

Estudio de asociación y metaanálisis del gen de la apolipoproteína E y esquizofrenia

Carlos Tovilla-Zárate,^a Beatriz Camarena,^b Rogelio Apiquian^c y Humberto Nicolini^{a,*}

^aEscuela de Ciencias Genómicas, Universidad Autónoma de la Ciudad de México, México D.F., México

^bDepartamento de Genética Psiquiátrica, Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente Muñiz", México D.F., México

^cCentro de Estudios Médicos y Familiares Carracci, México D.F., México

Recibido en su versión modificada: 9 de noviembre de 2007

— Aceptado: 16 de noviembre de 2007

RESUMEN

Antecedentes: La esquizofrenia es una enfermedad mental cuyas causas etiológicas son desconocidas. Los estudios de epidemiología genética, de asociación y de ligamiento, han sugerido la presencia de factores genéticos involucrados en el desarrollo de la esquizofrenia. Existen numerosos estudios dirigidos a comprender la participación del gen de la apolipoproteína E (ApoE) en la esquizofrenia, sin embargo, los resultados son controversiales por la falta de replicación de los hallazgos.

Objetivo: Para conocer el efecto del alelo $\epsilon 4$ de ApoE en esquizofrenia, se analizó la frecuencia de genotipos y alelos de ApoE en pacientes de origen mexicano.

Resultados y conclusiones: No observamos diferencias estadísticamente significativas en los pacientes con esquizofrenia comparados con el grupo control en las frecuencias por alelos ($\chi^2=0.94$, $gl=2$, $p=0.62$) ni por genotipos ($\chi^2=1.02$, $gl=2$, $p=0.59$). Finalmente, el metaanálisis de 19 estudios de asociación, incluyendo el presente estudio, mostró que el alelo de riesgo $\epsilon 4$ de ApoE no está asociado con el desarrollo de la esquizofrenia (OR=1.04, IC 95%=0.90-1.21, $p=0.184$), sin la presencia de heterogeneidad ($\chi^2=18.8$, $gl=18$, $p=0.4$).

Palabras clave:

Esquizofrenia, asociación, metaanálisis, ApoE, polimorfismo

SUMMARY

Background: Schizophrenia is a mental disorder of unknown etiology. Epidemiological, association and linkage studies suggest the presence of genetic factors in the development of this disorder. Numerous studies have been undertaken to gain insight on the role of the ApoE gene in schizophrenia. However, findings remain controversial.

Objective: The current study analyzed the ApoE gene among schizophrenic patients of Mexican origin.

Results and conclusions: No significant differences were found in the distribution of alleles ($\chi^2=0.94$, $df=2$, $p=0.62$), or genotypes ($\chi^2=1.02$, $df=2$, $p=0.59$). The meta-analysis comprising 19 association studies (including the present one) showed that the risk allele $\epsilon 4$ of ApoE is not associated with the development of schizophrenia (OR 1.04, CI 95%=0.90-1.21, $p=0.184$) in the absence of heterogeneity ($\chi^2=18.8$, $df=18$, $p=0.4$).

Key words:

Schizophrenia, association, meta-analysis, ApoE gene, polymorphism

Introducción

La esquizofrenia es una enfermedad que afecta a 1% de la población mundial,¹ considerándose un desorden común, severo e incapacitante. Con base en estudios de familia, de gemelos y de adopción, se ha sugerido que factores genéticos desempeñan un papel fundamental en la etiología de la esquizofrenia.² Otros hallazgos que apoyan lo anterior son los estudios de ligamiento y de asociación, que han sugerido diversas regiones cromosómicas y genes candidatos involucrados en el desarrollo de la esquizofrenia.

Uno de los genes candidatos es la apolipoproteína E (ApoE), localizado en la región cromosomal 19q13.2. Se han

identificados diversos polimorfismos, uno de los cuales es el caracterizado por el cambio de una base en las posiciones 334 y 472, produciendo las combinaciones 334T/472T, 334T/472C y 334C/472C, que constituyen los alelos $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, y $\epsilon 4$ respectivamente, definiendo seis genotipos $\epsilon 2/\epsilon 2$, $\epsilon 2/\epsilon 3$, $\epsilon 2/\epsilon 4$, $\epsilon 3/\epsilon 3$, $\epsilon 3/\epsilon 4$ y $\epsilon 4/\epsilon 4$.³

La ApoE es una proteína de 34 kDa, presente en las lipoproteínas del plasma y fluidos del cuerpo comprometidos en la redistribución de lípidos en las células. En el sistema nervioso central, la ApoE es sintetizada y secretada principalmente por astrocitos y macrófagos. Es la principal apolipoproteína expresada en el cerebro, en el líquido cefalorraquídeo y en membranas mielínicas.^{4,5} Se sugiere que las diferentes isoformas de ApoE pueden afectar de diferente

* Correspondencia y solicitud de sobretiros: Humberto Nicolini. Grupo Médico Carracci, Carracci 107, Col. Insurgentes Extremadura, 13740 México, D.F., México. Tel.: (55) 5611 3028. Fax: (55) 5611 3028. Correo electrónico: alfonso_tovillaz@yahoo.com

manera en los procesos intracelulares responsables de la regulación del crecimiento y la ramificación neuronal.⁶

