica con la docencia y la investigación. En Geriatría esto no es todo, ya que también hay quienes se dedican a la atención en cuidados prolongados, trabajan en asilos o incluso en atención a domicilio, en un ambiente poco organizado y con recursos económicos y bases legales limitadas. Es real que las necesidades en salud de los ancianos en México son múltiples y cambiantes, desde la atención de una situación aguda hasta el acompañamiento y los cuidados paliativos en una enfermedad terminal.[2]

El concepto de profesionalización médica lleva de la mano la necesidad de pertenencia de sus miembros a un cuerpo especializado de conocimiento, convencido por su vocación de servicio y su capacidad para autorregularse y, por lo tanto, organizarse para homologar el modo en que ofrecen sus servicios. Las sociedades y asociaciones de médicos especialistas se crean para buscar el liderazgo médico, fortalecer y promover la orientación de la práctica médica, mejorar el desempeño en salud y el profesionalismo médico, además de proteger los valores y principios de la especialidad.[3,4]

La regulación sobre la profesión médica la constituye la certificación y la recertificación de especialistas, función que en la actualidad es ejercida por los consejos de las diversas especialidades médicas, que funcionan bajo la coordinación del Comité Normativo Nacional de Consejos de Especialidades Médicas (Conacem) creado por la Academia Nacional de Medicina y la Academia Mexicana de Cirugía.[5,6]

Los colegios de médicos actúan como salvaguarda de los valores fundamentales de la profesión médica: la deontología y el código ético. Además de llevar la representación en exclusiva de los médicos colegiados a nivel nacional e internacional, tiene como función la organización y la defensa de la profesión médica.



## Breve historia de las sociedades y asociaciones de Geriatría en México

La historia de la Geriatría en México puede integrarse con el devenir contemporáneo de la gerontología mundial. Por el año 1950 aconteció un hecho determinante para la ciencia: los diferentes estudiosos, investigadores y científicos decidieron unir sus esfuerzos al agruparse en la Asociación Internacional de Gerontología; esto proporcionó el estímulo necesario y el modelo para que personas y grupos pudieran promover el desarrollo de la materia en sus diferentes naciones, incluido México. A mediados del siglo xx surgen en México las primeras dos asociaciones relacionadas con la atención médica de los adultos mayores[7] (Cuadro 1).[8]

Las sociedades o federaciones proporcionan educación médica continua a través de cursos, congresos, reuniones y conferencias. No pueden certificar conocimientos de sus asociados. El Consejo de Geriatría es el que certifica las habilidades, las destrezas y los conocimientos de los médicos geriatras a través de su examen. Sus características principales deben ser:

1. Actuar como organismo autónomo
2. Sus directivos deben buscar financiamiento externo para que el costo del examen sea accesible para todo médico
3. Que sus integrantes sean elegidos en forma democrática
4. Que sus integrantes tengan una calidad moral muy alta
5. El Consejo debe dedicarse a certificar los conocimientos de los médicos especialistas en Geriatría y no debe enseñar Geriatría

## Los colegios de profesionistas

Con fundamento en el Artículo 5º de la Ley Reglamentaria Constitucional, Artículo 50, los colegios de profesionistas tendrán los siguientes propósitos:[10]

**Cuadro 1.** *Asociaciones relacionadas con la atención médica de los adultos mayores*

| | |
|---|---|
| Sociedad de Geriatría y Gerontología de México, A.C. | Fundada en la Ciudad de México el 16 de mayo de 1977 por los doctores Samuel Bravo Williams, Gustavo Martínez Cedillo, Genaro López Soria, Alfonso Macías Moreno, Sergio O. M. Velásquez, Ernesto González Valdés y Joaquín González Aragón. Tiene como objetivos: 1) fomentar el desarrollo de la Geriatría y Gerontología en México; 2) establecer normas para el ejercicio de la Geriatría como especialidad; 3) promover el estudio ordenado y exhaustivo del problema nacional de la vejez, para ofrecer soluciones que conduzcan al mejor aprovechamiento de los recursos; 4) servir de núcleo para el intercambio de conocimientos médicos, científicos y técnicos entre sus miembros, así como en otras sociedades del país y el extranjero. |
| | La realización de congresos nacionales e internacionales es una de las actividades principales de esta organización no gubernamental que en cada uno de estos eventos busca reunir a los profesionistas y técnicos nacionales e internacionales aplicados en el área gerontológica. En la actualidad la GEMAC continúa realizando cursos de actualización en el Distrito Federal y en localidades como Irapuato, Guanajuato y Ensenada, Baja California, y apoya la difusión de otros eventos nacionales e internacionales, entre sus agremiados técnicos y/o profesionales comprometidos con la ciencia gerontológica o de la vejez. Cuenta con 183 miembros activos hasta 2010 |
| Asociación Mexicana de Geriatría y Gerontología de México, A.C. (AMGG) | Fundada el 21 de agosto de 1984 por los doctores Arturo Lozano Cardoso, Ma. de Rocío Zúñiga Lara, Armando Pichardo Fuster, Hebe Serrano Fuentes, Pedro Antonio Bravo Bernabé, Ignacio Javier Orozco García, José Francisco González Martínez, Guillermo Eduardo Amaro Rangel, Sergio S. Valdés Rojas y la Lic. Ana Ma. Aburto Jaimes. Su misión es establecer y promover relaciones con aspectos educacionales, académicos e investigación, asistenciales y sociales con sociedades e instituciones afines en la República Mexicana y con el extranjero, llevando a cabo actividades académicas y otras labores de interés con el desarrollo de programas de educación continúa en Geriatría y Gerontología para la especialidad. Tiene como objetivos: 1) asociar a todos los profesionistas que tengan interés y conocimientos en la Gerontología y la Geriatría; 2) fomentar y promover el estudio, el desarrollo y el progreso de la Gerontología y la Geriatría en la República Mexicana; 3) poner a la Gerontología y la Geriatría al servicio de los adultos mayores y del desarrollo integral del país, promoviendo en particular una infraestructura teórica, metodológica y técnica que responda a las necesidades de la vejez en México; 4) constituir un consejo para establecer los requisitos y las condiciones necesarias para que la Geriatría y la Gerontología Social se reconozcan de forma profesional. Cada año organiza congresos nacionales y regionales de temas orientados a la atención de los adultos mayores con perspectivas gerontológicas y geriátricas. Al 2014 cuenta con 700 socios |
| Asociación de Profesionistas Especializados en la Atención del Adulto Mayor, A. C. (APESAAM) | Asociación dirigida a profesionales en ciencias de la salud y ciencias sociales que conforman equipos interdisciplinarios dedicados a la atención de los adultos mayores. Fundada en agosto de 2009, con el Dr. Javier López Esqueda como su primer presidente. Su principal objetivo es la educación e investigación en relación con los problemas específicos de los adultos mayores, bajo un enfoque especializado e interdisciplinario, así como la participación como órgano especializado en el desarrollo de programas y políticas de atención para los adultos mayores |

*Continúa*

*continuación*

| | |
|---|---|
| Sociedad de Geriatras de México, A.C. | Fundada en el marco del Congreso Anual de Geriatría "Cáncer en el Adulto Mayor" del servicio de geriatría del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán en colaboración con el Instituto Nacional de Cancerología y el Instituto de Geriatría en noviembre del 2009. Su presidente fundador es el Dr. Jorge Reyes Guerrero, quien con su grupo de colaboradores busca la difusión y la promoción de la medicina geriátrica en un espacio de calidad académica dirigida a médicos especialistas en Geriatría |
| Consejo Mexicano de Geriatría, A.C. | Se constituyó el 10 de octubre de 1983. Recibe la idoneidad de la Academia Nacional de Medicina, A.C., por primera vez el 13 de marzo de 1992. El Comité Normativo Nacional de Consejos de Especialidades Médicas. A.C. (Conacem), constituido en la Academia Nacional de Medicina en 2005, entregó el reconocimiento de idoneidad al Consejo Mexicano de Geriatría, A.C., con vigencia de 5 años, el 28 de junio de 2007. Hoy en día es presidido por el Dr. Luis Arnulfo García Mena. En febrero de 2007 se encontraban certificados 342 médicos geriatras en México. Su objetivo central desde su fundación es la certificación y la recertificación de médicos especialistas en Geriatría |
| Academia Latinoamericana de Medicina del Adulto Mayor (ALMA) | En 2001, en Vancouver, Canadá, auspiciada por la Organización Panamericana de la Salud, se realizó la primera reunión del comité ejecutivo, cuyos miembros a partir del modelo de la Academia Europea de Medicina del Envejecimiento y con la participación de profesores de España, Cuba, México, Costa Rica, Colombia, Uruguay, Brasil y Estados Unidos establecieron en la declaración ALMA de 2002 que se requieren profesionales formados para atender las necesidades de los adultos mayores en Latinoamérica, que existen carencias formativas en la región, y hay disparidad de métodos, criterios de acreditación, tiempo de formación y regulación en la formación de personal especializado, lo que se asocia con una capacidad deficiente para generar conocimiento propio, relevante para el mismo sistema y adaptado a las necesidades de la región. La ALMA tiene como objetivos: 1) acrecentar el conocimiento y desarrollar las actividades dentro de la medicina geriátrica de jóvenes profesores y candidatos a ocupar en el futuro cátedras de Geriatría; 2) armonizar las actitudes y los objetivos de los actuales y futuros líderes de opinión en medicina geriátrica a través de América Latina; 3) establecer una red entre los médicos responsables del cuidado del adulto mayor en la región y aquellos responsables de la formación de los estudiantes, así como con los médicos generales que se ocupan de las personas de edad; 4) estimular el interés científico en la medicina geriátrica; 5) ofrecer en línea un conjunto de servicios y herramientas que faciliten la práctica de profesores y médicos asistenciales, dedicados a la medicina del envejecimiento. |
| | El programa de la Academia está compuesto de tres cursos presenciales anuales y está dirigido a miembros de departamentos académicos de Geriatría y a geriatras involucrados en actividades académicas que planeen una carrera docente en Geriatría. El curso también puede ser aprobado para personal *junior* de otras especialidades médicas relacionadas con el envejecimiento y el cuidado de las personas de edad. El programa en su conjunto busca acrecentar las competencias científicas, clínicas, docentes y administrativas en el ámbito de la geriatría. Se expide un certificado avalado por el Comité ejecutivo del ALMA y la Organización |
| Colegio Nacional de Medicina Geriátrica, A.C. | Fundado en abril de 2014, tiene su domicilio en la Ciudad de México. Su Presidenta Fundadora es la Dra. Sara Gloria Aguilar Navarro. El colegio tiene como objetivo tener representación gremial, proteger los intereses del médico especialista en Geriatría para que pueda ejercer con confianza, porque cuenta con el apoyo moral y real por parte del Colegio. Favorecer el ejercicio profesional; coadyuva con la Secretaria de Educación Publica a denunciar personas o lugares donde no se realiza buena práctica de la especialidad. El Colegio no brinda inmunidad, por lo que el geriatra debe siempre apegarse a las leyes o los reglamentos establecidos. Al 2014 cuenta con 135 especialistas en Geriatría |

a. Vigilancia del ejercicio profesional con objeto de que éste se realice dentro del más alto plano legal y moral
b. Promover la expedición de leyes, reglamentos y sus reformas, relativos al ejercicio profesional
c. Auxiliar a la Administración Pública con capacidad para promover lo pertinente a la moralización de la misma
d. Denunciar en la Secretaría de Educación Pública o con las autoridades penales las violaciones a la presente Ley
e. Proponer los aranceles profesionales
f. Servir de árbitro en los conflictos entre profesionales, o entre éstos y sus clientes, cuando los mismos acuerden someterse a dicho arbitraje
g. Fomentar la cultura y las relaciones con los colegios similares del país o extranjeros
h. Prestar la más amplia colaboración al Poder Público como cuerpos consultores
i. Representar a sus miembros o asociados ante la Dirección General de Profesiones
j. Formular los estatutos del Colegio depositando un ejemplar en la propia Dirección
k. Colaborar en la elaboración de los planes de estudios profesionales
l. Hacerse representar en los congresos relativos al ejercicio profesional
m. Formar lista de sus miembros por especialidades para llevar el turno conforme al cual deberá prestarse el servicio social
n. Anotar de forma anual los trabajos desempeñados por los profesionistas en el servicio social
o. Formar listas de peritos profesionales en Geriatría, que serán las únicas que sirvan oficialmente
p. Velar por que los puestos públicos en que se requieran conocimientos propios de determinada profesión estén desempeñados por los técnicos respectivos con título legalmente expedido y debidamente registrado
q. Expulsar de su seno, por el voto de dos terceras partes de sus miembros, a los que ejecuten actos que desprestigien o deshonren a la profesión. Será requisito en todo caso el oír al interesado y darle plena oportunidad de rendir las pruebas que estime conveniente, en la forma que lo determinen los estatutos o reglamentos del Colegio
r. Establecer y aplicar sanciones contra los profesionistas que falten al cumplimiento de sus deberes profesionales, siempre que no se trate de actos y omisiones que deban sancionarse por las autoridades
s. Gestionar el registro de los títulos de sus componentes



## Colegio Nacional de Medicina Geriátrica, A.C.

Los colegios tienen representación gremial, y lo gremial tiene que ver con las actividades profesionales. El Colegio Nacional de Medicina Geriátrica (Conameger) tiene su domicilio en la Ciudad de México pero su influencia es en todo el país y realiza numerosas funciones que están relacionadas en gran medida con las actividades del médico especialista en Geriatría. Por eso es necesario que el Colegio tenga comunicación continua con el Consejo, instituciones y otras asociaciones, para que a través del acuerdo común y mediante la aplicación de la deontología médica, todas las organizaciones complementen sus funciones de manera mutua.[9]

Sus funciones incluyen:

1. Defensa legal de sus agremiados
2. El Conameger debe designar peritos profesionales entre sus agremiados. Estas personas serán seleccionadas con base en su experiencia profesional en Geriatría, que cuenten con una visión general de la importancia de las actividades que debe desempeñar un perito profesional. El objetivo principal del perito profesional es emitir dictámenes legales y/o resolver un asunto de inconformidad del paciente respecto al servicio realizado por el médico geriatra. Las obligaciones del perito serán cumplir con la ley, el código de ética profesional y los estatutos del Colegio
3. El Conameger tiene la libertad de enviar por escrito cualquier modificación o cambio de leyes, normas o reglamentos que considere importante para el beneficio del Colegio y del ejercicio profesional para someter a dictamen por la Cámara de Diputados y Senadores de la República Mexicana
4. El Conameger necesita vincularse con el consejo, asociaciones, Instituto Nacional de Geriatría, y otros institutos nacionales o regionales relacionados, colegios de especialistas del país o, bien, en el extranjero, entre ellos el Colegio de Medicina Interna de México, la Sociedad Española de Geriatría, The American Geriatrics Society, British Geriatrics Society, entre otros
5. El Conameger debe colaborar con universidades para definir cuál debe ser el perfil profesional del médico especialista en Geriatría en formación, y aplicar éste de manera uniforme en todo el país. El entrenamiento debe ser conforme a planes y programas de estudio acordes con lo que médicos geriatras se enfrentan en su práctica diaria y con las nuevas necesidades en la atención de los adultos mayores
6. El servicio social profesional es obligatorio para todos los profesionistas en activo, por lo que es necesario entregar al Conameger un informe anual de este tipo de actividades; el Colegio integra toda la información de los asociados y de forma obligatoria la envía a la Secretaría de Educación Pública[10]
7. Elaborar un código de ética que permita cumplir con las disposiciones legales, sobre todo establecer los fundamentos éticos que deben regir la actuación del médico geriatra



Se debe recordar que tenemos deberes para con nuestra profesión, con los maestros, los colegas, y en especial con el paciente y su familia que ha requerido de nuestros servicios, y todo esto debe sensibilizarse para que actuemos honesta, legítima y moralmente.[11]

## Conclusiones

La nueva generación de geriatras en México necesita un nuevo impulso; es también importante que las nuevas generaciones se involucren en el desarrollo de la especialidad con el objetivo de proyectarla a un mayor nivel, que cubra todos los perfiles indispensables para la atención en salud actual de las personas envejecidas. El gremio de geriatras, desde la conformación del colegio, no sólo vigilará la acción de los profesionistas sino también observará y participará en las decisiones públicas y políticas que involucren a la especialidad y sus agremiados. En la actualidad no

es obligatorio estar colegiado, pero debemos reconocer las bondades que se pueden obtener de un Colegio de Geriatras fuerte y organizado, comprometido, unido y participativo.

## Referencias


1. Suman S. Medicine for the elderly (geriatric medicine). BMJ Careers. 2005;330:83-5.
2. Heckman GA, Molnar FJ. Geriatric medicine leadership of health care transformation: to be or not to be? Canadian Geriatrics Journal. 2013;16(4).
3. Plochg T, Klazinga NS, Starfield B. Transforming medical professionalism to fit changing health needs. BMC Medicine. 2009;7:64.
4. Scott I. Putting professionalism and delivery of value-added healthcare at the heart of physician training and continuing professional development. Internal Medicine Journal. 2012;42:737-41.
5. www.certificaconesespecialistas.org.mx/
6. Parboosingh J. Recertidicación para médicos. BMJ Latinoamericana. 1999;7:3-4.
7. Bravo-Williams S. Crónica histórica de la Geriatría en México Moderno. 2010 octubre;48(2).
8. Gutiérrez-Robledo LM, Gutiérrez-Ávila JH. Envejecimiento humano, una visión transdisciplinaria. México: Secretaría de Salud; 2010.
9. Prototipo de Lineamientos del Servicio Social Profesional. México: Secretaría de Educación Pública; 1998.
10. Ley Reglamentaria del artículo 5°. constitucional, relativo al ejercicio de las profesiones en el Distrito Federal. (Última reforma publicada DOF 19-08-2010. Diario Oficial de la Federación, abril 2010.)
11. Salgado-Martínez R, Ortega-Pedroza IL, Pérez-Arreola JL. Funciones del Colegio Nacional de Médicos Especialistas en Radiología e Imagen A.C: "CNMERI". Anales de Radiología México. 2007;3:251-5.

# Introducción

*Ma. del Carmen García Peña*

*"Su sentido de la medicina era más cordial, más humano que el nuestro.*
*Aún no había desaparecido en ellos, bajo el fárrago cientifista, el viejo médico familiar.*
*[...] Acaso no sabían más que los que les sucedieron, pero es seguro que fueron mejores,*
*y, en suma, hasta más sabios; porque nos hemos ido olvidando de que la sabiduría*
*no es sólo saber las cosas, sino también amarlas"*
GREGORIO MARAÑÓN



En el marco del aniversario número 150 de la Academia Nacional de Medicina de México (ANMM) el análisis de los retos y el escenario futuro de las especialidades médicas se constituye en un objetivo prioritario. La radical transformación que ha experimentado el ejercicio de la medicina del siglo XIX a la actualidad y los cambios por venir hacen indispensable una profunda reflexión en torno al tema.

La atención a la salud siempre ha sido un asunto vigente y controversial en el panorama internacional, pero en los últimos 20 años se ha constituido en un tema de la mayor preocupación para la mayor parte de los países. Las razones son diversas, entre ellas demandas y necesidades de la población crecientes, presencia de enfermedades prevenibles derivada del rezago social, la plaga de hoy en día constituida por las enfermedades crónicas, un ineludible proceso de envejecimiento de la población, el avance en tecnología médica y las presiones para ajustar los presupuestos, mejorar la eficiencia y resolver el balance siempre frágil con la efectividad y la equidad.

Sin embargo y a pesar de los avances en diagnóstico y tratamiento, el descubrimiento de nuevas vacunas, los logros en salud pública, la creciente especialización y subespecialización, la innovación en tecnologías que han tenido como consecuencia innegable un incremento sostenido en la esperanza de vida y, en algunos casos, mejores niveles de salud, persisten desequilibrios en acceso efectivo, barreras geográficas, culturales y económicas, dificultades financieras, y la relación médico-paciente se ha transformado de tal forma que el paciente se ha convertido en un observador externo de su propia enfermedad.[1]

Es en este panorama que la ANMM decide discutir no sólo cuáles son los retos que enfrentarán las especialidades médicas, sino cuáles deberían ser transformadas de manera radical para responder a las necesidades de salud de la población, abatir las brechas en salud, conseguir una mejor distribución geográfica de los recursos especializados en salud a lo largo del país, vincular las instituciones formadoras con las prestadoras de servicios y resolver el desequilibrio que existe entre medicina general, especialidades y subespecialidades.

La Medicina Familiar es tal vez la única especialidad médica que no surgió a partir del progreso en nuevos procedimientos diagnósticos o terapéuticos, sino por la presión de atender

imperiosas necesidades sociales y de salud de la población. Surge o se deriva de la medicina general para constituirse con un cuerpo propio de conocimientos. Es la especialidad que atiende personas y familias, y no molestias o enfermedades. El médico familiar se entrena en casi todas las áreas de la medicina, puede diagnosticar y tratar de manera efectiva un sinnúmero de padecimientos agudos y es vital en el manejo de los problemas crónicos, experto en prevención, constituye el centro del proceso de atención y ayuda al paciente a transitar en un frecuentemente confuso y fragmentado sistema de salud. Pero además ejerce con una perspectiva de curso de vida, integral, que cuida la salud física, mental y emocional de las familias a su cargo.

Las dimensiones fundamentales que constituyen el eje del ejercicio profesional del médico familiar son: la atención de primer contacto, que requiere acceso efectivo, la atención centrada en la persona y su familia con perspectiva longitudinal, la atención integral, holística y el médico familiar como líder del equipo de salud y como coordinador de la atención médica que requieran el paciente y su familia.[2]

Todavía al inicio del siglo pasado, gran parte de los contactos con el médico se llevaban a cabo en casa de los pacientes, lo que provocaba una relación más equilibrada. El volumen y la sofisticación de los conocimientos médicos eran considerablemente menores, lo que tenía como efecto una comunicación con el paciente menos problemática y más cercana. A partir del informe Flexner[3] y en adición a otras causas de índole estructural y social, el desarrollo de las especialidades fue vertiginoso, en especial después de la Segunda Guerra Mundial. En ese contexto, en la década de 1960 se plantea un regreso al origen. Estados Unidos crea la especialidad de medicina familiar a finales de esa década,[4] y se toma como modelo las de Reino Unido y Canadá que algunos años atrás ya habían incorporado la especialidad en sus esquemas de formación de médicos.



Durante la década de 1970, diversos países en el mundo incorporaron también a la medicina familiar como especialidad. Tal es el caso de Brasil, Bolivia, Costa Rica, Argentina, Colombia, Ecuador y Venezuela. En Australia se estableció el programa de Medicina Familiar en 1973 y en Israel en 1979. El impulso a la especialidad fue generado también como consecuencia de la Conferencia de Alma Ata en 1978,[5] que conjugaba el enfoque basado en el derecho humano a la salud con una estrategia viable que permitiera su conquista basada en la atención primaria de la salud para reducir las desigualdades en materia de salud y lograr la ambiciosa pero inalcanzada meta de una "Salud para todos" para 2000. La Medicina Familiar inició entonces como un movimiento revolucionario que pretendía rescatar al sistema de salud y retornar a los valores esenciales del ejercicio de la medicina.

En México la especialidad inició en el año de 1971 a partir de una iniciativa del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) y como consecuencia de, entre otros motivos, la reestructuración del sistema médico familiar.[6] En 1974 la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) le otorgó el reconocimiento. En 1980 se sumaron como instituciones formadoras de especialistas la Secretaría de Salud y el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE). Para el año 2013 habían egresado 21 655 médicos especialistas en medicina familiar del IMSS y 132 en el ISSSTE. De ellos, 13 255 han presentado su examen de certificación ante el Consejo Mexicano de Certificación en Medicina Familiar pero sólo 2 746 mantenían al pasado año su certificación vigente.

La especialidad cuenta entonces con más de 40 años de existencia pero, como en otros países del mundo, su vigencia y los impactos en la mejora de la salud de las poblaciones han sido cuestionados. Es cierto que la medicina familiar ha madurado y ha logrado un conjunto de

valores, principios y conceptos coherentes, prueba de ello es que el Colegio Mexicano de Medicina Familiar fundado en 1994 se mantiene como una organización nacional vigente y este año celebra el XXVI Congreso Nacional, la ANMM tiene sitiales para Medicina Familiar desde 2002 y el Comité Normativo Nacional de Consejos de Especialidades Médicas (Conacem) otorgó la idoneidad al Consejo de la especialidad desde 1988. A pesar de estos logros, los médicos familiares continuamos en la lucha por la búsqueda de identidad[7] y diferenciación, a veces difusa, de la medicina general. La práctica profesional se aleja de los modelos conceptuales, no hay una cultura científica sólida y los modelos a seguir son escasos.

Frente a una creciente fascinación por la tecnología, problemas de financiamiento y rectoría, así como un sistema de salud que no ha probado ser suficientemente efectivo, los médicos familiares suman una creciente frustración, baja capacidad resolutiva y desgaste laboral que aunados a la confusión que la sociedad tiene del rol de la medicina familiar hacen necesario hoy el análisis del impacto que ha tenido la especialidad y su futuro.

Lo interesante es que los reportes internacionales han probado que en aquellos países que basan sus sistemas de salud en la atención primaria y la medicina de primer contacto, sus poblaciones tienen mejores niveles de salud caracterizados por menos niños con bajo peso al nacer, menor mortalidad infantil, en especial posneonatal; menos años de vida perdidos por suicidios, menos años de vida perdidos por toda la mortalidad, excepto causas externas y mayor expectativa de vida a todas las edades, excepto a los 80 años de edad.[8,9] Por otro lado, los organismos rectores dictan que los sistemas de salud deben basarse en la atención de primer nivel.[10]



En este escenario, el presente simposio pretende analizar cuál es el futuro de la especialidad para las próximas décadas, si debe transformarse de manera radical y si su existencia a largo plazo tiene aún sentido. Se discutirá qué distingue al médico familiar de otras especialidades en el ejercicio diario de la práctica, cuáles son los obstáculos que enfrenta y cómo puede el médico familiar resolver las necesidades de salud de la población. Los mecanismos de vinculación del médico familiar con la atención primaria, tanto conceptual como operativa, los caminos para llevar a plena realidad el postulado de la OMS que marca a la atención primaria como eje del sistema de salud, y el posible impacto del médico familiar en el sistema de salud, su responsabilidad frente al proceso acelerado de cambio demográfico y la carga de enfermedad crónica completarán la discusión sobre los retos por venir para la especialidad.

## Referencias


1. Twaddle A. Health system reforms: toward a framework for international comparisons. Soc Sci Med. 1996;43:637-54.
2. Starfield B. Family medicine should shape reform, not vice versa. Fam Pract Manag. 2009;16:6-7.
3. Flexner A. Medical Education in the United States and Canada: A report to the Carnegie Foundation for the Advancement of Teaching, Bulletin No. 4., New York City: The Carnegie Foundation for the Advancement of Teaching. 1910; p. 346.
4. American Medical Association. Ad Hoc Committee on Education for Family Practice. Meeting the Challenge of Family Practice: The report of the Ad Hoc Committee on Education for Family Practice of the Council on Medical Education. Chicago, IL: American Medical Association; 1966.
5. Declaración de Alma-Ata. Conferencia Internacional sobre Atención Primaria de Salud, Alma-Ata; URSS, 6-12 de septiembre de 1978.

6. Varela-Rueda CE. La formación de postgrado del médico familiar. En: Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México (ed). Simposio Internacional de Medicina General/ Familiar y Comunitaria. México: Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México; 1977. pp. 144-53.
7. Magill M, Kane WJ. What opportunities have we missed, and what bad deals have we made? Fam Med. 2001;33(4):268-72.
8. Starfield B. Primary Care: Concept, Evaluation, and Policy. New York, NY: Oxford University Press; 1992.
9. World Health Organization. The world health report 2003: shaping the future. 2003. Disponible en: http://www.who.int/whr/en/.
10. Word Health Organization. Primary Health Care: Now more than ever. The World Health Report Washington: Word Health Organization; 2008.

# ¿Es la Medicina Familiar una especialidad sin futuro?



*Hortensia Reyes Morales*

## Introducción

El concepto de especialista en Medicina Familiar como el profesional responsable del cuidado de la salud de las personas como individuos y como familia, incluidos todos sus miembros y bajo un enfoque de la atención integradora, se ha mantenido vigente desde sus orígenes al inicio de la segunda mitad del siglo xx y hasta la actualidad. Dicho enfoque incluye las dimensiones clásicas de la atención considerando el contexto biológico, psicológico y social que la Organización Mundial de la Salud acuñó desde 1948 y cuya definición no ha sido modificada hasta la fecha,[a] así como el concepto de la historia natural de la enfermedad con sus componentes de prevención primaria (promoción de la salud y protección específica), prevención secundaria (diagnóstico precoz y tratamiento oportuno) y prevención terciaria (limitación del daño y rehabilitación)[1]. Ante el cuestionamiento de la validez y aplicabilidad de un profesional de la salud con estas características para dar respuesta a las necesidades de salud de la población en un presente diverso y rápidamente modificable, este capítulo tiene como propósito elaborar un breve análisis de la situación actual de la formación del especialista en Medicina Familiar y a partir del mismo fundamentar la necesidad de una evolución acorde con los cambios sociales y epidemiológicos en México, así como identificar los retos para el futuro de la especialidad en el también cambiante sistema de salud del país.

## La situación actual de la especialidad en Medicina Familiar y sus retos

Bajo el paradigma original, los programas de especialidad en Medicina Familiar en México han evolucionado al incorporar contenidos dirigidos al cumplimiento de objetivos educativos, incluidas las dimensiones señaladas como clásicas. Así, desde los primeros egresados de la pionera

[a] La salud es un estado completo de bienestar físico, mental y social y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades". Official Records of the World Health Organization, No. 2, p. 100.

residencia médica en Medicina Familiar del Instituto Mexicano del Seguro Social a inicios de la década de 1970 hasta su extensión a otras instituciones públicas y universidades, de las que la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) ha sido gran impulsora, han mantenido la perspectiva inicial. Aún en fechas recientes consensos académicos han confirmado este enfoque al definir a la especialidad de Medicina Familiar como una "especialidad médica y disciplina académica que estudia los procesos que inciden tanto en la salud como en la enfermedad del individuo y su familia", en tanto que definen al médico familiar como el "especialista que atiende los problemas relacionados con el proceso salud-enfermedad en forma integral, continua y bajo un enfoque de riesgo en el ámbito individual y familiar tomando en consideración el contexto biológico, social y psicológico".[2]

A la fecha, la UNAM mantiene en su Plan Único de Especializaciones Médicas la residencia de Medicina Familiar como un curso con una duración de 3 años, sin requisito previo de otra especialidad y con actividades "clínicas y de enseñanza" en establecimientos de primer nivel de atención para "propiciar mayor contacto con el área de desempeño profesional"; aun así, durante los 2 primeros años, en 50% del tiempo se conservan actividades a nivel hospitalario para la rotación por las cuatro especialidades básicas: Medicina Interna, Pediatría, Ginecoobstetricia, Cirugía y Urgencias. Los contenidos de la estructura curricular se establecen en tres funciones profesionales: atención médica, investigación y educación y las unidades didácticas se proponen como seminarios integradores, con el fin de conformar su perfil profesional en la atención primaria.[3] Otras universidades han desarrollado programas con objetivos similares que incluyen su papel como coordinador del equipo de salud en su perfil de egreso[4] y el desarrollo de competencias para "participar activamente en los programas prioritarios de las instituciones de salud".[5]



Bajo este modelo se asume que durante su periodo de formación el residente de Medicina Familiar, en contacto permanente con los servicios de las unidades de salud a las que se le asigna, tendrá un aprendizaje para la provisión de una "atención médica primaria, integral y continua al individuo y su familia".[3] Sin embargo, uno de los obstáculos para el logro de este propósito es que los servicios de salud no aseguran el cumplimiento de estos requerimientos; el modelo de atención del sistema de salud mexicano permanece con un enfoque predominantemente curativo, individualista y que responde con dificultad a una demanda que excede a su capacidad de respuesta.

Existe suficiente documentación de las condiciones desfavorables de la atención en las instituciones públicas de salud, con tiempos prolongados de espera, insuficiencia de recursos y baja satisfacción de los usuarios,[6] así como carencia de una práctica cotidiana de atención integral, [7] que hacen a las unidades de primer nivel de atención poco apropiadas como centros de aprendizaje para el desarrollo de la identidad del futuro especialista. En este ambiente la oportunidad de contar con docentes con la disposición para cumplir el objetivo del programa académico es poco alentadora, como lo demuestra el bajo nivel en la aptitud clínica en el manejo de la familia por residentes de Medicina Familiar en una importante muestra de todo el país[8] o el poco éxito de propuestas con modalidades académicas innovadoras, como el *currículo* para formación de médicos familiares basado en competencias.[9]

Será necesario evaluar los resultados de los programas de especialización semipresencial en Medicina Familiar para médicos generales en ejercicio, en los que la mayor parte de su formación se efectúa en su propio ambiente laboral, con actividades académicas grupales enfocadas a la solución de problemas reales y un periodo de rotación hospitalaria.[10]

Otro aspecto que merece ser considerado son las expectativas de los nuevos médicos en la elección de su alternativa para un posgrado y sus experiencias durante su periodo de formación. Estudios en México han reportado que sólo alrededor de una tercera parte de los residentes de Medicina Familiar tiene una percepción apropiada de ambiente académico laboral[11] y en países como Canadá, con un sistema de salud caracterizado por su fortaleza en la atención primaria,[12] la proporción de aspirantes a una residencia médica que seleccionan Medicina Familiar como opción ha disminuido de forma drástica;[13] Estados Unidos también experimentó al inicio de la última década un declive en sus cifras de médicos recién graduados que seleccionaron especializarse en Medicina Familiar, con sólo 10% de los aspirantes; el rechazo fue explicado por el bajo prestigio, la expectativa de poco ingreso y el insuficiente aprendizaje de esta opción.[14]

Ante tal panorama, el reto para la consolidación de la especialidad de Medicina Familiar sobrepasa la atribución de las instancias académicas y obliga a un plan urgente para el trabajo conjunto con las instituciones de salud, que permita la conformación de unidades "escuela", con una calidad de excelencia para la atención primaria. Asimismo, parece evidente la necesidad de generar expectativas favorables para el futuro médico familiar al egreso de la especialidad, en términos de la incorporación a un trabajo profesional satisfactorio individual y socialmente, que sea reconocido por su calidad en la atención, con una identidad propia que lo diferencie de otras especialidades, en un ambiente laboral estimulante técnica y académicamente y con los incentivos apropiados para su desarrollo permanente.



## ¿Un nuevo modelo educativo?

Son cada vez más numerosas las voces que impulsan la necesidad de reorientar la especialidad de Medicina Familiar hacia un nuevo paradigma. Es ampliamente reconocida la complejidad para el desarrollo de un profesional cuyo campo de acción no está definido por una lista de condiciones clínicas y cuyo núcleo de aprendizaje está en la generación de competencias para la atención a la salud que cubre un espectro de todas las edades, los géneros y necesidades de cuidado, en contextos poblacionales con muy diferentes determinantes sociales que afectan la salud de sus habitantes.[15] A pesar de que el modelo actual incluye disciplinas humanísticas en sus planes de estudio, la suma de los conceptos derivados de la sociología, economía o psicología social con la salud pública y la medicina clínica no son suficientes para la atención integral cuando se confrontan con la realidad de la actividad cotidiana en los servicios.[16] Por ello, el modelo educativo no puede estar aislado de la realidad del sistema de salud, también imperfecto en su propio modelo de provisión de la atención.[17] La mayoría de los programas actuales de la especialidad en Medicina Familiar son pertinentes y bien sustentados en sus principios y contenidos; sin embargo, debe reconocerse que es imperativa su revisión a la luz de los cambios en las condiciones demográficas, el tipo de necesidades de salud derivadas de nuevos determinantes sociales, las expectativas de la población para una mayor participación en su atención y la evolución del propio sistema de salud con el avance de la tecnología y una diversidad de opciones de organización con recursos siempre limitados.

Sustentado en esta realidad, el rediseño de la especialidad de Medicina Familiar en México tendrá que ir acompañado de una reorientación del modelo de servicios hacia una verdadera

atención primaria, que rescate para su estructura y organización los valores sustantivos para el logro de la equidad y la efectividad: un modelo basado en las necesidades de salud, centrado en las personas y con corresponsabilidad en la toma de decisiones para su atención, trabajo en equipos multidisciplinarios con gestión coordinada entre niveles, sustentado en evidencia, con énfasis en la calidad y en la continuidad de la atención.

La consolidación de la especialidad en Medicina Familiar para su permanencia en el futuro dependerá de grandes retos a vencer, entre ellos los siguientes:[18,19]

1) La promoción de una comprensión más amplia y precisa de la especialidad entre la sociedad, que le permitirá consolidar su identidad
2) La identificación de su papel como una especialidad cuya mayor fortaleza es su amplia visión de la salud y su práctica aplicable a diversos ambientes y contextos culturales
3) La obtención del respeto para la especialidad en los círculos académicos
4) La factibilidad de ofrecer la especialidad como una opción atractiva al reconocer a los médicos familiares como líderes de salud, con incentivos profesionales innovadores y con oportunidades para su educación continua en un ambiente digno de trabajo



## Referencias


1. Leavell HR, Clark EG. Preventive medicine for the doctor in his community. New York: McGraw-Hill Book Company; 1965.
2. Elementos esenciales de la medicina familiar. Archivos en Medicina Familiar 2005:713-14. Disponible en: http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=50712789002. Consultado el 2 de mayo de 2014.
3. Facultad de Medicina, UNAM. División de Estudios de Posgrado e Investigación. Subdivisión de Especializaciones Médicas. Plan Único de Especializaciones Médicas en Medicina Familiar. México, D.F. 2009.
4. Universidad Juárez Autónoma de Tabasco. Especialidad en Medicina Familiar. Disponible en: http://www.admision.posgrado.ujat.mx/cursos/especialidades/E_medicina_familiar.html. Consultado el 2 de mayo de 2014.
5. Universidad de Colima. Especialidad en Medicina Familiar. Disponible en: www.ucol.mx/docencia/planes-estudio/documentos/E-110.pdf. Consultado el 2 de mayo de 2014.
6. Reyes-Morales H, Flores-Hernández S, Sauceda-Valenzuela AL, Vértiz-Ramírez JJ, Juárez-Ramírez C, Wirtz V, et al. Percepción de los usuarios sobre la calidad de la atención ambulatoria en servicios de salud en México. Salud Publica Mex. 2013;55 (supl 2):S100-5.
7. Heredia-Pi IB, Serván-Mori EE, Reyes-Morales H, Lozano R. Brechas en la cobertura de atención continua del embarazo y del parto en México. Salud Publica Mex. 2013;55 (supl 2):S249-58.
8. Chávez-Aguilar V, Aguilar-Mejía E. Aptitud clínica en el manejo de la familia, en residentes de medicina familiar. Rev Med IMSS. 2002;40(6):477-81.
9. Tun-Queb MC, Aguilar-Mejía E, Herrera-Silva JC, Viniegra-Velázquez L. Efectos del currículo por competencias en medicina familiar. Rev Med IMSS. 2003;41(1):5-13.
10. Chávez-Aguilar V. Especialización en Medicina Familiar, modalidad semipresencial en el IMSS. Rev Med IMSS. 2005;43(2):175-80.
11. Cárdenas-Ayón M, Cabrera-Pivaral CE, Viniegra-Velázquez L, González-Reyes HF, Luce-González EG, Ortiz-López MA. Satisfacción de los residentes de medicina familiar con el ambiente académico laboral. Rev Med IMSS. 2010;48(2):227-31.
12. Marchildon GP. Canada: Health system review. Health Systems in Transition. 2013;15(1):1–179.
13. Wright B, Scott I, Woloschuk W, Brenneis F. Carrer choice of new medical stuents at three Canadian universities: family medicine versus specialty medicine. JAMC. 2004;170(13):1920-4.
14. Senf JH, Campos-Outcalt D, Kutob R. Factors related to the choice of Family Medicine: A reassessment and literature review. J Am Board Fam Pract. 2003;16:502-12.
15. Bucholtz JR, Matheny SC, Pugno PA, David A, Bliss EB, Korin EC. Task Force Report 2. Report of the task force on medical education. Am Fam Med. 2004:S51-64.