El alelo $\epsilon 4$ de ApoE se ha estudiado en diversos desórdenes neurodegenerativos, y en particular se le ha asociado repetidamente con la enfermedad de Alzheimer y Parkinson, encontrándose además relacionado con algunas características clínicas como el inicio de la enfermedad a temprana edad y mayor severidad.^{3,4} Por otro lado, existen reportes de asociación positiva entre el alelo $\epsilon 4$ de ApoE y varios desórdenes neuropsiquiátricos como demencia vascular,⁷ demencia del cuerpo de Lewy,⁸ síndrome Down,⁹ enfermedad de Creutzfeldt-Jakob,¹⁰ y enfermedad de Pick.¹¹ Desde 1995, Harrington y colaboradores señalaron la asociación positiva del alelo $\epsilon 4$ de ApoE y esquizofrenia,¹² sin embargo, en estudios posteriores sus resultados no han sido replicados.¹³⁻¹⁶ Diversos grupos han informado que el alelo $\epsilon 4$ de ApoE confiere un riesgo hacia una edad temprana de inicio de la esquizofrenia;^{3,16,17} sin embargo, otras investigaciones no muestran dicha asociación.¹⁸⁻²⁰

Con base en lo anterior, realizamos un estudio de asociación en población mexicana para observar si el alelo $\epsilon 4$ de ApoE tiene un efecto sobre el desarrollo de la esquizofrenia. Además, se llevó a cabo el metaanálisis de los estudios de asociación de ApoE y esquizofrenia publicados hasta la fecha.

Material y métodos

Estudio de asociación

Muestra. En este estudio participaron 60 sujetos con esquizofrenia (edad de 18 a 60 años, 33.17 ± 9.076 años) obtenidos de la consulta externa del Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente" y del Centro de Estudios Médicos y Familiares Carracci. Los pacientes cumplieron con los criterios diagnósticos del DSM-IV para esquizofrenia, y fueron evaluados por un psiquiatra mediante la aplicación de la entrevista Diagnóstico para Estudios Genéticos (DIGS), validada al español. Se incluyeron 42 individuos sanos (edad de 60 a 97 años, 81.6 ± 8.9 años), en quienes se descartó la presencia de cualquier trastorno psiquiátrico. Los sujetos de estudio y los controles fueron de padres y abuelos mexicanos. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de cada uno de los participantes.

Genotipificación. Se colectaron muestras de 7 ml de sangre periférica y se extrajo el ADN genómico a través de un procedimiento estándar.²¹ El análisis del sistema polimórfico fue realizado amplificando el sitio de interés mediante la reacción en cadena de polimerasa, utilizando el método reportado por Wenham y colaboradores.²² El polimorfismo fue identificado mediante el uso de la endonucleasa de restricción *CfoI*. Los fragmentos fueron resueltos mediante electroforesis en gel de poliacrilamida a 8%, teñido con bromuro de etidio y visualizado con luz ultravioleta. La genotipificación se realizó en forma ciega al estado clínico de las personas.

Análisis estadístico. La comparación de las frecuencias de genotipos y alelos entre los sujetos de estudio y los

controles se llevó a cabo usando la prueba de χ^2 . El análisis de las características clínicas de los pacientes se realizó dividiendo la muestra conforme a la presencia o ausencia de por lo menos un alelo $\epsilon 4$ de ApoE y su posterior análisis utilizando la *t* de Student.

Estudio de metaanálisis

Búsqueda de literatura. Realizamos una búsqueda computarizada en Medline con la frase "ApoE and schizophrenia", identificando todos los estudios de asociación publicados hasta la fecha.

Criterios de inclusión de los estudios. Se incluyeron artículos con datos originales en los que la metodología utilizada fuera de asociación entre casos y controles del gen de la ApoE y esquizofrenia, en que se pudiera establecer la frecuencia de genotipos y alelos para el cálculo de la OR (*odds ratio*) y que el polimorfismo analizado fuera el localizado en el exón 4 del gen de la ApoE. Nuestro estudio de asociación se incluyó en el metaanálisis porque cumple con los criterios mencionados.

Análisis estadístico. Los datos de cada uno de los estudios incluidos fueron clasificados por fenotipo (pacientes con esquizofrenia y controles sanos) y por la presencia o ausencia de por lo menos un alelo $\epsilon 4$ de ApoE, considerado el alelo de riesgo. La OR estima la probabilidad de que el alelo de riesgo esté presente con mayor frecuencia en los casos comparados con los controles sanos.²³ Una OR superior a 1 sugiere una asociación positiva del alelo de riesgo y la esquizofrenia. Los resultados de cada uno de los estudios incluidos en el metaanálisis fueron expresados por el modelo de efectos aleatorios, para lo cual se calculó la OR para cada estudio y se fijó el intervalo de confianza en 95%. La significancia de la OR de todos los estudios fue determinada mediante la prueba Z. Se llevó a cabo una prueba de heterogeneidad entre los estudios seleccionados con el propósito de determinar si el tamaño del efecto proviene de una muestra homogénea. El metaanálisis fue realizado mediante el uso de los programas EPIDAT 3.1 (Organización