16. García JC. Paradigmas para la enseñanza de las ciencias sociales en las escuelas de medicina. Rev Cubana de Salud Pública. 2010;36(4):371-80.
17. World Health Organization. The World Health Report 2008. Primary Health Care – Now more than ever. Disponible en: http://www.who.int/whr/2008/whr08_en.pdf. Consultado el 3 de mayo de 2014.
18. Future of Family Medicine Project Leadership Committee. The future of family medicine: A collaborative project of the Family Medicine Community. Ann Fam Med. 2004;2(suppl 1):S4-32.
19. Muñoz-Hernández O, García-Peña MC, Vázquez-Estupiñán F. Perspectivas en medicina familiar. Archivos en Medicina Familiar. 2006;8(3):145-51.

# Los retos de la práctica de la Medicina Familiar

*Cidronio Albavera Hernández*



*"Si queremos práctica basada en la evidencia, necesitamos evidencia basada en la práctica."*
Rich Roberts

Hablar de salud es considerar un punto de encuentro en el que confluyen aspectos biológicos, sociales, el individuo, la comunidad, lo público, lo privado, el conocimiento y la acción; es un medio para la realización personal y colectiva, es un índice de éxito alcanzado por la sociedad y las instituciones de salud en la búsqueda del bienestar de los individuos. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), "salud no es sólo la ausencia de enfermedad, sino también es el estado de bienestar somático, psicológico y social del individuo y de la colectividad". Es una definición progresista, en el sentido que considera la salud no sólo como un fenómeno somático (biológico) y psicológico, sino también social.[1]

En los últimos 50 años en el ámbito de salud se han vivido los cambios más importantes de toda la historia, por citar algunos: disminución de las tasas de mortalidad, aumento de la esperanza de vida, disminución de la tasa de fecundidad. Entre las principales causas de enfermedad y muerte se ha mantenido una mezcla de enfermedades infecciosas y carenciales y enfermedades crónicas como diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedades cardiovasculares y neoplasias malignas, accidentes y violencia; sin embargo, las diferencias importantes entre grupos poblacionales y regiones del país aún persisten.

Estos cambios se han acelerado en los años más recientes en lo social, político, económico y cultural, muchos paradigmas que se creían irreversibles o irrefutables se ven derrumbados o nublados por una gran variedad de opciones. Somos testigos de una gran transición en salud, por ello es necesario comprender su complejidad si aspiramos a anticipar los cambios y no sólo buscar soluciones curativas cuando las enfermedades ya se hayan presentado.[2]

La OMS en el año 1978 con la declaración de Alma Ata "Salud para todos en el año 2000" inicia el debate sobre la importancia de la atención primaria de la salud (APS), con ello se definen el concepto, los objetivos y fundamentos de la APS, detallándola como el cuidado esencial de la salud, basado en métodos prácticos, con fundamento científico y con aceptación de la sociedad; es la parte

medular del sistema de salud del país así como del desarrollo social y económico de las comunidades. Es por tanto la estrategia global para mejorar la salud de las comunidades; debe ser una estrategia intersectorial que abarca al sector salud pero que también incluye otros sectores sociales, y su cumplimiento no es tarea sólo de los profesionales de la salud, sino del aporte de otras disciplinas.[3]

Es cuando surge la Medicina Familiar en respuesta a las necesidades de las familias que pretende rescatar el sistema de salud y retornar a los valores esenciales del ejercicio de la medicina. Es la especialidad clínica que se ocupa del mantenimiento y la resolución de los problemas de salud más frecuentes de los individuos, familias y comunidades, integra las ciencias biológicas, clínicas y de conducta.

A diferencia de otras especialidades que son lineales, la Medicina Familiar incluye los problemas que cada especialidad lineal posee, cerca de 70% de los contenidos son compartidos; se encarga además de problemas que son propios de dicha especialidad. El médico de familia debe especializarse en el paciente y no sobre conocimientos, enfermedades o procedimientos técnicos, y el objeto de su práctica es el paciente y su familia, y para resolver sus problemas de salud debe conocer el entorno familiar del sujeto, sus redes sociales, culturales y las circunstancias donde se desenvuelve su vida y su trabajo.[4-7]



El origen de la especialidad de Medicina Familiar se remonta al año de 1953 en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Un grupo de médicos del IMSS de Nuevo Laredo, Tamaulipas, planteó la posibilidad de estructurar el sistema de atención médica; en 1954 en un seminario celebrado en Panamá se presentó el trabajo llamado "El médico de familia"; en 1955 el IMSS dio su aprobación para aplicar el sistema del médico familiar en dos clínicas del Distrito Federal (DF), que se fue extendiendo al pasar de los años, sin contar con personal capacitado para desempeñar la función de médico familiar. Ante la necesidad de formar médicos especialistas, en 1971 se inició un programa de especialización en el IMSS con 32 alumnos, bajo la forma de residencia médica, el cual se desarrolló en una sola sede en el DF; con el paso del tiempo el programa se ha reestructurado y modificado. En el año 1974 la Facultad de Medicina de la UNAM llevó a la categoría de especialidad a la Medicina Familiar, otorgándole el reconocimiento universitario al programa. En 1980 se suman otras instituciones, como la Secretaría de Salud y el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores el Estado (ISSSTE), como formadoras de especialistas de Medicina Familiar. Para el año 2013 se contaba con 21 655 especialistas en Medicina Familiar egresados del IMSS, y 132 egresados del ISSSTE.[8,9]

Con el paso de los años la especialidad de Medicina Familiar ha crecido, madurado y es la principal puerta de entrada de los pacientes al sistema de salud de nuestro país. Se enfrenta a problemas que son difíciles de solucionar a mediano y largo plazos. Los principales retos a los cuales nos enfrentamos los médicos familiares son varios y mencionaremos a continuación algunos de mayor relevancia en la práctica médica diaria.

## Formación de los especialistas en Medicina Familiar

Sobre aspectos predominantemente clínicos; la duración de formación es de 3 años y las rotaciones son en hospitales de segundo nivel, más que en unidades de primer nivel de atención, donde se atiende a más de 80% de la población. La estructura del programa se enfoca sobre conoci-

mientos de otras especialidades y no sobre formación como médicos especialistas en Medicina Familiar. Capacitación limitada sobre aspectos de Psicología y de familia y escasa práctica médica, rotación en servicios quirúrgicos que no son parte de la práctica médica diaria del médico especialista en Medicina Familiar. En el desarrollo del trabajo de tesis para obtener el título de especialistas, el trabajo de investigación es sólo un requisito que cumplir, sin líneas definidas y establecidas, sin trascendencia o impacto sobre conocimientos propios de la especialidad.

## En la práctica de la Medicina Familiar institucional

La consulta diaria es dirigida al paciente y no a la familia, la mayoría de las veces con la meta de cumplir con un número no establecido de pacientes, para cumplir con indicadores y números que no tienen que ver con la salud del individuo ni de las familias.

- Consultas episódicas, esporádicas, falta de seguimiento y continuidad en la atención médica
- Enfoque curativo y escasas acciones de promoción de la salud. Falta de visión y atención preventiva
- Falta de vinculación entre los niveles de atención de salud
- Trabajo individual y falta de conformación de equipos de salud
- Las acciones que lleva a cabo el médico familiar están regidas por programas institucionales algunas veces poco funcionales y falta de conocimiento de la problemática de salud de las familias



## Capacidad de resolución

En la práctica médica diaria la capacidad resolutiva del especialista en Medicina Familiar se ve limitada por la falta de recursos materiales y humanos, equipo necesario para el desempeño de la atención médica, equipamiento de laboratorio, radiología, etc.

- Administración de los servicios dirigida al ahorro
- Poca interacción con otros especialistas familiares y no familiares
- Pobre actitud de actualización médica continua

## Investigación en Medicina Familiar

En la época actual no podemos concebir la APS sin un desarrollo sólido en la investigación. La investigación para la Medicina Familiar es necesaria para lograr excelencia en la prestación de servicios que por lo regular está centrada en la enfermedad con poco énfasis en la promoción y prevención. Se necesita más investigación en el cuidado primario en salud y esto ayudará al mejoramiento global de la salud. Los principales problemas de los médicos familiares en el ámbito de la investigación es la falta de docentes con formación académica dirigida hacia la investigación, nulos recursos designados para hacer investigación, falta de interés del médico familiar para realizar investigación, así como falta de líneas de investigación propias de la Medicina Familiar.

Para que la formación del médico familiar sea completa se necesita reorientar su práctica médica mediante la incorporación de actividades de investigación que contribuyan al mantenimiento de su competencia profesional y a mejorar la calidad de la atención médica que él y la institución ofrecen.

Los médicos familiares deben reconocer la necesidad de mantenerse actualizados utilizando teorías y técnicas creativas e innovadoras como resultado de la investigación práctica.[10]

## Referencias


1. Frenk J. La salud de la población. Hacia una nueva salud pública. 3a ed. México; 2003.
2. Frenk J, Bobadilla JL. Elementos para una teoría de la transición en salud. Salud Pública de México. 1991;33:448-62.
3. Declaración de Alma-Ata. Conferencia Internacional sobre Atención Primaria de Salud, Alma-Ata, URSS; 6-12 de septiembre de 1978.
4. Calvo CB, et al. Influence of new evidence on prescription patterns. J Am Board Fam Pract. 2002;15(6):457-62.
5. Green LA, et al. The ecology of medical care revisited. N Engl J Med. 2001;344(26):2021-5.
6. Rothman AA, et al. Chronic illness management: what is the role of primary care? Ann Intern Med. 2003;138(3): 256-61.
7. Whitcomb ME, et al. The future of primary care medicine. N Engl J Med. 2004;351(7):710-2.
8. Departamento de Historia y Filosofía de la Medicina.
9. Varela-Rueda CE. La formación de postgrado del médico familiar. En: Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México (ed). Simposio Internacional de Medicina General/Familiar y Comunitaria. México: Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México; 1977. pp. 144-53.
10. Lazcano-Ponce E, López-Caudana A. La práctica de la investigación por médicos familiares ¿realidad o utopía? Arch Med Fam. 2002;4(4):119-20.




# Atención primaria y Medicina Familiar

*Héctor Ochoa Díaz López*

## Resumen

En la presente ponencia se hará un breve recorrido histórico y una reflexión sobre las distintas conceptualizaciones y enfoques de la atención primaria a la salud (APS) y la Medicina Familiar (MF) en México y otros países. Se distinguen éstas de otros conceptos como: nivel primario de atención, prevención primaria, medicina comunitaria, etc. En seguida se describirá la relación entre ambas estrategias, en particular el papel desempeñado por la MF dentro de la APS (entendida ésta bajo un enfoque integral) y los equipos de salud. Se analizarán los actores principales y la arena de las políticas de salud en que la MF se ha desarrollado en México. Como corolario, se vislumbrarán los escenarios y desafíos que la especialidad enfrenta en el marco de las actuales reformas de la salud y la seguridad social, así como la reemergencia de la APS como eje de un sistema de salud que recupere los principios de equidad, solidaridad, universalidad, participación, descentralización y coordinación intra- e intersectorial, entre otros.

## Atención primaria a la salud

El concepto de la atención primaria a la salud, a la que aquí entenderemos como un enfoque, surge en la década de 1970 en respuesta a la urgente necesidad de proteger y promover

la salud de los pueblos del mundo. La APS fue definida durante la Conferencia de Alma-Ata de 1978 como:

> *"Atención a la salud esencial basada en tecnologías y métodos científicos, socialmente aceptables, universalmente accesibles a individuos y familias en la comunidad mediante su completa participación y a un costo que la comunidad y el país puedan pagar para mantener en cada una de las etapas de su desarrollo un espíritu de independencia y autodeterminación. Constituye el primer nivel de contacto de los individuos, las familias y las comunidades con el sistema de salud, trayendo la atención a la salud tan cerca como sea posible adonde la gente vive y trabaja; y es el primer nivel de un proceso continuo de atención a la salud (WHO y UNICEF, 1978)".*

En su concepto más amplio (APS comprensiva o integral):

- Refleja y deriva de las condiciones económicas y características culturales y políticas del país y sus comunidades
- Atiende los principales problemas de salud de la comunidad, proporcionando servicios preventivos, promoción, curativos y de rehabilitación básica
- Incluye al menos: educación sobre los problemas de salud prevalecientes y los métodos para prevenirlos y/o controlarlos; promoción de suministro de alimentos y nutrición adecuada; suministro adecuado de agua potable y saneamiento básico; atención materno-infantil, incluida la planificación familiar; inmunización contra las principales enfermedades infecciosas; prevención y control de enfermedades endémicas locales; tratamiento de enfermedades comunes y lesiones; y suministro de medicamentos esenciales
- Involucra, además del sector salud, todos los sectores relacionados y los aspectos del desarrollo nacional y comunitario, en particular agricultura, ganadería, alimentos, industria, educación, vivienda, obras públicas, comunicaciones, y demanda los esfuerzos coordinados de todos los sectores
- Requiere y promueve la máxima autoconfianza de la comunidad y el individuo y su participación en la planeación, la organización, la operación y el control de atención primaria a la salud, haciendo el más completo uso de los recursos locales y nacionales disponibles; y para este fin desarrolla, a través de la educación, la capacidad de las comunidades para participar
- Debería sostenerse mediante sistemas de referencia integrados, funcionales y apoyarse de forma mutua, llevando a un mejoramiento paulatino de atención a la salud integral para todos, con prioridad para aquellos en mayor necesidad
- Descansa en niveles locales y de referencia, en trabajadores de salud, incluidos médicos, enfermeras, parteras, auxiliares y trabajadores comunitarios, al igual que practicantes tradicionales, todos ellos capacitados de manera apropiada social y técnicamente para trabajar como equipo de salud y responder a las necesidades de salud expresadas de la comunidad

El concepto amplio de la APS formulado en la reunión de Alma-Ata, Kazajstán, a finales de la década de 1970, fue más allá de descripciones previas de la APS, que se habían quedado en atención médica de primer contacto, primer nivel y aún prevención primaria –según la descripción dada por Leavell y Clark de los niveles de prevención–; representó un paradigma en la forma de concebir y hacer la salud a nivel mundial en la década de 1970 y parte de la década de 1980 y la

principal estrategia para alcanzar el objetivo de "Salud para Todos en el Año 2000". Todo el mundo hablaba y aceptaba a la APS, desde los académicos hasta los funcionarios de los ministerios de salud e instituciones de seguridad social.

## La APS y la Medicina Familiar en Europa

La APS en distintas épocas y distintos países ha adoptado diferentes modalidades. Por ejemplo, en Europa se caracteriza por una multiplicidad de sistemas de salud. Todas se han basado en alguna clase de médico general (*general practioner*, GP) o "médico de la atención primaria de la salud", quien ha desempeñado el papel de médico de "primer contacto" (WHO, Regional Office for Europe 1979), en particular en países como Reino Unido de la Gran Bretaña.

En la actualidad los métodos de prestación de la APS, como es entendida en Europa, difieren principalmente entre aquellos países donde existe tradición de la práctica privada y aquellos donde la atención médica se presta como un servicio social. La variedad de sistemas varía desde atención médica privada tradicional, en la que el paciente paga de su bolsillo los servicios, hasta los servicios complejos de atención primaria organizados y pagados por el estado y prestados libres de cargos a toda la población por una red de instituciones y profesionales de la salud. Entre dos sistemas extremos se encuentran los servicios de atención médica primaria organizados por las instituciones de seguridad social, por organizaciones mutuales o servicios de bienestar públicos o privados que prestan servicios a grupos selectos de la población. Sin importar sus diferencias, en todos los países de Europa se busca proporcionar APS de la más alta calidad a toda la población o al mayor número de personas posible. Ahí la MG/MF constituye un elemento importante en apoyo a la infraestructura hospitalaria y una solución a los cuellos de botella de los sistemas de salud. La enfermería comunitaria es un componente comunitario importante de la medicina general/medicina familiar (Kaprio, 1994). En general, el núcleo básico se conforma por médico, enfermera, trabajador social y secretaria. Completan este núcleo las profesiones afines, como dentista, farmacéutico, fisioterapista, terapista ocupacional, radiólogo, podólogo y dietista; así como el equipo administrativo y auxiliar consistente en administrador, recepcionista, chofer, auxiliar dental, asistente de hogar y voluntarios.



## La práctica de la Medicina General/Familiar en el Reino Unido

En el Reino Unido de la Gran Bretaña los médicos generales son los que proveen los servicios de atención primaria a los pacientes inscritos en sus listas en el Servicio Nacional de Salud Británico (NHS). El médico general ejerce el liderazgo clínico en el equipo de APS. De una práctica solitaria se pasó a una en grupo y a la incorporación de especialistas en los centros y clínicas grandes, lo que facilitó la atención integral día y noche. La inclusión de enfermeras, trabajadores sociales y visitadores de salud significó un mejoramiento de los programas preventivos y de soporte. Un rasgo fundamental del sistema es la libertad del paciente y las familias para escoger a su médico general y la de éste para aceptar o no a un paciente en su lista (British Medical Association, 1974). Como paciente que fui del NHS en mis años de estudiante en Londres, puedo afirmar que no

sólo la calidad de la atención es buena, sino que el trato y comunicación con el GP es amigable y cordial. La otra característica importante es la modalidad de pago: por capitación y los incentivos que recibe por la prestación de determinados servicios preventivos de alta prioridad.

## La APS en los países de bajos y medianos ingresos

En los países de bajos y medianos ingresos, por sus características sociales, económicas y culturales, la APS ha tomado una configuración distinta a la de los países de altos ingresos. Por ejemplo, la escasez de profesionales de la salud en algunos países, principalmente médicos y enfermeras tituladas, ha determinado que la composición de los equipos de APS sea diferente y se integre con personal auxiliar y comunitario no profesional, en particular en áreas rurales (Walt and Vaughan, 1981). Según el nivel de ingreso y/o desarrollo de estos países, la APS ha tomado distintas configuraciones, aquí nos enfocaremos en la de México.



## La Medicina Familiar en México

En México el ejercicio de la Medicina Familiar en buena parte del siglo xx se dio en forma empírica en la práctica privada de la medicina. Sin embargo, la Medicina Familiar se hacía sin ningún entrenamiento específico y no fue hasta que en marzo de 1971 el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) inicia un curso formal en Medicina Familiar a nivel de una especialidad médica (Jaime-Alarid e Irigoyen-Coria, 1982). Con ello comienza la formación de médicos de primer contacto, que vendrían a constituir la base del sistema de atención médica del IMSS.

A partir de entonces, el primer nivel del IMSS lo constituyeron las unidades de Medicina Familiar, las cuales son la puerta de entrada al sistema de atención médica y que operan los principales programas preventivos de cáncer, diabetes, etc. Otras instituciones de seguridad social como el ISSSTE y la Secretaría de Salud (SSa), iniciaron en 1980 la formación en Medicina Familiar mediante la suscripción de un convenio con la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México. En lo que respecta al ISSSTE, en primer nivel se adoptó una estructura similar a la del IMSS, estableciéndose las clínicas de Medicina Familiar. En lo que hace a la SSa, en el valle de México, los centros de salud se transformaron en unidades de Medicina General Familiar.

De este modo, el médico familiar se convertiría en el pilar del sistema de atención a la salud del país, en particular en la atención primaria del individuo y su familia, en el consultorio, en la comunidad o aun en unidades del segundo nivel, desarrollando actividades de mantenimiento y promoción de la salud, prevención de enfermedades y acciones de rehabilitación, según la complejidad del problema o padecimiento, así como la solicitud de interconsulta o referencia al segundo o tercer nivel de atención para investigación, tratamiento o seguimiento de casos.

## La APS y la Medicina Familiar en el marco de las reformas de la salud y la seguridad social

La crisis económica y los acuerdos de reestructuración de la deuda que afectaron a la mayoría de los países de la región latinoamericana a fines de la década de 1980 presionó a los gobiernos

de dichos países a adoptar las políticas económicas, sociales y de salud recomendadas por los organismos financieros internacionales como el Banco Mundial y el Banco Interamericano de Desarrollo (BID), lo que dio origen a lo que se denominó el enfoque "selectivo" de la APS, en contraposición al enfoque "integral" de la APS formulado en Alma-Ata. Este enfoque sustentó la creación de los famosos "paquetes" costo-efectivos, enfoque por demás publicitado en el informe "Invertir en Salud" publicado por el Banco Mundial en 1993 (World Bank, 1993), organismo que adquirió preponderancia a la par del debilitamiento de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

La adopción de este enfoque implicó el abandono de la concepción de la salud como un componente fundamental del desarrollo y como un derecho social. Entonces, las actividades de salud se empezaron a priorizar en tanto generasen "capital humano". De ahí la conformación de paquetes con intervenciones de bajo costo y alto impacto en el corto plazo, que contenían acciones de planificación familiar, inmunizaciones, hidratación oral, atención de padecimientos comunes. Como resultado de este cambio se abandonó el concepto de la APS en los espacios académicos y políticos, imponiéndose la moda de la "reforma de la salud". Como se preguntaba David Werner, "¿quién mató a la APS?" (Kroeger A. *et al.*, 1997). El paradigma económico se impuso en todo lo relacionado con la salud; por ejemplo, se estima cuánto cuesta salvar 1 año de vida saludable de una persona y de esta manera se toman decisiones sobre cuál programa o estrategia es la más costo-efectiva. De este modo, se enfatizaron los programas verticales organizados según enfermedad o padecimiento: APS selectiva. Los temas y términos que empezaron a predominar fueron: financiamiento, recuperación de costos, eficiencia, como si esto fuese lo que más importase a la población para mantener, mejorar o recuperar su salud.



## Panorama actual y retos de la Medicina Familiar en México

No obstante los avances que representó la formalización e institucionalización de la Medicina Familiar, en México, en particular la MF practicada en las instituciones de seguridad social, a lo largo de los años ha sido severamente criticada por la calidad deficiente de sus servicios, el largo tiempo de espera para recibir atención y/o interconsulta especializada en otros niveles, la insuficiencia de los medicamentos y de exámenes de laboratorio y gabinete, la escasa interrelación entre los equipos de los distintos niveles de atención y la imposibilidad de elegir libremente al médico y/o clínica para atenderse, entre otros problemas. La crisis de "financiamiento", como se escucha a menudo en el discurso oficial, en dichas instituciones y las reformas a los sistemas de pensiones y beneficios del IMSS (1997) y el ISSSTE (2009) han agravado dichas deficiencias.

Desafortunadamente el médico familiar en las instituciones públicas de salud se ha convertido en un celoso portero del sistema, como si fuese una llave reguladora y ahorradora de recursos, en vez de ser un proveedor de acciones resolutivas a los problemas de los pacientes. Al institucionalizarse la medicina familiar, por desgracia no se conservó el espíritu que dio origen al médico familiar, quien fue no sólo un médico de la familia sino un amigo conocedor y solucionador de los problemas de la familia, más allá de los problemas de salud.

El mayor desafío que enfrenta la práctica de la Medicina Familiar en México hoy en día es la reducción de los beneficios que otrora otorgaba la seguridad social en el país. El sistema universal de seguridad social que se vislumbra, mediante una reforma en ciernes en el sector de

salud y seguridad social, plantea un catálogo de servicios y prestaciones excesivamente acotado y la subrogación de servicios.

Para que la APS, como eje de un sistema de salud, recupere los principios de equidad, solidaridad, universalidad, participación, descentralización y coordinación intra- e intersectorial, entre otros, se hace indispensable reasumir en la práctica del médico general/familiar el espíritu que le dio vida a este enfoque de atención a la salud. Es preciso poner en el centro del equipo de atención primaria al médico familiar y no a un administrador, quien desempeña un papel importante en apoyar al equipo de atención, pero no puede asumir el liderazgo. Poner al médico en el centro del equipo de la APS para identificar y atender las necesidades de salud de la comunidad, entendida la APS como un enfoque integral, es decir como un componente fundamental del desarrollo y base de un sistema completo de atención que proporcione los servicios en el lugar y el momento que lo requiera la complejidad de las necesidades del paciente y no esté acotado por un catálogo empequeñecido de servicios como el Causes.

Asimismo, las reglas del sistema deben modificarse para que la comunidad pueda elegir libremente a su médico y viceversa. La transformación del cuadro epidemiológico, a expensas del aumento de las enfermedades crónicas no transmisibles y las nuevas tecnologías médicas, demanda que el médico familiar esté mejor preparado para atender las cambiantes necesidades de salud de las familias y enfrentar de manera efectiva el desafío que le plantea trabajar en equipo en un sistema cuya principal preocupación es la eficiencia en el uso de los recursos limitados de los que dispone.



## Referencias


British Medical Association. Board of Science and Education (1974). Primary Health Care Teams. London, BMA.

Jaime-Alarid H, Irigoyen-Coria A. Fundamentos de Medicina Familiar. México, D.F.: Ediciones Medicina Familiar Mexicana; 1982.

Kaprio L. Primary Health Care in Europe. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 1979.

Kroeger A, Barreiro PI, Deyes T, Vallejo F. La Atención Primaria de Salud (APS) y los Procesos de Reforma. Quito: CEPAR; 1997.

Walt G, Vaughan P. An introduction to the primary health care approach in developing countries. Ross Institute Publication No. 13. London School of Hygiene and Tropical Medicine; 1981.

WHO Regional Office for Europe. Reforms in Family Medicine or General Practice in the Countries of Central and Eastern Europe. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 1994.

World Bank. World Development Report 1993: Investing in Health. New York: Oxford University Press; 1993.

World Health Organization (WHO) and the United Nations Children's Fund (UNICEF). Primary Health Care. Report of the International Conference on primary Health Care. Alma-Ata, USSR, 6-12 September 1978. WHO, Geneva; 1978.

# Impacto de la Medicina Familiar en el sistema de salud

*Héctor Gómez Dantés*

El ejercicio de la medicina como práctica clínica es una actividad tan ancestral que ha preocupado y ocupado a la sociedad desde tiempos remotos. Su espacio de acción es el consultorio y el objeto de atención es el proceso de salud-enfermedad en los individuos. El médico ha transitado la historia como un personaje clave en las sociedades de todas las épocas, al salvar vidas de manera "milagrosa" y resolver problemas de salud con el uso cada vez menos frecuente de sus sentidos y apoyándose cada vez más en el uso excesivo de instrumentales diversos. En el pasado la Medicina General estuvo valorada como una profesión digna, socialmente prestigiosa, científicamente acreditada, bien recompensada en lo económico, respetada por todos y reconocida como una profesión gratificante. El recuerdo del médico de familia que asistía a la casa del enfermo, que escuchaba sus quejas con atención, exploraba minuciosamente el cuerpo con sus manos, distinguía sibilancias y estertores con la asistencia del estetoscopio, analizaba formas y texturas con sus ojos, y descifraba la composición química de secreciones con su olfato ya es una imagen extinta, borrosa y meramente anecdótica.



Si bien esa imagen del médico general evolucionó hacia la Medicina Familiar de manera reciente, esta evolución en su enfoque –del individuo a la familia– la desprendió de todos esos atributos significativos para convertirla en una profesión médica discriminada en su estatus; desacreditada por la aparente "superficialidad" de los conocimientos necesarios; mal remunerada; exigida en su productividad en demérito de la calidad y calidez de la atención; y considerada como la única opción al fracaso de no poder realizar una especialidad médica respetable. Lejos de ser cierta, esta percepción permea gracias al protagonismo de las imágenes publicitarias –en medios impresos y audiovisuales– que presentan al médico rodeado de instrumentos y aparatos sofisticados, insertos en escenarios hospitalarios, dentro de un quirófano, revisando imágenes de tomografías y resonancias magnéticas y resaltando la imagen de que sólo el médico especialista es exitoso.

El modelo de formación de recursos humanos en salud también cayó en esa falacia y lleva décadas perpetuando la concepción de que la medicina que el país necesita es la medicina especializada, al abrir procesos muy competitivos para otorgar las plazas para formar especialistas a los alumnos más sobresalientes y dejar en lugares menos cotizados las plazas de médicos familiares. El modelo curativo bajo la tutela de los médicos del segundo y tercer niveles de atención se impuso durante décadas al modelo preventivo y de atención integral de los médicos familiares, aunque hoy en día empieza a verse un giro muy importante en la valoración del quehacer de la práctica médica en el primer nivel de atención.[1,2]

El perfil de salud que hoy presenta la población mexicana tiene un rostro muy diferente al perfil de hace unas décadas; ya no nos enfermamos de lo mismo, ni son las mismas causas las que nos llevan a la muerte; ya son menos los niños y las mujeres que se mueren de manera prematura o anticipada; y también cada vez hay menos muertes fulminantes por una enfermedad infecciosa o una deshidratación. Ahora permanecemos enfermos más tiempo y acompañados de varios malestares a la vez; el momento de la muerte se ha ido retrasando y morimos más tarde aunque no necesariamente vivimos más sanos.

Este nuevo rostro de la salud –determinado por múltiples factores y contextos– debe su existencia también a la relevancia que hoy tienen las diferentes prácticas médicas y su impacto en la salud poblacional y en el sistema de salud. Adjudicar los cambios en el perfil de salud de la población a la práctica médica especializada en algún órgano o sistema corporal, sustentada en un diagnóstico dependiente de la tecnología, aislado del contexto de los enfermos, de alto costo e inequitativo en su oportunidad y acceso, resulta además de engañoso e injusto, muy poco factible.

Desde hace algunas décadas las principales estrategias de atención a los diversos grupos poblacionales se han enfocado en incrementar de forma gradual la cobertura de los servicios en el primer nivel de atención y el acceso a una serie de intervenciones de alto impacto en la salud pública.[3] Tal es el caso de las campañas de vacunación, la dotación de la hidratación oral, el tratamiento oportuno de las infecciones respiratorias, la desparasitación, el control prenatal, la dotación de ácido fólico, el seguimiento del crecimiento del niño sano, la planificación familiar, por señalar algunas de las intervenciones más relevantes, todas ellas bajo la responsabilidad del médico familiar y su equipo de salud.



De manera más reciente, la política de atención médica ha ido cambiando hacia una estrategia de prevención, diagnóstico oportuno y modificación de las conductas de riesgo para la identificación y atención de problemas que antaño –se pensaba– salían del espectro de problemas de salud fuera de las responsabilidades o capacidades del médico familiar. El caso más emblemático podría ser la diabetes mellitus o la hipertensión arterial.

Si bien las estrategias institucionales están enfocadas a la prevención, el diagnóstico oportuno y la atención efectiva de un conjunto limitado de enfermedades relevantes para cada grupo de edad, éstas han sido conceptualizadas desde una visión restringida ya que se conforma un paquetes de acciones (restringidas en número), con una serie de intervenciones de prevención, diagnóstico y atención (desvinculadas del riesgo y sus determinantes), fragmentadas en grupos de edad específicos (no articuladas al curso de vida ni de género) y descontextualizadas a las necesidades de los usuarios (asentadas en los servicios de salud). Es en el contexto de la medicina familiar donde esos paquetes de prevención/atención cobran relevancia pues hay que llevarlos de manera continua en cada individuo[4] y lograr una cobertura poblacional suficiente para que se tenga el impacto deseado.

El cambio en la política es estratégico, pero la dimensión de los retos nos obliga a diseñar estrategias que contemplen la complejidad y diversidad del perfil de salud de cada grupo de edad. En el caso concreto de la salud de las familias es indispensable fomentar y prevenir los riesgos y daños desde mucho antes de que se presenten o detecten. Es necesario entender que los problemas de salud no son únicos ni específicos a cada grupo de edad, por lo que la perspectiva que debe prevalecer es el de curso de vida. En ese sentido es el médico familiar quien goza de la perspectiva de atención de los problemas de salud en cada una de esas etapas y él es quien puede llevarlas a cabo con el nivel de seguimiento necesario para garantizar que la cobertura de dichas intervenciones se realice de forma oportuna, íntegra y efectiva.

Al revisar el proceso de la transición epidemiológica es evidente que el impacto de la medicina familiar en la conducción de dichos cambios ha sido muy importante por el énfasis del primer nivel de atención. A su vez, la misma transición epidemiológica traza nuevos desafíos operativos

para los servicios de medicina familiar, pues ahora son las enfermedades crónicas y no transmisibles las que saturan los servicios de salud y es en el escenario del primer nivel de atención donde se deben prevenir, detectar y atender de forma satisfactoria para evitar que se conviertan en la carga que ya representan para los servicios de salud especializados y hospitalarios. De nueva cuenta, la Medicina Familiar entra al escenario de los servicios de salud como un protagonista fundamental para frenar la demanda de servicios de atención médica especializada y contener los altos costos de la atención de segundo y tercer niveles.[5]

Bajo esta perspectiva, la enorme carga de servicios que hoy tiene el primer nivel de atención ha motivado que la práctica de la Medicina Familiar sufra a costa de la calidad de la atención individualizada –que se pierde por el poco tiempo que se tiene con el paciente– pero que a nivel poblacional constituye uno de los principales pilares del sistema de salud sin el cual no se tendrían los indicadores que hoy se tienen en el perfil de salud nacional. Ello no quita que existan desafíos y retos concretos que la Medicina Familiar tiene que enfrentar y adecuar su práctica para resolverlos y atenderlos de manera integral. En primer lugar, es indispensable que conozca a la población bajo su responsabilidad y en riesgo para poder adecuar las estrategias de acercamiento. Segundo, el médico familiar debe entender que la cobertura efectiva de los programas es un elemento fundamental para alcanzar los niveles de salud a los que puede aspirar hoy en día su población. Tercero, debe participar y contar con un acceso inmediato a los sistemas de información que le permitan conocer sus indicadores de desempeño para poder reaccionar de manera oportuna a las fallas de cobertura. Cuarto, debe actuar como líder del equipo de salud y ser el eslabón natural entre los diferentes niveles de atención. Lejos de convertirse en un profesional de salud con saberes acotados, el médico familiar hoy debe ser un profesionista preocupado por los derechos humanos; un epidemiólogo comprometido; un estadístico preocupado con la calidad de la información; un clínico acertado; un promotor de la salud y un humanista integral.



## Referencias


1. Wright B, Scott I, Woloschuk W, Brenneis F. Career choice of new medical students at three Canadian universities: family medicine versus specialty medicine. CMAJ. 2004;170(13):1920-4.
2. Manca D, Breault L, Wishart P. A tale of two cultures: Specialists and generalists sharing the load. Can Fam Physician. 2011;57:576-84.
3. Hixon A, Maskarinec G. The Declaration of Alma Ata on Its 30th Anniversary: Relevance for Family Medicine Today. Fam Med. 2008;40(8):585-8.
4. Uijena A, Schersa J, Schellevisb F, Van den Bosch W. How unique is continuity of care? A review of continuity and related concepts. Family Practice. 2012; 29:264–71. doi:10.1093/fampra/cmr104
5. Maeseneer J, De Prins L, Gosset C, Heyerick J. Provider continuity in family medicine: does it make a difference for total health care costs? Ann Fam Med. 2003;1:144-48. doi: 10.1370/afm.75.

# Conclusiones

*Ma. del Carmen García Peña*

- El análisis de los retos y el escenario futuro de las especialidades médicas se constituye en un objetivo prioritario a discutir. Pese a los avances en la medicina no se ha logrado un equilibrio en acceso efectivo, barreras geográficas, culturales y económicas, lo que lleva al paciente a ser un observador externo de su propia enfermedad
- La Medicina Familiar es la especialidad médica que surge por la presión de atender imperiosas necesidades sociales y de salud de la población; atendiendo así a personas y familias, y no molestias o enfermedades. Constituye el centro del proceso de atención, y ayuda al paciente a transitar en un sistema de salud que a menudo es confuso y fragmentado
- Los ejes que dirigen el ejercicio profesional del MF son: atención de primer contacto, atención centrada en la persona y su familia con perspectiva longitudinal, atención integral, holística y liderazgo del equipo de salud como coordinador de la atención médica que requieran el paciente y su familia
- Frente a una creciente fascinación por la tecnología, problemas de financiamiento y rectoría, y un sistema de salud que no ha probado ser suficientemente efectivo, los médicos familiares continúan en la lucha por la búsqueda de identidad y diferenciación de la Medicina General
- La estructura curricular del Plan Único de Especializaciones Médicas de la UNAM se establece en tres funciones profesionales: atención médica, investigación y educación. Uno de los obstáculos para el desarrollo del egresado de Medicina Familiar es que los servicios de salud tienen un enfoque predominante curativo, individualista y responden con dificultad a una demanda que excede a su capacidad de respuesta
- El bajo nivel en la aptitud clínica ante el manejo de la familia y el poco éxito de propuestas académicas innovadoras, como el currículo basado en competencias, demuestran la dificultad de contar con docentes con la disposición para cumplir el objetivo de los programas académicos de las universidades
- El reto para la consolidación de la especialidad de Medicina Familiar es trabajar en conjunto con instituciones de salud y educación; y generar expectativas favorables para el residente egresado, como la estimulación técnica y académicamente con incentivos apropiados
- Los programas actuales de la especialidad deben ser revisados a la luz de los cambios en las condiciones demográficas, necesidades de salud, expectativas de la población para una mayor participación en su atención y de la evolución del propio sistema de salud y la diversidad de opciones de organización con recursos siempre limitados
- La consolidación de la especialidad dependerá de grandes retos a vencer: promoción de la verdadera identidad como especialidad médica; identificación de la amplia visión ante la salud del paciente y su familia; obtención del respeto para la especialidad en los círculos académicos; y factibilidad de ofrecer la especialidad como opción atractiva
- Entre los retos de la práctica de la Medicina Familiar se encuentran: formación de los especialistas en Medicina Familiar, en aspectos clínicos y de investigación; práctica de la Medicina Familiar institucional, a falta de vínculos entre los niveles de atención

de salud, de trabajo en equipo y de conocimiento de la problemática de salud de las familias mexicanas; mejorar la capacidad de resolución, administración de los servicios y actitud de actualización médica continua; y promover la investigación en Medicina Familiar. Los médicos familiares deben reconocer la necesidad de mantenerse actualizados utilizando teorías y técnicas creativas e innovadoras como resultado de la investigación práctica

- Cambios en el perfil de la salud poblacional y en el sistema de salud han llevado a la práctica médica a ser más especializada, sustentada en un diagnóstico dependiente de la tecnología, aislado del contexto de los enfermos, con alto costo e inequitativo en su oportunidad y acceso
- Hoy por hoy permanecemos enfermos más tiempo y acompañados de varios malestares a la vez; el momento de la muerte se ha ido retrasando y morimos más tarde, aunque no necesariamente más sanos
- Reportes internacionales prueban que en aquellos países que basan sus sistemas de salud en la atención primaria y la medicina de primer contacto, sus poblaciones tienen mejores niveles de salud
- La política de atención médica mexicana ha ido cambiando hacia una estrategia de prevención, diagnóstico oportuno y modificación de las conductas de riesgo. Será tarea del MF llevar estas políticas a cada individuo de manera continua y lograr así una cobertura poblacional suficiente para que se tenga el impacto deseado. Y de manera indirecta se frenará la demanda de servicios de atención especializada y los altos costos de la atención de segundo y tercer niveles
- Lejos de convertirse en un profesional de salud con saberes acotados, el médico familiar hoy debe ser un profesionista preocupado por los derechos humanos; un epidemiólogo comprometido; un estadístico preocupado con la calidad de la información; un clínico acertado; un promotor de la salud y un humanista integral



# Retos en Radiología e Imagen

## Introducción

*José Luis Ramírez Arias*

Desde el descubrimiento de los rayos X por el físico Guillermo Conrado Röntgen el 8 de noviembre de 1895, la evolución y el desarrollo de la especialidad de Radiología ha sido sorprendente. El físico Röntgen recibió el primer Premio Nobel de Física en 1901.

Durante más de 60 años del siglo xx prácticamente los únicos estudios que se llevaban a cabo eran aquellos de radiología simples, contrastados; muchos se hacían con fluoroscopia, en especial los de órganos cinéticos como el corazón o los pulmones y los de tubo digestivo con medios de contraste.

En la década de 1960 se inicia la radiología intervencionista que permitía entre otros procedimientos la introducción intravascular de catéteres, los que podían dirigirse a diferentes arterias y venas del cuerpo. También con agujas especialmente diseñadas se logró hacer biopsias de muchos órganos o drenar abscesos y hematomas. En la actualidad es posible la introducción de sustancias embolígenas y terapéuticas como productos de quimioterapia; también con catéteres especiales se pueden realizar angioplastias o dilataciones de vías biliares o urinarias.

El advenimiento del ultrasonido hizo cambiar el nombre de la especialidad a Radiología e Imagen; se empieza a utilizar este procedimiento en la década de 1950 y demuestra ser muy útil en el estudio de algunos órganos como útero, anexos, vesícula biliar y riñones. Los avances tecnológicos han sido muy importantes y hoy en día este procedimiento tiene numerosas indicaciones; con los sistemas de doppler que tienen incorporados, los vasos venosos, arteriales y de circulación normal o anormal pueden ser diferenciados. Muchos aparatos además tienen *software* que permiten la reconstrucción tridimensional, lo que facilita el estudio de muchas estructuras anatómicas.



La tomografía computada fue otro notable invento, desarrollado por Godfrey Hounsfield y Alan Cormack, quienes obtuvieron por ello en 1979 el Premio Nobel de Medicina. Este procedimiento permite el estudio muy detallado de muchas estructuras anatómicas en cortes coronales y transversos; la reconstrucción tridimensional facilita también observar alteraciones estructurales en fases tempranas. Tiene indicaciones para el estudio de casi todos los órganos del cuerpo humano.

Desde hace más de 15 años la resonancia magnética es uno de los métodos de imagen que da alta confiabilidad en el diagnóstico, en especial de muchas enfermedades del sistema nervioso central y del sistema musculoesquelético. También a su inventor, el Dr. Paul Lauterbur, le otorgaron el Premio Nobel de Medicina en el año 2003.

La Medicina Nuclear es parte de los estudios de imagen, antes era una especialidad separada pero en la actualidad está íntimamente vinculada a los otros procedimientos. Los equipos modernos son los PET (*positron emission tomography*) y SPECT (*simple photon emission computed tomography*). Estos equipos junto con el desarrollo de nuevos radioisótopos ha permitido que al utilizarlos se puedan estudiar diferentes órganos y sistemas, en especial desde un punto de vista funcional.

Hoy en día existen acoplados aparatos de medicina nuclear con tomografía computada o con resonancia magnética; a los estudios realizados con estos equipos se le llaman de PET CT o de PET RM; tienen la ventaja de que entre ambos se producen imágenes morfológicas y funcionales. Esto ha sido fundamental para el desarrollo de la ahora llamada imagen molecular, con muchas aplicaciones en enfermedades inflamatorias degenerativas y en especial oncológicas.

La investigación biomédica actualmente ha desarrollado en forma muy importante a la medicina genómica y a la molecular; nuestra especialidad contribuye al apoyarla con la imagen molecular que permite el estudio anatómico funcional y el diagnóstico temprano de muchas enfermedades.

# La Radiología Intervencionista: un cambio de paradigma en la práctica de la Radiología

*Guillermo Elizondo Riojas*

La Radiología Intervencionista no es una subespecialidad nueva en la Radiología, pero en los últimos años definitivamente ha cobrado un papel relevante tanto en el ámbito académico como en el de la práctica privada de la medicina.

De manera tradicional el médico que decidía hacer Radiología como especialidad, ya sea de forma consciente o inconsciente, la escogía porque de alguna manera pudiera no querer estar en relación directa con el paciente. De hecho, por muchos años el papel del radiólogo se circunscribió a decirle al paciente que los resultados de su examen radiológico se los daría su médico. Por muchos años (e incluso ahora en muchos lugares) el informe radiológico termina diciendo "correlacionar con datos clínicos", como si no pudiéramos nosotros hacerlo. Estamos acostumbrados a "descargar" la responsabilidad de la atención "al clínico". Cuántas veces como radiólogos nos "escondemos" porque no queremos ser nosotros los que le digamos al paciente que el cáncer está avanzando, o que ahora hay metástasis, o más lesiones de esclerosis múltiple, etc.



Pero las cosas están cambiando. Ahora cuando el paciente nos pregunta qué le encontramos y nosotros le contestamos que su médico le va a decir, a menudo nos contestan: "pero es que mi doctor me envió con usted para ver cómo sigo". Ya no podemos seguir evadiendo nuestra responsabilidad, tenemos que darnos cuenta de que si no hacemos manifiesto el papel que jugamos en el cuidado del paciente, tanto al médico como al propio paciente y a su familia, nuestro futuro como especialidad se verá reducido a ser sólo una "commodity".

Por fortuna, desde hace tiempo los estudiantes de medicina ven a la Radiología de otra manera. El número de médicos que aplican ahora a la especialidad con la finalidad de "involucrarse" con el paciente cada vez es mayor. Dentro de este contexto está la Radiología Intervencionista, que por años se ha dedicado a atender en forma integral al paciente, desde el momento de hacerle el diagnóstico por medio de una biopsia, hasta el momento de retirar un catéter de drenaje, o de evaluar la respuesta a una radioablación hepática por medio de una imagen por resonancia magnética o una tomografía computada.

Desde el momento en que se le envía un paciente para una derivación biliar por un cáncer de páncreas o una lesión iatrogénica quirúrgica, el radiólogo intervencionista es el que pedirá los exámenes necesarios, el que decidirá qué tipo de catéter, stent o plastia requiere, cuándo y cómo son los seguimientos, etc.

La Radiología Intervencionista es el modelo a seguir en la práctica radiológica futura. Prácticamente todos los hospitales y muchos de los gabinetes o grupos médicos con equipo de imagen necesitarán un radiólogo preparado, especializado, y sobre todo involucrado con la atención del enfermo. Con las nuevas tecnologías y la disponibilidad virtual inmediata de imágenes y resultados, nuestro papel es el de convertirnos en interconsultantes y no sólo en "alguien anónimo" para el médico y "desconocido" para el paciente, que le realizó un estudio o le interpretó una imagen.

Debemos tomar en cuenta lo que nos dice la evidencia. La mayoría de la gente no tiene una idea clara de qué es un radiólogo. Muchos creen que ni siquiera tiene que ser médico o no pueden

diferenciar entre un técnico radiólogo y un médico radiólogo. La mayoría de los pacientes cree que es su médico el que interpreta los estudios que se le realizaron, y difícilmente encontraremos un paciente que recuerde el nombre del radiólogo que lo atendió, porque en la gran mayoría de los casos nunca un radiólogo se presentó con él, ni le explicó en qué consistía el estudio, o los resultados del mismo. Además, en múltiples encuestas "los clínicos" refieren ser capaces de interpretar un estudio de su especialidad, de no ver el informe radiológico, y mucho menos discutir los hallazgos con el radiólogo. Simplemente se ignora su papel y sólo se "utilizan" sus servicios.

En Estados Unidos se acaba de aprobar la especialidad de Radiología Intervencionista como una rama clínica, con requerimientos de formación específicos y dependientes de si quien quiere dedicarse a ella es un radiólogo, un cirujano o de otra especialidad. Esta subespecialidad está cambiando el paradigma de la práctica radiológica. Evidentemente no todos los radiólogos serán intervencionistas, pero todos deberán verse como lo que son: médicos especializados y subespecializados en atender al paciente a través de la participación multidisciplinaria. Esto debe ser así, porque de otra manera el único afectado es el paciente.



La inquietud fundamental en múltiples foros médicos es el desapego del médico moderno a la clínica, su dependencia de los métodos de imagen y estudios de laboratorio. Entonces, si "los clínicos" ahora piden TAC en lugar de interrogar y explorar al paciente, y los radiólogos tampoco "hacemos clínica", ¿dónde está entonces la relación médico-paciente?, ¿dónde está la relación médico-médico?

La práctica de la Radiología Intervencionista puede servir como modelo de atención integral, que beneficiará la relación entre médicos y pacientes, promoverá su interdependencia y, por último, ayudará a que el radiólogo del futuro sea un médico superespecializado en la interpretación objetiva, a través de imágenes, del grado de alteración estructural y funcional de un paciente, y de entender y explicar los efectos que sobre el mismo está teniendo el tratamiento.

## Retos de la especialización en Radiología e Imagen

*Jorge Hernández Ortiz*

La educación médica en general es un problema complejo que está íntimamente ligado a la evolución de los pueblos y sus circunstancias.

El conocimiento de la Medicina ha estado en evolución continua desde siempre y cada vez a más velocidad y amplitud; así, en el último siglo ha habido un sinnúmero de cambios y descubrimientos trascendentes que provienen sobre todo de una revolución científica y tecnológica que ha impactado de una manera esencial en las causas, las consecuencias y el tratamiento de las enfermedades y a su vez ha propiciado la necesidad imperiosa de la especialización de los médicos. Otros factores que también han influido, desde otras aristas, fueron: la aparición de los sistemas de seguridad social; la aparición de "fábricas de médicos"; así como el cambio de las condiciones demográficas y epidemiológicas de la población.

Todos estos factores han impactado de forma veloz el conocimiento de la Medicina y las características del ejercicio de la profesión. Así pues, el reto más importante para la educación médica será alcanzar la velocidad del desarrollo científico y tecnológico y mantenerse a la par.

La especialidad de Radiología e Imagen, como otras especialidades, debe responder a las necesidades demográficas y epidemiológicas de la población y orientar la función médica no sólo a la atención de la enfermedad, sino al cuidado de la salud, colaborando de una manera organizada con el resto de la comunidad médica.

Un reto importante a considerar, no privativo de la especialidad de Radiología e Imagen, es el manejo juicioso, racional y analítico del gran volumen de información, para evitar saturación y confusión.

Los problemas a resolver en el buen desarrollo de la especialidad incluyen: la enseñanza de la materia en el pregrado, que debiera aparecer integrada a otras cátedras para facilitar su comprensión, una más amplia capacitación en Medicina Interna en el posgrado y un lapso razonable de experiencia hospitalaria. Además, es indispensable tratar de unificar los sistemas de enseñanza, que incluyan el aprendizaje constructivo, acumulativo, regulado, orientado a metas, situado y colaborativo.



El aprendizaje de la Radiología e Imagen depende de manera fundamental de la percepción de imágenes, por lo que el reto es aprender a reconocerlas, analizarlas atendiendo a su morfología, reorganizarlas, correlacionarlas y luego encontrar la solución. Este proceso requiere del concurso docente que debe establecer un ambiente amable de enseñanza-aprendizaje efectivo.

Por último, el profesor debiera ser un facilitador de la enseñanza, con habilidad en el manejo de la relación profesor-estudiante, planificador y organizador de los sistemas de aprendizaje, promotor del profesionalismo, sin olvidar lo correspondiente a disciplina, motivación y ética.

## Retos en Imagenología vascular

*Marco Antonio Zenteno Castellanos*

A partir de la incorporación de la imagen seccional en el armamentario de la imagen moderna, es decir con la llegada de la tomografía computada en el año de 1972, iniciamos la evaluación de la imagen de las estructuras internas en forma directa; dicha tecnología fue incorporada a México en 1976 en la ciudad de Guadalajara. Esto constituyó, como en 1895 con Roentgen, el asombro de la humanidad por tal avance. En ese entonces ocurrió el nacimiento de la Radiología y la identificación de claros y oscuros como traducción de la oposición de la materia al paso de los rayos X, lo que en tomografía fue lo mismo pero a través del comportamiento de la radiología la absorción en cortes axiales, razón por la que los franceses la llamaron en un principio "Tomodensitometrie".

La falta de sistemas de orden, *como de crítica y el rigor científico en la Radiología*, ha generado que por muchos años las imágenes vayan más allá de nuestro entendimiento y que se

fabriquen en forma romántica conceptos que deben ser abatidos con el rigor de la crítica interna que lleva al análisis y el derribamiento de paradigmas.

> *"Sucede que a menudo la precisión actual de la radiología nos ofrece imágenes con detalles que a veces no sabemos interpretar. Es decir, pasamos de no ver a ver y no comprender".*

En el viaje que realizaremos a través de este documento analizamos los padecimientos más frecuentes de la patología vascular cerebral, su relación con la imagen, la generación de mitos y el esclarecimiento de los mismos.

## Enfermedad aterosclerótica

Durante mucho tiempo el estándar de oro para determinar la aterosclerosis de la vasculatura extracraneal e intracraneal fue la angiografía, que evolucionó hace 20 años a la sustracción digital. Esto permitió una mayor exactitud de la evaluación de las estructuras arteriales al eliminar las estructuras óseas. La valoración actual de los vasos depende de manera fundamental del método diagnóstico siguiente.



El ultrasonido, doppler color, que es capaz de determinar en forma incipiente la evolución de las estructuras vasculares a través de la medición de la pared íntima del vaso, la determinación del "engrosamiento íntima-media". En la actualidad es factible definir la edad real de las estructuras vasculares a través de esta medición sencilla, rápida, barata y atraumática que permite a través de *software* asistido la medición submilimétrica mediante la exploración carotídea; con esto un valor de referencia como ventana para el resto de las estructuras vasculares del cuerpo, incluidas obviamente las arterias coronarias. Esta medición tiene 80 a 90% de valor predictivo de alteraciones coronarias a través del simple rastreo y evaluación de la medición submilimétrica de la pared carotídea. De esta manera se cuenta con este método para mostrar a la arterioesclerosis, que es fundamentalmente el endurecimiento de las estructuras vasculares por engrosamiento de la íntima media, lo que permite hacer una diferencia precisa con la llamada aterosclerosis, que consiste en el engrosamiento por calcificación y depósitos de colesterol de la pared arterial, lo que constituye una lesión focal llamada ateroma.

La *angiografía ya no es el patrón de referencia para valorar la aterosclerosis carotídea*, como se planteó en los estudios NASCET y ESCT. El grado de estenosis es sólo un parámetro más y al cual se ha exaltado para querer hacer de él un determinante único en el riesgo de evento vascular cerebral. Los cardiólogos se nos han adelantado y toman en cuenta la inestabilidad de la pared vascular, a través de una adecuada caracterización de la placa misma, donde elementos como depósito de colesterol, áreas de sangrado, áreas de calcificación e interfase entre éstas y la luz vascular, señalan adelgazamiento de la capa fibrosa y su consiguiente rotura.

El ultrasonido ha proporcionado información suficiente acerca de los depósitos de colesterol hipoecogénicos, que contrastan con la hiperecogenicidad del sangrado de la propia placa y las sombras acústicas generadas por las calcificaciones.

La tomografía computada llegó a un auge y se creyó en algún momento que el porcentaje de calcificación estaba relacionado con la aterogenicidad y se determinaron diferentes niveles de riesgo con base en este hallazgo. Nada más falso que esto, sin embargo generó buenos recursos para los que lo vendieron y confundieron al sector médico. En la actualidad, la angiotomografía coronaria ha demostrado que pueden existir vasos prácticamente calcificados en su totalidad sin que haya reducción alguna del calibre del vaso, sin embargo en pequeñas lesiones con densidad de grasa o densidad de sangre se han asociado con áreas de vulnerabilidad y fácil rotura de la placa. Parece ser que en estas lesiones la capa fibrosa es muy delgada y por lo tanto frágil y contrario a lo pensado, la *calcificación actúa como protector*. Todo esto es parcial o prácticamente demostrado de forma nula por angiografía: no es infrecuente encontrar angiografías casi normales que, comparadas con el ultrasonido contrastan, lo que permite que la riqueza de lo que presentan tanto la resonancia magnética como el ultrasonido sean fundamentales en la toma de decisiones terapéuticas

Por lo tanto, en la actualidad las decisiones de manejo deben basarse en una buena ecografía que por desgracia adolece del problema de que se trata de un estudio operador dependiente a diferencia de la resonancia magnética con técnicas como el "black blood" que permiten una caracterización casi perfecta de la placa y el poder hacer patrones predictivos del paso entre lo asintomático y lo sintomático, donde no existe como factor definitivo el tamaño de la placa y la reducción de la luz vascular.



Por último, el elemento que marca de forma definitiva y contundente la necesidad urgente de manejo ya sea quirúrgico o endovascular es el fenómeno llamado "plaque motion". La grabación del movimiento puede poner de manifiesto que el movimiento de la placa se da en el sentido contrario al del vaso generado por el latido, como si fuera un doble anillo que gira en sentido contrario. Este hallazgo es difícil de encontrar y se requiere personal muy bien entrenado, lo cual es prácticamente inexistente en nuestro medio. Por lo antes dicho urge profesionalizar más esta área de la imagen moderna, ya que se requiere de personal debidamente formado sólo en "ultrasonido neurológico" tal y como ha sucedido en el terreno cardiológico, donde la ecografía es manejada de manera exclusiva por grupos perfectamente capacitados en el campo de la Cardiología.

## Hemorragia subaracnoidea y aneurisma cerebral

El aneurisma cerebral es sin duda la patología más mortal e incapacitante que el humano conozca durante los primeros 30 días de padecimiento.

La hemorragia subaracnoidea es una enfermedad que tiene por origen la presencia de sangre en el espacio subaracnoideo y la causa más frecuente no traumática son los aneurismas cerebrales. Por consiguiente, el papel de la imagen será doble.

En primer lugar se tratará de identificar la existencia o no del sangrado. En segundo lugar se deberá evidenciar la existencia o no de aneurisma. Cabe señalar que en nuestro medio los pacientes llegan tarde después de una hemorragia subaracnoidea, por lo que el papel de la tomografía puede en esos casos ser menor de lo que se ha descrito. La resonancia magnética, con sus nuevas secuencias, permite un diagnóstico en etapas tardías.

Las consecuencias del sangrado, sobre todo la hidrocefalia y el vasoespasmo, y su resultado final, la isquemia, hoy en día también son objeto de un diagnóstico más certero y temprano. El

doppler transcraneal permite a través del estudio de las velocidades detectar la existencia de vasoespasmo en grandes vasos y por tanto tratar al paciente.

En segundo lugar, el aneurisma debe ser evidenciado, mejorar el aneurisma y sus características así como la eficacia o el resultado de los tratamientos sobre el mismo.

En cuanto al diagnóstico de los aneurismas, podemos decir que aún falta por determinar el papel preciso de cada una de las modalidades. La angiografía por tomografía computada puede ser un auxiliar para la detección de aneurismas de diámetro superior a 2 mm y tiene la ventaja de poder realizarse en el mismo procedimiento de diagnóstico del sangrado subaracnoideo. Tiene algunas desventajas que son, en general, ser de difícil reconstrucción e interpretación en sitios cercanos a estructuras óseas, como la clinoides anterior.

La angiografía por resonancia magnética puede de igual forma ser una herramienta auxiliar, pero fundamentalmente la resonancia puede servir para determinar cuál es el aneurisma que sangró en caso de aneurismas múltiples; este es un problema fundamental, sobre todo en caso de aneurismas múltiples. Por último, la angiografía por sustracción digital ha incrementado de forma notable sus capacidades diagnósticas. La angiografía en visualización bidimensional tiene ahora una mayor resolución y la posibilidad de valorar la morfología que lleve a la determinación de datos de sangrado, como el carácter bi- o multilobulado, la existencia de "blebs", y varios índices que se han comenzado a valorar como el índice de esfericidad.



La angiografía tridimensional, por su lado, ha hecho posible visualizar la morfología precisa del saco aneurismático, al determinar la posibilidad de que se trate de un aneurisma roto. Además precisa la relación del saco con los vasos adyacentes, lo que facilita la planeación quirúrgica o endovascular.

En fechas recientes se ha visto que el papel de la angiografía con reconstrucción tridimensional podría incrementarse, al detectar aneurismas no vistos en la angiografía convencional, sobre todo en casos de hemorragia subaracnoidea con "angiografía negativa" en los que la realización de una reconstrucción desde el estudio inicial podría evitar la repetición de una segunda angiografía, que es hasta ahora el patrón a seguir en esos casos. El poder establecer en forma digital matemática la velocidad precisa de los vasos como una verdadera perfusión cerebral cuenta con programas para la medición precisa del volumen de lesiones, permite la simulación electrónica de colocación de coils y stents, etc. Pero el avance mayor es el Flat-Panel Tomography con el que por el barrido del brazo del angiógrafo se integra un volumen que es seccionado produciendo tomografía computada a partir del angiógrafo con una mayor especificad que la propia angiotomografía computada y el cateterismo superselectivo visualizado en imagen tomográfica.

## Enfermedad isquémica

En este punto podemos decir que los mitos han sido más difíciles de romper. Desde el inicio, los "signos tempranos" de infarto isquémico por tomografía han invadido las salas de urgencias e impedido en muchos casos dar un manejo adecuado al paciente. Múltiples estudios, tanto series de casos como estudios aleatorizados y prospectivos, han demostrado que la tomografía simple es una herramienta precaria, que sirve sólo para detectar de manera confiable sangrado subaracnoideo y/o parenquimatoso, por lo que para la detección de la isquemia se trata de un estudio

poco confiable, con un valor predictivo positivo bajo, y una muy baja sensibilidad, ya que deja pasar más de tres de cada cuatro pacientes con isquemia cerebral.

El mito de la toxicidad del medio de contraste, propagado por Ambrose hace casi 40 años, continúa vigente en la mente de muchos radiólogos, que pierden la oportunidad de incrementar el papel diagnóstico de la tomografía y no realizan ni imagen de perfusión por tomografía, que tiene alta sensibilidad para detectar la isquemia e incluso para valorar la penumbra. Tampoco realizan una angiotomografía que permitiría además detectar el coágulo, dar su localización y extensión, así como visualizar la existencia de posible circulación colateral y ofrecer una herramienta adicional tanto para el diagnóstico como para el pronóstico del infarto cerebral en evolución. Baste recordar que entre los muchos mitos por abatir está el considerar a un paciente sin diagnóstico de isquemia por imagen como candidato a la trombosis intravenosa, simplemente por el hecho de no demostrarse sangrado. En la actualidad cada vez nos encaminamos más a incorporar a la imagen al diagnóstico de isquemia, el cual no se hace de forma exclusiva con base en la clínica, que consiste en la aparición súbita de un déficit neurológico focal. Los imitadores de la isquemia cerebral (*stroke mimics*) deben ser descartados de manera explícita y no simplemente ignorados como sucede en muchas ocasiones.



La ***resonancia magnética***, que hasta ahora se ha seguido posicionando como el patrón de referencia para valorar la isquemia en la práctica clínica, ha ampliado cada vez más su papel. En etapas tardías de la isquemia las secuencias convencionales de T1 y T2 sirven para delinear el territorio infartado o determinar cuáles fueron las áreas afectadas. La secuencia de difusión permite evidenciar en etapas tempranas las zonas de restricción a la difusión, que aparecen de color blanco (es decir que son hiperintensas), lo que contrasta con el parénquima no afectado que aparece gris oscuro (es decir, que es iso o hipointenso). Esto permite incluso al ojo inexperto detectar una anomalía. Pero aquí, una vez más, la tecnología nos permite ver de más, aunque podamos interpretar menos. La "*hiperintensidad*" traduce una restricción a la difusión y no necesariamente una isquemia y menos una isquemia definitiva. El error ha sido considerar la hiperintensidad como una traducción de edema intracelular, mientras que en realidad es una combinación de intracelular y extracelular. Parece ser que más importante que eso es definir que la hiperintensidad se extienda o no a la zona subcortical o simplemente esté limitada a la parte cortical. La afectación cortical puede traducir que todavía no existe una extensión a la subcortical o testimoniar una repermeabilización temprana, lo que deberá ser demostrado por la angiorresonacia o la angiografía en proceso de rescate vascular.

La realización de una imagen de perfusión por resonancia magnética permite saber si existe una concordancia entre la zona detectada en difusión y la detectada en perfusión o, bien, una discordancia (*mismatch*). En este último caso hay zona rescatable para poder indicar una revascularización (recanalización).

## Utilización de implantes

Por último, pondremos a consideración algunos hallazgos que poco a poco iremos precisando en la literatura.

Los coils son elementos metálicos que hasta ahora han constituido prácticamente el dispositivo de referencia para ocluir los aneurismas intracraneales. Para el seguimiento de la embolización de los aneurismas por lo general se han realizado angiografías de control que permiten

visualizar si hay recanalización de la lesión, es decir, si es necesario tratar de nuevo al aneurisma. En México se están desarrollando nuevas aplicaciones de la tecnología disponible en la resonancia magnética para predecir con un alto grado de confiabilidad la permeabilidad o la oclusión de los aneurismas con coils. Sólo en caso de ser necesario llevar a cabo un nuevo tratamiento solicitamos la realización de un cateterismo al paciente, que dará lugar a un nuevo tratamiento.

Los stents son implantes autoexpandibles o expandibles con balón que permiten complementar el tratamiento de los aneurismas con coils en lesiones de cuello ancho o que pueden ofrecer un tratamiento por sí solos para desviación del flujo y corrección de ángulos a nivel del complejo aneurismático. No existía una manera no invasiva y confiable en la valoración el estado de estas prótesis; en la actualidad el Flat Panel Tomography, la resonancia magnética con medio de contraste y el uso de secuencias de cubo permiten una fina, delicada y contundente valoración de los implantes mas allá de la contraindicación que para la mayor parte de los radiólogos constituye la presencia de estos elementos metálicos.

En resumen:

1. El ultrasonido carotídeo y la imagen de resonancia magnética superan a la angiografía para toma de decisiones
2. La angiografía ha dejado de ser tan invasiva y permite ser totalmente ambulatoria gracias a los abordajes radiales
3. La resonancia magnética iguala o supera a la angiografía tradicional en la evaluación evolutiva de implantes metálicos intravasculares (coils y stents); el peligro de realizar resonancia magnética en pacientes con implantes queda formalmente eliminado
4. La tomografía simple en el infarto cerebral debería ser eliminada de manera formal y complementarse en todos los casos con medio de contraste
5. La angiografía cerebral moderna simplifica mucho el proceso de la evaluación inicial en el rescate vascular gracias a los programa de perfusión, por lo que en muchos centros el acceso es directo



# Retos de la Tomografía por emisión de positrones en Oncología general

*José Luis Criales Cortés*

## Introducción

Desde su implementación en Estados Unidos (EU) en 1998 y en México en 2004, el PET/CT (*positron emission tomography/computed tomography*) se ha convertido en uno de los desarrollos tecnológicos más importantes para el diagnóstico médico de los últimos tiempos. El método tiene aplicaciones en Neurología, Cardiología y en especial en Oncología donde en la actualidad se utiliza con mayor frecuencia. En esta presentación revisaremos el estado actual y las perspectivas futuras después de una década de trabajo con esta interesante modalidad.

## Equipos

Los antecedentes históricos del PET/CT se remontan al inicio de la década de 1970, cuando Michel Ter-Pogossian y su equipo de la Universidad de Washington desarrollaron el primer equipo de PET con anillos y detectores por coincidencia llamado escáner de tomografía transaxial por emisión de positrones (PETT II scanner). Más adelante Michael Phelps y Edward Hoffman diseñaron en 1976 el primer PET comercial, denominado ECAT. El primer equipo de CT (*computed tomography*) fue diseñado en 1971 en Inglaterra por Godfrey Hounsfield y Allan Cormack, lo que les permitió recibir el Premio Nobel de Medicina en el año 1979; desde entonces la evolución tecnológica de la CT ha sido vertiginosa. En 1998 se introdujeron los tomógrafos multicorte, en un inicio con 4 grupos de detectores y rápidamente de 16, 64, 128 y más grupos, lo que implicó una significativa reducción en los tiempos de exposición y mejora en la resolución espacial y temporal de las imágenes. Sin embargo, la desventaja de estos nuevos equipos ha sido el incremento en la radiación ionizante para el paciente.

Después de varios años en que se emplearon el PET y CT por separado, específicamente en 1998, el Dr. David Townsend y su equipo del Centro Médico de la Universidad de Pittsburgh diseñaron el primer sistema híbrido de PET/CT para uso clínico, lo que permitió potencializar la información funcional proporcionada por el PET con el excelente detalle anatómico de la CT.



## Radiotrazadores

Los radiotrazadores para PET/CT disponibles en la actualidad en nuestro medio son:

- *(18FDG)* 2- [(18)F]-fluoro-2-desoxi-D-glucosa: es el que se utiliza con mayor frecuencia en oncología general, se puede considerar el trazador de "amplio espectro"; de utilidad en la mayoría de neoplasias, aunque no es útil en pacientes con algunos subtipos de adenocarcinoma de pulmón (antes carcinoma bronquioloalveolar), tampoco en aquellos con carcinoma hepatocelular, en pacientes con cáncer de próstata ni en neoplasias de urotelio. Sus aplicaciones no oncológicas incluyen la evaluación de la viabilidad miocárdica y el metabolismo cerebral
- *(18FLT)* 18F-FLT3-desoxi-3-fluorotimidina: se emplea en diversas neoplasias de alto grado; en particular tumores del sistema nervioso central, en sospecha de recurrencia de gliomas. También se ha demostrado de utilidad en pacientes con linfomas de mayor agresividad
- *11C-acetato*: se utiliza en pacientes con cáncer de próstata ya tratados y con sospecha de recurrencias, para la etapificación inicial en pacientes con variedades histológicas más agresivas de cáncer de próstata y en pacientes con sospecha de carcinoma hepatocelular
- *(18FNa)* 18Fluoruro de sodio: es muy útil para la evaluación de metástasis óseas; se ha demostrado superior a la gammagrafía en metástasis óseas de tipo blástico
- *68Ga-DOTA TOC* o DOTA TATE (ácido tetra-azaciclododecano-tetra acético-[1-Nal3]-octreótido): se une a los receptores de somatostatina por lo cual es útil en la evaluación de tumores neuroendocrinos
- *(18F-MISO)* 18F-fluoromisonidazol: evalúa la presencia de hipoxia en los tejidos, lo que permite reconocer aquellos tumores más agresivos que requieren consideraciones especiales de pronóstico y tratamiento

- *(18F-FES)* 18F-fluoro,17-estradiol: de utilidad en neoplasias ginecológicas y en tumores de mama con receptores de estrógenos
- *13N amonio*: no tiene aplicación en el área oncológica y se emplea para evaluar la perfusión miocárdica

En nuestro medio se está iniciando la producción de otros trazadores como:

- *18 F-DOPA* (18)F-desoxifenilalanina): en el área oncológica para evaluar pacientes con tumores neuroendocrinos y con importantes aplicaciones no oncológicas en pacientes con desórdenes de movimiento
- *PGRD-Integrina alphav Beta3*: de utilidad para pacientes con cáncer de tiroides refractarios a yodo

## Aplicaciones clínicas en Oncología



Del total de exámenes de PET/CT que se realizan en la actualidad 70 a 90% son pacientes oncológicos. Los estudios están indicados principalmente para alcanzar los siguientes objetivos: confirmación en casos de lesión sospechosa de malignidad; para determinar el sitio exacto de la lesión; si ya se hizo el diagnóstico, para realizar una minuciosa etapificación, en los casos en que está indicado para hacer una óptima planeación de la radioterapia; en los pacientes tratados con el fin de evaluar respuesta terapéutica; en sospecha de recurrencias y con fines de seguimiento en pacientes con neoplasias tratadas.

Las neoplasias en las que se ha demostrado plenamente la utilidad del PET/CT son:

- Cáncer pulmonar de células no-pequeñas: etapificación, reetapificaicón, recurrencias, planeacion de radioterapia y seguimiento
- Nódulo pulmonar solitario: se ha incorporado al algoritmo de diagnóstico de lesiones malignas
- Enfermedad de Hodgkin y linfoma No-Hodgkin: para etapificación, reetapificación y evaluación de recurrencias
- Cáncer esofágico: etapificación, en especial para identificar a los candidatos a tratamiento quirúrgico, reetapificación y búsqueda de recurrencia
- Cáncer colorrectal y de ano: etapificación, reetapificación y en sospecha de recurrencias
- Melanoma: etapificación en lesiones localmente invasivas, reetapificación y en sospecha de recurrencias
- Cáncer de mama: etapificación inicial y monitoreo de la terapia
- Tumores de cabeza y cuello: etapificación, reetapificación y en sospecha de recurrencias
- Cáncer de ovario: sólo etapificación, en pacientes con CT y/o RM negativos para metástasis en la pelvis y reetapificación
- Cáncer de cérvix: etapificación inicial, en especial para compromiso ganglionar, reetapificación y seguimiento en paciente con neoplasias avanzadas a tiempo del diagnóstico inicial
- Cáncer tiroideo: sólo en sospecha de recurrencia para aquellos pacientes postiroidectomía total con elevación de tiroglobulina y rastreo con yodo 131 negativo.

En la mayoría de estos tumores el estudio de PET-CT permite un cambio dramático en la decisión del médico respecto a la continuación del tratamiento. Al disponer la información del PET-CT se suele variar el tratamiento en un porcentaje significativo que en muchos casos supera 30%. Se ha demostrado también utilidad para reconocer neoplasias de páncreas, para caracterizar procesos ocupativos de las suprarrenales, en algunos sarcomas y en la edad pediátrica en pacientes con neuroblastomas. Desde 2006 los sistemas de seguro médico cubren otros tipos de cáncer, siempre y cuando el paciente participe del registro nacional de PET en cáncer de EU.

## Dosis absorbida

La aplicación de material radioactivo, ya sea para diagnóstico o tratamiento, debe estar plenamente justificada. Cuando se utiliza 18FDG el paciente recibe una cantidad de radiofármaco cuya actividad en el caso del adulto oscila entre 185 y 555 MBq; en los equipos de PET/CT el valor estándar es de 370 MBq. Para estudios oncológicos con 18FDG el equivalente de dosis debido al radiofármaco oscila entre 5 y 8 mSv. La dosis efectiva para un CT, tomando en promedio 120 kVp y entre 60 y 195 mAs, da un valor de 18 mSv por estudio. Por lo tanto, en un examen de PET/CT de cuerpo completo, en promedio, se tiene un equivalente de dosis total de 25 mSv.



## Análisis costo-beneficio

La evaluación socioeconómica de una tecnología médica costosa debe basarse en dos principios fundamentales de los servicios de salud: primero, el acceso a la atención médica es un derecho de todos los ciudadanos que no debe depender del poder adquisitivo del individuo; y segundo, el objetivo de los servicios de salud es maximizar el impacto sobre la salud de la población con los recursos que la sociedad coloca a disposición de dichos servicios.

En la actualidad resulta fundamental analizar el valor de las técnicas en relación con los costos implícitos en prevención, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades y en qué medida se pueden traducir en un ahorro creciente de recursos. Varios autores han demostrado que las técnicas de PET/CT indicadas de manera correcta resultan costo-efectivas, lográndose un ahorro significativo de recursos, variable según la enfermedad, pero en promedio de 1 397 dólares por paciente.

El ahorro mencionado se debe, fundamentalmente, al uso más efectivo de otros métodos diagnósticos y terapéuticos. El ejemplo más claro es el uso racional de la cirugía, ya que se evitan procedimientos quirúrgicos innecesarios o inapropiados a la luz de los hallazgos del PET/CT.

Se ha visto que cada día son más útiles los estudios de PET/CT para valorar el tratamiento con quimioterapia y saber si ya no es necesaria mayor radiación al paciente, si existe o no recidiva o, bien, si hay metástasis a distancia, lo que cambiaría la terapéutica del paciente. Todas estas acciones y valoraciones son para beneficio del enfermo, lo que implica que, aun cuando los estudios de PET/CT son caros, el beneficio es mayor al costo.

## Nuevos desarrollos tecnológicos

### Mastografía por emisión de positrones (PEM)

Sistema de diagnóstico dedicado al examen de la mama, de relativa reciente implementación; ya disponible en nuestro medio permite la obtención de imágenes tomográficas en los planos habituales de la mastografía. Las imágenes se obtienen después de la administración de un radiotrazador, por lo general 18FDG o 18FES; tiene una resolución espacial de 2 mm. Está indicado en particular en pacientes con BIRADS 4 y 5; en pacientes con demostración de malignidad por biopsia para etapificación, en especial para demostrar metástasis a ganglios axilares, así como para multifocalidad, multicentricidad y bilateralidad; se ha demostrado también útil para monitorear la respuesta terapéutica.

### Tomografía por emisión de positrones y resonancia magnética (PET/RM)

Es un método que aún no se ha implementado en nuestro medio y que ya se ha empezado a utilizar en EU y Europa. La caracterización tisular de la RM, en especial con la difusión y con el coeficiente de difusión aparente (ADC) aunados a la información funcional del PET, tiene ventaja sobre el PET/CT en la patología oncológica y en especial en procesos que afectan el sistema nervioso central.



## Retos actuales y a futuro

Uno de los retos más importantes con el empleo del PET/CT es reducir la dosis de radiación que recibe el paciente sin perder la calidad de la imagen.

Se pueden emplear técnicas de baja radiación y dispositivos pectorales y otros que contribuyan a reducir la radiación. Los equipos más modernos cuentan con un control de exposición automático de radiación, basado en el ajuste de la corriente del tubo según el peso y la talla del paciente o tomando en cuenta las diferencias de atenuación de la anatomía y la región específica del paciente por explorar.

Otro reto importante para el empleo del PET/CT es difundir a los médicos clínicos las ventajas del método en los pacientes oncológicos, así como brindar una mayor información para que los médicos tratantes puedan elegir los trazadores más indicados para cada caso en particular.

Un desafío más a tomar en cuenta es la formación de recursos humanos, técnicos y médicos para el manejo de los equipos y para la interpretación de los estudios. En la actualidad unos provienen de la Medicina Nuclear y otros de la Radiología e Imagen; lo ideal a futuro será la formación integral de personal humano con habilidades y destrezas en ambas disciplinas.

## Conclusiones

El PET/CT ha demostrado superioridad sobre los demás métodos de imagen para el diagnóstico, la etapificación, la selección del tratamiento, la guía para la radioterapia, la evaluación de la terapéutica, la búsqueda de recurrencias y el seguimiento en la mayoría de procesos neoplásicos.

Es un método con un eficiente costo-beneficio que debe incorporarse al arsenal diagnóstico en paciente oncológicos.

## Referencias


Beyer T, Czernin J, Freudenberg LS. Variations in clinical PET/CT operations: Results of an international survey of active PET/CT users. J Nucl Med. 2011;52:303-10.

Buck AK, Herrmann K, Stargardt T, Dechow T, Krause BJ, Schreyogg J. Economic evaluation of PET and PET/CT in oncology: Evidence and methodologic approaches. J Nucl Med. 2010;51:401-12.

Coleman RE, Hillner BE, Shields AF, Duan F, Merlino DA, Hanna LG, et al. PET and PET/CT reports: Observations from the National Oncologic PET Registry. J Nucl Med. 2010;51:158-63.

Pointon B. Nuclear medicine technology. Canada: British Columbia Institute of Technology; 2000.

Yu L, Liu X, Leng S, Kofler JM, Ramírez-Giraldo JC, Qu M, et al. Radiation dose reduction in computed tomography: techniques and future perspective. Imaging Med. 2009;1(1):65-84.




# Retos en Legislación en salud

## Introducción

*José Ramón Cossío Díaz*

El propósito de la mesa "Retos de la Ley General de Salud para el Segundo Decenio", que deberá realizar sus trabajos en el marco del "Congreso de la Academia Nacional de Medicina 2014", consiste en identificar los principales problemas y soluciones del ordenamiento legal que, prácticamente, rige la totalidad de los aspectos relacionados con la salud en nuestro país. Desde su publicación el 7 de febrero de 1984, la Ley ha sido objeto de importantes modificaciones, muchas de ellas en aspectos estructurales.

Así, por ejemplo, el sistema de competencias entre la Federación, los estados y los municipios ha variado de manera considerable. De igual forma, han aparecido y desaparecido órganos encargados de proporcionar servicios de salud o verificar su cumplimiento. También se han creado nuevas formas normativas (primordialmente normas oficiales mexicanas), o se han generado los supuestos legales necesarios para la creación de diferentes reglamentos. Las especialidades médicas y las consiguientes formas de prestación también se han incrementado. Han aparecido distintos fenómenos que requieren nueva regulación. Se han insertado criterios éticos inexistentes al crearse la Ley. Asimismo y de manera muy destacada, los temas de salud han comenzado a ser litigables, por lo que las decisiones de los tribunales, en especial de los federales, forman parte del sistema de fuentes del Derecho a considerar para tener un claro entendimiento de la regulación jurídica de la salud.