Cuadro I. Frecuencia de genotipos y alelos de ApoE en población mexicana

	Controles	Probandos
Genotipos		
$\epsilon 2/\epsilon 3$	4 (0.10)*	6 (0.10)
$\epsilon 3/\epsilon 3$	35 (0.83)	46 (0.76)
$\epsilon 3/\epsilon$	43 (0.07)	8 (0.14)
Total	42	60
Alelos		
$\epsilon 2$	4 (0.05)	6 (0.05)
$\epsilon 3$	77 (0.92)	106 (0.88)
$\epsilon 4$	3 (0.03)	8 (0.07)
Total	84	120

* n (%)

Cuadro II. Características clínicas de los pacientes mexicanos con esquizofrenia

	No portadores de $\epsilon 4$	Portadores de $\epsilon 4$	Estadística		
			t	gl	p
Edad de inicio	20.12 \pm 0.72 (52)*	20.25 \pm 1.29 (8)	0.07	58	0.94
Edad de la primera hospitalización	23.88 \pm 0.97 (42)	25.71 \pm 2.06 (7)	0.72	47	0.47
Número de hospitalizaciones	4.405 \pm 0.68 (42)	3.714 \pm 1.32 (7)	0.39	47	0.69

* X \pm ES (n)

Panamericana de la Salud, OPS/OMS) y Metanalysis,²⁴ obteniendo el mismo resultado final.

Resultados

La distribución de los genotipos y alelos de ApoE en población mexicana se presenta en el cuadro I. No observamos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en el análisis por genotipos ($\chi^2=1.02$, gl=2, p=0.59) ni por alelos ($\chi^2=0.94$, gl=2, p=0.62). El análisis por sexo no mostró diferencias estadísticamente significativas (genotipos $\chi^2=0.98$, gl=2, p= 0.61, alelos $\chi^2=0.94$, gl=2, p=0.62). El cuadro II presenta las características clínicas de los pacientes con esquizofrenia. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la portación del alelo de riesgo y alguna de las variables clínicas analizadas.

En la búsqueda bibliográfica se identificaron 24 trabajos, pero sólo 21 cumplieron con los criterios de inclusión; sumando nuestra muestra se obtuvo un total de 22 investigaciones de asociación, con un total de 2810 casos y 4197 controles. De éstos, solamente cinco indicaron asociación positiva entre el alelo $\epsilon 4$ y esquizofrenia.^{3,12,16,17,25} El cuadro III muestra la información descriptiva y el tamaño de la muestra para cada uno de los estudios.

Las OR y los intervalos de confianza (IC) de la muestra total son presentados en la figura 1. En el análisis por efectos aleatorios, la suma de las OR fue de 1.06 y los IC 95%=0.89-1.27, p=0.1586, indicando que en la muestra total no existió asociación entre el alelo $\epsilon 4$ y esquizofrenia. Sin embargo, los datos mostraron la presencia de heterogeneidad ($\chi^2=37.7$, gl=21, p=0.0140). Al analizar la gráfica de Gallbraith identificamos que la fuente de error fue dada por los trabajos de Harrington,¹² Liu²⁵ y Chen.¹³ Eliminando estos trabajos, en un

Cuadro III. Estudios de asociación de casos y controles entre el alelo $\epsilon 4$ de ApoE y esquizofrenia, incluidos en el metaanálisis

Autor	País	Criterio Diagnóstico	(n)*	
			Esq**	Control
Arnold, et al. (1997) ¹⁶	Estados Unidos	DSM-III-R	93	106
Kampman., et al. (2004) ³	Finlandia	DSM-IV	94	98
Liu, et al. (2003) ²⁵	China	DSM-IV	579	1528
Martorell, et al. (2001) ¹⁷	España	ICD-9	365	584
Harrington, et al. (1995) ¹²	Inglaterra	No especificado	42	131
Chen, et al. (1999) ¹³	Taiwán	DSM-IV	237	137
Durany, et al. (2000) ²⁷	España	ICD-10	114	94
Fernández, et al. (1999) ³³	Estados Unidos	DSM-III-R	40	57
Igata-Yi, et al. (1997) ²⁹	Japón	DSM-IV	54	33
Joober, et al. (1996) ³⁰	Canadá	No especificado	51	35
Kimura, et al. (1997) ³¹	Japón	DSM-III-R	122	126
Kimura, et al. (2000) ³²	Japón	DSM-IV	314	118
Lee M, et al. (2001) ⁴	Inglaterra	DSM-IV	60	60
Moberg, et al. (2006) ³⁴	Estados Unidos	DSM-IV	28	26
Saiz P, et al. (2002) ¹⁸	España	DSM-IV	106	250
Schurhoff, et al. (2003) ¹⁵	Francia	DSM-IV	114	91
Sorbi, et al. (1998) ¹⁹	Italia	DSM-III-R	69	121
Thibaut, et al. (1999) ³⁵	Francia	DMS-III-R	45	98
Lan, et al. (1997) ¹⁴	Taiwán	DSM-IV	62	63
Tovilla, et al. (2007)	México	DSM-IV	60	42
Town, et al. (1997) ³⁶	Estados Unidos	DSM-III-R	63	301
Zhu, et al. (1996) ²⁰	Alemania	DSM-III-R	98	98

*n=Tamaño de la muestra, **Esq=Esquizofrenia

segundo análisis se comprobó el resultado inicial de no asociación entre el alelo ε4 y esquizofrenia (OR=1.04, IC 95%=0.90-1.21, p=0.184), sin la presencia de heterogeneidad ($\chi^2=18.8$, $gl=18$, $p=0.4$) (Figura 2).