Además de los temas que ya están presentes, hay otros que por su inminencia requieren ser considerados a fin de contar con una Ley de salud que de manera válida pueda seguirse llamando general. En no mucho tiempo será necesario ocuparse de la regulación de actividades que, si bien ya se encuentran presentes, no han terminado de desplegar la totalidad de sus efectos, como es lo relativo a las medicinas genómica o paliativa. También, por señalar sólo un segundo caso, es preciso entender cómo es que la profesión médica habrá de quedar regulada desde el punto de vista de la salud, al momento en que ciertas profesiones comiencen a regularse en el país.

Para tratar de entender qué es lo que la *Ley general de salud* como, insisto, marco regulatorio de todo el sector tiene de obsoleto y de aprovechable, se ha convocado a la mesa indicada. En ella, Rodrigo Montes de Oca hará una caracterización de tal ordenamiento y de los procesos de cambio y ajuste que ha tenido. Con ello pretendemos plasmar una visión de conjunto que sirva como punto de partida para posteriores discusiones. Raúl Mejía considerará uno de los aspectos más cuestionados del sistema de salud, relativo a la errática y complicada distribución de competencias en nuestro sistema federal. Dadas las condiciones de nuestro sistema federal, éste es uno de los temas más importantes en, al menos, el ámbito del cumplimiento del derecho humano a la protección de la salud, su real eficacia y la distribución y control de una gran cantidad de recursos que de manera cotidiana se invierten en la materia.



En una tercera exposición Lourdes Motta considerará los principales problemas que enfrenta el sistema de salud, dada la manera en la que se han venido estableciendo una pluralidad de órganos. Del viejo esquema de la Secretaría construido a partir de un secretario, algunos pocos subsecretarios, un oficial mayor y el Consejo de Salubridad General hemos arribado a un amplísimo modelo compuesto de una gran cantidad de órganos, con diferentes regulaciones, competencias, recursos y posibilidades de intervención. Desafortunadamente tan frondoso esquema se ha reproducido en las entidades federativas, que genera con ello dispersión y dificultades operativas.

En el trabajo final de la mesa, Lorena Goslinga dará cuenta de las decisiones del Poder Judicial de la Federación en los diversos aspectos en materia de salud. Considerará las que se refieren a aspectos competenciales, orgánicos, procesales, regulatorios y, en lo que parece ser una tendencia a la alza, de responsabilidad de servicios y médicos. Es importante considerar que, al contener muchas de las decisiones judiciales interpretaciones de nuestra Constitución, lo decidido de forma judicial rige para la totalidad de los entes públicos e, indirectamente, privados, que operan en el sistema de salud mexicano, incluidos los legisladores y las autoridades administrativas.

Con los trabajos de esta mesa se pretende, entonces, identificar problemas y soluciones. Es evidente que por la creciente complejidad e importancia del sector salud, sus ordenamientos normativos deben ser revisados de forma periódica por las instancias competentes. Generar algunos elementos para lograr que el proceso de adecuación sea lo más técnicamente posible desde el punto del Derecho es nuestro objetivo final. Como varios de los trabajos presentados lo demuestran, dado que los órdenes jurídicos momentos operan en condiciones de sistema, si las soluciones jurídicas no están bien construidas, las decisiones materiales no habrán de lograrse. Con ello, esfuerzos, recursos y posibilidades se perderán, ello con independencia de los buenos propósitos que se hubieren asumido. El Derecho importa a la salud en tanto la prestación de ésta requiere de vehículos normativos.

# Replanteamiento del marco general de la *Ley general de salud*

*Rodrigo Montes de Oca Arboleyra*

El derecho a la protección de la salud es dinámico por lo que se encuentra en constante desarrollo. El bien jurídico que tutela —la integridad física, mental y social de las personas— a menudo se ve afectado por cambios de diversa índole, como son los científicos, los tecnológicos, los biológicos y los ambientales, por mencionar algunos. Esto provoca que la regulación a menudo tenga que ser modificada para intentar ir a la par de estos cambios.

En el sistema jurídico mexicano el grueso de la regulación en materia de salud lo encontramos en la *Ley general de salud*. Dicho cuerpo normativo fue publicado el 7 de febrero de 1984, es decir, hace más de 30 años, como consecuencia de la incorporación del derecho a la protección de la salud en el texto constitucional. Si hacemos un corte al 26 de agosto de 2014, encontramos que la Ley ha sido reformada en 92 ocasiones, siendo sólo 7 por fe de erratas, lo cual nos muestra que el resto de reformas ha atendido a cuestiones sustantivas y competenciales.



Las reformas a este ordenamiento legal tienen un impacto significativo en la forma en que las personas ejercen aquel derecho debido a que, en él, el legislador federal establece sus contenidos. Para demostrar a qué cambios ha tenido que responder el Poder Legislativo tomemos como muestra al artículo 3° de la referida Ley. No es casual la selección de dicho precepto, pues éste es la piedra angular del Sistema nacional de salud, toda vez que define las materias de salubridad general.

La redacción original del artículo 3° ha sido ampliamente modificada en los últimos 10 años para introducir nuevas materias como: a) la inserción de la Protección social en salud (Seguro Popular); b) el programa de nutrición materno-infantil en los pueblos y comunidades indígenas; c) la prevención y el control de enfermedades crónico-degenerativas como las respiratorias y cardiovasculares; d) la prevención del consumo de estupefacientes y psicotrópicos y el programa contra la farmacodependencia; e) la prevención, la atención y el control del VIH/SIDA e infecciones de transmisión sexual; f) el control sanitario de la disposición de órganos, tejidos y sus componentes y células, y g) un concepto más integral de salud que incluya el tratamiento del dolor y el acceso y manejo de la información genética del individuo.

Estos cambios atienden, sobre todo, a la transición demográfica que atraviesa el país y que supone un incremento en la cantidad de adultos mayores en la estructura poblacional. También somos testigos de una transición epidemiológica caracterizada por la sustitución de los padecimientos transmisibles e infecciosos por enfermedades no transmisibles, crónicas y degenerativas como principales causas de muerte y discapacidad. Esto, aunado al incremento de la población en los años de escolaridad, la creciente participación de la mujer en la fuerza laboral y una mayor demanda de servicios más complejos y costosos ha ocasionado un nuevo enfoque en la medicina. Ésta ya no sólo es curativa, sino que también de forma creciente pretende ser preventiva y paliativa.

El hecho de que el bien jurídico tutelado evolucione de manera constante provoca que el legislador pueda incurrir en diversas imprecisiones normativas, siendo las más frecuentes las siguientes: a) sobrerregulación, entendida como el exceso de normas que regulan ciertas conductas

y con ello impiden que los beneficios de ciertas actividades lleguen a sus destinatarios finales; b) antinomias, se refiere a la contraposición entre dos normas, es decir, una norma permite una conducta y otra la restringe; c) lagunas jurídicas, ausencia total de regulación respecto a una conducta; y d) dispersión normativa, falta de articulación del entramado normativo que permita la implementación eficaz de una política pública.

Estas fallas en la técnica legislativa se pueden encontrar con frecuencia en el texto de la *Ley general de salud*. A continuación se presentará un ejemplo de cada una de las situaciones descritas con el objetivo de ilustrar las imprecisiones en que el legislador puede incurrir. Para efectos de la presente exposición se prescindirá de la cita de disposiciones específicas y sólo se hará referencia al problema en concreto que se analice, toda vez que habrá oportunidad de ahondar en ellos en un futuro.

Un ejemplo de sobrerregulación lo encontramos en la prescripción y el suministro de estupefacientes. Como forma de control, una de las medidas que la *Ley general de salud* dispone consiste en que la prescripción de este tipo de medicamentos sea a través de recetarios que contengan códigos de barras asignados por las autoridades sanitarias federales o estatales y que los tratamientos no puedan ser mayores de 30 días. El resultado es que el exceso de normativa imponga una barrera para que las personas que los requieren accedan a ellos de forma oportuna. Asimismo, tantas medidas de control han generado que los médicos se limiten al prescribir dichos fármacos. Lo anterior también repercute en una medida económica, pues para la industria farmacéutica resulta más costoso cumplir con la regulación que la utilidad que les brinda la venta del producto.



Respecto de las antinomias, el ejemplo que se señala es el de la investigación respecto del genoma humano que, de acuerdo con la *Ley general de salud*, se encuentra permitida, siempre y cuando esté orientada a la protección de la salud y en ella prevalezca el respeto a los derechos humanos, la libertad y la dignidad del individuo. Asimismo, se faculta a la Secretaría de Salud para establecer los casos en los que se requerirá control, sin limitar la libertad en la investigación. Por otra parte, el Código Penal para el Distrito Federal prevé el delito de "manipulación genética", el cual incluye diversas conductas, entre ellas la manipulación de genes humanos de manera que se altere el genotipo con fines distintos a la eliminación de "enfermedades graves o taras". Del contexto anterior, es posible desprender que una conducta que la *Ley general de salud* permite –la investigación dirigida a la protección de la salud en general– se encuentra prohibida por otra disposición legal o, al menos, restringida de forma considerable. En consecuencia, la investigación de enfermedades no graves que implique la manipulación de genes humanos se encontraría permitida por la *Ley general de salud*, pero prohibida por el Código Penal del Distrito Federal.

Pasemos al ejemplo de lagunas normativas. En enero de 2009 se reformó la *Ley general de salud* para introducir el tratamiento integral del dolor como materia de salubridad general. En el mismo ejercicio legislativo se introdujo un título dedicado a los cuidados paliativos para los enfermos en situación terminal. En él se establecieron los derechos y obligaciones de los pacientes y los médicos, así como las facultades y los deberes de las instituciones de salud. Sin embargo, la regulación específica sólo contempló a los pacientes que tienen una enfermedad incurable e irreversible y con un pronóstico de vida inferior a 6 meses, pues esa es la definición que le dio la ley a los enfermos de situación terminal. El resultado es que a pesar de que el tratamiento integral del

dolor sea una materia de salubridad general, los enfermos que no hayan sido diagnosticados con una enfermedad incurable e irreversible y con un pronóstico de vida inferior a 6 meses no podrán acceder a los cuidados paliativos, en general, y al tratamiento integral del dolor, en particular, pues la ley no los contempla como beneficiarios de dicho modelo de atención médica. En estas condiciones no se cuenta con la normativa para lograr que dichos tratamientos lleguen a ellos. Por tanto, existe una laguna jurídica respecto de estos pacientes.

Por último, hablemos de la dispersión normativa, que quizá sea uno de los problemas que más aquejen al sector salud. Como se mencionó antes, las bases de la regulación en materia de salud se encuentran en la *Ley general de salud*; sin embargo, dicha Ley coexiste con otros cuerpos normativos de orden ambiental, penal, fiscal, laboral y educativo. Asimismo, de la *Ley general de salud* se desprenden al menos ocho reglamentos y con base en ellos las autoridades sanitarias han expedido más de 85 normas oficiales mexicanas que se encuentran vigentes al día de hoy, sin contar las que inciden de manera directa en el campo de la salud, pero que son emitidas por otras dependencias. Un ejemplo de esto es la norma oficial mexicana en materia de residuos peligrosos biológico-infecciosos emitida por la Secretaría del Medio Ambiente y Recursos Naturales. Asimismo, existen disposiciones administrativas que van desde guías y protocolos clínicos hasta códigos de conducta de investigadores y prestadores de servicios de salud. Al tomar en consideración que la materia es sumamente técnica y que está sujeta a muchos cambios debido al constante progreso de la ciencia, es difícil delimitar el marco normativo aplicable a una situación particular. Por ello, la situación de un individuo frente al orden jurídico en materia de salud es complicada, sin importar que se trate de un médico, un paciente, un investigador, una autoridad o un diseñador de política pública, pues identificar con exactitud las normas que rigen su actuar no es tarea fácil. Esto sin tomar en cuenta las disposiciones que rigen en los demás órdenes de gobierno.



Los ejemplos planteados reflejan diversas formas en que *Ley general de salud* vigente no está respondiendo a los retos que supone el constante cambio de las condiciones de salud de la población mexicana. Por todo lo anterior es necesario un replanteamiento de la Ley pensado desde la lógica de que constituye el cimiento sobre el cual se construye nuestro Sistema nacional de salud. Si se pretende establecer la universalidad de los servicios de salud, es preciso contar con disposiciones legales que sienten las bases para que las personas accedan de forma efectiva a ellos. Esto implica generar disposiciones legales integrales que no sólo tomen en cuenta la problemática en materia de salud, sino que incentiven los cambios científicos y tecnológicos necesarios para hacerle frente.

## Retos en la distribución competencial en un sistema federal

*Raúl M. Mejía Garza*

La teoría clásica sobre el federalismo mexicano basa la distribución de competencias en el artículo 124 constitucional, que establece que toda materia constitucional que no se encuentre

asignada de manera expresa a los funcionarios federales se entiende reservada a los estados. Este tipo de distribución ha sido llamada residual; siempre me ha parecido que es un término, ya que pareciera que los estados tienen lo que "resta" de la materia asignada a la Federación, cuando en la distribución del orden federal el arreglo debe ser visto de manera inversa, son los estados los que "ceden" su competencia al orden federal. Al menos así es como funciona en un sentido teórico general en los orígenes de las Constituciones federales, en particular la estadounidense en donde uno de los términos que se utilizan para designar el mecanismo de distribución es el de subsidiariedad.

Es por ello que cuando nos encontramos frente a una distribución competencial constitucional, lo importante es detectar la mecánica de esta división; puede partir de la determinación de una materia específica que cubre de manera general otras, como en el caso de la materia comercial o mercantil, o las materias tienen que estar definidas de manera expresa en un catálogo en la misma Constitución. Cuando el catálogo no se encuentra definido de manera enumerativa, será la interacción institucional de los órganos de configuración, aplicación e interpretación los que definirán esta mecánica. Cuando este catálogo existe, como en el caso del artículo 73 de la Constitución mexicana, es el legislador constitucional el que en un inicio va estableciendo cuáles son las materias que corresponden a la Federación y cuáles de manera "residual" corresponden a los estados.



En este nivel las cosas parecen sencillas, es cuestión de leer las materias enlistadas en el artículo 73 para rápidamente determinar cuáles son las autoridades competentes para regular una materia. Sin embargo, esto no va a resultar tan sencillo, y esto es porque en muchos casos el legislador constitucional no ejerce de manera directa y de alguna forma delega en el legislador ordinario esta distribución, por lo que las materias que esperamos se encuentren nítidamente divididas en la Constitución requieren de una operación normativa adicional para su definición, esto es, tenemos que bajar un nivel –al legal– para poder entender de manera clara cómo es que se distribuye y se define materialmente la competencia que hemos elegido analizar.

La materia de salud es uno de los ejemplos perfectos para ilustrar esta situación, ya que es donde se combinan varios –si no es que todos– los mecanismos constitucionales posibles para lograr esta delegación; el primero de ellos tiene que ver con el término utilizado en la norma que establece competencias para los funcionarios federales. La fracción XVI del artículo 73 la denomina "salubridad general de la república", el cual es un término vacío, por lo que la primera delegación que nos encontramos es sobre qué es lo que debemos entender por "general" en la salubridad. La primera intuición es que existirá una salubridad "general" y una salubridad "local" que por condiciones "residuales" le corresponderá a los estados. Además, esta competencia tiene un término relacionado en el artículo 4°, en donde se establece el derecho humano de acceso a los servicios de salud y remite al propio artículo 73 y mandata al legislador a establecer una Ley general que establezca la concurrencia entre la Federación y los estados en la materia de salubridad general.

Este término de salubridad general obtiene su contenido a través de una ley de un tipo específico: la *Ley general de salud*, la que establece la concurrencia entre la Federación y los estados; esta concurrencia no se deriva de manera directa de los artículos competenciales que he mencionado, 124 y 73, fracción XVI, sino que la encontramos en un mandato específico en el artículo 4° constitucional que es el que establece el derecho humano prestacional de acceso a los servicios de salud.

Estamos ya frente a una segundo nivel de distribución: la salubridad general, sin dejar de ser una materia originalmente federal, se distribuirá entre la Federación y los estados en la manera como lo establezca esta Ley general, la cual lo hace en su artículo 13, en sus dos incisos; el A) enumera la materia que le corresponden a la Federación y el B) las materias que le corresponden a los estados. Este tipo de concurrencia no es de tipo normativo, como sucede en las materias civiles y penales, donde tanto Federación como estados tienen competencia para regular la misma materia en el ámbito que les corresponde, existiendo así códigos penales federal y locales, por ejemplo.

En el caso de la concurrencia operativa la materia no deja de ser federal, como lo establece el artículo 73, fracción XVI, por lo que sigue regulada de manera exclusiva por normas federales, tanto legales como reglamentarias y aun normas técnicas, como las normas oficiales mexicanas, pero serán los funcionarios locales los encargados de aplicarlas en los ámbitos de competencia local.

Todavía encontraremos un tercer nivel de distribución, el nivel municipal. Si bien este último no cuenta con facultades constitucionales propias en materia de salud al no tener ninguna asignada en el artículo 115, esto no lo previene de poder ejercerlas de manera concurrente con los estados y con la Federación. La mecánica mediante la que los municipios pueden ejercer competencias en materia de salud ya no se encuentra a nivel constitucional, sino que es la misma *Ley general de salud* la que establece las posibilidades de delegación por parte de los estados hacia sus municipios; este mecanismo se da por vía de convenios específicos y es, por tanto, una concurrencia coordinada. Asimismo, el estado podría establecer otros mecanismos de delegación en lo que, al menos en teoría, le resta como facultad residual, la salubridad local.



Este es un somero dibujo normativo de la materia de salubridad general, a éste habría que agregarle el sistema institucional nacional que presta los servicios de salud que incorpora a todas las instituciones de salud en un sistema nacional. Este tipo de sistemas orgánicos funcionan de manera inversa a la delegación de competencias. Sin embargo, en este momento no es necesario incorporar el problema orgánico, ya que los retos que pretendo identificar en materia de salud se refieren a esta distribución competencial, más que a la interacción orgánica entre instituciones de salud.

El planteamiento se puede desglosar en las siguientes preguntas: 1) ¿cuál es la racionalidad de que un rubro se incluya dentro de la definición de salubridad general?; 2) ¿cuál es la racionalidad que lleva a que uno de estos rubros se encuentre distribuido a nivel federal o a nivel local?; y, 3) ¿cuáles de estos rubros de la salubridad general deberían llegar a través de la coordinación a ser competencia del nivel municipal?

Estas preguntas resultan de las diversas controversias que ha resuelto el Poder Judicial Federal en la materia, que nos muestran los problemas políticos y de política pública que surgen con este esquema de distribución.

La diferencia entre las materias de salud y la penal; la aplicación de normas oficiales mexicanas a las materias distribuidas por el inciso B del artículo 13 de la *Ley general de salud* a las autoridades locales; los mecanismos para que los municipios sean competentes para ejercer competencias en materia de prevención del embarazo y violencia contra la mujer; los criterios para determinar cuándo nos encontramos frente a un caso de narcomenudeo –de competencia local– o narcotráfico –de competencia federal–, todas estas cuestiones dependen de las decisiones que se tomen por el legislador en materia de salud. Las políticas de salud pública, la lucha contra la

obesidad, la diabetes o el síndrome metabólico, dependen de que las competencias estén racionalmente asignadas a los ámbitos que mejor convenga para la eficacia en su implementación.

El reto general de la materia de salud radica en utilizar todos estos mecanismos normativos para lograr los objetivos planteados; la mejor de las políticas puede resultar inútil y no beneficiar en nada a la población a la que se dirige si esto no es así.

## Deficiencia orgánica de la *Ley general de salud*

*Lourdes Motta Murguía*

Desde su publicación en el *Diario oficial de la Federación* el 7 de febrero de 1984 se caracterizó a la *Ley general de salud*, entre otros, como un ordenamiento orgánico, entendido éste como aquel que organiza al poder público señalándole atribuciones específicas a determinados órganos.



En ese sentido, *Ley general de salud* establece en su artículo 4º que son autoridades sanitarias el Presidente de la República, el Consejo de Salubridad General, la Secretaría de Salud y los gobiernos de las entidades federativas, para los cuales define o abunda en atribuciones específicas de acuerdo con la distribución competencial del sistema federal y, en el caso del Consejo de Salubridad General, de conformidad con las funciones que para dicho órgano colegiado enuncia la fracción XVI del artículo 73 de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos.

Sin embargo, desde su expedición y a lo largo de sus tres décadas de existencia, se han creado o incorporado en la *Ley general de salud* otras instancias con diversas características, integraciones, alcances y adscripciones, cuya relevancia es diversa a la luz del derecho a la protección de la salud.

En virtud de lo anterior, esta ponencia se encargará de ubicar los distintos tipos de órganos que conviven en la *Ley general de salud*, para determinar si su regulación corresponde a dicho cuerpo normativo o debería ubicarse en algún otro, exponiendo las razones en uno y otro sentido, así como de plantear propuestas para corregir las deficiencias orgánicas de la *Ley general de salud*.

A lo largo de su existencia, la *Ley general de salud* ha creado o incorporado diversas instancias, en concordancia con su objetivo, entre otros, de servir como ordenamiento orgánico.

Esas instancias son de muy diversa índole: difieren en naturaleza jurídica, características, integraciones, objetivo, alcances, atribuciones, facultades y adscripciones. Además, su relevancia es diversa a la luz del derecho a la protección de la salud.

Algunas de las citadas instancias ni siquiera surgen con el propósito de organizar el poder público, sino de obligar a la generación de órganos a nivel establecimiento de atención médica, por ejemplo.

Si se realiza un inventario de las instancias contenidas en la *Ley general de salud*, la totalidad de ellas se puede caracterizar de manera jurídica bajo alguna de las siguientes clasificaciones:

1. Autoridades sanitarias, acorde con las disposiciones constitucionales
2. Dependencias o entidades federales que, por las atribuciones que les son propias, deben coordinar sus tareas con las autoridades sanitarias

3. Órganos desconcentrados adscritos a la Secretaría de Salud
4. Comisiones intersecretariales
5. Comités normativos
6. Consejos de especialidades
7. Consulados
8. Órganos colegiados adscritos a establecimientos de salud, públicos o privados

Además de la heterogeneidad que plantean esas instancias, la forma en la cual las aborda la *Ley general de salud* es también irregular; para algunas llega a determinar cuestiones de carácter operativo, mientras que para otras prácticamente sólo las enumera y les señala un objetivo, refiriendo los demás aspectos a otros ordenamientos. Esta diferencia de abordaje tiene consecuencias en la realidad del funcionamiento diario de las instancias contempladas en la *Ley general de salud*.

Es relevante también mencionar que las razones esgrimidas para crear o incorporar órganos en la *Ley general de salud* son diversas y van, cuando se interioriza en las exposiciones de motivos de las diferentes reformas que crearon o integraron las instancias contempladas, desde cuestiones de blindaje jurídico para actos de autoridad, hasta razones políticas o coyunturales que llevaban a considerar pertinente que la *Ley general de salud* contemplara un órgano en lo particular.



Por otra parte, si más allá de la *Ley general de salud* se realiza un análisis integral del marco jurídico en salud, se puede observar que existen otras disposiciones legales y reglamentarias que comparten la vocación orgánica de la *Ley general de salud* y crean o integran, según el caso, instancias similares a las que se pueden encontrar en esa Ley, las cuales además son de relevancia si se les observa desde la perspectiva del derecho a la protección de la salud.

En otras palabras, en la *Ley general de salud* no están incorporadas todas las instancias que son, ni son todas las que están. Y las que están, en varios de los casos, no se abordan con el detalle necesario.

Los aspectos descritos hacen evidente que la *Ley general de salud* es deficiente en su aspecto de orgánico y resulta necesario analizar cada una de las instancias que contempla para determinar si su regulación corresponde de manera estricta a la *Ley general de salud* o debería ubicarse en algún otro.

A partir de ese análisis, se plantean propuestas respecto al contenido orgánico que debería tener una *Ley general de salud* moderna, correcta y eficiente desde la perspectiva jurídica y operativa, para que se impulsen las reformas respectivas.

# Dinámica legislativa y jurisdiccional del derecho a la protección de la salud

*Lorena Goslinga Remírez*

La problemática legislativa relacionada con la necesidad de un replanteamiento del marco general de la *Ley general de salud*, los retos en la distribución competencial en la materia y la deficiencia orgánica de dicho ordenamiento legal, temas todos éstos a los que nos hemos referido en la presente mesa, repercuten, sin lugar a dudas, en la dinámica jurisdiccional sobre el derecho a la protección de la salud.

Al respecto, es necesario destacar que el contenido del derecho a la protección de la salud, establecido desde 1983 en el artículo 4° de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, se va configurando en gran medida por los cambios legislativos, las interpretaciones de los diversos órganos de la administración pública y los criterios que emiten los órganos jurisdiccionales para resolver los litigios que plantean los diversos actores en el entramado del sistema nacional de salud.



Lo anterior no significa que la totalidad del contenido del derecho a la protección de la salud dependa de lo establecido en la Ley y en las demás fuentes mencionadas, sino sólo que en principio —y mientras las normas legislativas o administrativas no sean cuestionadas y declaradas inconstitucionales o inconvencionales, o haya una interpretación más extensiva por parte de los órganos jurisdiccionales— la "dimensión" del propio derecho será la que se haya previsto en las fuentes infraconstitucionales.

Siendo esto así, tanto los aciertos como las deficiencias que presente la legislación secundaria en la materia tienen importantes consecuencias para la práctica médica, al ser fundamento para la toma de decisiones de los juzgadores a cuya jurisdicción se someten los litigios relacionados con temas tan relevantes como la responsabilidad en que pueden incurrir los doctores, el personal médico y las instituciones públicas y privadas del sector; el efectivo acceso de la población a los servicios de salud, y las obligaciones y derechos derivados de la relación médico-paciente, por citar tan sólo algunos de ellos.

Esto significa que todos los problemas que se han destacado en esta mesa no sólo revisten un interés académico, sino que el mismo es también de orden práctico, ya que al plantearse ante un juez un litigio, aquél partirá necesariamente de la legislación vigente para resolverlo y, con base en ella, determinará las consecuencias jurídicas para cada una de las partes.

Por tanto, si la normatividad secundaria presenta fallas de técnica legislativa, resulta incompleta, vaga o confusa se genera un grave problema de inseguridad jurídica para las autoridades, los profesionales de la salud y los propios pacientes.

Es cierto que la solución a dichas deficiencias legislativas en muchas ocasiones llega, precisamente, por la vía jurisdiccional a través de la interpretación a cargo de los jueces, sin embargo sería deseable contar con un marco jurídico más sólido, que permitiera brindar mayor seguridad jurídica a todos los actores en tan importante materia.

Como un ejemplo de este tipo de situaciones podemos mencionar el criterio sostenido por la Primera Sala de la Suprema Corte de Justicia al resolver el amparo directo en revisión 10/2012.

Ante la falta de una normatividad secundaria clara que permitiera determinar con mayor claridad la naturaleza y los alcances de la responsabilidad patrimonial del Estado por el actuar negligente del personal médico que labora en las instituciones de salud públicas, así como la vía para reclamar la indemnización de daños por este concepto, fue la Corte la que, a través de la interpretación del artículo 113 constitucional, estableció en el fallo respectivo, entre otros puntos, que: la responsabilidad patrimonial del Estado comprende el derecho de los afectados a que aquél resarza los daños ocasionados por dicho personal médico; el derecho a la indemnización puede caracterizarse como derecho fundamental, al estar relacionado con el derecho a la salud, y la vía procesal a través de la cual puede exigirse la reparación de los daños en estos casos es la administrativa.

Previo a la emisión de este fallo había una clara inseguridad tanto para los médicos, que eran demandados de forma indistinta por la vía civil o por la administrativa, sin diferenciar si habían actuado como servidores públicos o con motivo de su práctica privada, como para las víctimas que no conocían con certeza el alcance de sus derechos a una indemnización, ni los medios para hacer efectivo tal derecho.

Otro caso que vale la pena referir es la contradicción de tesis 93/2011, suscitada con motivo de resoluciones contradictorias emitidas por dos Tribunales Colegiados de Circuito en torno al tipo de responsabilidad civil que generan los daños ocasionados por el uso negligente de la anestesia. Para uno de los Tribunales Colegiados en contradicción el daño generado por la anestesia originaba una responsabilidad contractual, mientras que para el otro órgano colegiado se trataba de una responsabilidad de naturaleza objetiva.



Finalmente, la Primera Sala de la Suprema Corte resolvió este punto en el sentido de que los daños originados por la aplicación negligente de la anestesia generan una responsabilidad civil de índole subjetiva, lo cual significa que, aun cuando el paciente haya otorgado su consentimiento informado para la administración de la sustancia denominada anestesia, los daños generados por la administración negligente de la misma actualizan una responsabilidad de índole extracontractual, al estar en juego valores indisponibles para el paciente como el derecho a la salud y el derecho a la vida. Según se consideró, tal responsabilidad extracontractual es de carácter subjetivo, por lo que para exigir la reparación de los daños generados por el uso de anestesia debe probarse el elemento subjetivo de la conducta. No obstante, existe la presunción de que los daños ocasionados por la anestesia fueron originados por un actuar negligente, por lo que le corresponderá desvirtuar dicha presunción al personal médico que participó en las etapas que abarca el cuidado anestésico.

Un ejemplo más lo encontramos en la sentencia dictada por la propia Primera Sala hace algunos años al resolver el amparo en revisión 173/2008. En dicho asunto, la Corte tuvo que dilucidar cuáles son los requisitos para practicar cualquier cirugía estética y cosmética relacionada con el cambio o corrección del contorno o forma de diferentes zonas o regiones de la cara y el cuerpo.

Con motivo de ese caso, la Corte pudo determinar que resulta constitucionalmente válida la norma que exige a los profesionales de la salud el registro de un certificado de una especialidad médica y que, en el caso concreto, dicho requisito constituye un instrumento por el cual se regula una condición de acceso a los servicios de salud en materia de cirugías estética y cosmética. En específico, se regula la condición profesional de acceso a éstos: el derecho de las personas sujetas a cirugías estéticas y cosméticas, y que éstas serán realizadas por profesionales de la salud que tengan una especialidad médica en la materia.

Este tema sin lugar a dudas impacta en la práctica médica cotidiana, al desprenderse del mismo que la exigencia de contar con un determinado grado de especialización para realizar determinadas intervenciones está orientada a proteger el derecho humano a la protección de la salud como fin último y que cualquier persona (incluidos los médicos) que no cuente con la especialidad respectiva incurre en responsabilidad.

En fechas más recientes, se han sometido al conocimiento de la Suprema Corte de Justicia asuntos en los que aquélla ha tenido que determinar cuáles son los requisitos que deben satisfacerse para considerar que un paciente ha dado su consentimiento informado y cuáles son las formas en que dicho consentimiento debe hacerse constar y formalizarse, lo cual no está regulado con el detalle que sería aconsejable en la Ley.

Asimismo, se ha analizado por parte del máximo tribunal la obligatoriedad de las normas oficiales mexicanas y su vigencia, incluso las vinculadas con la materia de salud, al plantearse una problemática derivada de la falta de su publicación, una vez transcurrido el plazo para su revisión periódica conforme con la Ley de Metrología y Normalización.



Desde nuestra perspectiva los ejemplos anteriores, sumados a los que han referido los demás ponentes en esta mesa, relacionados con la poco clara distribución competencial y la deficiente organización del sector, nos permiten advertir cómo nos encontramos frente a temas que no son una cuestión menor que deba preocuparnos exclusivamente desde el plano teórico. Son muchos los retos, ya que se trata de aspectos cuyas consecuencias impactan en la práctica médica y, por supuesto, en el respeto efectivo del derecho a la protección de la salud. De ahí la necesidad de un replanteamiento integral de la Ley, en lugar de más reformas aisladas.

# Retos en Salud Mental

## Introducción

*Gerhard Heinze Martin*

Sin duda alguna la Psiquiatría y la Salud Mental han tomado mayor relevancia dentro de la Medicina y la salud en general, sobre todo cuando se visualizan los importantes avances alcanzados tanto de la Psiquiatría como de las demás áreas médicas dentro de un contexto de integración de las especialidades.

Hoy en día no podemos pensar en la Psiquiatría, ni en otra disciplina médica, desarticulada y apartada de un contexto social. Las preguntas ya no giran en torno a la teoría de que la enfermedad mental tiene un origen biológico o social, pues las respuestas remitirían a la innegable multicausalidad; más bien ahora las interrogantes se levantan alrededor de quién se debe encar-

gar, y en qué medida de los diferentes componentes de la patología. Al respecto, la Psiquiatría se encuentra en una posición privilegiada, pues se necesita discernir entre lo objetivo y lo subjetivo, no entre lo biológico y lo social, ya que se necesita ver al paciente como un todo e identificar en qué medida los estresores del contexto favorecieron la disfunción cerebral a la que el individuo venía de cierta forma predispuesto.

Si se retoman los antecedentes históricos podemos decir que la Psiquiatría ha sido una de las especialidades con limitado apoyo económico por parte de las instancias del sector salud para alcanzar mejor desarrollo, atención y tratamiento oportuno.

La comorbilidad de los trastornos mentales con otras enfermedades físicas es cada vez más común e importante, desde una perspectiva de salud pública, además es mayormente identificada para la obtención de mejores resultados terapéuticos de una salud más integral y menos fraccionada.

Ejemplos claros y cada vez mejor estudiados son la comorbilidad de diabetes y depresión, así como cáncer y depresión, entre otros.

Cuando las comorbilidades de la salud mental con otras enfermedades no son reconocidas y diagnosticadas de forma oportuna, los costos económicos a la sociedad y el sistema de salud son inmensos, así como la morbilidad y las consecuencias de la salud en general de los pacientes.



Siempre se debe pensar en las posibles consecuencias a largo plazo, en la calidad de vida de los pacientes, la discapacidad y la pérdida del empleo, así como en una adherencia adecuada al tratamiento.

La Psiquiatría con otras áreas de la medicina está teniendo cada vez mayor expansión e importancia para el manejo conjunto de múltiples enfermedades del individuo.

En la actualidad cada vez más áreas de Psiquiatría se están abriendo en los hospitales generales, lo cual ha dado como resultado una mayor integración de los psiquiatras con otros médicos, esto mediante un incremento de interconsultas, sobre todo para los trastornos afectivos y de ansiedad, con lo cual se pretende interactuar con las habilidades y competencias de un profesional de la salud mental en un equipo médico con diferentes especialidades.

Uno de los principales retos de la Psiquiatría es impulsar el trabajo conjunto con otros profesionales de la salud con el fin de alcanzar una atención enfocada a las múltiples enfermedades médicas, con repercusión de alteraciones en la esfera mental.

La perspectiva de la implementación de nuevos mecanismos tanto asistenciales como económicos será uno de los mayores retos del futuro de la Psiquiatría del siglo XXI.

## Referencias

Ducat H, et al. Mental health comorbilities of diabetes. JAMA. 2014 Aug 20;312(7):691-2. http:/jama.jamanetwork.com 07/11/2014.

Katon W, et al. Treatment of Depression in patients with diabetes: efficacy, effectiveness and maintenance trial and new service models. En: Katon W, Maj M, Sartorius N (ed). Depression and Diabetes. Hoboken, N.J: John Willy & Sons;2010:781-97.

Sharpe. Psychological Medicine and the future of Psychiatry. BJP. 2014;204:94. Doc: 10.1192/bip.113, 132894.

# Epidemiología de la Salud Mental y la Psiquiatría en México

*María Elena Medina Mora Icaza*

Este trabajo introduce al simposio "Proyección de la Psiquiatría y la Salud Mental en la Medicina" coordinado por el Dr. Gerhard Heinze, jefe del Departamento de Psiquiatría y Salud Mental de la Facultad de Medicina de la UNAM.

Dada la naturaleza del simposio me avocaré a analizar la relación entre la enfermedad mental con otras enfermedades crónicas, hoy por hoy tratadas en escenarios separados; buscamos el avance hacia un nuevo paradigma de atención propuesto por el doctor Julio Frenk de convertir la atención de las enfermedades a la atención a personas con múltiples necesidades.

Se trata de un tema de especial relevancia para la enfermedad mental. Los datos de las encuestas nacionales realizadas en el Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz reportan que alrededor de 81% de las personas que enferman no llega a tratamiento profesional, quienes llegan tardan mucho tiempo en hacerlo (p. ej., 14 años en el caso de la depresión), y que es mayor la proporción que recibe atención por primera vez en tercer nivel cuando se compara con el primer nivel. De igual manera, el estudio de la infraestructura de salud con la que cuenta México nos revela que sólo 2% de las camas psiquiátricas se ubica en hospitales generales.



En los Programas de Salud de esta administración se ha reconocido la importancia de reducir la brecha de atención. Sin embargo, dada su magnitud, sólo es pensable reducir este rezago mediante la integración de su atención en el Sistema nacional de salud. Nos sumamos, por tanto, a la preocupación de especialistas de todo el mundo, convocados por la Organización Mundial de la Salud (OMS), quienes han postulado que

> *[...] "si se contemplan los trastornos mentales como si fueran un dominio de salud independiente, con servicios y financiamiento propios, puede pensarse que la inversión en salud mental tiene un costo de oportunidad imposible".*

La solución, a nuestro juicio, está en el escalamiento de los servicios al dar prioridad a la atención comunitaria y al primer y segundo niveles de atención.

Un cambio de esta naturaleza llevaría a revertir la carga que se deposita en el tercer nivel de atención al que llegan los pacientes en condiciones graves, por lo regular después de muchos años de sufrimiento, y cuya consulta ambulatoria ha sustituido al primer nivel de atención. Transferir esta atención al primer y segundo niveles de atención abriría el espacio para reducir el rezago de atención a los enfermos graves en hospitales con modelos comunitarios con adecuado financiamiento, orientados a reducir las estancias de largo plazo o abandono, asegurando a los pacientes las condiciones para una subsistencia de calidad y respeto a los derechos humanos fuera de los grandes hospitales. La propuesta es, por tanto, el escalamiento de los servicios como ha sido recomendado por la OMS.

## La comorbilidad

Partimos del supuesto que el estrés y la enfermedad mental son factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades infecciosas y no infecciosas (p. ej., las condiciones de vida de las personas que padecen esquizofrenia pone a esta población en mayor riesgo de enfermar), y que la enfermedad también puede disparar o agravar algunos trastornos mentales (como la asociación con cáncer y depresión).

Sabemos, por ejemplo, que la comorbilidad afecta la búsqueda de atención, el diagnóstico oportuno y el tratamiento. La evidencia muestra que la depresión posterior al infarto predice un segundo infarto y la muerte posterior al infarto, o que 15% de las personas con esquizofrenia tiene diabetes tipo 2 como consecuencia de sus estilos de vida, de la obesidad favorecida por la medicación antipsicótica y probablemente de otros factores asociados con la enfermedad, y que las mujeres están en mayor riesgo; por ejemplo, quienes padecen esquizofrenia están en más riesgo de trabajo de parto prematuro, tener bebés con bajo peso al nacer, abortar y de que sus hijos mueran en edades tempranas cuando se les compara con las mujeres sin esta condición.



## Objetivo

Con el convencimiento de que un análisis de la comorbilidad de las enfermedades mentales con otras condiciones crónicas es un sustento necesario para el cambio de paradigma que lleve a asegurar el derecho a la protección de la salud a toda la población, nos hemos abocado a estudiar su magnitud y el impacto en cuanto a discapacidad en la persona que sufre ambas condiciones y a comparar la situación que se observa en México en contraste con lo que ocurre en otros países. En este simposio presentamos los principales hallazgos.

## Fuentes de información: método

La metodología de la encuesta ya se ha descrito en publicaciones previas, baste aquí decir que nuestra encuesta forma parte de las Encuestas Mundiales de Epidemiología Psiquiátrica elaboradas por investigadores del Consorcio Internacional de Epidemiología Psiquiátrica, del que somos parte, y coordinadas por el doctor Ronald Kessler de la Universidad de Harvard. Se trata de entrevistas cara a cara aplicadas mediante una entrevista estandarizada (OMS CIDI) previamente validada, a muestras probabilísticas, multietápicas y estratificadas de población adulta no institucionalizada; en México se abordó a la población de entre 18 y 65 años de edad.

Esta entrevista incluye: 1) trastornos del afecto, que incluyen al episodio depresivo mayor, los trastornos depresivos menores, los trastornos bipolares I y II y la distimia, y 2) trastornos de ansiedad, que incluyen a los trastornos de pánico, agorafobia sin trastorno de pánico, fobia social, fobia específica, ansiedad de separación, ansiedad generalizada y trastorno de estrés postraumático. El estudio también incluyó los trastornos de abuso de sustancias y los trastornos del impulso que no se incorporaron en el análisis que presentamos.