Discusión

Los estudios de asociación son ampliamente utilizados en la búsqueda de genes candidatos en enfermedades complejas, de tal manera decidimos investigar el gen de la ApoE en pacientes mexicanos con esquizofrenia utilizando este tipo de estrategia.

Nuestros datos no replican los hallazgos que indican asociación entre el alelo ε4 de ApoE y esquizofrenia, ni tampoco en el análisis de la edad de inicio y severidad del trastorno.^{17,26} Sin embargo, la falta de asociación concuerda con lo señalado por otros grupos.²⁷⁻³² Además, los resultados no muestran asociación con la edad de inicio, apoyando los datos informados por otros grupos.^{18-20,33-36} El análisis por sexo, edad a la primera hospitalización y número de hospitalizaciones, tampoco demostró diferencias estadísticamente significativas en la muestra.

Los datos de no asociación entre el gen de la ApoE y esquizofrenia en población mexicana podría ser el resultado de la estratificación poblacional, ya que en un estudio con grupos indígenas mexicanos se observaron diferencias en las frecuencias de alelos del gen de la ApoE entre mestizos, nahuas, coras y huicholes, demostrando la presencia de heterogeneidad en la población mexicana con este locus particular.²⁸

La literatura sugiere que la estratificación poblacional, el tamaño de muestra y los criterios diagnósticos que definen la muestra, contribuyen a la pérdida de la replicación en los estudios de asociación,^{17,18} de tal manera que se han propuesto otros métodos que eviten este tipo de problemas. Uno de ellos son los metaanalíticos, poderosas herramientas que permiten analizar datos obtenidos de diversos estudios con tamaños de muestra pequeños y con bajo poder estadístico. De tal suerte, realizamos un estudio de metaanálisis que incluyó los trabajos publicados hasta la fecha y nuestros datos. Los resultados no señalan asociación entre el alelo ε4 de ApoE y esquizofrenia, apoyando los hallazgos previos en una muestra de menor tamaño tanto de casos como de controles (861 y 1843 sujetos, respectivamente).¹⁵

En un primer análisis nuestro estudio mostró heterogeneidad, por lo que en un segundo análisis sólo se incluyeron los estudios dentro de la curva de homogeneidad; los resultados nuevamente indicaron la ausencia de asociación entre el alelo ε4 de ApoE y esquizofrenia. De manera interesante, dos de los tres estudios que aportaban heterogeneidad en el análisis fueron realizados en poblaciones de origen asiático.^{13,25} Esta diferencia en la frecuencia alélica de ApoE en población asiática ya ha sido señalada en el metaanálisis efectuado por Schurhoff y colaboradores,¹⁵ y en un informe de Hallman y colaboradores,³⁷ por lo que se ha sugerido que el alelo ε4 de ApoE podría tener un efecto protector en esta población y no de riesgo como en la población caucásica.¹⁵

En conclusión, nuestro estudio de asociación no demuestra una relación entre el alelo ε4 de ApoE y pacientes

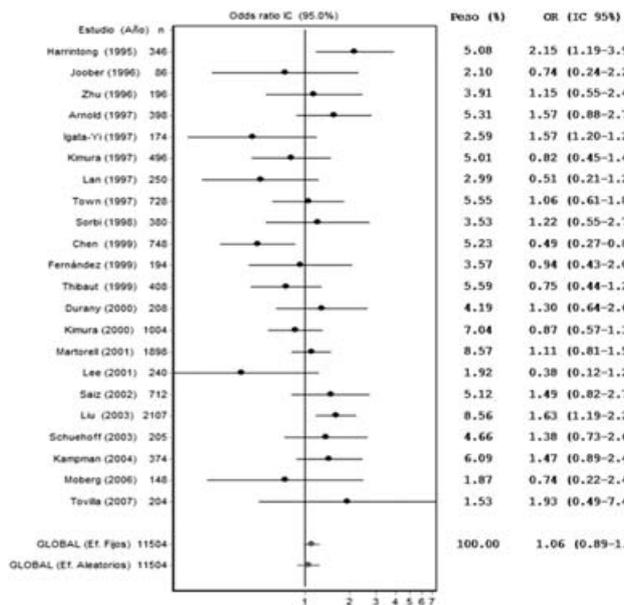


Figura 1. Efectos aleatorios, IC 95% y OR de cada uno de los estudios y del metaanálisis de los 22 trabajos del alelo ε4 de APOE y esquizofrenia.

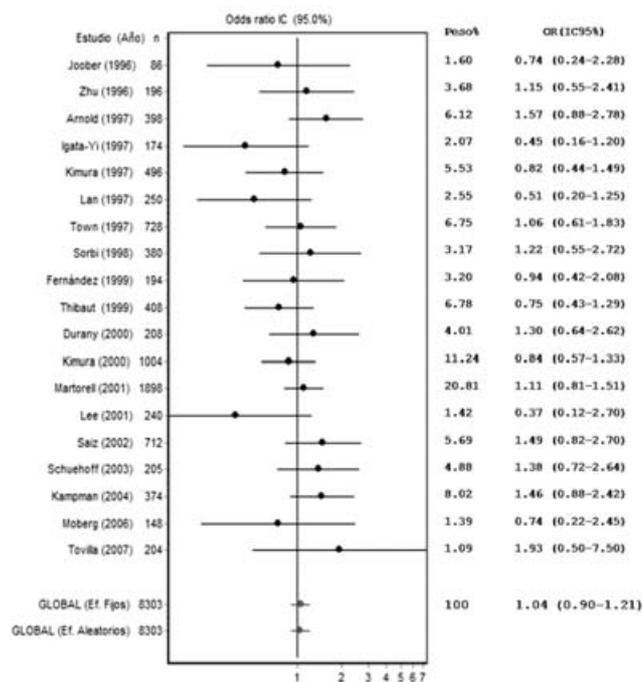


Figura 2. Metaanálisis de los 19 trabajos del alelo ε4 de APOE y esquizofrenia, una vez corregida la heterogeneidad.

con esquizofrenia. El estudio de metaanálisis apoya los hallazgos de no asociación entre el gen de ApoE y esquizofrenia. Sin embargo, la utilización de otros métodos, como los estudios de asociación basados en familias y el uso de pares de hermanos afectados, podrían ayudar a esclarecer el posible papel del gen de la ApoE en el desarrollo de la esquizofrenia.