Las condiciones crónicas se evaluaron mediante una lista de chequeo estandarizada de enfermedades crónicas desarrollada por los CDC y que pregunta sobre los diagnósticos médicos recibidos

en los últimos 12 meses. Esta escala ha mostrado un alto nivel de concordancia con el expediente médico. El 54% de los entrevistados reportó padecer una o más condiciones, las más frecuentes fueron problemas de espalda o cuello (27%), dolores de cabeza (22%) y presión arterial alta (12%).

La discapacidad fue evaluada mediante una escala que valora la interferencia en actividades durante el mes en: (i) el hogar, como limpiar, hacer las compras; ii) su capacidad de trabajar; (iii) su vida social, y (iv) su habilidad para formar y mantener relaciones cercanas con otras personas. Las respuestas se suman en una escala de respuestas que oscila entre 0 y 10; la puntuación indica ninguna interferencia (0), interferencia mediana (1-3), moderada (4-6), grave (7-9), y muy grave (10).

Se presentan análisis para 17 países: México y Colombia, en América Latina; Líbano, China, Nigeria y Sudáfrica como países de medianos y bajos ingresos; y Estados Unidos, Francia, Alemania, Países Bajos, Bélgica y España, en Europa Occidental, Israel y Nueva Zelanda como países con altos ingresos.

## Dolor



Se preguntó sobre la presencia de condiciones crónicas de salud utilizando una adaptación del cuestionario de salud de Estados Unidos [Nation Center for Health Statistics, 1994]. Cada respondiente reportó la presencia de dolores bajos de espalda o cuello, artritis, reumatitis y dolores de cabeza frecuentes o graves. A las personas que reportaron haber padecido dolor crónico se les preguntó si lo habían sufrido en los últimos 12 meses. Para artritis y reumatismo se investigó la presencia de por vida. El número de sitios de dolor se determinó al sumar las respuestas positivas a preguntas sobre cada tipo de dolor presente en los últimos 12 meses.

Los resultados mostraron una fuerte asociación entre trastornos del afecto y ansiedad con condiciones de dolor. En 17 países miembros del consorcio, la presencia de trastornos de ansiedad o del afecto fue 2.2 veces más frecuente cuando también había una condición de dolor que cuando ésta no existía (prevalencia de 7.1% sin dolor *vs.* 15.4% con dolor); en países de medianos y bajos ingresos la diferencia en la frecuencia de enfermedad con dolor (13.8) comparada con la ausencia de dolor (5.1%) fue ligeramente mayor (2.7 veces más frecuente) y en los países de altos ingresos la relación fue de 2 a 1 (8.2 *vs.* 16.3%). En México la prevalencia fue de 14.8 *vs.* 4.3%, y en Estados Unidos de 23.5 *vs.* 12.9% con las prevalencias más altas entre los países que participaron en este análisis.

La prevalencia de trastornos aumentó conforme al número de lugares con dolor reportados por la persona, con excepción del trastorno por estrés postraumático. De todos los trastornos del afecto y ansiedad, la mayor prevalencia de dolor se observó en los trastornos de depresión mayor, seguidos por la fobia social y en ambos tipos de países, de medianos, bajos y altos ingresos, la asociación fue más frecuente entre mujeres y en personas de mayor edad. Las razones de momios de todos los trastornos reportados fueron significativas cuando se comparó con la ausencia de dolor controlando por edad y sexo.

## Relación entre condiciones crónicas y trastornos mentales

Los datos muestran que en el caso de la diabetes hay 2.2 veces más riesgo de depresión y 2.7 veces más riesgo de padecer un trastorno de ansiedad; en el caso del asma hay 3 veces más riesgo y 2.8 más riesgo cuando se trata de obesidad.

La encuesta también mostró que la probabilidad de la asociación fue más fuerte cuando coexistieron el trastorno depresivo y de ansiedad; por ejemplo, la presencia de dolores de cabeza crónicos es 2.2 veces más probable cuando hay un trastorno depresivo y 2 veces más probable cuando hay ansiedad, pero es 4 veces más probable cuando se dan ambos trastornos mentales.

También se analizaron las sinergias, es decir se probó si había mayor discapacidad cuando existía comorbilidad. Para esto se obtuvo la calificación del WHO DAS para aquellos que tenían una condición física en ausencia de una enfermedad mental, para quienes padecían una enfermedad mental en ausencia de enfermedad física y para quienes padecían ambas condiciones o ninguna. Se encontró que las personas con enfermedad mental tienen más probabilidad de tener discapacidad grave que las personas que tienen las condiciones físicas investigadas (*diabetes, enfermedad respiratoria, dolor de cabeza, enfermedad del corazón, artritis, dolor bajo de espalda*); que las personas que tienen ambas condiciones tienen más discapacidad que aquellas con sólo una; y que hay un efecto sinérgico (aunque pequeño) que indica que la discapacidad es superior a la suma de las dos condiciones. La mayor sinergia se observó para el dolor bajo de espalda y la diabetes, y no fue significativa para la enfermedad del corazón.



## Conclusiones

Los datos muestran la importante frecuencia de discapacidad cuando hay comorbilidad de trastornos mentales y otras condiciones crónicas. La incapacidad es mayor cuando ambas coexisten.

De ahí que sea importante contar con un sistema de salud capaz de atender la depresión que es, en promedio, tres veces más frecuente en personas que cursan con: obesidad, diabetes, cáncer o problemas cardiovasculares, entre otras enfermedades. Esto es también importante porque sabemos que la depresión interfiere con la adherencia al tratamiento, aumenta los costos de la atención, afecta la calidad de vida de los enfermos y disminuye la sobrevida de las personas afectadas. La meta sería asegurar que cada persona reciba el tratamiento que necesita.

La atención integrada resulta costo-efectiva si consideramos que las intervenciones en el primer nivel tienen el potencial de reducir entre 10 y 30% de la carga actual, y que cuando sólo se considera la eficiencia las intervenciones que incluyen a los antidepresivos más antiguos son en la actualidad más costo-efectivos que aquellos que usan nuevos antidepresivos, en particular en las regiones de menores recursos. Los estudios realizados en el Instituto muestran que la mejor opción de tratamiento consiste en apoyo psicosocial básico combinado con antidepresivos y/o algún tipo de psicoterapia.

A fin de avanzar hacia una mejor respuesta será necesario el aumento del presupuesto a la salud mental (responsable de 7.5% de la carga de enfermedad, y sólo recibe 2% del presupuesto de salud), la sistematización de campañas antiestigma, el incremento de profesionales de la salud mental capacitados, y el cambio en la manera en que se atiende a la salud mental. Estas enfermedades pueden ser atendidas en el primer nivel de atención por los médicos generales y otros especialistas.

## Referencias


Alem A, Araya R, Bornemann T, Chatterje S, Patel V, Chisholm D, et al. Scale up services for mental disorders: a call for action. The Lancet. 2007;370:87-98.

Berenzon S, Saavedra N, Medina-Mora ME, Aparicio V, Galván J. Evaluación del sistema de salud mental en México: ¿hacia dónde encaminar la atención? Revista Panamericana de Salud Pública. 2013;33(4):252-8.

Lara-Muñoz MC, Robles-García R, Orozco R, Real T, Chisholm D, Medina-Mora ME. Estudio de costo efectividad del tratamiento de la depresión en México. Salud Mental. 2010;33(4):301-8.

Medina-Mora ME, Borges G, Lara C, Benjet C, Blanco J, Fleiz C, et al. Prevalencia de trastornos mentales y uso de servicios: Resultados de la Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica en México. Salud Mental. 2003;26(4):1-16.

Scott KM, Von Korff M, Alonso J, Angermeyer MC, Bromet E, Fayyad J, et al. Mental-physical comorbidity and its relationship with disability: results from the World Mental Health Surveys. Psychological Medicine. 2008;39(1):33-43.




# Las brechas en el tratamiento y la necesidad de integrar la atención en Salud Mental

*Shoshana Berenzon Gorn*

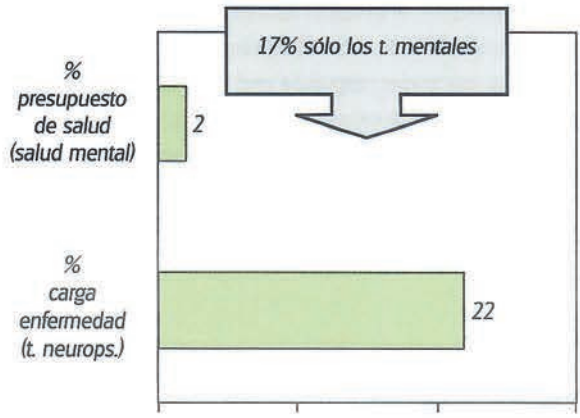
## La brecha

¿Qué significa brecha de atención?

- Es el porcentaje de personas que requieren atención y no la reciben
- Diferencia entre necesidades de la población y los recursos
- Para reducir la discapacidad es necesario reducir la brecha de atención

KOHN Y LEVAV, 2009

### Brecha financiera (Latinoamérica)



## Brechas en el tratamiento

Casos graves que no han recibido tratamiento en los últimos 12 meses

Países de altos ingresos

35.5 a 50.3%
Pacientes no reciben tratamiento adecuado

Países de medianos y bajos ingresos

76.3 a 85.4%
Pacientes no reciben tratamiento adecuado

## Brecha de tratamiento en la región de las Américas

| *Trastorno* | *Prevalencia anual* | *Brecha de tratamiento (%)* |
|---|---|---|
| Psicosis No-afectiva | 1.0 | 37.4 |
| Depresión mayor | 4.9 | 58.9 |
| Distimia | 1.7 | 58.8 |
| T. bipolar | 0.8 | 64.0 |
| T. ansiedad generalizada | 3.4 | 63.1 |
| T. pánico | 1.0 | 52.9 |
| T. obsesivo-compulsivo | 1.4 | 59.9 |
| Abuso o dependencia de alcohol | 5.7 | 71.4 |

*Fuente: Aparicio, 2012.*



## Razones para la brecha

- La relativamente **baja prioridad** asignada a la salud mental y las adicciones en la **agenda de salud pública** y, como consecuencia, la escasez de financiamiento
- La complejidad de **desinstitucionalizar** y **descentralizar** los servicios de salud mental y la resistencia que generan estos procesos
- Las dificultades para incorporar los servicios de salud mental y las adicciones en los establecimientos de atención **primaria de salud**
- La escasez de **trabajadores de salud capacitados** en atención de salud mental y adicciones
- Estigma

mhGAP, 2008

## Cuál es la situación en México

**El presupuesto es limitado y la distribución no es la más adecuada**

| | *Porcentaje del presupuesto de salud dedicado a la salud mental (%)* | *Porcentaje del presupuesto en salud mental dedicado a hospitales psiquiátricos (%)* |
|---|---|---|
| Costa Rica | 2.9 | 67 |
| Honduras | 1.6 | 88 |
| Guatemala | 1.4 | 90 |
| República Dominicana | 0.4 | 50 |
| Nicaragua | 0.8 | 91 |
| El Salvador | 1.1 | 92 |
| Panamá | 2.9 | 44 |
| Promedio | 1.6 | 75 |
| MÉXICO | 2 | 80 |



Hay un importante retraso en la búsqueda de atención y una baja búsqueda de ayuda

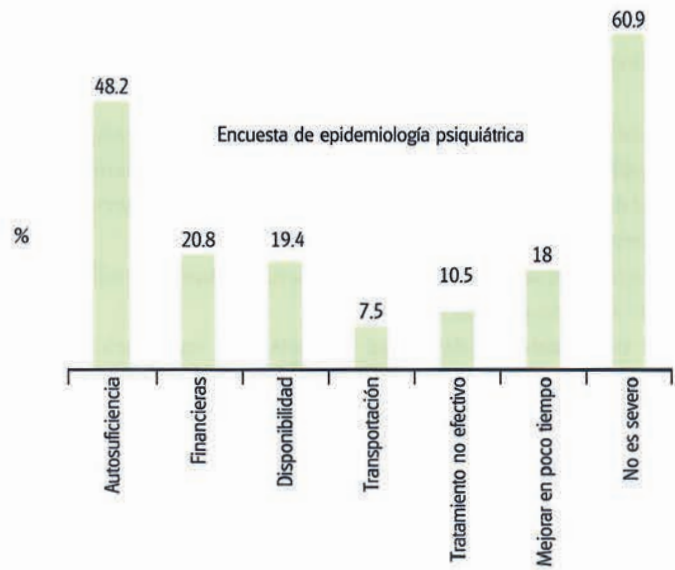
$\overline{X}$ = 14 años → Trastornos del afecto

$\overline{X}$ = 30 años → Trastornos de ansiedad

Personas con algún trastorno que buscaron algún tipo de ayuda en los últimos 12 meses 17.2%

*Fuente:* México: Medina-Mora y cols., 2003

## Barreras para la búsqueda de ayuda




Falta de coincidencia entre las necesidades sentidas de la población y el tipo de asistencia que se ofrece.

Problemas de la vida cotidiana *vs.* categorías diagnósticas

## Barreras culturales

**Fuerza de voluntad**

- "Yo puedo sola"
- "No es nada grave"
- "Con el tiempo se va a quitar"
- "Aguantarse hasta que desaparezca"

Los problemas de salud quedan integrados en la vida cotidiana como un evento más sobre el que hay que tener control para no generar mayores conflictos.

*"Cuando me llegaba a sentir triste, apachurrada, me levantaba y decía: no, esto no, vamos a salir adelante y órale a echarle ganas, a distraerse para distraer la mente, que si uno piensa más en la enfermedad más le va a dar problemas"*

Mujer, 49 años

*Fuente: Berenzon, 2003, 2009*



## Estigma

| | % de personas que reportaron vergüenza o trato injusto | |
|---|---|---|
| | *Condiciones físicas crónicas* | *Trastornos mentales* |
| Colombia | 27.2 | 31.2 |
| México | **22.6** | **39.2** |
| Estados Unidos | 10.0 | 16.9 |
| España | 7.7 | 18.7 |

En los cuatro países el estigma asociado con enfermedad mental es más frecuente que el reportado para otras condiciones crónicas. En AL el nivel de estigma es mayor.

*Fuente:* México: Medina-Mora y cols.

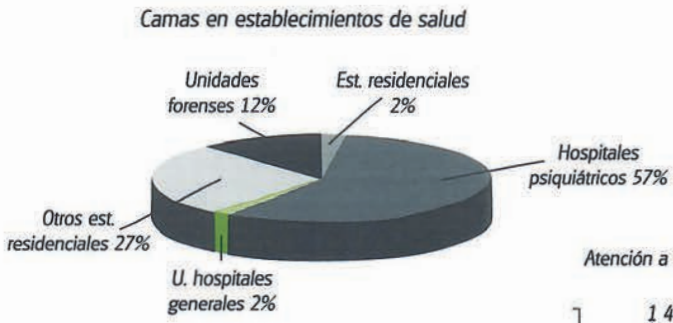
## Barreras geográficas

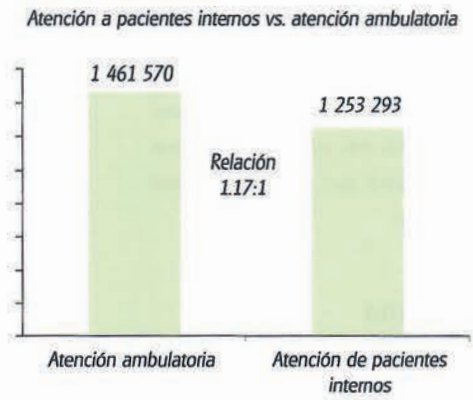
**El acceso también se ve limitado por barreras geográficas**




La mayoría de los servicios está ubicada en las ciudades más grandes; esta situación produce desigualdad de acceso a los servicios de salud.

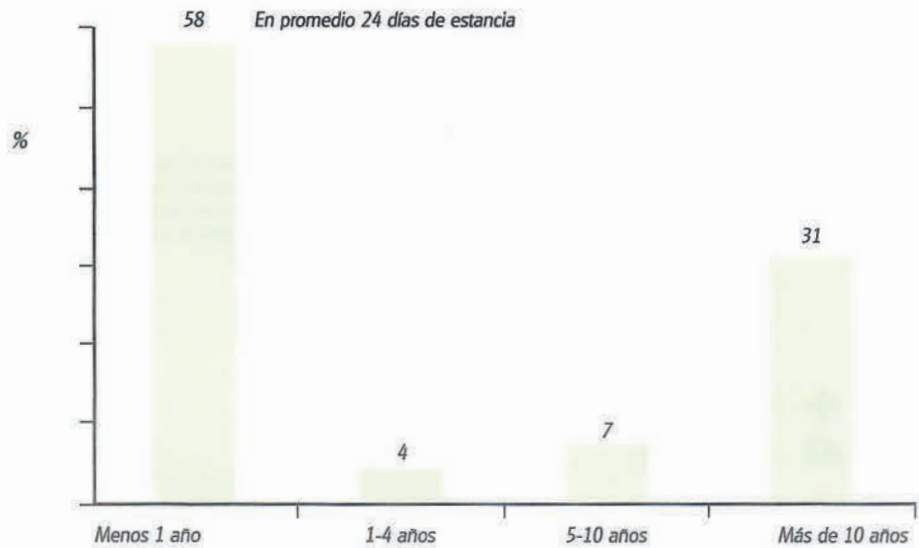
**El eje de atención de la salud mental sigue siendo los hospitales psiquiátricos**



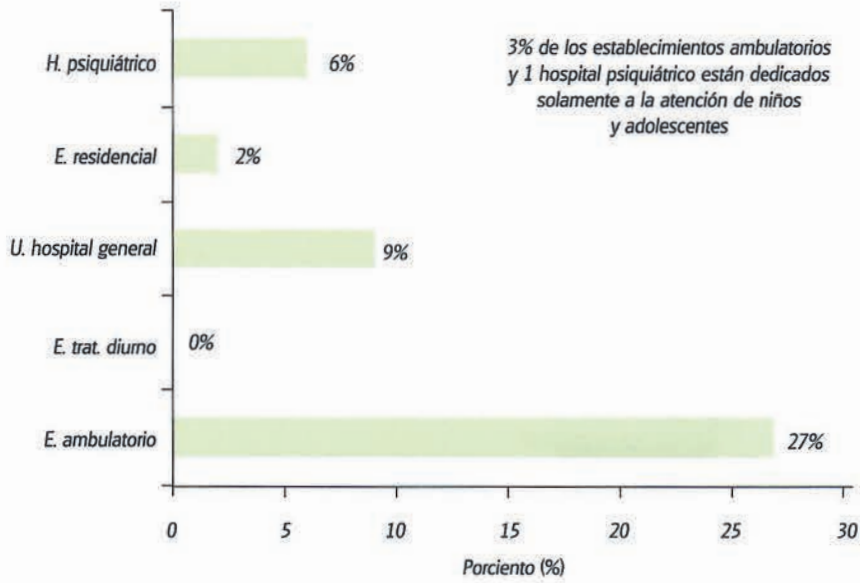






**Un rezago importante con pacientes de larga estancia en hospitales psiquiátricos**



**Bajos porcentajes de niños y adolescentes atendidos en establecimientos de salud mental**

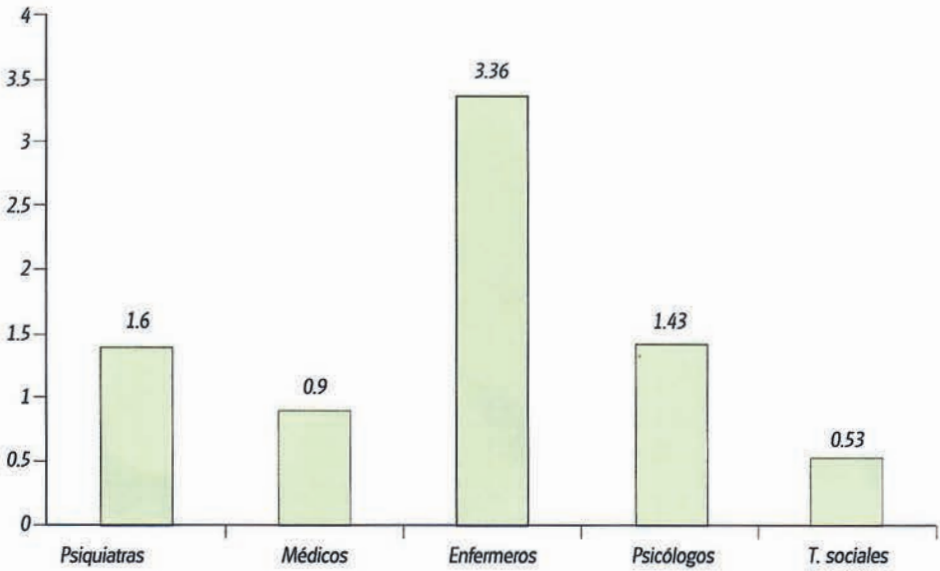



*3% de los establecimientos ambulatorios y 1 hospital psiquiátrico están dedicados solamente a la atención de niños y adolescentes*



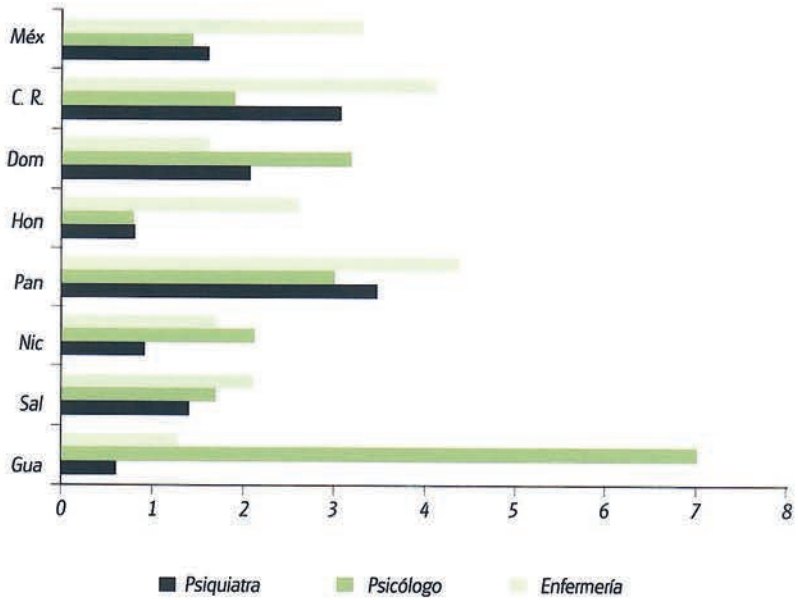
**Los recursos humanos son insuficientes**

*Recursos humanos que trabajan en cualquier servicio de Salud Mental* por 100 000 habitantes*




** Incluye servicios públicos y privados*

*Psiquiatras, psicólogos y enfermería: tasas × 100 000 habitantes*



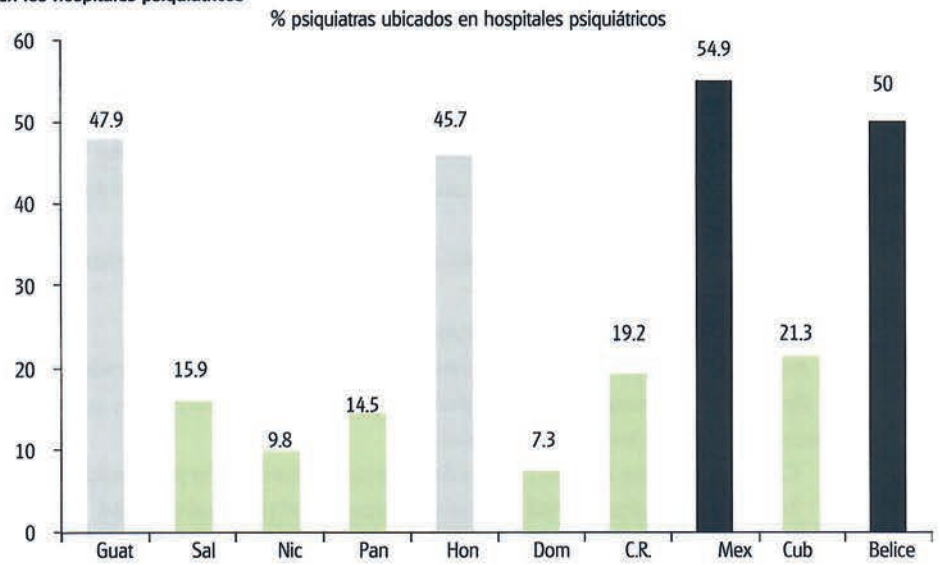

**Se encuentran concentrados en las grandes ciudades*. . .**

*Psiquiatras en cualquier servicio de Salud Mental* por 100 000 habitantes*




* *Incluye a los psiquiatras que trabajan en servicios de salud mental públicos y privados*

**. . .Y en los hospitales psiquiátricos**

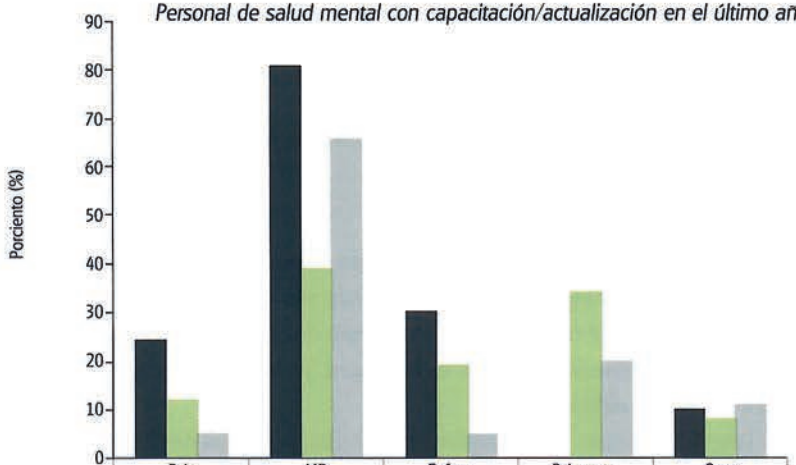





## Salud Mental en la atención primaria

- 30% de los centros cuentan con protocolos de evaluación y tratamiento para condiciones clave de salud mental
- Un **porcentaje similar** realiza al mes por lo menos una referencia a un especialista en salud mental
- **Menos de 15%** del personal de atención primaria recibió cursos de actualización y/o de educación relacionados con temas de salud mental

*Personal de salud mental con capacitación/actualización en el último año*



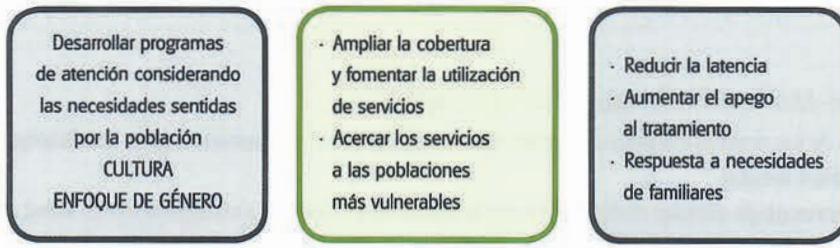

| | Psiq. | MD | Enferm. | Psicosoc. | Otros |
|---|---|---|---|---|---|
| Uso racional de med. | 24% | 81% | 30% | | 10% |
| Intervenciones psicosoc. | 12% | 39% | 19% | 34% | 8% |
| Salud mental infantil | 5% | 66% | 5% | 20% | 11% |

*Psiq., psiquiatras; MD, otros médicos no especializados en Psiquiatría; Psicosoc., psicólogos, trabajadores sociales y terapeutas ocupacionales; Otros, otro personal de salud y salud mental.*

## Cuáles son los retos

- Lograr que se aumente el presupuesto asignado a salud mental y mejorar la distribución del mismo
- Reducir las barreras asociadas con la búsqueda de ayuda y con la atención
- Transformar los sistemas y las políticas de salud: integración de los servicios
  - Mejorar la atención disponible
  - Ampliar el tratamiento ambulatorio, estancias cortas en hospitales generales y disminuir la atención en psiquiátricos
  - Reforzar el papel de la atención primaria
  - Ampliar los programas para poblaciones específicas como los niños y los adultos mayores
  - Desarrollar los componentes de salud mental dentro de los hospitales generales
- Contar con recursos humanos capacitados
  - Crear centros que integren la enseñanza con la investigación y la atención
  - Incorporar la Salud Mental en el entrenamiento del personal de salud






# Orientación de los nuevos caminos de la investigación en Psiquiatría

*Francisco Romo Nava*

En la actualidad los padecimientos mentales representan la principal causa de años perdidos por discapacidad a nivel mundial, y la carga asociada con estos padecimientos ha crecido 30% en los últimos 20 años. Por este motivo es que se han destinado mayores esfuerzos científicos para entender los padecimientos mentales en su origen, prevención y tratamiento. El avance ha sido importante, pero no suficiente.

La Psiquiatría es una rama peculiar de la Medicina, ya que desde sus inicios se ha propuesto indagar sobre la "mente", uno de los aspectos más enigmáticos del cuerpo humano y que, al igual que sus otros componentes, es susceptible de enfermar. El reto de la Psiquiatría entonces ha sido el de descubrir cómo funciona la mente, y para lograr ese objetivo ha sido necesario investigar cómo es que funciona el cerebro y cómo funciona el ser humano en lo individual y en lo colectivo.

Los primeros esfuerzos se dirigieron a intentar comprender la mente desde sus fenómenos más observables: la conducta, la memoria, el ánimo y el pensamiento, mismos que se escudriñaron para conformar teorías diversas que permitieran integrar un marco teórico y conceptual sobre el funcionamiento de la mente y el origen de las enfermedades mentales. Con aciertos y desaciertos, algunas de estas teorías sucumbieron a la prueba del tiempo y a la entonces emergente Medicina basada en evidencia.

En este proceso, la Psiquiatría sufrió una dolorosa pero necesaria depuración para replantear su camino y aceptarse como una rama de la Medicina que requiere del mismo rigor científico que se exige para cualquier otra especialidad médica. Un hito de este proceso fue el nacimiento de la Psicofarmacología a mediados del siglo pasado, que implicó descubrir nuevos caminos hacia el entendimiento de la mente y los trastornos mentales que dieron pie a los cimientos de lo que podríamos llamar "la Psiquiatría Moderna".

Desde entonces, la Psiquiatría se ha convertido en una rama de la medicina en desarrollo que puede estudiarse desde múltiples perspectivas por medio de la investigación básica, clínica y social. Como tal, ha tomado las herramientas de investigación contemporáneas que han permitido su evolución de forma acelerada.



El camino ha sido difícil. Entre muchas otras cosas, debido a que el principal objetivo para el estudio de la salud mental y los padecimientos mentales es el cerebro, que es morfológica y funcionalmente complejo, además de ser relativamente inaccesible comparado con otros tejidos, que cuando enferman pueden extraerse para estudio. Ante esta dificultad se han intentado desarrollar técnicas que permitan una aproximación al estudio de los padecimientos mentales desde su genética, las alteraciones moleculares, celulares, la disfunción de sistemas neuronales hasta la expresión de su fenotipo.

Ahora entendemos que los trastornos mentales son multifacéticos con un origen multifactorial, y que al igual que el cáncer, la diabetes y la hipertensión arterial tienen un componente heredable. Sin embargo, la genética hasta el momento no ha logrado explicar por sí misma la alta heredabilidad de estos padecimientos.

Antes se pensaba que un gen podría explicar un padecimiento. También se pensaba que la genética no cambiaba su dinámica a lo largo del tiempo y era poco reactiva a los factores ambientales. En esta línea de pensamiento múltiples estudios han reportado asociaciones entre ciertos genes y los padecimientos mentales, ninguno con fuerza suficiente para explicar su aparición.

Ahora es claro que estos padecimientos son poligenéticos. Los esfuerzos más recientes se han dirigido a buscar la "heredabilidad perdida". Se ha planteado que ésta pudiera estar escondida en la heterogeneidad genética de los pacientes, en la participación de variantes genéticas raras con un efecto pequeño difícil de detectar o incluso que la heredabilidad de los padecimientos mentales se ha sobreestimado. Y la pregunta persiste, ¿dónde se encuentra el componente heredable de los padecimientos mentales?

La epigenética podría contribuir a responder esta pregunta. Hasta hace muy pocos años se ha reconocido que otros factores "no genéticos" pueden contribuir a la heredabilidad genética. Uno de estos factores es la epigenética, que es como se conoce al ensamble de mecanismos que de forma conjunta modifican la cromatina (conjunto de DNA, histonas y proteínas en el núcleo de la célula) para estabilizar o modular de manera dinámica la expresión genética sin afectar a la secuencia del DNA.

En este sentido se considera, por ejemplo, que la transmisión de rasgos sociales/conductuales ocurre por mecanismos epigenéticos de forma más influyente en etapas tempranas de la vida. Por otro lado, factores como la interacción padres-hijo pueden tener un profundo impacto en la adolescencia y la vida adulta. El estrés y los eventos potencialmente traumáticos en estas etapas tempranas pueden contribuir a cambios transgeneracionales que incrementan el riesgo de padecimientos mentales en una familia. Dada esta información, resulta necesario construir puentes que permitan vincular estos hallazgos con lo reportado a nivel molecular a fin de entender cómo estos fenómenos se traducen en alteraciones estructurales y funcionales a nivel celular, para lo cual la biología molecular es una herramienta que permite ya anticipar algunas de estas conexiones.

Aunque aún se conoce poco, se han empezado a documentar cambios epigenéticos en padecimientos mentales como la depresión y el suicidio, el trastorno bipolar, la esquizofrenia y el autismo, entre otros. La epigenética como campo se encuentra en su infancia, pero evoluciona a gran velocidad. Ahora entendemos más acerca de los mecanismos neuronales que modulan la regulación epigenética como un fenómeno reversible y bidireccional que podría jugar un papel importante en la fisiopatología de los padecimientos mentales.



La epigenética, la genética y la biología molecular aún prometen ofrecer respuestas ante el enigmático funcionamiento de la mente. Ahora sabemos que para estudiar y entender los padecimientos mentales es necesario adentrarse en otros niveles de complejidad ascendente, como el celular y el de los sistemas neuronales. Para abordar estos niveles, la Psiquiatría ha requerido de la ciencia básica en cultivos cerebrales y/o modelos animales para investigar buena parte de la fisiología cerebral que conocemos hasta el momento.

Debido al componente multifactorial y el conocimiento parcial que aún se tiene sobre el origen de padecimientos como la depresión, la esquizofrenia, el trastorno bipolar, el autismo o el deterioro cognitivo ha resultado complejo construir modelos celulares y/o animales que reproduzcan el fenotipo completo de un padecimiento mental. Parece imposible, por ejemplo, estudiar los sentimientos de culpa, la ideación suicida, la velocidad del lenguaje o incluso los fenómenos alucinatorios en un roedor. Sin embargo, conforme las técnicas de manipulación genética y molecular han avanzado, la representación de las características fenotípicas de los padecimientos mentales ha estrechado la relación bidireccional entre la investigación en estudios animales y la investigación clínica. Así, la investigación en modelos animales ha permitido reproducir fragmentos del fenotipo relevantes para el estudio de los padecimientos mentales identificando candidatos genéticos y/o moleculares para más adelante estudiarlos en el contexto clínico.

Pueden citarse numerosos ejemplos de la relevancia de la investigación en modelos animales en el estudio de los padecimientos mentales. Uno muy claro es el de la oxitocina y su papel en las conductas sociales. Los estudios animales revelaron la importancia de este neuropéptido en la habilidad para mantener una relación de pareja, la memoria social y la interpretación de claves sociales. Ahora existen ensayos clínicos para evaluar la eficacia de la administración de oxitocina intranasal para modificar las conductas de afiliación, en los que la oxitocina ha mostrado ser capaz de incrementar la confianza y la capacidad de inferir estados emocionales de otros en sujetos sanos. A partir de esta información se ha impulsado el estudio del papel de este neuropéptido en padecimientos como la fobia social, la depresión, el trastorno bipolar, la esquizofrenia y el autismo, donde se pre-

sentan alteraciones en las conductas sociales. Sin embargo, resultados en ensayos clínicos han sido inconsistentes en estos padecimientos, pero son prometedores en el autismo.

El estudio de modelos celulares en el ámbito de la salud mental también es prometedor. En México, por ejemplo, el grupo de la Dra. Benítez King en el Instituto Nacional de Psiquiatría Dr. Ramón de la Fuente ha desarrollado un método para cultivar neuronas a partir del neuroepitelio nasal de pacientes con enfermedades mentales. Este modelo ofrece la posibilidad de estudiar alteraciones genéticas, moleculares y celulares de los padecimientos mentales en neuronas obtenidas de forma no invasiva. Con este tipo de modelos también podrían estudiarse los efectos del tratamiento farmacológico e incluso predecir la respuesta a un fármaco con base en los efectos que tiene el medicamento en las neuronas cultivadas de cada paciente.

Esto es relevante debido a que las neuronas conforman sistemas neuronales que generan intrincadas redes de información. En los padecimientos mentales las alteraciones celulares generan disfunción de los sistemas neuronales, lo que produce un fenotipo heterogéneo.

En la investigación de los padecimientos mentales, la distancia entre lo genético, lo molecular, lo celular y el fenotipo es enorme. Para acortarla se ha acuñado el término de "endofenotipo", mismo que hace referencia a una característica que se asocia con la enfermedad en la población, que es heredable, se manifiesta en el individuo independiente del estado (si la enfermedad está activa o no) y tiende a cosegregarse con la enfermedad en la familia. En varios padecimientos mentales se han identificado características que cumplen con estos criterios. Tal es el caso de las alteraciones neurofisiológicas en padecimientos como el trastorno bipolar y la esquizofrenia. Éstas incluyen alteraciones en movimientos oculares sacádicos, la inhibición prepulso, el P300 y el filtrado sensorial p50, entre otros. La evidencia sugiere que estas alteraciones son distintas entre sí, estables en el tiempo, independientes del estado sintomático y el tratamiento, además de presentarse en familiares no afectados por el padecimiento. Asimismo, se ha propuesto que estas alteraciones neurofisiológicas podrían representar efectos pequeños de alteraciones genéticas. Se ha planteado, además, comenzar a utilizar uno o varios de estos endofenotipos para optimizar los modelos de estudio genético.



En el estudio de endofenotipos las imágenes cerebrales también comienzan a aportar información funcional y estructural relevante. El uso de la resonancia magnética funcional y el tensor de difusión, el PET, el SPECT e incluso la magnetoencefalografía permite el estudio del cerebro en múltiples contextos con un detalle sin precedentes. Estas nuevas herramientas en combinación con aspectos genéticos y epigenéticos abren también nuevas posibilidades para el estudio de los padecimientos mentales.

La investigación básica y clínica seguramente jugará un papel fundamental en el descubrimiento del origen, el tratamiento y la prevención de los padecimientos mentales. Sin embargo, no es posible dejar de lado que la interacción social, la cultura, los eventos de vida y otros factores ambientales también juegan un papel esencial en el ámbito de la salud mental. Un ejemplo que ilustra la relevancia de estos factores en el desarrollo de los padecimientos mentales es el impacto de la violencia sobre la salud mental. Es claro que una persona que sufre algún tipo de violencia en la infancia tendrá un riesgo mayor de desarrollar psicopatología en la edad adulta. El estrés crónico generado por situaciones ambientales también incrementa el riesgo de desarrollar padecimientos como la depresión o los trastornos de ansiedad. La investigación social ha generado

conocimiento invaluable para el entendimiento de los padecimientos mentales y será una pieza indispensable para el futuro de la investigación en el ámbito de la salud mental.

En los próximos años la investigación básica, clínica y social en Psiquiatría seguramente fijará objetivos convergentes e interdisciplinarios que optimicen los esfuerzos científicos necesarios para acelerar el avance en el campo de la salud mental. Así, en la actualidad la investigación en Psiquiatría tendrá abiertos varios frentes y la próxima década promete ser un periodo excitante en cuanto a la generación de conocimiento y el desarrollo de nuevos tratamientos y estrategias de prevención para los padecimientos mentales.