Referencias

- Jablensky A. The concept of schizophrenia: pro et contra. *Epidemiol Psychiatr Soc* 1999;8:242-247.
- Gottesman II, Bertelsen A. Confirming unexpressed genotypes for schizophrenia. Risks in the offspring of Fischer's Danish identical and fraternal discordant twins. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:867-872.
- Kampman O, Anttila S, Illi A, Mattila KM, Rontu R, Leinonen E, et al. Apolipoprotein E polymorphism is associated with age of onset in schizophrenia. *J Hum Genet* 2004;49:355-359.
- Pitas RE, Boyles JK, Lee SH, Hui D, Weisgraber KH. Lipoproteins and their receptors in the central nervous system. Characterization of the lipoproteins in cerebrospinal fluid and identification of apolipoprotein B,E (LDL) receptors in the brain. *J Biol Chem* 1987;262:14352-14360.
- Siest G, Bertrand P, Herbeth B, Vincent-Viry M, Schiele F, Sass C, et al. Apolipoprotein E polymorphisms and concentration in chronic diseases and drug responses. *Clin Chem Lab Med* 2000;38:841-852.
- Mahley RW. Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. *Science* 1988;240:622-630.
- Frisoni GB, Calabresi L, Geroldi C, Bianchetti A, D'Acquarica AL, Govoni S, et al. Apolipoprotein E epsilon 4 allele in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Dementia* 1994;5:240-242.
- Benjamin R, Leake A, Edwardson JA, McKeith IG, Ince PG, Perry RH, et al. Apolipoprotein E genes in Lewy body and Parkinson's disease. *Lancet* 1994;343:1565.
- Royston MC, Mann D, Pickering-Brown S, Owen F, Perry R, Ragbavan R, et al. ApoE2 allele, Down's syndrome, and dementia. *Ann N Y Acad Sci* 1996;777:255-259.
- Amouyel P, Vidal O, Launay JM, Laplanche JL. The apolipoprotein E alleles as major susceptibility factors for Creutzfeldt-Jakob disease. The French Research Group on Epidemiology of Human Spongiform Encephalopathies. *Lancet* 1994;344:1315-1318.
- Farrer LA, Abraham CR, Volicer L, Foley EJ, Kowall NW, McKee AC, et al. Allele epsilon 4 of apolipoprotein E shows a dose effect on age at onset of Pick disease. *Exp Neurol* 1995;136:162-170.
- Harrington CR, Roth M, Xueieb JH, McKenna PJ, Wischik CM. Apolipoprotein E type epsilon 4 allele frequency is increased in patients with schizophrenia. *Neurosci Lett* 1995;202:101-104.
- Chen JY, Hong CJ, Chiu HJ, Lin CY, Bai YM, Song HL, et al. Apolipoprotein E genotype and schizophrenia. *Neuropsychobiology* 1999;39:141-143.
- Lan TH, Hong CJ, Chen JY and Sim CB. Apolipoprotein E-epsilon 4 frequency in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1997;42:225-227.
- Schurhoff F, Krebs MO, Szoke A, Loze JY, Goldberger C, Quignon V, et al. Apolipoprotein E in schizophrenia: a French association study and meta-analysis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2003;119:18-23.
- Arnold SE, Joo E, Martinoli MG, Roy N, Trojanowski JQ, Gur RE, et al. Apolipoprotein E genotype in schizophrenia: frequency, age of onset, and neuropathologic features. *Neuroreport* 1997;8:1523-1526.
- Martorell L, Virgos C, Valero J, Coll G, Figuera L, Joven J, et al. Schizophrenic women with the APOE epsilon 4 allele have a worse prognosis than those without it. *Mol Psychiatry* 2001;6:307-310.
- Saiz PA, Morales B, MP GP, Álvarez V, Coto E, Fernández JM, et al. Apolipoprotein E genotype and schizophrenia: further negative evidence. *Acta Psychiatr Scand* 2002;105:71-75.
- Sorbi S, Nacmias B, Tedde A, Latorraca S, Forleo P, Guarnieri BM, et al. No implication of apolipoprotein E polymorphism in Italian schizophrenic patients. *Neurosci Lett* 1998;244:118-120.
- Zhu S, Nothen MM, Uhlhaas S, Rietschel M, Korner J, Lanczik M, et al. Apolipoprotein E genotype distribution in schizophrenia. *Psychiatr Genet* 1996;6:75-79.
- Lahiri DK, Nurnberger JI Jr. A rapid non-enzymatic method for the preparation of HMW DNA from blood for RFLP studies. *Nucleic Acids Res* 1991;19:5444.
- Wenham PR, Price WH, Blandell G. Apolipoprotein E genotyping by one-stage PCR. *Lancet* 1991;337:1158-1159.
- Glatt SJ, Faraone SV, Tsuang MT. Association between a functional catechol O-methyltransferase gene polymorphism and schizophrenia: meta-analysis of case-control and family-based studies. *Am J Psychiatry* 2003;160:469-476.
- Leandro G. Meta-analysis in medical research: the handbook for the understanding and practice of meta-analysis, vol. 1. Massachusetts, USA: Blackwell Publishing Ltd.; 2006.
- Liu W, Breen G, Zhang J, Li S, Gu N, Feng G, et al. Association of APOE gene with schizophrenia in Chinese: a possible risk factor in times of malnutrition. *Schizophr Res* 2003;62:225-230.
- Pickar D, Malhotra AK, Rooney W, Breier A, Goldman D. Apolipoprotein E epsilon 4 and clinical phenotype in schizophrenia. *Lancet* 1997;350:930-931.
- Durany N, Riederer P, Cruz-Sánchez FF. Apolipoprotein E genotype in Spanish schizophrenic patients. *Psychiatr Genet* 2000;10:73-77.
- Cruz-Fuentes CS, González-Sobrino BZ, Gómez-Sánchez A, Martínez-Rueda H, Chávez-Eakle RA, Serrano-Sánchez C. Distribution of apolipoprotein E alleles in coras and huicholes from Nayarit and Nahuas and Mestizos from Veracruz, Mexico. *Hum Biol* 2005;77:867-872.
- Igata-Yi R, Igata T, Ishizuka K, Kimura T, Sakamoto S, Katsuragi S, et al. Apolipoprotein E genotype and psychosis. *Biol Psychiatry* 1997;41:906-908.
- Joobor R, Rouleau G, Fon E, Lal S, Palmour R, Bloom D, et al. Apolipoprotein E genotype in schizophrenia. *Am J Med Genet* 1996;67:235.
- Kimura T, Yokota S, Shono M, Igata-Yi R, Takamatsu J, Miyakawa T. Apolipoprotein E epsilon 4 allele and schizophrenia. *Neuroreport* 1997;8:i-ii.
- Kimura T, Shono M, Yokota S, Igata-Yi R, Takamatsu J, Miyakawa T. Apolipoprotein E epsilon 3 allele is not a risk factor of schizophrenia: a study of 314 Japanese patients. *Neuropsychobiology* 2000;42:66-68.
- Fernández T, Yan WL, Hamburger S, Rapoport JL, Saunders AM, Schapiro M, et al. Apolipoprotein E alleles in childhood-onset schizophrenia. *Am J Med Genet* 1999;88:211-213.
- Moberg PJ, Arnold SE, Roalf DR, Balderston CC, Abbazia J, Kohler CG, et al. Apolipoprotein E genotype and odor identification in schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2006;18:231-233.
- Thibaut F, Van Der Elst A, Campion D, Martin C, Coron B, Dollfus S, et al. Apolipoprotein E-varepsilon 4 frequency in deficit schizophrenia. *Eur Psychiatry* 1999;14:148-151.
- Town T, Fallin D, Crawford F, Walsh S, Solomon R, Mullan M. Lack of association between the apolipoprotein E epsilon 4 allele (APOE epsilon 4) and chronic schizophrenia. *Am J Med Genet* 1997;74:451-452.
- Hallman DM, Boerwinkle E, Saha N, Sandholzer C, Menzel HJ, Csazar A, et al. The apolipoprotein E polymorphism: a comparison of allele frequencies and effects in nine populations. *Am J Hum Genet* 1991;49:338-349.

Trasplante de peroné para reconstrucción mandibular en pacientes sometidos a mandibulectomía por tumores óseos y de la cavidad bucal. Experiencia de 10 años**

José Francisco Gallegos-Hernández^{a,*} y Agustín Martínez-Miramón^b

^aDepartamento de Tumores de Cabeza y Cuello y ^bServicio de Cirugía Plástica y Reconstructiva, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, México D.F., México

Recibido en su versión modificada: 27 de noviembre de 2007

— Aceptado: 7 de diciembre de 2007

RESUMEN

Antecedentes: La reconstrucción con colgajo osteomiocutáneo de peroné es el procedimiento de elección en la reconstrucción mandibular.

Objetivo: Evaluar los resultados obtenidos en 10 años de experiencia con esta técnica.

Material y métodos: Se analizaron los registros de los pacientes sometidos a mandibulectomía y reconstruidos primaria o secundariamente con peroné microvascularizado, entre 1995 y 2005. Variables analizadas: tiempo quirúrgico, tipo de microanastomosis vascular, sangrado, tabaquismo, comorbilidad, historia de radioterapia o quimioterapia, momento de reconstrucción y tipo de colgajo.

Resultados: 60 pacientes, 62 colgajos, en 27 mujeres y 33 hombres, 30 con neoplasia maligna y 30 con tumor benigno; media de edad 43 años. La comorbilidad más frecuente fue diabetes. En 49 se llevó a cabo reconstrucción primaria y en 11, secundaria; en 38 el colgajo fue óseo y en 22 osteocutáneo. En 52 (87%) el trasplante fue exitoso y en ocho hubo pérdida total (87% de éxito). Las complicaciones más frecuentes fueron exposición de osteosíntesis, pseudoartrosis y absceso cervical. Cuatro pacientes fueron reexplorados; en todos se preservó el colgajo. No hubo relación entre las variables estudiadas y el éxito. El resultado funcional fue adecuado en 90% relacionado con el momento de la reconstrucción.

Conclusiones: El colgajo libre de peroné es una opción segura en la reconstrucción mandibular. Realizado en forma primaria ofrece los mejores resultados funcionales

Palabras clave:

Reconstrucción mandibular, trasplante de peroné, cavidad bucal

SUMMARY

Background: Fibular-free-flap is currently considered the optimum choice in mandible reconstruction.

Objective: Assess our results using this technique after 10 years-experience.

Material and methods: Patients underwent mandibulectomy and primary or secondary reconstruction with fibular-free-flap between 1995 and 2005. Variables analyzed included: surgical time, time of micro-vascular anastomosis, bleeding, tobacco history, comorbidity, chemo-radiotherapy background, flap type and primary or secondary reconstruction.

Results: We included, 60 patients and performed 62 flaps. We included 27 women and 33 men; mean age was 43 years, 30 had malignant tumors and 30 benign. Diabetes was the most frequent co-morbid pathology. In 49 subjects reconstruction was primary and secondary in 11; in 38 the flap was osseous and in 22 osteo-cutaneous. In 52 patients (87%) the flap was successful and 8 showed total loss. The most frequent complications were osteosynthesis material exposure, pseudoarthrosis and cervical abscess. Four patients were subjected to re-exploration but the flap was preserved in all. No association was found among any of the variables studied and flap viability. The functional result was considered adequate in 90% of cases and was associated with time of reconstruction.

Conclusion: Fibular-free-flap is a safe alternative in mandible reconstruction. Primary reconstruction offers better functional results.

Key words:

Mandibular reconstruction, free fibular flap, oral cavity

Introducción

El colgajo microvascularizado de peroné (CMP) en la reconstrucción mandibular fue inicialmente utilizado en

Japón¹ a principios de la década de 1970, aunque publicado en la literatura occidental hasta 1983; corresponde a Taylor² realizar la primera referencia de esta técnica de reconstrucción en 1975. Desde entonces ha ganado popularidad y los

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: José Francisco Gallegos-Hernández. Departamento de Tumores de Cabeza y Cuello, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores. Tel.: (55) 5627 6900, extensión 22778. Fax: (55) 5246 9723. Correo electrónico: gal61@prodigy.net.mx; gal@govame.com

**Trabajo de Ingreso a la Academia Nacional de Medicina de México

diferentes equipos quirúrgicos han logrado perfeccionar la técnica hasta lograr tasas de éxito por arriba de 90%.³

La mandibulectomía segmentaria (que interrumpe la continuidad mandibular) implica para el paciente pérdida del contorno facial, defecto estético, trastornos en la fonación y la deglución y, en ocasiones, incontinencia salival (en resección del arco anterior).⁴

Debido a la morbilidad que la resección mandibular implica, recientemente se ha introducido a la reconstrucción como parte del tratamiento oncológico y actualmente es aconsejable que en el momento de la resección ósea se planeé de acuerdo con cada paciente, en particular la mejor forma de reconstrucción mandibular.⁵

En pacientes con neoplasias malignas que requieren mandibulectomía segmentaria,⁶ la mejor alternativa de reconstrucción está condicionada por la etapa de la enfermedad, el sitio de defecto óseo, el pronóstico y el estado general y, sobre todo, por la necesidad de tratamientos adyuvantes o la historia de tratamientos previos (quimioterapia o radioterapia); en estos pacientes, la reconstrucción con material protésico de titanio o acero podría implicar mayor tasa de complicaciones locales o la pérdida del sistema de reconstrucción.⁷

En la década de 1990, la cirugía microvascular o de colgajos microtransportados tuvo gran auge en la reconstrucción oncológica de cabeza y cuello; se le consideró la forma ideal de reconstrucción, pues en teoría ofrecía la posibilidad de prácticamente subsanar cualquier tipo de defecto e incluso de desplazar al colgajo pediculado del pectoral mayor, hasta entonces el "caballo de batalla" en la reconstrucción cervicofacial. La experiencia y el tiempo han mostrado el verdadero lugar de dicha técnica,⁷ que en efecto tiene la gran ventaja de llevar tejidos sanos y teóricamente bien irrigados a sitios sometidos a resección oncológica compleja, sin embargo, sus principales desventajas son el tiempo que se requiere para realizarla, el costo que implica y la elevada tasa de complicaciones.