## Referencias


Benitez-King G, Riquelme A, Ortiz-Lopez L, Berlanga C, Rodriguez-Verdugo MS, Romo F, et al. A non-invasive method to isolate the neuronal linage from the nasal epithelium from schizophrenic and bipolar diseases. J Neurosci Methods. 2011 Sep 30;201(1):35-45.

Donaldson ZR, Hen R. From psychiatric disorders to animal models: a bidirectional and dimensional approach. Biol Psychiatry. 2015 Jan 1;77(1):15-21.

Fu CH, Costafreda SG. Neuroimaging-based biomarkers in psychiatry: clinical opportunities of a paradigm shift. Can J Psychiatry. 2013 Sep;58(9):499-508.

Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, Goldstein DB, Hindorff LA, Hunter DJ, et al. Finding the missing heritability of complex diseases. Nature. 2009 Oct 8;461(7265):747-53.

Uher R. Gene-environment interactions in severe mental illness. Front Psychiatry. 2014;5:48.




# Retos en la Atención integral de las enfermedades mentales


*Eduardo A. Madrigal de León, María Elena Medina Mora Icaza*
*Grupo de Asesores Expertos en Atención Psiquiátrica*
*Juan Ramón de la Fuente Ramírez, Lauro Augusto Castaneda de Alva, Gerard Heinze Martin*


## Sustento

La salud mental es un componente esencial de la salud global. Los avances en la ciencia, la tecnología y la innovación han permitido que muchos pacientes vivan fuera de los hospitales, controlen su enfermedad y lleven una vida productiva, sin embargo estos avances no han llegado a toda la población y el rezago en la atención es aún importante. Para avanzar hacia una cobertura universal se debe garantizar su lugar como enfermedad con derecho a tratamiento.

La Dirección general adjunta de los Servicios de Atención Psiquiátrica, dependiente de la Comisión Coordinadora de los Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad (CCINSHAE), de la Secretaría de Salud de México, con base en el Programa Nacional de Desarrollo y el Programa Sectorial de Salud, se propone desarrollar y poner en operación un modelo

con énfasis en la promoción de la salud y la cobertura universal en la atención. Esta necesidad de integración responde a que los trastornos mentales deben ser tratados como cualquier enfermedad médica. Es necesario enfatizar que el concepto de enfermedad mental no engloba sólo a trastornos psicóticos como la esquizofrenia; por el contrario, comprende una amplia gama de síndromes entre los que destacan, por su alta prevalencia, las formas leves y agudas de depresión y los trastornos de ansiedad (fobias, estrés postraumático, trastorno de pánico, etc.).

En todo el mundo, y México no es la excepción, las enfermedades mentales se han incrementado y son hoy responsables de 7.5% de la carga global de la enfermedad. Sin embargo, a pesar de la carga que estos trastornos representan, los recursos provistos para afrontarlos son aún insuficientes, se han distribuido de manera desigual y han sido utilizados de modo ineficaz.

Alrededor de uno de cada cuatro mexicanos entre 18 y 65 años de edad tiene una historia de problemas psiquiátricos. Sin embargo, sólo una quinta parte de los enfermos recibe atención, y los que solicitan ayuda lo hacen muchos años después de iniciado el trastorno. La atención sigue basada en el hospital psiquiátrico y en el internamiento.

En las instituciones públicas de salud de México estamos frente a la oportunidad de modificar el paradigma de atención con acciones coordinadas en diversos sectores, incluidas las organizaciones de la sociedad civil, y atendiendo a la voz de los enfermos y sus familias. Así la atención a la salud mental habrá de contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. Sabemos que sin salud mental no hay salud.



Las premisas para la conformación del actual programa de Atención Integral de las Enfermedades Mentales en las unidades dependientes de la Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad son:

1. El Sistema nacional de salud deberá ofrecer una atención integral en salud mental en sus tres niveles
2. Los programas de atención integral a la salud mental deben desarrollarse con la misma estructura piramidal que se construyen los demás programas en salud, comprendiendo el primer nivel los hospitales generales y de alta especialidad, así como los hospitales psiquiátricos especializados
3. Para ello los hospitales psiquiátricos no deben seguir actuando de manera independiente y aislada, sino formar parte de un sistema integral que incluye: servicios comunitarios, de medicina general, centros comunitarios de salud mental, hospitales generales, casas de medio camino, hogares protegidos para enfermos crónicos, etc.
4. Para su efectividad deberá desarrollarse un sistema de referencia y contrarreferencia entre los tres niveles
5. Deberá pensarse en la pertinencia de incluir la atención conjunta a las adicciones en este sistema integral

## Nueve prioridades

Las nueve acciones (las cinco primeras con carácter prioritario y las cuatro siguientes como transversales) que permitirán avanzar de forma significativa en la reducción del rezago en la atención a estas enfermedades y a mejorar el bienestar de la población son:

### 1. Fortalecimiento y modernización de los servicios especializados

Si bien la problemática de la atención psiquiátrica en México históricamente, y por diversas causas, fue diseñada a partir de la atención en hospitales de tercer nivel, se provocó una deformación en las prioridades y la concentración de recursos (80%) e instalaciones (70% en las grandes ciudades), lo que acentuó la inequidad de cobertura y acceso para la población en general. Debemos reconocer que estas instituciones juegan y deberán seguir jugando un papel fundamental en la atención integral de la salud mental.

El reto que estas instituciones especializadas tienen es el de la modernización de sus modelos de atención desde el ámbito de su tarea sustancial. El papel de estas instituciones será: a) contar con líneas de investigación para evaluar modelos de atención y operativos de servicios altamente especializados, y b) atender a los usuarios a través de clínicas especializadas en consulta externa y áreas de hospitalización.

### 2. Desarrollo del modelo de atención en hospitales generales y de alta especialidad



La enfermedad mental co-ocurre con otras enfermedades crónicas y afecta también su curso, lo que llega a disminuir la sobrevida y la calidad de vida de pacientes y familiares. Las personas con enfermedades como diabetes, asma, obesidad y dolor crónico tienen dos, tres y hasta seis veces más riesgo de sufrir trastornos mentales como la depresión y la ansiedad respecto de quienes no las padecen. A su vez, las personas con enfermedades mentales primarias al contraer éstas u otras enfermedades físicas las sufren con mayor grado de severidad, complicaciones y discapacidad.

Estos datos demuestran de forma clara la necesidad de ver y atender la salud física y mental de los pacientes desde una perspectiva integral e inserta en los sistemas y servicios de atención a la salud en general. Para ello se propone en el corto plazo, para todas las unidades hospitalarias dependientes de la CCINSHAE, completar servicios de atención psiquiátrica donde no existan y ampliar la atención bajo un modelo integral (enlace y atención directa) donde se requiera.

Se desarrollará un modelo de atención estandarizado básico, acorde con las características de cada unidad hospitalaria, tomando en cuenta su alcance y ubicación geográfica que cubra las dos tareas centrales que se demandan de estos servicios: la interconsulta y el enlace con los demás especialistas al interior del hospital y la atención directa de usuarios de atención psiquiátrica referidos por el sistema primario.

### 3. Fortalecimiento del primer nivel de atención

Uno de cada cuatro habitantes de este país sufre o sufrirá un trastorno mental de este tipo en el transcurso de su vida. Es también conocido que la mayoría de los trastornos de estas personas: 1) no son detectados nunca; 2) los que son detectados no son interpretados como trastornos mentales o se acude con profesionales no médicos, y 3) los que acuden a profesionales médicos y de salud mental no siempre reciben el diagnóstico y/o el tratamiento adecuado.

Esta situación, aunada al estigma hacia las enfermedades y los enfermos mentales que prevalece en toda la población, incluidos los profesionales médicos, hace que desde el inicio de su enfermedad el promedio que tarda un enfermo en ser visto por primera vez por un profesional de la salud mental sea de 14.1 años y en algunos casos hasta 30 años, con el consiguiente grado de deterioro y discapacidad en todos los sentidos.

Atender la demanda en el primer nivel de atención de los trastornos mentales más frecuentes es posible con la integración de equipos de salud mental. Por consiguiente se requiere expandir los servicios de atención psiquiátrica en el primer nivel de atención, según las características de organización y administración de este nivel en cada entidad federativa, con modelos estandarizados de atención que precisen los alcances de las acciones de diagnóstico y terapéuticas requeridas en esta población. Para el caso de la Ciudad de México se presentará un proyecto de fortalecimiento de este nivel de atención que derive en un convenio que nos permita lograr estas metas.

### 4. Desinstitucionalización de pacientes y protección de las personas con deterioro cognitivo grave y en estado de abandono

En México se recopiló información de 28 hospitales psiquiátricos de 20 entidades federativas, con el resultado de 1 969 pacientes con más de 1 año de internamiento continuo por un padecimiento mental o neurológico severo y persistente, y con graves deficiencias en la red de apoyo social o familiar (SERSAME, 2003). Asimismo, se estima que 30% de la población internada en hospitales psiquiátricos está en estado de abandono. En el Hospital Psiquiátrico Dr. Samuel Ramírez Moreno y en el Hospital Psiquiátrico Infantil Dr. Juan N. Navarro son 138 personas en el primero y 13 en el segundo las que se encuentran en esta situación.



Es importante mencionar que frente a los casos de pacientes con deterioro cognitivo grave e irreversible se hace necesario un cambio de punto de vista desde el cual se defina a las personas en esta condición; primero preguntarse si en realidad estas personas son pacientes con una enfermedad mental que requieren ser tratados en hospitalizaciones psiquiátricas de larga estancia, o si más bien su condición debe ser reconceptualizada como un daño que condiciona una discapacidad permanente y que por lo tanto necesitan otro tipo de cuidados.

Desde esta perspectiva, el Estado habría de ofrecer una atención enfocada a cubrir sus necesidades vitales con un trato humano y digno en instancias de asistencia social o casas hogar. Al no considerarles pacientes que requieren atención hospitalaria, los costos al sistema de salud se reducen de forma sustancial y, aún más, se facilita el cumplimiento de los estándares o indicadores internacionales de derechos humanos.

Este tipo de modelos de desinstitucionalización y rehabilitación comunitaria se ha implementado de manera exitosa incluso en nuestro país. Un ejemplo cercano ocurre en SALME, Jalisco, en lo que fuera el Hospital Psiquiátrico "El Zapote", donde pudieron distinguirse a los pacientes que requerían ser atendidos en instancias de asistencia social, hogares protegidos o casas hogar; aquellos que se encontraban en posibilidades de regresar a sus hogares, o incluso de insertarse de manera laboral y vivir en la comunidad de su elección. Además, tras la subrogación de la atención de 83 pacientes con déficit cognitivo grave, el costo anual que ascendía a $26 millones por atención en el hospital, disminuyó $5.5 millones en estas unidades asistenciales.

### 5. Fortalecimiento de la investigación como vehículo de la innovación y el control de calidad

Las acciones que contempla este proyecto con la implementación de nuevos modelos deberán: 1) ser validadas con el fortalecimiento de la investigación; 2) fortalecer la inversión en ciencia, tecnología e innovación en la materia, incluida la investigación de traslación del nivel molecular al clínico y de éste al social y comunitario; 3) incluir el desarrollo y evaluación de modelos

de atención de la enfermedad mental en los programas de apoyo a la investigación; 4) replicar la encuesta nacional de infraestructura de atención de la enfermedad mental (WHO AIMS), y 5) financiar la segunda Encuesta Nacional de Enfermedad Psiquiátrica 2015, ensayos clínicos aleatorizados realizados en la práctica real y modelos de evaluación de resultados de programas.

### 6. Implementación de modelos de atención comunitaria

La atención integral a la salud mental de la población comprende no sólo la atención de los trastornos mentales ni la responsabilidad única de los servicios de salud. Se requiere una visión de la problemática global y que se atiendan las variables sociales, económicas y culturales que participan en esta área. Pero, sobre todo, para que los programas sean eficaces deben involucrar a la sociedad en general, principalmente a la base social que conforma una comunidad. De esta manera, en la solución todos tenemos una responsabilidad específica.

Los trastornos mentales deben ser vistos como cualquier otro desde la prevención y la educación hasta la rehabilitación, con participación comunitaria. Los esfuerzos en esta área deben tener como prioridad la lucha contra el estigma. Es sin duda este estigma hacia la enfermedad y los enfermos mentales, así como hacia los profesionales de la salud mental y sus tratamientos, el principal enemigo del diagnóstico precoz y la atención oportuna y adecuada. Los problemas sociales asociados con problemas de salud, como el suicidio, deben ser abordados desde este modelo de atención comunitaria, con vigilancia de la depresión como causa principal, además de los programas sociales y preventivos que este fenómeno tiene entre sus causas.



### 7. Capacitación de los equipos de salud

La formación en salud mental a los profesionales de la salud general es limitada, la mayoría de las veces de tan sólo unos meses, y dirigida a conocimientos generales y no a competencias para el tratamiento. Para ello se buscará establecer acuerdos para fortalecer la formación en la identificación y el tratamiento de problemas de salud mental en el pregrado de Medicina, y en las carreras de Psicología, Enfermería, Trabajo social y otras disciplinas afines.

### 8. Formalización de un sistema eficiente de referencia y contrarreferencia

Se debe organizar un sistema de referencia y contrarreferencia eficiente que implique acuerdos de trabajo entre las instituciones, el desarrollo y la operación de un programa en línea que indique disponibilidad de camas y sus características, e informar sobre el manejo de pacientes referidos. Somos conscientes que la implementación del proyecto será gradual, escalonada y definiendo prioridades.

### 9. Adecuación del Seguro Popular

Se debe asegurar la incorporación de la población con padecimientos mentales que no cuentan con seguridad social al Seguro Popular, establecer acuerdos a fin de asegurar acceso a medicamentos en pacientes que son atendidos en los servicios ambulatorios de los hospitales psiquiátricos y avanzar en el financiamiento de la atención hospitalaria de mediano plazo.

## Problemas emergentes y áreas de oportunidad

La salud mental es un indicador sustancial del bienestar humano. Cuando aparece o se intensifica un problema social, sin duda en la atención de su solución deben incluirse los servicios de salud mental. Por consiguiente, ésta participa de manera directa o indirecta, no sólo en los problemas de salud, sino en los problemas sociales.

Nuestros servicios de atención a la salud mental deberán incluir y crecer a partir de problemas o fenómenos sociales en los que la salud mental es una parte integral de su solución. Finalmente el bienestar en salud mental de la población y los esfuerzos que muchas otras instancias nacionales e internacionales desarrollan requieren de nuestra participación en legislaciones en la materia y en la protección de los derechos humanos en general.

## Referencias


Gobierno de la República: Plan Nacional de Desarrollo 2013–2018.

Medina-Mora ME, et al. Prevalencia de trastornos mentales y uso de servicios: Resultados de la Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica en México. Salud Mental. 2003;26(4):1-16.

Secretaría de Salud de México, Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud: IESM-OMS. Informe Sobre el Sistema de Salud Mental en México.

Secretaría de Salud: Programa Sectorial de Salud 2013–2018.




# Conclusiones

*Gerhard Heinze Martin*

Durante el simposio se abordaron diferentes temas sobre los retos que tenemos en la Psiquiatría y la salud mental.

En primer lugar tuvimos la participación de la Dra. María Elena Medina Mora, quien analiza la relación existente entre las enfermedades mentales con otras enfermedades físicas, principalmente crónicas.

Todavía hay muchos médicos que están abocados a tratar las diferentes entidades nosológicas por separado y se presta poca atención a su posible repercusión en la esfera mental.

Una de las principales situaciones, como lo señala la Dra. Medina Mora, es que cerca de 80% de las personas con un padecimiento mental tarda más de 14 años (en el caso de depresión) para recibir atención de primera vez en centros hospitalarios de segundo y tercer niveles.

Esta cifra es sin duda alguna alarmante y nos orienta hacia la implementación de un sistema de salud más integral, tanto en los centros de salud como en el segundo nivel de atención.

La Organización Mundial de la Salud propone el modelo de escalamiento de los servicios, dando prioridad a la atención comunitaria y al primero y segundo niveles de atención.

También es frecuente la comorbilidad de las enfermedades físicas y mentales, y dan ejemplos claros como la depresión, los trastornos de ansiedad y la esquizofrenia.

Estas comorbilidades se consideran como uno de los sustentos para el cambio de las políticas de salud en general y la reducción de las discapacidades en las personas, tanto a corto como largo plazos.

La Dra. Berenzón expuso en su plática las principales razones por las cuales las personas que requieren atención médica no la reciben, y por lo tanto viven durante algún tiempo con cierta discapacidad.

Esta brecha en el tiempo que transcurre desde el inicio de los síntomas y la búsqueda de atención presentan cifras un tanto alarmantes tanto en países de altos ingresoss (35 a 50%) como en aquellos de menores ingresos (76 a 85%). Estos porcentajes son de aquellos pacientes que no reciben un tratamiento en el tiempo adecuado.

Son múltiples las razones para esta brecha, como: las dificultades de incorporar los servicios de salud mental en el contexto de la atención primaria, la escasez de personal capacitado en las clínicas de atención primaria, un presupuesto muy bajo asignado a la salud mental y las adicciones, así como el estigma que existe alrededor de las enfermedades de la mente.

En México, comparado con otros países, hay un mayor retraso en la búsqueda de atención, sobre todo para los trastornos afectivos y de ansiedad.



También las barreras culturales juegan un papel importante en la enfermedad mental, por lo cual muchas veces estos problemas de salud quedan integrados en la vida cotidiana de los seres humanos, con la idea de que pueden ser autocontrolados.

La atención psiquiátrica continúa otorgándose en los hospitales de segundo y tercer niveles de atención, aunque lo más aconsejable es que este servicio se proporcione en los centros comunitarios y de primer nivel. Cabe resaltar que en una reciente encuesta mexicana se señala que tenemos cerca de cuatro psiquiatras por cada 100 000 habitantes, lo cual es insuficiente para atender a la población actual de 115 millones de personas.

La Dra. Berenzón también nos presentó una serie de recomendaciones como: incrementar el presupuesto asignado a la salud mental, aumentar la consulta ambulatoria en centros de salud, reforzar la atención primaria e integrar en los hospitales generales la atención psiquiátrica, así como contar con recursos humanos capacitados en investigación y asistencia clínica.

En tercer lugar, el Dr. Francisco Romo nos habla de los nuevos caminos de la investigación psiquiátrica, que tuvo su inicio a mediados del siglo XX con el nacimiento de la Psicofarmacología, a través de ciertos medicamentos que mejoraban la sintomatología de determinados trastornos mentales, y al investigar el mecanismo de acción de algunos fármacos se logró avanzar de forma considerable y correlacionar éstos con la posible etiopatogenia de los padecimientos psiquiátricos.

Estamos ante una génesis multifactorial de las enfermedades psiquiátricas, lo cual sin duda complica la investigación en este campo. En el área de la genética contamos con un gran arsenal de artículos que hablan sobre ciertas asociaciones de determinados genes en los padecimientos mentales, pero hasta ahora no son concluyentes para poder afirmar que son responsables de la génesis de un determinado trastorno.

Ahora se sigue el camino de la investigación epigenética para poder explicar las alteraciones clínicas que presentan algunas enfermedades mentales, sobre todo en épocas tempranas de la vida, y que pueden contribuir a los cambios de generación en generación, e incrementar el riesgo de contraer alteraciones mentales.

La biología molecular sigue siendo promisoria para indagar la etiología de las enfermedades psiquiátricas, aunque hasta el momento los hallazgos han sido limitados y de poca aplicación clínica.

Los alcances de la investigación en Psiquiatría se deben fundamentalmente a la dificultad de reproducir los síntomas y signos psiquiátricos en estudios de animales de laboratorio. Tenemos modelos animales para algunas patologías, pero éstos cuentan con sus limitaciones.

Durante los últimos 20 años o más se ha incrementado la investigación social y ambiental, sobre todo para los eventos traumáticos en épocas tempranas de la vida, que pueden tener repercusiones en la salud mental del individuo, sobre todo en la esfera sexual y en los actos de violencia.

Como podemos apreciar, la investigación en Psiquiatría continuará su camino en el contexto biopsicosocial.

La última intervención del simposio estuvo a cargo del Dr. Eduardo Madrigal, que nos ilustra sobre la importancia de la atención integral de las enfermedades mentales, algunos aspectos también incluidos en las presentaciones de las Dras. Medina Mora y Berenzon.

El Dr. Madrigal, en colaboración con algunos expertos en el área proponen el desarrollo de un modelo de atención, con énfasis en la promoción de la salud y la cobertura universal de la atención.

Según los estudios epidemiológicos, las enfermedades mentales son responsables de 7.5% de la carga global de la enfermedad. Cerca de 25% de la población va a presentar un problema psiquiátrico, incluidos alcoholismo y adicciones, en el transcurso de su vida; y sólo una quinta parte recibe atención, que sigue siendo muchas veces en el segundo y tercer niveles de atención y no en el primer nivel como se desearía.



Para el futuro de la atención psiquiátrica se propone desarrollar un modelo de atención en hospitales generales y de alta especialidad, así como fortalecer el primer nivel de atención, para evitar una mayor cronicidad de los pacientes con algún trastorno mental ofreciendo diagnóstico y tratamiento oportunos. También se recomienda fortalecer la investigación en los niveles psicológicos, biológicos y sociales.

Además es necesario que el Estado incremente el porcentaje de financiamiento para la Psiquiatría y la salud mental en sus diferentes modalidades de atención, capacitación y atención comunitaria.

De igual forma es necesario incorporar los padecimientos mentales al Seguro Popular, principalmente para aquellos pacientes que no tienen seguridad social, lo que corresponde a cerca de 50% de la población total.

La enfermedad mental y la Psiquiatría han cambiado con la historia de las sociedades humanas; ejemplo de ello es el hecho de que hoy en día "vemos más enfermos mentales", que es el resultado de un mayor conocimiento de la anatomofisiología cerebral, la psicofarmacología, de una mayor sensibilidad para el diagnóstico psiquiátrico, una sociedad paulatinamente más patologizante y una sociedad cada vez menos tolerante al enfermo psiquiátrico, en cuanto a las manifestaciones de la enfermedad y a la discapacidad que ésta genera, lo cual provoca que el individuo y su núcleo primario produzcan menos y gasten más.

Como el avance social no se detendrá, será necesario contar con más médicos de las diferentes especialidades, pero más importante, con un mayor número de psiquiatras, mismos que visualicen al paciente con un trastorno mental con el conocimiento y la sensibilidad de un conocimiento global, que lo entienda como individuo, como miembro de la sociedad y que, por tanto, lo ayude a reintegrarse y funcionar dentro de la misma.

# Retos institucionales en la muerte materna

*Enrique Gómez Bravo Topete, Leopoldo Santillán Arreygue, Jesús Carlos Briones Garduño*

## Antecedentes



La morbilidad y la mortalidad maternas se consideran un problema de salud en México y muchos otros países, en particular en Latinoamérica. Asimismo, son un indicador de la inequidad entre géneros y la desigualdad socioeconómica en la población, de ahí que se correlacionen de forma directa con el nivel de desarrollo de las naciones (Figura 1).

En México según datos difundidos en fechas recientes en el resultado del análisis de las causas de muerte materna en las últimas tres décadas, se concluye que la preeclampsia-eclampsia ocupa el primer lugar de los fallecimientos maternos con 37.6%, seguida por las hemorragias durante el embarazo, el parto o el puerperio con 16.9%. Ambas suman más de la mitad de los decesos que pueden ser evitados por medio de la identificación temprana de estos factores en las pacientes embarazadas, lo que permitirá establecer un nivel de prevención primaria en la población con mayor riesgo, el reconocimiento clínico de las manifestaciones iniciales y, por lo tanto, el tratamiento oportuno.

México, con una población importante de mujeres en edad reproductiva, enfrenta un problema de salud pública con la mortalidad materna, por lo que los esfuerzos para controlar esta alta tasa de mortalidad deben canalizarse a través del sector educativo en la formación de recursos humanos para la salud que impacten de forma directa en la asistencia médica de este grupo de población vulnerable.

Los hospitales de segundo nivel de atención que cuentan con personal especializado en áreas de Ginecología y Obstetricia, así como de Medicina Interna, ofrecen tratamientos a las pacientes obstétricas que presentan complicaciones durante la gestación desde ángulos diferentes y por lo tanto con resultados parciales. Con la creación de la especialidad en Medicina Crítica en Obstetricia, el enfoque es considerar a este tipo de pacientes de manera integral, es decir, dar apoyo inter- y multidisciplinario desde el punto de vista clínico, quirúrgico y psicológico, sin dejar fuera por supuesto el costo social que impacta de manera directa al núcleo familiar. En nuestro país existen diversos programas de especializaciones médicas, pero ninguno responde a esta urgente necesidad social, por lo que se propone este programa educativo para formar recursos humanos que diagnostiquen y brinden tratamiento de manera oportuna y eficiente a este grupo de población en riesgo.

En el Instituto Mexicano del Seguro Social, organismo de salud federal, en el periodo de 1986 a 1993 se observó un incremento en la mortalidad materna por preeclampsia–eclampsia






*Tasa preliminar. Pendiente cotejo SS
**Tasa preliminar, RN vivos estimados en diciembre de 2011 y distribuidos por adscripción. Pendiente cotejo con SISMOR (IMSS) y SS.
Fuente: DGIS, SS, CIEMM, IMSS.

**Figura 1.** *Tendencia de la mortalidad materna*

de 20 a 34 por 1 000 nacimientos, y existía discrepancia en las unidades hospitalarias en cuanto a los criterios para la prevención, diagnóstico y tratamiento; esto originó la necesidad, por parte de los servicios médicos de nivel central, de unificar criterios y crear la norma técnico-médica para la prevención y el manejo de la preeclampsia-eclampsia en enero de 1995, y que en la actualidad se mantiene actualizada y vigente, IMSS-Norma técnico-médica para la prevención y el manejo de la preeclampsia-eclampsia, Dirección de prestaciones médicas, enero de 1995.

Es indudable que al incrementarse el número y la complejidad de los padecimientos médicos y quirúrgicos se ha requerido la actualización médica y tecnológica en Ginecología y Obstetricia sin los cuales sería prácticamente imposible su solución; aún más, en la actualidad un gran número de procedimientos de diagnóstico requiere el empleo de la medicina moderna, lo que aumenta la necesidad de su capacitación.

Por otro lado, la disparidad conocida entre los recursos disponibles, las demandas de atención y la ampliación de las áreas de influencia da una idea de la necesidad de formación de un número mayor de especialistas en Ginecología y Obstetricia y de profundizar en el estudio de padecimientos específicos, como es el caso de Medicina Crítica en Obstetricia.

En 1997 se inició el desarrollo del Diplomado en Medicina Crítica en Obstetricia con el objeto de difundir los avances más recientes en el campo de la mortalidad materna, y se observó como resultado un aumento en la detección de complicaciones del embarazo; en consecuencia se incrementó el número de envíos oportunos a hospitales de Ginecología y Obstetricia. Asimismo, con el desarrollo de un esquema protocolizado y estandarizado de la paciente portadora de emergencia obstétrica se ha logrado disminuir la tasa de mortalidad materna, por lo que se tiene

bien consolidada la formación de especialistas que respondan de forma satisfactoria al control del embarazo normoevolutivo, así como a la atención del parto y el puerperio fisiológicos; sin embargo, en las complicaciones del embarazo que causan la muerte materna existe gran dificultad para su identificación y control, y en última instancia para su manejo oportuno y eficiente, razón por lo que se hace urgente formar especialistas de alto nivel en Medicina Crítica en Obstetricia que permita la identificación temprana de las complicaciones del embarazo, y una vez presentes dichas complicaciones, éstas sean manejadas de manera oportuna y eficiente para disminuir la tasa de mortalidad materna.

En 1996 la OMS publicó que a nivel mundial cada minuto 1 de cada 100 mujeres fallece a consecuencia de una gestación complicada, 300 tienen un embarazo no deseado y 200 se infectan por transmisión sexual. La mortalidad materna en países de medianos y bajos ingresos, como México, es 18 veces mayor que en países de altos ingresos; la preeclampsia-eclampsia y hemorragia obstétrica aguda son las principales causas de muerte.

En países de altos ingresos no existe la Medicina Crítica en Obstetricia como especialidad formal, y sólo se publica acerca de problemas específicos de esta área y básicamente con fines de investigación; en nuestro país la estructuración de esta especialidad constituye una estrategia educativa pionera que responde a las necesidades que plantea la paciente embarazada complicada, que demanda un servicio de asistencia de alto nivel resolutivo, que será el modelo para poderse replicar en otras unidades médicas del país.

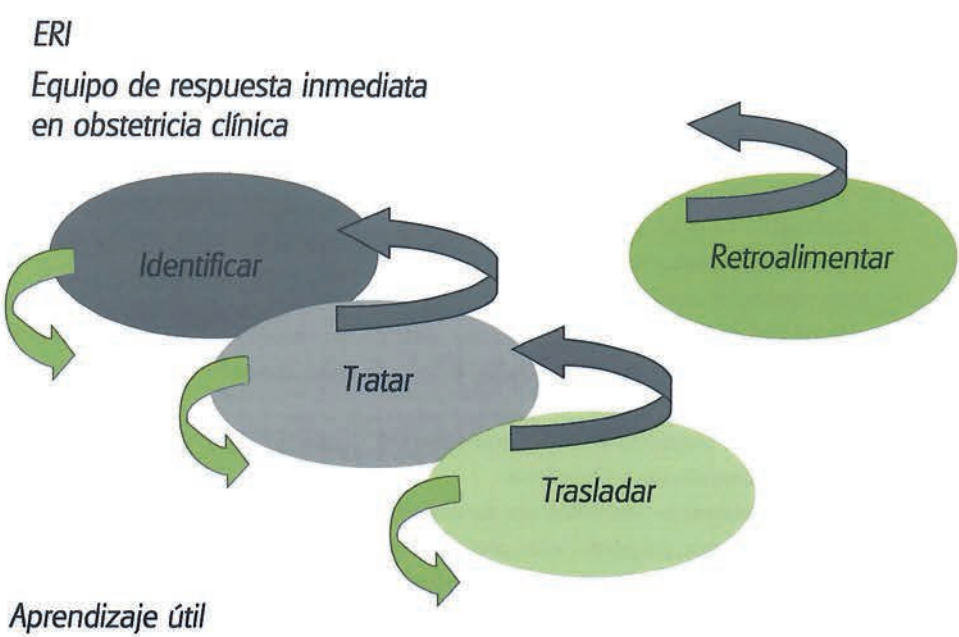


Si reconocemos que en el año 2004 la población nacional rebasó los 100 millones de habitantes, y de éstos alrededor de 40% es menor de 15 años de edad, se entenderá por qué en las últimas décadas del siglo XX, la salud materno-infantil se convirtió en una prioridad a escala nacional, y se han dirigido los mayores esfuerzos a la salud de los niños y las mujeres. En el mundo ocurren cada año alrededor de medio millón de muertes maternas, y de éstas sólo 10 000 ocurren en países de altos ingresos; el resto se presenta en los países de menores ingresos, como se ha etiquetado a México.

En la Delegación Poniente del Instituto Mexicano del Seguro Social durante los últimos 4 años se ha contenido la muerte materna, sin embargo durante el 2013 se han incrementado los decesos por causas indirectas, por lo que se toman acciones educativas para detectar factores de riesgo y comorbilidades a través del control prenatal, para poder lograr un impacto decreciente en el rubro de causas indirectas, y asimismo reforzar las estrategias hospitalarias mediante cursos-talleres sobre aspectos conceptuales del enfoque multidisciplinarios de los equipos de respuesta inmediata (ERI), y el desarrollo paralelo de destrezas y habilidades que permitan lograr los objetivos y disminuir la mortalidad materna (Figura 2).

## Introducción

La historia de las muertes maternas en México no ha cambiado; hemos contemplado el pasado con respeto, el presente requiere entusiasmo creciente y contagioso. Se deben integrar objetivos definidos y metodologías de carácter multidisciplinario. El futuro obligadamente requiere lucidez, con la esperanza de ser mejores cada día y disminuir este lastre social que es la muerte materna, la cual se inicia como una cadena de eventos de orden multifactorial que comprende la educación en salud a la población femenina, la asistencia técnica mediante el control prenatal,






*Fuente: Briones JGC, Díaz de León PM. MATER Equipo de respuesta rápida en obstetricia crítica. Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int. 2009;24(3):108-9.*

**Figura 2.** *Equipo de respuesta inmediata en Obstetricia clínica (ERI)*

el desempeño fundamental del médico durante el evento obstétrico; contemplando una infraestructura tecnológica hospitalaria indispensable, bajo el enfoque de políticas de salud saludables dirigidas a "eslabonar esta cadena de eventos" con el propósito de disminuir la muerte materna. Toda esta cascada de eventos es directamente proporcional a las políticas de salud en un periodo establecido, lo que en forma expedita repercute en la atención de las mujeres y se refleja en estadísticas de muerte materna.

## Concepto

Es un sistema de atención de respuesta inmediata, concebida como una estrategia hospitalaria para la atención multidisciplinaria de la urgencia obstétrica (hipertensión arterial, sangrado y sepsis).

*Código ERI*: equipo multidisciplinario de profesionales de la salud cuya función es optimizar el sistema de atención y los recursos hospitalarios (ginecoobstetra, enfermera, intensivista-internista, pediatra, anestesiólogo, trabajadora social, laboratorio y ultrasonido), capacitado en urgencias obstétricas.

Objetivo: prevenir y/o disminuir la mortalidad materna y perinatal, mediante tres acciones (A identificar, B tratar y C trasladar).

Justificación: la atención del evento obstétrico puede exhibir formas graves como la preeclampsia-eclampsia, o complicadas como la hemorragia obstétrica aguda, lo que hace que la atención médica y quirúrgica tenga un impacto decisivo sobre la evolución del mismo, subrayando

que el factor de responsabilidad por lo regular involucrado con la muerte es el juicio clínico o quirúrgico errado, por lo que es recomendable el enfoque multidisciplinario, resaltando que el monitoreo o la vigilancia en áreas críticas como urgencias, unidad de tococirugía, recuperación posquirúrgica, terapia intensiva y quirófano deben incluir de manera periódica la valoración del estado neurológico, hemodinámico, hematológico, hepático-metabólico, renal y perinatal.

- Neurológico: valoración del fondo de ojo, reflejos osteotendinosos, Glasgow, datos clínicos de encefalopatía y flujometría doppler transcraneal
- Hemodinámico: mediante medición de PVC, prueba de Max Harry Weil, bioimpedancia torácica con medición de gasto cardiaco y resistencias vasculares sistémicas, saturación venosa central, oximetría, capnografía, cálculo de taller gasométrico, presión coloidosmótica e índice de Briones
- Hematológico: biometría hemática con cuenta de plaquetas, frotis de sangre periférica, pruebas de coagulación y fibrinólisis
- Hepático-metabólico: cuantificación de aminotransferasas, deshidrogenasa láctica, bilirrubinas, glucemia, colesterol total, proteínas totales y albúmina
- Sodio, potasio y creatinina séricos y urinarios para cálculo de taller renal
- Perinatal: ultrasonido obstétrico con flujometría doppler de arterias uterinas, umbilical y cerebral media con índices de resistencia vascular



## Ruta crítica

(Ver Figura 2.)

1. La paciente ingresa por sus propios medios o por personal de ambulancia
2. Es valorada por personal de *triage*, quien activa código ERI mediante alarma sonora
3. Inicia tratamiento según guías clínicas
4. Trasladada para manejo complementario a Unidad de Choque o Cuidados Intensivos Obstétricos, o bien a quirófano o la Unidad de Tococirugía
5. Retroalimentación permanente del sistema, mediante capacitación continua, evaluación crítica de resultados y revisión periódica de la evidencia científica

## Funciones específicas

**Ginecoobstetra:** valoración integral maternofetal

- Estado de conciencia
- Cardiopulmonar
- Reflejos osteotendinosos
- Frotis de sangre periférica
- Rastreo ultrasonográfico básico (vitalidad fetal, localización placentaria y calidad del líquido amniótico)
- Exploración pelvicogenital, inicio de tratamiento acorde con el diagnóstico mediante guías clínico-terapéuticas correspondientes
- Resolución obstétrica quirúrgica

**Enfermera**: signos vitales, venoclisis y toma de muestras sanguíneas, instalar sonda de Foley

- Presión arterial
- Frecuencia cardiaca
- Frecuencia respiratoria
- Temperatura
- Toma de muestras laboratorio (BH, glucosa, enzimas, coagulación)
- Instala venoclisis con 1 000 mL de solución mixta
- Inserta sonda de Foley N° 16 con bolsa recolectora
- Cuidados generales de enfermería

**Intensivista-internista**: valoración neurológica, hemodinámica y metabólica

- Escala de Glasgow
- Gasto cardiaco y resistencias vasculares periféricas (bioimpedancia)
- Función hepatorrenal (pruebas de función hepática y renal)
- Hidroelectrolítico y ácido-base (electrolitos séricos y gasometría)
- Niveles de glucemia
- Ventilación y capnografía
- Apoyo órgano-funcional y tratamiento multiorgánico



**Pediatra**: conocer las condiciones fetales y preparar reanimación neonatal

- Aplicación de surfactante exógeno
- Apoyo ventilatorio mecánico
- Reanimación básica y avanzada
- Tratamiento integral del recién nacido

**Anestesiólogo**: conocer las condiciones maternas y fetales, y adecuar manejo anestésico

- Intubación orotraqueal o nasotraqueal
- Anestesia general inhalatoria
- Anestesia locorregional
- Reanimación hemodinámica con cristaloides, coloides y hemoderivados

**Trabajadora social**: vinculación con los familiares de las pacientes y con otros hospitales o servicios

- Información sobre estado de salud
- Consentimiento informado para diversos procedimientos
- Trámites administrativos diversos
- Vinculación con centros hospitalarios o servicios en otras unidades médicas

**Laboratorio**: realizar exámenes solicitados con carácter de urgencia

- Biometría hemática con cuenta de plaquetas
- Pruebas de coagulación (tiempos de protrombina, trombina y tromboplastina parcial)

- Determinación de glucosa, ácido úrico y creatinina sérica
- Aminotransferasas y deshidrogenasa láctica
- Gasometría arterial o venosa
- Electrolitos séricos (sodio, potasio y cloro)
- Pruebas de compatibilidad sanguíneas, grupo sanguíneo y factor Rh

**Ultrasonido**: rastreo abdominal y pélvico

- Monitorear frecuencia cardiaca, movimientos somáticos, presentación
- Sitio de inserción placentaria y características morfológicas de la misma
- Apreciación semicuantitativa del líquido amniótico
- Valoración fetal-placentaria mediante flujometria en arterias uterina, umbilical y cerebral media fetal



La falla para reconocer de manera temprana el deterioro en la condición clínica de una paciente que la pone en peligro de muerte se llama "falla para rescatar"; este concepto no implica negligencia o falta de profesionalismo, sino la poca experiencia del personal de salud hospitalario o la sobrecarga de trabajo que impiden reconocer los signos tempranos de deterioro y responder de forma rápida para resolverlos de manera integral. Esta es la base de la creación de los "equipos de respuesta inmediata" que tienen la finalidad de reducir las muertes inmerecidas, a través de un protocolo de acción que incluye la valoración integral de cinco signos de alarma: taquicardia, taquipnea, hipotensión o hipertensión, desaturación y cambios en el estado de conciencia.

## Referencias


Briones GJC, Díaz de León PM. Equipo de respuesta rápida en urgencias obstétricas. Clínicas Quirúrgicas de la Academia Mexicana de Cirugía. México: Editorial Alfil; 2013.

Briones GJC, Díaz de León PM. MATER equipo multidisciplinario de respuesta rápida en obstetricia crítica. Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int. 2010;24(3):110-13.

Briones GJC, Díaz de León PM, Gómez-Bravo TE, Ávila EF, Briones VCG, Urrutia TF. Protocolo de manejo en la preeclampsia-eclampsia. Estudio comparativo. Cir Ciruj. 1999;67:4-10.

Briones GJC, Díaz de León PM, Gutiérrez VMC, Rodríguez RM. Los paradigmas en la muerte materna. Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int. 2010; 24(34):185-89.

Briones GJC, Zamora GM, Gonzáles TA. El médico frente a la gestación y el nacimiento. Acta Médica 1993; 39(113-114):103-10.

Carrillo ER, Sánchez ZMJ. Monitoreo hemodinámico no invasivo en anestesiología. Revista Mexicana de Anestesiología. 2010; 33(S1):S167-S171.

Díaz de León PM, Briones GJC. Medicina Crítica en Obstetricia, una nueva especialidad. Cir Ciruj. 2006;74:223-24.

Marrón PM. Directrices anestésicas: Preeclampsia-eclampsia, choque hipovolémico y trauma. Revista Mexicana de Anestesiología. 2010;33(S1):S33-S39.

Meneses CJ, Moreno SAA, González DJI, Díaz de León PM, Rodríguez RM, Castorena DAR, et al. Medición hemodinámica en Preeclampsia severa. Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int. 2008;22(1):10-4.

Moreno SAA, Bandeh MH, Meneses CJ, Díaz de León PM, Mújica HM, González DJI, et al. Control prenatal en el medio rural. Rev Fac Med UNAM. 2008; 51(5):188-92.

# Retos en la implementación de programas para disminuir la muerte materna

*Manuel Antonio Díaz de León Ponce*

La muerte materna se ha considerado uno de los indicadores a nivel internacional de inequidad social, mala cobertura y calidad de la atención médica deficiente.

El 8 de septiembre del año 2000, junto con otros 189 países en la asamblea general de la Organización de las Naciones Unidas, México se comprometió a disminuir la mortalidad materna al firmar la resolución 55/2 "Objetivos del Desarrollo del Milenio". El propósito era reducir la razón de mortalidad materna (RMM) en 75% para el año 2015 en relación con la de 1990. En México entre 1935 y 1990 la RMM descendió 75%; en el año 2000 la mortalidad en nuestro país fue de 2 203 muertes maternas y para el año 2015 no serían más de 417 muertes. Esto requeriría una reducción anual promedio de 5.4% de la RMM, lo cual es imposible de realizar.

Los dos últimos sexenios declararon que esto no se logró por una mala atención médica. Sin embargo, a continuación se mostrará que no se debe a tal causa, sino a la falta de las políticas públicas que cada sexenio exhiben como bandera. La Academia Nacional de Medicina en su ceremonia inaugural de este año, en que cumple 150 años de haber sido fundada, el Dr. Carlos Varela Rueda mencionó que la institución que no reconoce su historia comete los mismos errores, pero si lo hace su evolución hacia la excelencia es continua.



El Instituto Mexicano del Seguro Social es la única organización de salud que logró el más bajo RMM en 26.9, pero si reconociera su historia, desde 1973 en el Hospital de Gineco-Obstetricia No. 2 del CMN se fundó la unidad de cuidados intensivos obstétrica con personal médico y paramédico que laboraba las 24 h del día, los 365 días del año, y que aportó los siguientes logros:

1. Que se creara la especialidad de medicina crítica que más adelante fue el antecedente para que en 1976 la UNAM fundara ésta con el nombre Cuidados intensivos del enfermo adulto en estado crítico
2. Un protocolo único para tratar las pacientes embarazadas con las complicaciones inherentes al mismo
3. Que los médicos ginecoobstetras rotaran por los servicios de Cirugía General, Urología y Angiología para poder intervenir intestino, vejiga, ureteros, hígado y ligadura de vasos
4. Que si los médicos tratantes de las pacientes con enfermedades previas como cardiopatías, colagenopatías, neuropatías, hematopatías y otras consideraban que éstas se podían embarazar, las trasladaran a la clínica de embarazo de alto riesgo y ahí determinar el tratamiento a seguir y en caso de complicaciones la participación de la unidad de cuidados intensivos
5. Cuando fue fundado el Hospital de Ginecoobstetricia 2 A que no contaba con la UCI, con la clínica de embarazo de alto riesgo eran trasladadas después de estabilizarlas en una ambulancia *ex profeso* para ello al hospital que contara con todos los recursos, antecedente de lo hoy es conocido como equipo de respuesta rápida

6. Todos los casos eran analizados por un comité en el que participaban los médicos de la clínica de embarazo de alto riesgo, la unidad de cuidados intensivos, urgencias y la unidad tocoquirúrgica para tratar de mejorar el protocolo de la actuación de todo el equipo
7. Se formó un comité para determinar las publicaciones del accionar de estos servicios a nivel nacional e internacional
8. La UCI reportaba a la dirección del hospital el número de ingresos al mes, que se dividían en cuatro grupos: preeclampsia/eclampsia, hemorragia, sepsis y otros; así como la ocupación, el día cama, la morbilidad y mortalidad y, por primera vez en el Instituto y en el país, lo hoy conocido como incidentes adversos

Desafortunadamente con el terremoto de 1985 desapareció este hospital y con ello todo lo logrado. Por fortuna el Dr. Jesús Carlos Briones Garduño, médico ginecoobstetra egresado del hospital antes mencionado y que de 1994 a 1996 efectúa un entrenamiento en medicina crítica realizando además la maestría y el doctorado en esta misma especialidad en el Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI bajo la tutela del Dr. Manuel Antonio Díaz de León Ponce, que había sido el primer jefe y fundador de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Ginecoobstetricia No. 2, este último influye para que el Dr. Briones y el director del Hospital del DIF en el Estado de México, Dr. Enrique Gómez Bravo Topete, logren la unificación de la medicina crítica con la de gineco-obstetricia. Fundan en 1977 el diplomado para médicos generales en medicina crítica en obstetricia con reconocimiento de la UAEM.



En 1999 el Dr. Topete como secretario de Salud del Estado de México sugiere al Sr. gobernador Lic. Arturo Montiel que se forme un comité para disminuir la mortalidad en su estado. En el 2000 se crea este comité en el que queda como Presidente el Dr. Jesús Carlos Briones Garduño (ginecoobstetra e intensivista) y los doctores Mario López Llera Méndez, Enrique Gómez Bravo Topete, Aquiles Ayala y Manuel Antonio Díaz de León Ponce. En la primera reunión los miembros determinan que ninguno recibirá compensación económica del Gobierno del Estado de México y sólo se pide que se reconozcan las conclusiones que determine este comité.

En el año 2001 se define que las causas de mortalidad materna en el Estado de México se deben a:

a) Desnutrición, embarazo en jóvenes menores de 15 años y mayores de 35 años de edad, y que la mujer no conozca los signos de alarma que pueden complicar su embarazo
b) Desconocimiento de los signos y síntomas de las complicaciones del embarazo por los médicos de primer contacto y de los tratamientos médicos y quirúrgicos adecuados por los especialistas en ginecoobstetricia
c) Los hospitales no cuentan con la tecnología necesaria para la resolución de estos problemas
d) Ausencia de protocolos adecuados para el diagnóstico y el tratamiento de las complicaciones del embarazo; no contar con equipos multidisciplinarios para la atención inmediata del problema, falta de retroalimentación de los procesos de atención para ver resultados (costo-beneficio, costo-utilidad y costo-eficacia), producción científica de estos problemas

Con esto se comprueba que lo propuesto en 1973 en el IMSS era la solución para disminuir la mortalidad materna. En el Estado de México, que ocupaba el cuarto lugar en mortalidad materna, ésta disminuyó al vigésimo cuarto lugar; durante los 2 últimos años del sexenio pasado en ese estado el secretario de salud modificó la administración médica del Instituto de Perinatología del Estado de México "Mónica Pretelini" y nombra como director a un cirujano de corazón y de nuevo se eleva la muerte materna.

Como consecuencia de lo ya narrado las políticas publicas no permiten resolver la muerte materna en México.

Por lo tanto el Sr. presidente de México Lic. Enrique Peña Nieto puede cumplir fácilmente su compromiso adquirido por nuestro país desde el año 2000 si aplica la experiencia que tuvo en su estado natal, sin aumentar el presupuesto para este problema, como se comprometió el 14 de marzo del 2013 ante la directora del PNUD, la Sra. Hellen Clark.

## Referencias



Briones GJC, Gómez-Bravo TE, Ávila ET, Díaz De León PM. Experiencia Toluca en preeclampsia-eclampsia. Cir Ciruj. 2005;73:101-5.

Díaz de León PM, Briones GJC. Disminuir la muerte materna. Compromiso no cumplido por nuestro país. Rev Asoc Mex Med Crit Ter Int. 2012;1:6-10.

Díaz de León PM, Espinoza MM, Yañez MI, Niz RJ, Kably AA. La unidad de cuidados intensivos en ginecología y obstetricia. Rev Medicina. 1978;1228:20-31.

Díaz de León PM, Briones GJC, Kably AA, Barron VJ, Espinoza MM, Juárez AG. Cuidados intensivos en Obstetricia. Rev Asoc Mex Med Crit Ter Int. 1997;2:36-40.

Gómez-Bravo TE, Briones GJC, Castañón GJA, Díaz De León PM, Morales EJG, Briones VCG. Medicina critica en obstetricia, impacto de un programa educativo. Rev Asoc Mex Med Crit Ter Int. 2001;4:126-9.

Méndez C. Falta de voluntad política para reducir la mortalidad materna (CRESIB) salud materna, neonatal y reproductiva de ISGLOBAL 8-111-2012. Red Social Medicina.

# Introducción

*Ricardo Plancarte Sánchez*

## Epidemiología

El cáncer es una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial. Esto es resultado de la interacción de factores genéticos y externos (físicos, químicos y biológicos) que producen la degeneración de las células con lo que se originan lesiones precancerosas y finalmente tumores malignos. Dichos tumores suelen estar localizados, pero de forma eventual pueden diseminarse a otros órganos (metástasis). La Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó en 2008 que la principal causa de muerte en el mundo es el cáncer (7.6 millones de casos), localizado en su mayoría en pulmón, estómago, hígado, colon y mama (OMS, 2011).



En la población mexicana se observa lo siguiente:

- Durante 2010 en México 57 de cada 100 menores de 20 años de edad con tumores malignos lo padecen en órganos hematopoyéticos
- En 2010, 36.5% de los niños y jóvenes con leucemia hospitalizados tiene entre 5 y 9 años de edad
- El 86.3% de las defunciones por tumores en la población menor de 20 años de edad en México durante 2011 se debe a tumores malignos
- De cada 100 mujeres de 20 años de edad y más con tumores malignos en 2010, 24 tienen cáncer de mama
- En 2011, 8 de cada 100 hombres de 20 años de edad y más con cáncer presentan neoplasia de próstata
- En 2011 de cada 100 defunciones por tumores malignos en hombres de 20 y más años de edad, 17 fallecen por cáncer de próstata, 13 de bronquio y pulmón y 9 de estómago
- Las principales causas de muerte por tumores malignos en mujeres de 20 y más años de edad en 2011 son por cáncer de mama (13.8%) y cervicouterino (10.4%)

Por su parte la Organización Panamericana de la Salud (OPS; 2011) reporta que de 2007 a 2009 en América Latina la tasa de mortalidad estandarizada a consecuencia de cáncer maligno es de 110.7 muertes por cada 100 000 habitantes. Las tasas más altas en la región se localizan en Uruguay (168.4 por cada 100 000 habitantes), Cuba (143.3) y Perú (136.6); México como resultado de los esfuerzos que se han llevado a cabo en materia de prevención, atención oportuna y sensibilización, tiene la tasa más baja de Latinoamérica (75.4). En el 2008 la OMS determinó que en el mundo 13% de las muertes, es decir 7.6 millones, fueron a causa del cáncer, y con base en proyecciones se estima que para el año 2030 la cifra ascenderá a 13.1 millones.

Cuando una persona recibe un diagnóstico de cáncer piensa en la cercanía de una muerte dolorosa; sin embargo, los nuevos tratamientos permiten la sobrevivencia de estos pacientes, por ello la necesidad de algólogos –médicos especialistas en el tratamiento del dolor–, paliativistas, psicooncólogos y rehabilitadores resultan necesarios para la atención de la población afectada por este padecimiento (Figura 1).

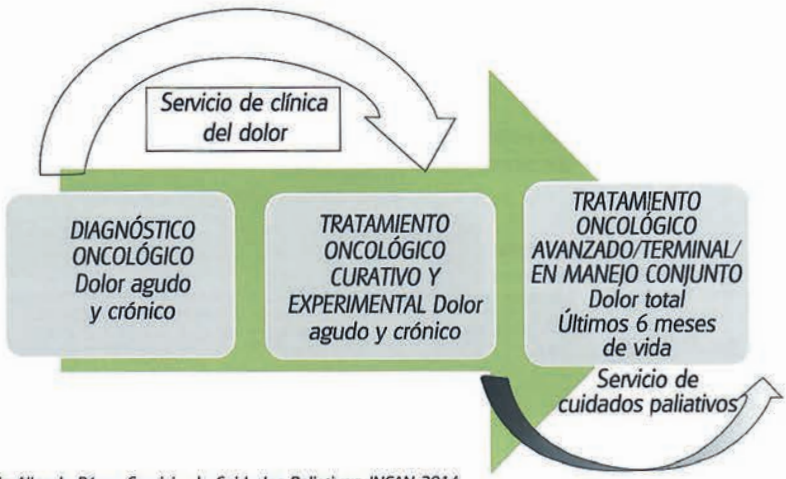
Para que un tratamiento sea exitoso se deben considerar los factores individuales, los propios del cáncer y/o los causados por los tratamientos, el dolor crónico si existe de origen no oncológico y los institucionales. Entre los individuales destacan la importancia de reducir el tiempo que tarda una persona en buscar atención médica, los síntomas, edad, sexo, estado inmunitario, estado psicológico, económico y su estado de salud general; en los del tumor, localización, estadio (o nivel de diseminación), grado de diferenciación histológica, su agresividad y presencia de metástasis; y entre los institucionales, accesibilidad, capacitación del personal para otorgar un diagnóstico, tratamiento y seguimiento adecuados, así como de los estudios de gabinete, además de los recursos propios del hospital (humanos, capacidad y recursos físicos).



En México, durante 2010, del total de egresos hospitalarios por tumores, 56% se debió a tumores malignos; para el caso de la población infantil y joven (menores de 20 años de edad), la proporción de egresos hospitalarios por tumores malignos en relación con los tumores en general es más alta que en la población adulta (71.8 y 53.4%, respectivamente).

La causa más frecuente de cáncer en hueso es de origen metastásico. Alrededor de 50% de pacientes diagnosticados con cáncer tendrá desarrollo de metástasis; después del pulmón y

*Modelo de intervención y abordaje del dolor oncológico, Instituto Nacional de Cancerología*




*Dra. Silvia Allende Pérez, Servicio de Cuidados Paliativos, INCAN 2014*

**Figura 1.** *Modelo de intervención y abordaje del dolor oncológico, Instituto Nacional de Cancerología.*

del hígado, el hueso es el sistema más afectado por las metástasis. Debido al incremento en la incidencia de cáncer en todo el mundo y en la expectativa de vida de estos pacientes se observa un aumento en la incidencia de enfermedad ósea metastásica.

## Del manejo farmacológico al manejo intervencionista

En el año de 1986 la Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció el manejo farmacológico mediante la escalera analgésica (Figura 2) para el tratamiento del dolor en cáncer. Esta escalera al utilizarse de manera adecuada llega a controlar el dolor hasta en 90% de los pacientes oncológicos y más de 75% de los pacientes en fase terminal; sin embargo se han presentado inconvenientes en los pacientes oncológicos, ya que progresan muy rápido hacia el segundo y tercer escalón. Al considerar estas razones la escalera analgésica puede presentar fallas para el alivio del dolor, por lo tanto un porcentaje muy bajo, alrededor de 10%, se verá beneficiado de un cuarto escalón, el cual debemos considerar como una opción adicional al clásico manejo farmacológico propuesto por la OMS (Figura 3).



El manejo intervencionista del dolor incluye el manejo de cadena simpática a cualquiera de sus niveles para tratar fenómenos dolorosos mediados por el sistema nervioso simpático. Por otro lado están los bloqueos regionales con finalidad diagnóstica, pronóstica o terapéutica, además la posibilidad de la utilización de radiofrecuencia en muy diferentes y variadas patologías dolorosas. Asimismo en estas opciones de manejo intervencionista del dolor crónico destaca por su gran efectividad la terapia implantable en sus dos modalidades, la estimulación de cordones posteriores o la analgesia intratecal con bomba implantable; sin pasar por alto procedimientos especiales como la vertebroplastia y femorocementoplastia, la cual es de reciente investigación para el manejo de dolor causado por metástasis óseas; así como procedimientos específicos en los que la radiofrecuencia juega un papel preponderante en sus diferentes modalidades de tratamiento.

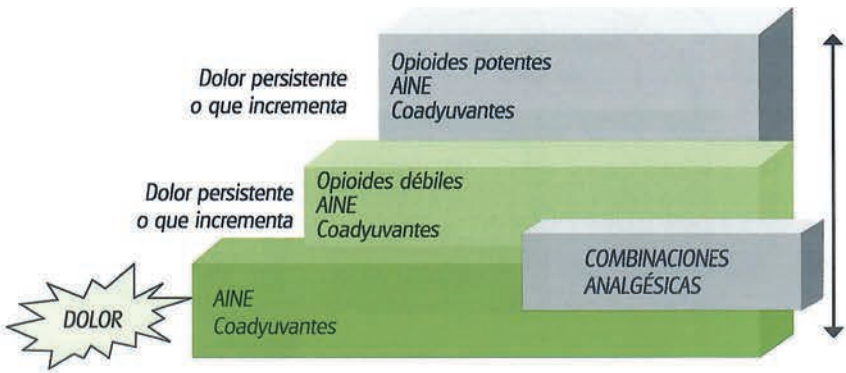



**Figura 2.** *Escalera analgésica de la OMS.*
*Fuente: Plancarte SR. Cir Ciruj. 2002:70:356-68.*

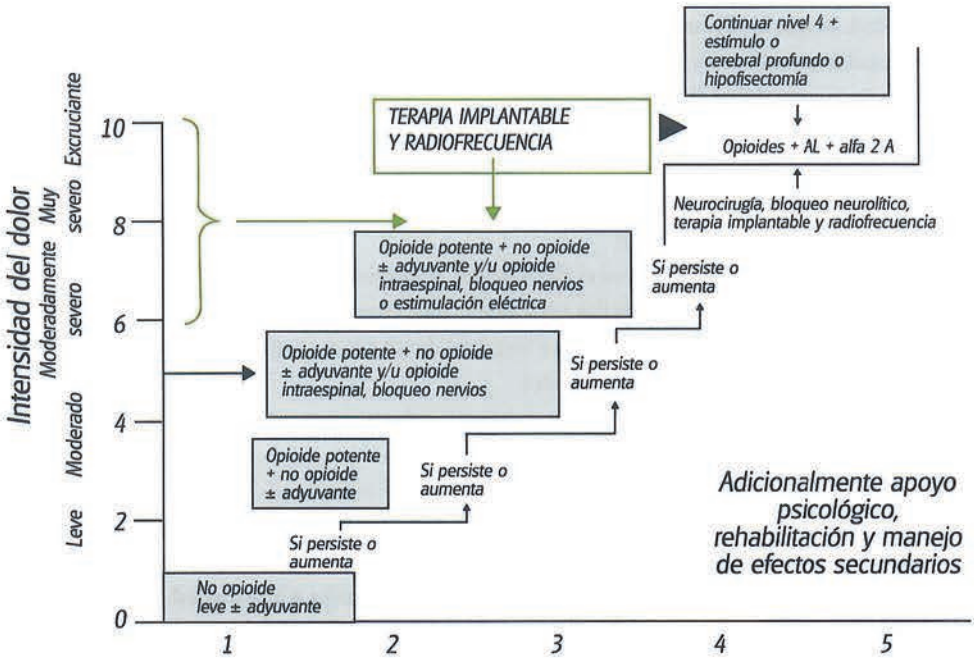



***Figura 3.*** *Escalera de opciones terapéuticas en dolor crónico*

*Fuente: Plancarte SR. Cir Ciruj. 2002;70:356-68.*



Todas estas opciones nos llevan a concretar el concepto de la analgesia multimodal en el manejo de dolor crónico y oncológico. Esto a la vez trae consigo un beneficio al paciente con una disminución en el consumo de analgésicos y por consiguiente una disminución de los efectos secundarios, reconociendo que por ningún motivo debe considerarse como una única opción, y que es parte de la concepción actual de la analgesia multimodal en el manejo de dolor de difícil control.

Acorde con la Sociedad Americana de Médicos Intervencionistas en Dolor (ASIPP), el manejo intervencionista del dolor es una "disciplina de la Medicina dedicada al diagnóstico y el tratamiento del dolor así como sus desórdenes relacionados". La medicina intervencionista del dolor emplea un abordaje multidisciplinario en el que un equipo de profesionales de la salud trabajan juntos para proporcionar una gama completa de tratamientos y servicios para los pacientes que sufren de enfermedades crónicas y/o dolor oncológico.

Las metas de intervención son el manejo del dolor para aliviar y reducir el dolor, así como mejorar la calidad general de vida a través de las técnicas mínimamente invasivas diseñadas de manera específica para tratar condiciones dolorosas. La terapia intervencionista del dolor también se esfuerza para ayudar a los pacientes a regresar a sus actividades cotidianas con mayor rapidez y con menores efectos secundarios así como dependencia a los analgésicos; esto ha evidenciado un beneficio real para los pacientes, los familiares, así como en el costo-beneficio/

efectividad, ya que los últimos estudios realizados por nuestro equipo de trabajo así lo confirman y es favorable en este aspecto.

- En la actualidad el intervencionismo está logrando un paso importante para el paciente en cuidados paliativos teniendo como objetivo principal el preservar y/o mejorar las funciones orgánicas que contribuyen a mejor calidad de vida, menores efectos secundarios por los analgésicos de acción central y el control de síntomas asociados para obtener un control global del paciente
- Componente importante en el diagnóstico, tratamiento y tiempo de supervivencia
- Proporcionan abordajes útiles para aliviar diferentes síntomas en estos pacientes
- Desde el diagnóstico hasta la fase terminal de un cáncer proporcionar asistencia crucial en el proceso de toma de decisiones

## Conclusiones



El manejo del dolor, cualquiera que sea su origen, debe ser tratado en forma multidisciplinaria con base en la analgesia multimodal y sobre todo de forma ética para brindar a nuestros pacientes una adecuada calidad de vida, así como una reincorporación a la sociedad y sobre todo a su estilo de vida. Lo anterior con el objetivo de prevenir y/o controlar el dolor de manera eficaz, lo cual indirectamente mejorará la calidad de vida en nuestros pacientes.

- Existen opciones farmacológicas e intervencionistas altamente efectivas
- Alta efectividad para el alivio del dolor siempre y cuando sean manos expertas
- Buscar mejorar la calidad de vida en los pacientes con los menos efectos secundarios

## Referencias

Plancarte R, Guajardo J, Cerezo O, Chejne F, Gomez F, Meneses A, et al. Femoroplasty: a new option for femur metastasis. Pain Practice. 2013 Jun;13(5):409-15.

Plancarte R, Guajardo J, Meneses A, Hernández, Chejne F, et al. clinical benefits of femoroplasty: a non-surgical alternative for the management of femoral metastases. Pain Physician. 2014;17;227-34.

Schaefer O, Lohrmann C. Combined radiofrequency thermal ablation and percutaneous cementoplasty treatment of a pathologic fracture. J Vasc Interv Radiol. 2002;13:1047-50.

Van der Linden M. Efficacy of radiotherapy for painful bone metastases during the last 12 weeks of life. Cancer. 2010;116: 2716-25.

WHO. Fact sheet No. 297, febrero 2009. Acceso comprobado en enero 2013: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/index.html

www.inegi.org.mx/inegi/contenidos/español/prensa/.../cancero.doc

# Cuidados Paliativos en las unidades de cuidados intensivos

*Raúl Carrillo Esper*

La Medicina Intensiva es una especialidad relativamente joven que tiene como objetivo primario estabilizar a pacientes con alteraciones fisiopatológicas y disfunciones orgánicas agudas o crónicas agudizadas que ponen en peligro su vida, lo que favorece la reversión y el control de los mecanismos moleculares que los condicionan. Para lograrlo se utilizan una serie de recursos terapéuticos y mecánicos que al paso de los años se han sofisticado y especializado a tal grado que permiten el monitoreo de gran número de funciones orgánicas y los abordajes diagnóstico y terapéutico genético y molecular.

A pesar de los grandes avances y éxitos alcanzados, un gran número de enfermos fallece en las unidades de terapia intensiva (UTI), en especial aquellos con alguna enfermedad terminal o múltiples disfunciones orgánicas, lo que representa elevados costos de atención y consumo de recursos, a lo que se ha denominado Hospitalización Terminal.[1]



Más allá de lo que representan los aspectos médicos y financieros, este cada vez mayor número de enfermos es sometido a procedimientos que en un intento de ser curativos sólo condicionan sufrimiento, tanto del enfermo como de su entorno familiar, que lejos de preservar la vida sólo prolongan un desenlace que es inevitable a costa de un grave deterioro de la calidad de vida tanto del enfermo como de sus familiares. Lo anterior ha favorecido un movimiento a nivel internacional que tiene como objetivo el asegurar una estancia digna de los enfermos graves que ingresen a las UTI a partir de la planeación e implementación de acciones encaminadas a seleccionar la mejor estrategia de toma de decisiones con base en la autonomía de los enfermos con participación no sólo del grupo médico y de enfermería, sino también de otros profesionales que hagan posible una atención integral, de los que destacan los paliativistas y tanatólogos.

Con base en lo ya expuesto es urgente y necesario implementar en las UTI de nuestro país no sólo programas de acción curativa, sino también de cuidados paliativos (CP), lo que asegurará la atención integral del enfermo grave, no sólo en lo médico, sino también en lo familiar y espiritual, lo que asegurará una práctica médica humanitaria y basada en los más elevados estándares de calidad y seguridad; lo anterior dentro del marco legal vigente y tomando en cuenta la interrelación entre cuidados curativos y paliativos, que tienen una estrecha relación y vinculación a partir del ingreso de los enfermos (Figura 1).[2]

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a los CP como el cuidado integral de los pacientes cuya enfermedad no es susceptible de tratamiento curativo. El control del dolor y otros síntomas, así como el abordaje que integre los aspectos psicológicos, sociales, espirituales y familiares, son fundamentales para la paliación y están encaminados a mejorar la calidad de vida de los pacientes y su bienestar, así como la interrelación del equipo médico con los familiares.

Para su implementación, los cuidados paliativos en la UTI requieren necesariamente la presencia de especialistas en CP y tanatología, los que favorecerán una interrelación y comunicación estrecha entre equipo médico, familiares, trabajadores sociales y servicio de apoyo religioso. Esto

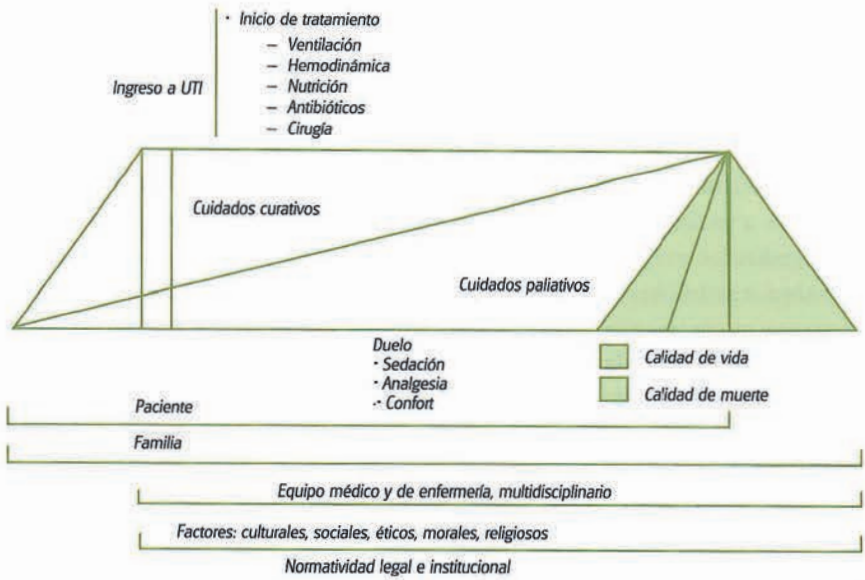





***Figura 1.*** *Manejo integral del enfermo grave internado en la unidad de terapia intensiva y la relación entre medidas curativas/paliativas.*

fue demostrado por el estudio multicéntrico ETHICUS, que incluyó a 31 417 enfermos que ingresaron a la UTI, y en el que se observó que los CP no se tienen contemplados en un buen número de UTI, que su implementación es heterogénea y que los limitantes son la edad de los enfermos, el diagnóstico de ingreso, los días de estancia y los factores étnicos, geográficos y religiosos. Por lo anterior recomienda la necesidad de la inclusión de los CP en las UTI.[3]

La implementación de un programa de CP en la UTI tiene los siguientes objetivos:

- Toma de decisiones basadas en la interacción entre el grupo médico, la familia y la preferencia del enfermo
- Continuidad del plan de manejo establecido
- Apoyo emocional y religioso a pacientes y familiares
- Favorecer la comunicación periódica del grupo multidisciplinario
- Apoyo emocional y psicológico al equipo que atiende a los enfermos
- Velar por mantener los principios de la Bioética
- Manejo de los síntomas para optimizar el bienestar de los enfermos:
  - La calidad de vida, la calidad de muerte y la toma de decisiones al final de la vida son prioritarias sobre las medidas encaminadas a prolongar la vida de manera innecesaria
  - Implementar el uso de escalas cuantitativas para evaluar los síntomas tanto en enfermos que pueden comunicarse como en los que están incapacitados para mantener una comunicación activa
  - Estandarizar y seguir las mejores guías de práctica clínica para el manejo del dolor y otros síntomas

- Implementar el uso de medidas farmacológicas y no farmacológicas; dentro de estas últimas, y como ejemplo, la musicoterapia
- Revalorar y documentar la evolución de los síntomas una vez instituidas las maniobras terapéuticas
- Planear, implementar y dar a conocer entre todo el grupo involucrado en el manejo del enfermo, incluida la familia de manera activa, las medidas de no escalamiento o retiro de intervenciones terapéuticas
- Suspender procedimientos diagnósticos y/o terapéuticos innecesarios
- Evitar en lo posible ambientes ruidosos, muy iluminados o poco amigables que causen angustia en los enfermos y sus familiares
- Mantener la dignidad y el respeto en el trato de los enfermos
- Hacer sentir al enfermo y su familia que no están solos

Para lograr lo anterior es prioritario que se incluya dentro del grupo de profesionales que integran la UTI a paliativistas, ya sea como interconsultantes o como parte activa del equipo, lo que en diferentes estudios ha mostrado un impacto positivo en la atención del enfermo grave que se ha reflejado en los siguientes marcadores de atención:[4,5]



- Disminución en los días de estancia hospitalaria
- Disminución en la toma decisiones erróneas, en especial en el encarnizamiento terapéutico
- Disminución en los días de ventilación mecánica
- Disminución en la angustia, la depresión y el síndrome de estrés postraumático
- Mejor evaluación y manejo de síntomas
- Mejoría en la satisfacción de los enfermos y familiares
- Mejoría en la calidad de vida
- Mayor integración del equipo tratante

La implementación de un programa de cuidados paliativos en la UTI es prioritario al tomar en cuenta las necesidades actuales de manejo integral del enfermo grave con base en los nuevos objetivos de atención, en una estrecha e interactiva interrelación de cuidados curativos/paliativos, lo que de seguro romperá con el paradigma de la atención vigente.

## Referencias


1. Angus DC, Barnato AE, Linde-Zwirble WT. Use of intensive care at the end of life in the United States: an epidemiology study. Crit Care Med. 2004;32:638-43.
2. Carrillo ER, Carrillo CJ, Carrillo CD. Cuidados paliativos en la unidad de terapia intensiva. Rev Asoc Med Crit Ter Int. 2007;4:207-16.
3. Sprung CL, Cohen LS, Sjokvist P. End-of-life practices in European Intensive Care Units. The Ethicus Study. JAMA. 2003;290:790-7.
4. Nelson JE, Basset R, Boss RD, Brasel KJ, Campbell ML, Cortez TB, et al. Models for structuring a clinical initiative to enhance palliative care in the intensive care unit: A report from the IPAL-ICU Project (Improving Palliative Care in the ICU). Crit Care Med. 2010;38:1765-72.
5. Nelson JE, Curtis JR, Mulkerin C, Campbell ML, Lustbader DR, Mosenthal AC, et al. Choosing and using screening criteria for palliative care consultation in the ICU (IPAL-ICU) Advisory Board. Crit Care Med. 2013;41:2318-27.

# La UNAM y la formación de recursos humanos en Algología y Cuidados Paliativos

*Enrique Graue Wiechers*

## Marco de referencia

Cuando en su artículo 2º la *Ley general de salud* define las finalidades del derecho a la protección en salud cita, entre otras, la de la prolongación y el mejoramiento de la vida humana (fr.II); la de que los servicios de salud y de asistencia social deben satisfacer de forma eficaz y oportuna las necesidades de la población (fr.V); y el de procurar el desarrollo de la enseñanza y la investigación científica para la salud (fr.VII).

Debemos aceptar que la vida, por más que se prolongue, un día llegará a su fin, y que de alguna manera en la mayoría de los casos requerirá de la intervención médica para paliar el dolor o proporcionar cuidados terminales a los enfermos en la última fase de la vida.



Conforme a las mismas premisas señaladas por la ley, los responsables de formar recursos humanos en materia de salud debemos hacerlo procurando que adquieran las competencias y

**Cuadro 1.** *Principales causas de mortalidad en México*

| *Causas* | *Defunciones* | *Tasa* | *Por ciento* |
|---|---|---|---|
| Diabetes mellitus | 75 572 | 70.8 | 14.0 |
| Enfermedades isquémicas del corazón | 59 579 | 55.8 | 11.1 |
| Enfermedad cerebrovascular | 30 212 | 28.3 | 5.6 |
| Cirrosis y otras enfermedades crónicas del hígado | 28 422 | 26.6 | 5.3 |
| Enfermedad pulmonar obstructiva crónica | 20 565 | 19.3 | 3.8 |
| Accidentes de vehículo de motor | 16 882 | 15.8 | 3.1 |
| Enfermedades hipertensivas | 15 694 | 14.7 | 2.9 |
| Infecciones respiratorias agudas bajas | 15 096 | 14.2 | 2.8 |
| Ciertas afecciones originadas en el periodo perinatal | 14 767 | 13.8 | 2.7 |
| Agresiones (homicidios) | 13 900 | 13.0 | 2.6 |
| Nefritis y nefrosis | 12 592 | 11.8 | 2.3 |
| Desnutrición calórico proteica | 8 310 | 7.8 | 1.5 |
| Tumor maligno de tráquea, bronquios y pulmón | 6 697 | 6.3 | 1.2 |
| Tumor maligno del estómago | 5 509 | 5.2 | 1.0 |
| VIH/SIDA | 5 183 | 4.9 | 1.0 |
| Tumor maligno de la próstata | 5 148 | 4.8 | 1.0 |
| Tumor maligno del hígado | 5 037 | 4.7 | 0.9 |
| Tumor maligno de la mama | 4 840 | 4.5 | 0.9 |
| Lesiones autoinfligidas de forma intencional (suicidios) | 4 668 | 4.4 | 0.9 |
| Tumor maligno del cuello del útero | 4 031 | 3.8 | 0.7 |

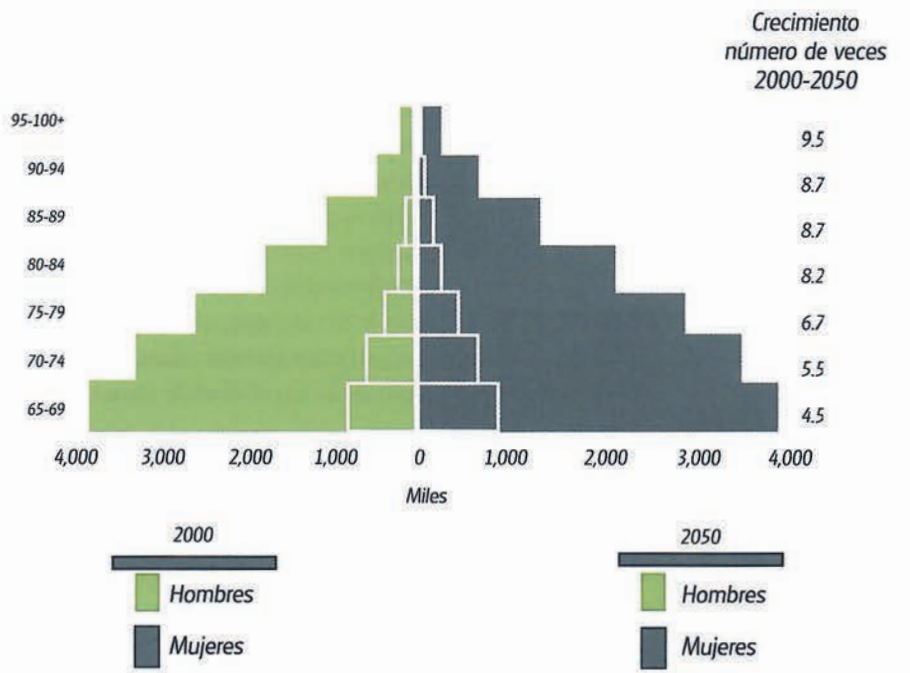
habilidades suficientes para poder tratar a este sector de la población. Dicho de otra manera, todos los seres humanos tenemos el derecho a morir de una forma digna, con las menores molestias y en el mejor entorno posible, auxiliados por personal médico preparado para este efecto.

Si se analizan las 20 causas más importantes de mortalidad en nuestro país (Cuadro 1) se observará que, en una buena proporción, algunas de estas patologías son procesos de larga y tórpida evolución, que conducen a la muerte en procesos terminales que requieren cuidados paliativos en las últimas fases del padecimiento.

La diabetes y sus complicaciones, las enfermedades cerebrovasculares, la cirrosis, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, los procesos cirróticos hepáticos, así como las nefritis y nefrosis con gran frecuencia requieren de cuidados paliativos en sus fases terminales, e indiscutiblemente todas aquellas asociadas con neoplasias lo requerirán. El VIH, las enfermedades hipertensivas y las enfermedades isquémicas del corazón pueden ser también, según su evolución, sujetas de una atención paliativa.

En un simple análisis vemos que en el año 2014 un poco menos de 50% de las personas que fallezcan lo hará como consecuencia de enfermedades crónicas degenerativas que se presentan con gran frecuencia en la población de adultos mayores, aunque no necesariamente se limita a este sector. Dicha población se estima, para este año, en alrededor de 5 millones, lo que nos lleva a concluir que si atendemos a nuestra pirámide poblacional (Figura 1), este grupo se triplica-






Fuente: http://www.salud.gob.mx/unidades/dges/documentos.php?type=page&id=54

**Figura 1.** *Pirámide poblacional de mayores de 65 años.*

rá para el año 2030 (estimado de 15.3 millones de adultos mayores). Y, si las tendencias epidemiológicas se mantienen, hará que más de 60% de las personas que fallezcan para mediados del presente siglo lo hará de enfermedades que muy probablemente requieran cuidados paliativos.

¿Podemos enfrentar este reto que nos depara el futuro?, ¿tenemos los paliativistas y algólogos que necesitamos?, ¿qué podemos hacer?, serían las principales preguntas que debemos respondernos.

## La formación de recursos humanos en Medicina Paliativa y Algología. Estado actual

Según el Atlas de cuidados paliativos en México, publicado en el 2012, se cuenta con alrededor de 250 médicos paliativistas en toda la República. Esto nos sitúa, según el Atlas de la Federación Mundial de Cuidados Paliativos (Figura 2), en un nivel que ellos definen como de "provisión aislada de servicios" que, dicho de otra forma, sería una atención ocasional o ubicada de forma exclusiva en ciertas áreas o instituciones de salud.



En México los paliativistas tienen una formación diversa. Algunos son formados en cursos de alta especialidad después de haber cursado Anestesiología, Geriatría, Pediatría u Oncología en las distintas sedes que para el efecto existen: Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Hospital General de México, Hospital Manuel Gea González, Hospital Juárez, Hospital Infantil de México, Hospital de Oncología del CMN Siglo XXI y los Institutos Nacionales de Salud de Nutrición, Cancerología y Pediatría, y pueden ser certificados por el Consejo de la Especialidad de Anestesiología como algólogos y paliativistas. Sin embargo, dada la larga duración que lleva el formarlos primero como médicos generales y después como especialistas a través de alguna de las especialidades mencionadas, el interés que esta subespecialidad despierta no es numéricamente importante y los egresados de estos cursos de alta especialidad son menos de 10 anuales.

La mayor parte de los médicos paliativistas que actúan como tal son preparados a través de cursos y diplomados de duración variable y con modalidades educativas distintas; los hay desde unos cuantos días hasta de 6 meses de duración. Su campo laboral se ha limitado a algunos equipos de atención domiciliaria (Red Ángel del DF); 34 servicios de cuidados paliativos en unidades del segundo nivel de atención y 10 unidades de cuidados paliativos interdisciplinares y bien estructurados en los Institutos Nacionales de Salud y hospitales de tercer nivel de atención (*Atlas de cuidados paliativos en México*, 2012).

En cualquier caso, lo que resulta evidente es que estos médicos paliativistas, sin importar su nivel de formación, son insuficientes para contender con la necesidad de cuidar a la población en situación terminal y que debemos formarlos de una manera diferente. Lo anterior podría irse logrando si les enseñáramos desde el pregrado los principios básicos de Algología y de la prescripción de opioides para poder paliar el dolor.

La Facultad de Medicina de la UNAM en su plan de estudios 2010, en el 9º semestre de la carrera y antes de salir al Internado, prevé la asignatura de Algología con 2 semanas de duración a fin de contender, desde el pregrado, con esta problemática.

En una encuesta levantada en el 2014 por el seminario de Cuidados Paliativos de la Facultad de Medicina de la UNAM, efectuada entre las escuelas y facultades de medicina del país, se

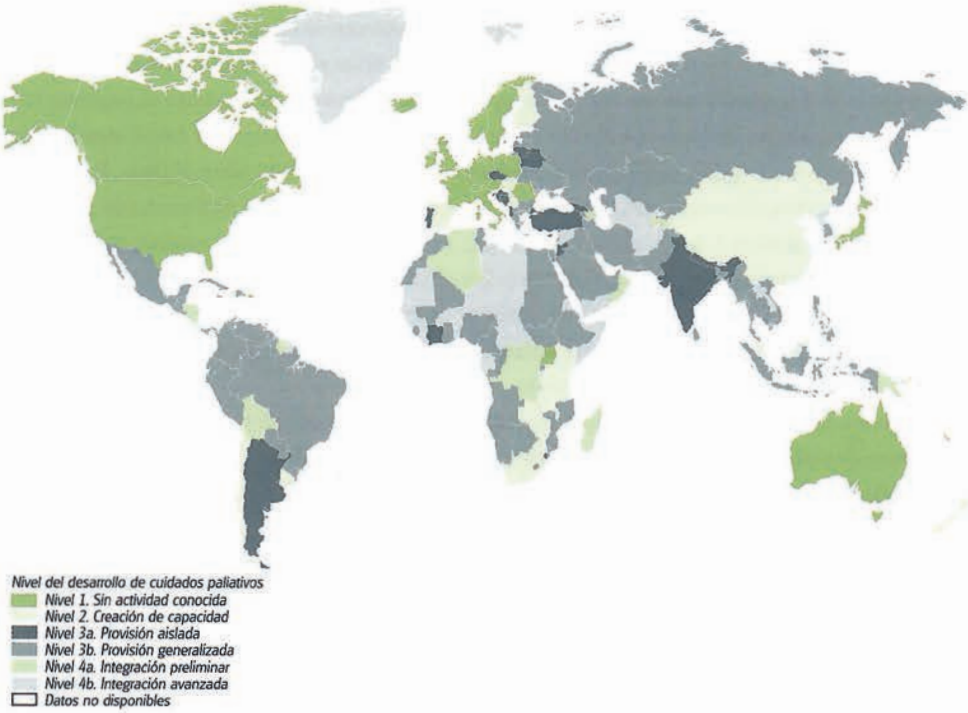



**Figura 2.** *Atlas de la Federación Mundial de Cuidados Paliativos.*

preguntó sobre si esta temática estaba incluida en sus planes de estudio. De las 104 escuelas encuestadas, sólo 64 respondieron y, de ellas, ninguna reportó el impartir de forma explícita la materia de Algología o Cuidados Paliativos, aunque algunos contenidos de Algología son revisados dentro de las materias de Farmacología y aquellas de la clínica que, por necesidades propias de la clínica en cuestión, se agrega el tema del dolor.

Resulta evidente que se requiere formalizar la educación del médico paliativista o de medicina terminal, en donde además de los contenidos teórico-prácticos que se requieran para el correcto ejercicio de esta especialidad, se cuente con una práctica clínica supervisada, y de una duración mucho menor a aquella que se requiere para los cursos de alta especialidad.

Indudablemente los contenidos de Algología y Medicina Paliativa deben darse en el pregrado y se requiere socializar entre las distintas escuelas de medicina del país esta necesidad. Pero sería deseable también formar con esta orientación a médicos generales con alguna modalidad de especialidad de corta duración. Otra opción o alternativa sería que quienes estuviesen interesados en esta temática dedicaran el año de servicio social, debidamente supervisado, a entrenarse en esta rama de la medicina. Sólo así podremos formar la masa crítica de estos recursos humanos que el país necesita en la actualidad, y que en breve tiempo serán indispensables para cumplir con la premisa de que "todos los seres humanos tenemos el derecho a morir de una forma digna, con las menores molestias y en el mejor entorno posible, auxiliados por personal médico preparado para este efecto".

Para la consecución de este fin resulta necesario establecer de manera clara los conocimientos y competencias que requiere el paliativista para integrarlos a los planes de estudio. Algunos especialistas han sugerido que sus contenidos podrían ser: Generalidades sobre el paciente crónico; Aspectos psicosociales de la enfermedad crónica; Problemas crónicos de salud oncológicos; Problemas crónicos de salud respiratorios; Problemas crónicos de salud neurológicos; Problemas crónicos de salud cardiovasculares; Rehabilitación del paciente crónico; Definición de enfermedad terminal; Objetivos y bases de la terapéutica; Principios generales de control del síntoma; Analgésicos, principios generales; Prejuicios sobre el uso de la morfina; Tratamiento del dolor; Tratamiento de síntomas digestivos; Alimentación y nutrición; Tratamiento de síntomas respiratorios; Cuidado de la boca; Pie diabético; Atención a la familia; Urgencias en Medicina Paliativa; Los últimos días: atención a la agonía y duelo.

Algunos de estos temas ya han sido desarrollados en las Guías de práctica clínica (*Guía de práctica clínica de Cuidados Paliativos* www.cenetec.salud.gob.mx ), y podrían enriquecerse con aquellos establecidos en otros sitios de referencia internacionales, como:



www.secpal.com
http://www.cuidadospaliativos.info/rdr.php?catp=0&cat=0&sel=254
http://www.secpal.com/
http://www.todocancer.com/esp
http://www.who.int/cancer/palliative/en/
http://www.cancer.gov/
http://www.eapcnet.org/
http://www.capc.org/palliative-care-professional-development/professional-organizations
http://www.hospicecare.com/
http://www.palliative.org/
http://www.chpca.net/home.htm
http://www.nih.gov/sigs/bioethics/index.html
http://depts.washington.edu/pallcare/links/links.php?category=17
http://cancerweb.ncl.ac.uk/
http://www.cancerbacup.org.uk/Home
http://www.guideline.gov/
http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/palliativecare.html

La división de posgrado a través de la subdivisión de educación continua de la Facultad de Medicina de la UNAM, con el objeto de planear los contenidos temáticos de medicina paliativa y cuidados terminales, se dio a la tarea en los meses de abril y mayo del 2014 de revisar los contenidos temáticos de los diferentes cursos que se ofrecen en esta área del conocimiento, y encontró 525 diferentes temas relacionados.

La tarea por realizar en los siguientes meses será la de reunir a un grupo de expertos que sean capaces de plasmar, con toda la información recabada, los contenidos adecuados y buscar las sedes clínicas en donde se impartan estos temas, y que se tenga la oportunidad de vivir la experiencia clínica necesaria para el buen ejercicio de la medicina paliativa.

# Las clínicas del dolor y los Cuidados Paliativos en los Institutos nacionales de salud

*Armando Mansilla Olivares*

Curiosamente los cuidados paliativos están enmarcados dentro de un área de la salud que no es exclusiva del médico, no obstante que el médico juega un papel determinante en su implementación, que tiene como objetivo fundamental el mitigar o evitar el sufrimiento de los pacientes, pediátricos o adultos, ante la presencia de alguna enfermedad que amenaza su estabilidad funcional y su vida, desde el momento mismo del diagnóstico hasta su desenlace y posterior a él inclusive.

Es importante hacer hincapié en el hecho de que los cuidados paliativos están dirigidos desde el recién nacido hasta el adulto en edad avanzada y que la gama de padecimientos que pueden amenazar la estabilidad funcional y la vida del paciente es inmensa, ya que abarca todas aquellas enfermedades progresivas en las que la probabilidad de una respuesta razonable al tratamiento médico o quirúrgico es nula, del tal manera que al no poder incidir sobre su evolución natural, el enfermo difícilmente podrá sobrevivir. En consecuencia, el avance y la evolución de la enfermedad, desde el diagnóstico hasta su desenlace, provocará un sinnúmero de alteraciones físicas y emocionales que involucran no sólo al enfermo, sino a sus familiares y, en general, al medio que le rodea, lo que convierte el proceso en una situación cada vez más compleja y en un sufrimiento agotador e inhumano desde cualquier punto de vista. De aquí se desprende la necesidad de conformar equipos multidisciplinarios en los que participen médicos especialistas en muy diversas áreas, médicos generales, psiquiatras, enfermeras, psicólogos, trabajadores sociales, tanatólogos, nutriólogos, expertos en el área espiritual, etc. De hecho, en la actualidad se considera que los cuidados paliativos deben extenderse al manejo de la enfermedad en cualquiera de sus etapas, incluidos aquellos pacientes con enfermedades complejas susceptibles de control o aquellos con enfermedades crónicas que limitan su independencia funcional, e incluso a los que se encuentran cercanos al final de la vida, simplemente por lo avanzado de su edad.



Se ha hecho énfasis en que la implementación de los cuidados paliativos representa finalmente la dignificación del sector salud... y se le otorga incluso un valor, al considerar que los cuidados paliativos representan hasta 80% de su dignificación. En realidad resulta difícil, por un lado, el utilizar una palabra con un matiz filosófico como es el de "dignificación" y, por el otro, cuantificar su aplicación con un sentido numérico desde el momento mismo en que se está utilizando una escala que cuenta con cero absoluto y un máximo de 100, pero cuyos intervalos son relativos.

El hablar de dignidad y al mismo tiempo aplicarle un sujeto nos hace pensar en un valor inherente a un ser humano que como ente racional está dotado de libertad y creatividad, y como resultado cuenta con la capacidad para esculpir y mejorar su vida mediante la toma de decisiones a través de su creatividad y el ejercicio de su libertad. Si esto en realidad fuera así, tendríamos que revalorar la penetrancia de la influencia que un equipo de profesionales en cuidados paliativos puede ejercer en un momento dado sobre la libertad y actividad creativa de un sujeto cuyas funciones físicas y emocionales e incluso su propia vida se encuentran amenazadas, a pesar de la enorme importancia que representa el documento de Voluntad Anticipada, que promovió y por el que tanto ha luchado el Dr. Ricardo Plancarte Sánchez, respaldado por personalidades tan destacadas por el Dr. Alejandro

Mohar Betancourt, cuando éste era Director del Instituto Nacional de Cancerología (INCan) y en la actualidad por el Dr. Abelardo Meneses García. Es por este motivo que no quisiera ahondar por ahora sobre el concepto señalado; sin embargo, sí me gustaría enfatizar lo que desde la Dirección de Coordinación de Institutos Nacionales de Salud se puede concluir al respecto.

No obstante que dentro de la estructura institucional no se contempla la figura de un Departamento de clínica del dolor y/o cuidados paliativos, la importancia de esta área de la salud ha hecho que el Instituto Nacional de Cancerología, líder en este campo, haya estructurado desde 1983 un Departamento de "clínica del dolor" que ha sido dirigida hasta la fecha por el Dr. Ricardo Plancarte Sánchez. De esta clínica derivó la Unidad de Cuidados Paliativos, la que desde el año 2010 se encuentra bajo la rectoría de las doctoras Silvia Allende y Emma Verástegui, cuya labor no sólo ha incidido sobre el paciente y sus familiares, otorgándoles una mejor condición de vida, la que hacen llegar hasta sus hogares, sino sobre la misma estructura del Instituto al lograr disminuir la incidencia de reinternamientos en piso y, desde luego, en cuidados intensivos. De la misma forma el INCan, impulsado por el genuino interés de los directores que lo han dirigido, ha dedicado un área específica para esta unidad, la que gracias a su atinada organización cuenta en la actualidad con cinco camas y consultorios médicos, en los que se brinda atención multidisciplinaria perfectamente organizada en cuatro estadios:



1. La "Clínica Paliativa de Síntomas", la que se divide a su vez en:
   a) Una consulta externa de pacientes referidos
   b) Otra consulta externa de pacientes vistos por primera vez, a quienes desde el inicio se les estableció el diagnóstico de cáncer avanzado en etapa terminal; y
   c) El equipo integrado para visita domiciliaria
2. Representado por el "Centro de Cuidados Paliativos de Día", ya que tiene una función hospitalaria como la de rehidratación del paciente, aplicación parenteral de diversos fármacos, paracentesis, etc.; además de contar con expertos en duelo y consejería familiar
3. Consiste en la "Atención Paliativa de Respuesta Rápida", en el que se proporcionan interconsultas a hospitalización y terapia intensiva
4. Estriba en la "Atención Paliativa Virtual", con la que, con un enorme esfuerzo, se ha incorporado un sistema de atención profesional telefónica que otorga al paciente y sus familiares atención profesional de enorme calidad durante las 24 horas del día

Sin lugar a dudas la educación representa un pilar esencial en la proyección de los cuidados paliativos, por lo que se logró en el año 2012 incluir esta materia como optativa en la carrera de medicina de la Universidad Panamericana y desde el inicio de este año en la Universidad Nacional Autónoma de México. De hecho, a través de diplomados y cursos de alta especialidad se han formado a 50 profesionales de la salud como expertos en esta área y fundó la red Onco-Paliativa, que establece vínculos con centros oncológicos en los estados de Sinaloa, Campeche, Nayarit, Michoacán, Tabasco, Baja California y Jalisco, así como con los hospitales de alta especialidad de Oaxaca y Yucatán. Su sólida estructura y vocación de servicio les ha permitido organizar diversos cursos y congresos dentro y fuera de la Academia Nacional de Medicina. Por otro lado, han publicado varios trabajos de investigación con los que analizan científicamente su experiencia y diversas hipótesis establecidas, con las que han podido editar varios libros en los que recopilan la experiencia adquirida; cuentan además con manuales dirigidos al paciente y sus familiares.

Derivados de esta actividad ejemplar han surgido otros grupos de profesionales de los Institutos y otros hospitales del sistema. En el Instituto Nacional de Neurología, por ejemplo, en el año 2007 nace el servicio de atención tanatológica en coordinación con la subdirección de Psiquiatría, y 3 meses después la clínica de cuidados paliativos a cargo del departamento de neuroanestesia del cual partió, en diciembre del año 2008, el programa de Redes de apoyo para cuidados paliativos y atención domiciliaria, conformado por un grupo multidisciplinario encabezado por la Dra. Zoila Trujillo de los Santos. Este equipo también ha logrado, en el área pedagógica, impartir cursos de actualización en cuidados paliativos neurológicos en el primero y segundo niveles de atención médica, cursos para cuidadores y talleres de tanatología, además de haber dirigido 4 simposios, entre otras cosas. En el área de difusión han desarrollado guías de abordaje familiar, tanatología, cuidados médicos, así como de soporte nutricional y cuidados básicos. En cuanto a investigación, publicaron un estudio exploratorio de los conocimientos sobre los cuidados paliativos y actitudes del personal de salud ante la muerte y el trabajo emocional; y analizaron el significado de los cuidados paliativos entre el personal y los cuidadores de enfermos con patología neurológica. Además están trabajando en un estudio relacionado con la percepción de la forma en que les son proporcionadas las malas noticias al paciente y a sus familiares.



En el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, los doctores Ramón de Lille Fuentes y Vicente García Olivera fundan en junio del año 1972 la primera clínica del dolor, en la que participaban los residentes de terapia intensiva y anestesiología, evolucionando en esta forma hasta el año de 1985, época en la que se fusionaron con el curso que se impartía de forma paralela en el INCan. No fue sino hasta el año de 1993 en que nace el área de cuidados paliativos, la que, no obstante su función, continúa denominándose "Clínica del Dolor". Sus instalaciones constan de tres cubículos que comparten con el área de intervencionismo de esta misma clínica, los que son atendidos por cuatro médicos revisores. No obstante sus enormes carencias, encabezados por la doctora Argelia Lara Solares imparten el curso de alta especialidad en clínica del dolor y capacitan a alrededor de 6 a 8 residentes de anestesiología por año. De hecho, en el 2002 recibieron del Institutional Award el premio por haber realizado el mejor proyecto internacional de cuidados paliativos. Cuentan además con una página informativa para la comunidad médica y cada año organizan un Foro Internacional de Medicina del Dolor y Paliativa.

Por otro lado, en el Instituto Nacional de Cardiología durante el año 2011 se funda la Unidad de "Cuidados Integrales Avanzados para el Paciente Cardiópata y su Familia", con la misión de ofrecer cuidados integrales y multidisciplinarios al paciente con insuficiencia cardiaca refractaria a tratamiento médico, por cardiopatía congénita o adquirida, en fase avanzada o terminal, no susceptible de manejo intervencionista, quirúrgico o trasplante. Esta unidad, dirigida por el Dr. Enrique López Mora, se encuentra perfectamente organizada en cuanto a todos sus procesos, desde la recepción y clasificación del paciente, hasta su intervención y acompañamiento, aun más allá del desenlace de la enfermedad, con la familia y personas que le rodean. De hecho, el proceso lo dividen en cuatro etapas:

1. Se establece el "contrato terapéutico" mediante el que se obtiene el consentimiento informado verbal del paciente y de su familia para su atención y se determina, además, la frecuencia y duración de cada sesión

2. En la que además de realizar la historia clínica, se aplica la escala de valoración tanatológica
3. En la que mediante una discusión multidisciplinaria se determina el tipo y la magnitud de la intervención que se va a realizar para mantener la calidad de vida del paciente y su familia
4. Representa el acompañamiento del paciente hasta su desenlace y de la familia posterior a esta eventualidad. Además de esta función, la intención de esta unidad estriba en el desarrollo de actividades de investigación y formación de recursos humanos, las que han llevado a cabo mediante su participación con el grupo de reflexión en cuidados paliativos de la Dirección General de Coordinación de Institutos Nacionales de Salud y un congreso que han impartido cada año desde el año 2012 dentro de sus instalaciones

En el caso del Instituto Nacional de Pediatría el proceso se inició hace ya 25 años a través del comité de ética, del que se originó el denominado programa de "Recomendaciones para la Actuación en Niños en Estado Terminal". Sin embargo no fue sino hasta el 15 de agosto del año 2005 en que se funda la Unidad de Cuidados Paliativos al percatarse del enorme descuido que prevalece en el cuidado del paciente al acercarse su muerte, y al considerar que la parte final de la vida es tan importante como cualquier otra de sus etapas. Su misión estriba en proporcionar atención integral, especializada e interdisciplinaria a niños con enfermedades crónicas irrecuperables, con riesgo de fallecer o en fase terminal, a través de un enfoque humanitario que permita lograr o mantener una mejor calidad de vida en el paciente y orientar a sus padres y familiares para enfrentar la situación, y que éstos a su vez ayuden al paciente a tener una muerte apacible. Esta unidad proporciona atención intrahospitalaria; orientación mediante llamadas telefónicas durante las 24 horas, y visitas domiciliarias en el área metropolitana. Cuentan, de hecho, con un manual de procedimientos y de organización desde el año 2009, el cual fue actualizado durante el 2012. Han producido cuatro libros y 20 artículos de investigación; además han participado en 600 conferencias dentro de las que, durante el año 2010, organizaron el Primer Congreso de Cuidados Paliativos y Tanatología en Niños. Posteriormente en el 2012 cambian el nombre de su unidad por el de "Unidad de Medicina Paliativa", y en el 2013 se fusionan con la Unidad de Medicina de Dolor con el objeto de mejorar su logística y dinámica de atención, bajo la dirección del doctor Armando Garduño Espinosa y la Dra. Fátima Vallejo Palma.



Y así, todos los demás institutos, con excepción de Genómica, Geriatría y Salud Pública que por obvias razones no cuentan con una unidad de estas características. Sin embargo, permítanme ahora sólo esbozar algunas de las características de la Unidad de Cuidados Paliativos del Hospital General de México, que se fundó en el año de 1999 gracias a la intervención de los doctores Vicente García Olivera, Miguel Herrera Barroso y Ricardo Plancarte Sánchez, quienes ofrecían atención a los pacientes en estado terminal en la "Clínica de Dolor" y que organizaron, 1 año más tarde, el programa de visita domiciliaria. Esta unidad en nuestros días es dirigida por el Dr. Miguel Jiménez Olvera y atiende al año alrededor de 2 980 interconsultas hospitalarias, 337 consultas paliativas pediátricas y 1 681 consultas paliativas en adultos, mediante la intervención de nueve médicos adscritos; cinco residentes de cuidados paliativos; una jefa de enfermeras que coordina a ocho más de sus profesionales, graduadas todas ellas en cuidados paliativos; además de un técnico en estadística; tres administradores; tres nutriólogos; un psicólogo; dos trabajadoras sociales; un tanatólogo; y un afanador.

Por último, bajo la rectoría de la Secretaría de Salud federal y con el objetivo de lograr el acceso equitativo del cuidado paliativo a las personas que así lo necesiten, desde hace ya varios años se constituyó un grupo interinstitucional de excelencia, con responsabilidad, compromiso social y reconocimiento nacional de "Reflexión en Cuidados Paliativos", en el que participan representantes de cada uno de los Institutos nacionales de salud, la Secretaría de Salud del Distrito Federal, el IMSS y el ISSSTE. Este grupo, integrado por la Dirección General de Coordinación de Institutos Nacionales de Salud y encabezado por el Dr. Ricardo Plancarte Sánchez, se ha comprometido a entregar un ambicioso plan de posicionamiento al finalizar el Simposio titulado "Retos en Algología y Cuidados Paliativos" que con motivo del congreso bienal de la Academia Nacional de Medicina se celebrará el próximo 3 de octubre en el Hotel Hilton de la Alameda de la Ciudad de México. Además de los expertos ya señalados, también participan por parte de la SSa del D.F. y dirigidos por el Dr. Antonio Fraga Mouret, la Lic. Maricruz Medina Mora Icaza, la Dra. Paola Díaz Zuluaga y, de manera paralela, María de la Soledad Escamilla Cejudo de la Asociación Mexicana de Tanatología; por parte del IMSS, las Dras. María Luisa Ramírez Aguilar e Isabel Belem Castillo Carrillo; y por parte del ISSSTE, la Dra. Blanca Almazán García.



De hecho, los avances alcanzados por este grupo abarcan, entre otras cosas:

1. La impartición de dos diferentes cursos de cuidados paliativos, en la Academia Nacional de Medicina
2. La creación de un decreto por el que se reforman y adicionan diversas disposiciones al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Prestación de Servicios de Atención Médica
3. La celebración desde el año 2011 del Día Mundial de los Cuidados Paliativos, en el recinto de la Academia Nacional de Medicina
4. El impulso a la legislación en materia de cuidados paliativos, con el objeto de garantizar equidad
5. La promoción de iniciativas en políticas de salud para asegurar el acceso a los medicamentos esenciales, para el manejo farmacológico del paciente terminal
6. Se está luchando por la integración, el desarrollo y la homologación de los programas de estudio
7. Se están impulsando los trámites necesarios para la incorporación dentro de la estructura institucional de los profesionales en cuidados paliativos, tal y como se ha logrado dentro del INCan

# El papel de la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes en el control del dolor crónico

*Alejandro Mohar Betancourt*

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que cada año millones de personas en el mundo padecerán dolor moderado o grave, y millones de ellas fallecen debido a la falta de acceso de medicamentos controlados para resolver este frecuente síntoma.[1]

Los números de personas sin acceso a control del dolor crónico así lo ilustran:

- 6.5 millones de infartos agudos de miocardio
- 5.5 millones de pacientes en cáncer terminal
- 1 millón de pacientes con VIH/SIDA
- 800 000 pacientes por accidentes o violencia
- Pacientes con dolor posquirúrgico
- Mujeres en trabajo de parto (> 110 millones de nacimientos anuales)
- Pacientes pediátricos
- 75 000 mujeres que fallecen durante el trabajo de parto



## Uso de medicamentos controlados

El dolor es prevalente en una muy amplia gama de patologías. Su control es parte de la buena práctica médica y una necesidad en diversas especialidades médicas, como Cuidados paliativos, Oncología, VIH/SIDA, Hematología, Cirugía y Obstetricia, entre otros.

Se estima que año con año se diagnostican más de 12 millones de personas con cáncer en el mundo. De éstas, 70% vive en países de medianos y bajos ingresos y 70% de éstos pacientes se encuentra en etapas avanzadas de la enfermedad, lo que implica que un alto porcentaje requerirá control del dolor a partir del momento del diagnóstico.[2] Se sabe que en más de 50% de pacientes con VIH/SIDA se requiere el manejo de dolor crónico con opiáceos, así como también en el área de Obstetricia, Cirugía y accidentes.

De rutina, se utilizan en un inicio medicamentos antiinflamatorios no esteroides para el alivio del dolor u opioides débiles, como codeína y tramadol, todos ellos ineficientes para el control del dolor crónico moderado a intenso. En la Figura 1 se ilustra la amplia gama de patologías que a lo largo de su historia natural requiere control de dolor por medio de opiáceos. Indica también que el acceso rápido y racional a la morfina es, hoy, una necesidad de salud pública.

## Acceso y disponibilidad de morfina

Al introducir la OMS la Escalera Analgésica para pacientes con cáncer en 1986, el acceso y la disponibilidad de morfina se incrementó de forma sustancial.[3] Sin embargo, este acceso fue limitado a países plenamente desarrollados donde a la fecha se consume 92% de morfina; ello cubre

sólo 17% de la población mundial. Por ende, 8% de morfina es para cubrir las necesidades del 83% restante. Dichas estadísticas representan una urgencia mundial, dado el rápido envejecimiento en diversas regiones del mundo y la alta frecuencia de enfermedades crónico-degenerativas asociadas con la edad que requerirán cuidados continuos o paliativos, incluido el control del dolor crónico. Debe señalarse que la producción de morfina mundial es más que suficiente para cubrir las necesidades actuales de la población. El problema no es la capacidad de producción, sino que no se solicita, prescribe y utiliza la que se requiere.

## Razones que impiden el acceso a la morfina

Desde hace casi 100 años se han desarrollado convenios internacionales para el control de estupefacientes. En dichos acuerdos se establecen también los mecanismos para hacer accesible este medicamento.

Lamentablemente desde entonces los esfuerzos se han dirigido para prevenir el abuso de esta sustancia. Junto con ello, varios países han establecido severas restricciones y excesiva regulación para el acceso de este medicamento; ello impide su prescripción y administración para la gran mayoría de los pacientes que lo requieren.



## Panorama nacional

Se estima que en el 2012 en México hubo cerca de 90 000 muertes por cáncer y VIH/SIDA; 70% de ellos murió con dolor.[4] Nuestro país es un claro ejemplo en cómo la excesiva regulación y la compleja normatividad han impedido el acceso a la morfina para aliviar el dolor en una amplia gama de enfermedades crónico-degenerativas.

Algunos estudios señalan que la dosis per cápita de morfina en México es de 5.3 mg, mientras que en Canadá es de 54.5 mg y en Estados Unidos (EU) de 72.4 mg. Asimismo, se calcula que en nuestro país existen 15 clínicas de cuidados paliativos que cumplen con la regulación sanitaria internacional y las buenas prácticas clínicas; mientras que en Canadá hay 500 y en EU más de 6 000.[5] Según datos de la World Palliative Care Association (WPCA) México se encuentra en un nivel 3a de desarrollo de cuidados paliativos, correspondiente a "provisión aislada" de este importante apoyo para pacientes terminales.[5]

A instancias de diversas agrupaciones académicas y universitarias nacionales e internacionales, incluidos la Secretaría de Salud, el IMSS, la Cofepris, las organizaciones no-gubernamentales y la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes (JIFE), se estableció un seminario y grupo de trabajo que identificó las necesidades y oportunidades de mejorar el acceso de morfina y cuidados paliativos en nuestro medio.

Las propuestas que derivaron del análisis de la situación de cuidados paliativos en México de este grupo interdisciplinario fueron:

1. Reducir la excesiva regulación, simplificar la generación de recetarios médicos para sustancias controladas, y publicar la Norma Oficial de Cuidados Paliativos. Ello permitirá el acceso racional a la morfina en México, dentro de un marco legal y regulado

2. Capacitar a los profesionales de la salud (médicos, enfermeras, técnicos, químicos y farmacólogos) sobre los beneficios del uso adecuado de morfina. Definir los criterios de prescripción, indicaciones, control del abuso y optimizar el sistema de referencia y contrarreferencia para brindar máxima calidad de vida a nuestros pacientes. Con ello, crear una mejor cultura de cuidados continuos en el sector salud
3. Obtener más y mejor información clínica-epidemiológica del estado situacional de cuidados paliativos y acceso a morfina a nivel nacional, e identificar debilidades y oportunidades de intervención en este rubro
4. Perfeccionar estudios de investigación que contribuyan al mejor desarrollo de cuidados paliativos en México

## International Narcotics Control Board

La International Narcotics Control Board (JIFE) es el órgano de la formulación de políticas dentro del sistema de la ONU que se ocupa del análisis y la problemática mundiales del consumo, uso y distribución de los estupefacientes. Esta Junta ofrece a los estados miembros de la ONU un espacio de intercambio de conocimientos, experiencias e información sobre temas relacionados con las drogas y el apoyo en el desarrollo de una respuesta coordinada.



La JIFE es un garante de los tratados internacionales para prevenir el abuso de sustancias que inducen farmacodependencia. La adopción universal de estos tratados y su instrumentación previene el desvío de drogas legales a mercados ilegales, protegiendo así a la sociedad en su conjunto de sufrir las consecuencias de la dependencia.

Sin embargo, existe un espacio de mejora en el desarrollo y el apego de estos tratados. En particular, un espacio que permita cumplir con el segundo objetivo de la JIFE: asegurar que las sustancias controladas estén disponibles para el uso médico y la investigación científica. Como resultado de esta limitación, los beneficios para la salud derivados de estos medicamentos –los cuales contienen sustancias controladas– no son accesibles aún a la gran mayoría de los pacientes que así lo requieren.

## Conclusiones y recomendaciones

Es indispensable desarrollar una estrategia que permita el acceso a medicamentos controlados en países de medianos y bajos ingresos. Ello representa un reto multidisciplinario. El trabajo debe enfocarse en informar sobre los efectos terapéuticos de estas sustancias; optimizar los mecanismos regulatorios; capacitar recursos humanos a diferentes niveles para la adecuada administración de los mismos, señalando de manera clara sus ventajas y riesgos; y sobre todo promover el diálogo entre prescriptores y usuarios para alcanzar el sano equilibrio entre libre acceso y prevención de abuso de estas sustancias.

La JIFE, como guardián de los tratados internacionales para el control de estupefacientes, hace señalamientos y recomendaciones puntuales a los estados en este entorno de manera continua. Con ello pretende apoyar la optimización de políticas públicas para alcanzar este difícil

balance entre control/acceso para sustancias controladas. Representa en sí uno de los objetivos centrales de la JIFE reducir el sufrimiento ocasionado por un creciente número de enfermedades y discapacidades que hoy afectan al conjunto de nuestra sociedad en un patrón epidémico.

## Referencias


1. Ensuring balance in national policies on controlled substances. Guidance of availbility and accesibility of controlled medicines. World Health Organzation; 2012.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. 2013; Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Disponible en http://globocan.iarc.fr.
3. Jadad RA, Browman GP. The WHO analgesic ladder for cancer pain management stepping up the quality of its evaluation. JAMA. 1995;274:1870-3.
4. IHME. 2012, Global Burden of Disease 2012 http://www.healthmetricsandevaluation.org/gbd
5. Lynch T, Connor S, Clark D. Mapping levels of palliative care development: a global update. J Pain Symptom Manage. 2013 Jun;45(6):1094-106.

# ÍNDICE

La letra *c* refiere a cuadros; la *f*, a figuras.


A

algología y cuidados paliativos, 458
- las clínicas del dolor y los cuidados paliativos en los institutos nacionales de salud, 471
- cuidados paliativos en las unidades de cuidados intensivos, 463
- la UNAM y la formación de recursos humanos en, 466
- Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes en el control del dolor crónico, 476

B

bioética, 251
- biobanco y datos personales, 261
- consentimiento informado y asentimiento, 257
- cuidados paliativos y dolor, 253
- Neuroética, 267

biología médica, 140
- genética molecular, 142
  - del gen a la enfermedad, 143
  - del genoma a la enfermedad, 145
  - educación médica en, 145
- inmunología, 147
- parasitología, 150
- toxicología, 141

biología de la reproducción, 285
- embarazo: ventana de oportunidades, 286
- mecanismo de acción de la anticoncepción de emergencia, 288
- oncofertilidad, 294
- vitamina D en el tratamiento y prevención del cáncer de mama, 291

C

cardiología, 93

evaluación no invasiva de la insuficiencia cardiaca, 103
imagen cardiovascular, 96
nuevos anticoagulantes orales en la tromboprofilaxis, 94
tratamiento de valvulopatía aórtica por intervención: implantación transcatéter de válvula aórtica, 98
cirugía, 215
antirreflujo, 220
cáncer de mama, 224
herniología, 215
lesiones de vías biliares, 227

D

diabetes mellitus, 63
genética de la diabetes en mexicanos, 67
modelos de atención, 69
prevención y tratamiento, 71



E

enfermedad pulmonar obstructiva crónica, 199
contaminación aérea, 207
epidemiología, 200
fenotipos y genotipos, 202
mecanismos de daños, 205
enfermedades hepáticas, 163
carcinoma hepatocelular, 174
cirrosis hepática, complicaciones, 169
desnutrición, 171
disfunción renal y ascitis, 172
esteatosis hepática no alcohólica, 175
hepatitis A, 165
hepatitis B, 166
hepatitis C, 167
hepatitis D, 167
hepatitis E, 166
hepatitis por virus, 164
trasplante de hígado, 174
virus de hepatitis C, 174
enfermedades renales, 178
cistinuria, 185
enfermedad renal progresiva, 192
expulsión de cálculos, 180
hipercalciuria, 181
hiperuricemia e hiperuricosuria, 182

hipocitraturia, 184
litiasis renal, 180
tratamiento de glomerulopatías, 188

F

farmacovigilancia, 297
Centro Nacional de, 305
en estudios de bioequivalencia, 304
farmacogenética y, 303
Programa Internacional de la OMS, 299

G

geriatría, 357
atención transdisciplinaria en, en el IMSS, 366
el geriatra desde la sociedad civil y sus formas de agremiarse, 370
fragilidad y deterioro cognitivo, 357
los profesionales del envejecimiento y la vejez, 360

H

hematología, 307
acceso a nuevos medicamentos hematooncológicos, 313
organización de centros de transfusión sanguínea para prevención de muerte materna por hemorragia obstétrica, 312
simplificación del trasplante de médula ósea, 309
trombofilia primaria, 307

I

infectología, 269
resistencia bacteriana nosocomial, 272
vacunación universal en México, 270
inmunología, 333
inmunogenética de las poblaciones de América y su papel en autoinmunidad, 345
inmunoprevención en la infección del virus del dengue, 340
nuevas moléculas de la inmunidad innata y su papel en el control de la tuberculosis, 334
papel de las células dendríticas en la inmunidad contra el cáncer, 342

L

legislación en salud, 411
deficiencia orgánica de la *Ley general de salud*, 418
dinámica legislativa y jurisdiccional del derecho a la protección a la salud, 420

replanteamiento del marco general de la *Ley general de salud*, 413
retos en la distribución competencial en un sistema federal, 415

M

medicina familiar, 377
atención primaria y, 387
¿es una especialidad sin futuro?, 380
impacto de la, en el sistema de salud, 393
los retos de la práctica de, 384
medicina genómica, 123
abordaje genómico de las enfermedades complejas, 124
implicaciones éticas y sociales de los estudios genómicos, 134
Instituto Nacional de Medicina Genómica, retos del, 136
personalización de la medicina 127
aplicación a la diabetes mellitus tipo 2, 133
aplicación al cáncer, 131
promesa de la farmacogenética, 130
Vitagénesis: la PyME mexicana de genómica y biotecnología, 130
medicina interna, 275
abordaje diagnóstico de enfermedades poco frecuentes, 281
comorbilidades, 275
retos diagnósticos de los síndromes en, 276
mortalidad materna, 448
implementación de programas para disminuir la, 455
retos institucionales en, 448

N

neurología, 78
neurología instrumental del futuro, 82
neuropsicoendocrinoinmunología: el nuevo reduccionismo científico, 88
panorama actual de las enfermedades neurodegenerativas, 83
terapia endovascular neurológica, 78

O

obesidad, 45
alimentación infantil y riesgo de obesidad en niños mexicanos, 52
consumo de bebidas azucaradas en niños y riesgo de obesidad, 56
factores epigenéticos, 47
fisiopatología, 50
oftalmología, 317
ante los retos del envejecimiento poblacional y los cambios epidemiológicos, 318
discapacidad visual y ceguera, 322

futuro de las células madre, 329
tecnologías de la comunicación y su impacto en el control de la retinopatía diabética, 326
terapia génica, 331
oncología, 234
infecciones de los pacientes con cáncer, 245
inmunohistoquímica en la era molecular, 240
¿se cura la leucemia crónica, 238
la vida después de metástasis cerebrales, 248
otorrinolaringología, 210
alteraciones de las vías aerodigestivas en neonatos y lactantes, 211
tratamiento quirúrgico de hipoacusias por dispositivos electrónicos, 212

P

pediatría, 105
bienestar infantil y de la adolescencia, 120
determinantes sociales de la salud en pediatría, 111
importancia de la salud pública dirigida a la niñez en México, 105
importancia del desarrollo infantil temprano, 116
salud pública enfocada en la niñez, 109

R

radiología e imagen, 397
especialización en, 400
imagenología vascular, 401
radiología intervencionista, 399
tomografía por emisión de positrones en oncología, 406

S

salud mental, 422
atención integral de las enfermedades mentales, 440
brechas en el tratamiento y la necesidad de integrar la atención, 428
epidemiología de la, y la Psiquiatría en México, 424
orientación de los nuevos caminos de investigación en Psiquiatría, 436

T

trasplante de órganos, 19
explante de hígado, 21
falta de órganos, un reto con muchas esperanzas, 29
fase anhepática e implante del injerto, 21
hepatectomía, 21
inducción de tolerancia, 29
inmunosupresión, 33

inmunotolerancia, 41
problema reemergente, anticuerpos anti-HLA, 28
trasplante de corazón-pulmón, 30
t. hepático de donador vivo. 24
t. hepático multivisceral, 20
t. multivisceral, 22
t. renal y pancreático, 26
traumatología, 159
investigación en trauma, 161
manejo del paciente con trauma creaneoencefálico y raquimedular, 161
manejo del paciente politraumatizado, 160

V

VIH/SIDA, 7
acceso al tratamiento, 13
deterioro neurocognitivo y tratamiento antirretroviral, 17
estudios de neuroimagen en deterioro neurocognitivo asociado con VIH, 17
exceso de riesgo de eventos no-SIDA, 8
gasto en antirretrovirales, 13
pandemia, el control de la, 11
persistencia de, a pesar de TAR efectivo, 8
¿puede la infección por VIH acelerar el envejecimiento? 10
y su repercusión neurológica, 14

# NOTAS

# NOTAS

# NOTAS

# NOTAS

# NOTAS

Esta edición consta de 1000 ejemplares y terminó de imprimirse en abril de 2016
en Surtidora Gráfica, Calle Oriente 233 No. 297, Col. Agrícola Oriental,
México, D. F. Hecho en México.