El entorno del paciente, el sitio del defecto y el pronóstico son probablemente los factores más importantes a considerar cuando se decide realizar un procedimiento quirúrgico mutilante en el área cervicofacial.⁷

En México, desde 1994 se han efectuado procedimientos microvasculares para la reconstrucción del área cervicofacial, indicada principalmente por padecimientos no oncológicos,⁸ sin embargo, esta serie es la mayor con un solo tipo de colgajo informada en nuestro país en pacientes sometidos a resección mandibular por patología tumoral originada en la cavidad oral.

Las metas en la reconstrucción de la cavidad oral son restaurar la forma, la masticación, la deglución y la fonación. El trasplante de peroné ofrece todas estas posibilidades, si bien una limitante para su realización podría ser su tasa de complicaciones.

El objetivo del presente artículo es evaluar los resultados obtenidos con la reconstrucción mandibular con peroné microvascularizado en un periodo de 10 años, y saber si existen factores inherentes al procedimiento o al paciente que puedan predecir el éxito o el fracaso de la cirugía.

Material y métodos

Estudio retrospectivo, descriptivo y analítico en el que se incluyeron pacientes que requerían mandibulectomía segmentaria (interrupción de la continuidad mandibular) por tumores óseos originados en la mandíbula, en la mucosa de la cavidad bucal, en glándulas salivales mayores (submaxilar o sublingual) o glándulas salivales menores, tratados de 1995 a 2005.

Los tres primeros años la decisión de resección segmentaria mandibular se basó en la evaluación clínica y con ortopantomografía mandibular; a partir de 1997, en todos los pacientes se incluyó la tomografía computarizada como parte del estudio, con el objeto de evaluar la extensión de la resección mandibular, ninguno fue sometido a arteriografía y desde 1998 la irrigación de la extremidad y el sitio de las arterias perforantes fue evaluado con doppler.

El abordaje quirúrgico de la mandíbula dependió del diagnóstico y etapa de la enfermedad en caso de ser neoplasia maligna.

En los pacientes que fueron tratados en forma primaria (resección tumoral y reconstrucción en el mismo tiempo quirúrgico) participaron simultáneamente dos equipos: uno efectuó la resección tumoral al mismo tiempo que el segundo disecaba el peroné.

La decisión del sitio donador se tomó con base en los vasos receptores del cuello que se consideraron ideales para realizar la anastomosis.

A todos los pacientes se les conminó a suspender el tabaquismo al menos un mes antes del procedimiento.

Los pacientes con defectos en el arco anterior fueron sometidos a traqueotomía profiláctica y decanulados en promedio al quinto día posoperatorio.

Técnica quirúrgica

La resección tumoral dependió del diagnóstico, sin embargo, en forma rutinaria se abordó inicialmente el cuello por incisión localizada 4 cm por debajo de la mandíbula y se identificaron los potenciales vasos donadores. Cuando la arteria facial fue la receptora, ésta fue disecada hasta el borde posterior del músculo digástrico, en su entrada al triángulo submaxilar donde se seccionó colocando un clamp arterial aproximadamente 0.5 cm por arriba del músculo digástrico, hasta el momento de la anastomosis.

Se efectuó disección de las venas receptoras intentando siempre que fuese posible realizar drenaje venoso externo (yugular externa) y el segundo interno (hacia afluentes de la vena yugular interna).

Para la disección del peroné se siguió la técnica descrita por diversos autores,^{2, 9, 10} en la que no profundizaremos. Fue realizada por un segundo equipo al momento de la resección bajo isquemia de la extremidad; el abordaje fue anterior en todos los casos con incisión a lo largo del borde medial de los músculos peroneos, iniciando 4 cm por debajo de la cabeza fabular y terminando 4 cm por arriba del maléolo.

Cuando se requirió un colgajo compuesto (con isla de piel), éste fue centrado en los vasos nutrientes perforantes

situados cerca de 16 cm de la cabeza peronea (Figura 1). La disección y exposición de la fíbula se realizó por el septum anterior intermuscular entre el extensor *digitorum longus* y los músculos peroneos. El nervio peroneo superficial fue identificado y preservado en todos los casos. Los músculos peroneo largo y breve fueron separados extraperiosticamente dejando alrededor de 3 a 5 mm de músculo adherido al peroné para asegurar la irrigación perióstica (Figura 2).

Una vez hechas las osteotomías, la fíbula fue rotada para exponer la membrana interósea y poder diseccionarla hasta identificar el pedículo peroneo en el tercio superior; la arteria peronea fue diseccionada bajo visión microscópica por debajo del plano muscular tibial posterior hasta la emergencia de la arteria tibial posterior.

En este momento se retiró la isquemia para realizar hemostasia; la sección del pedículo se llevó a cabo hasta que el equipo receptor terminó el procedimiento cervical (remoción del tumor e identificación y aislamiento de los vasos receptores).

Ya seccionado el pedículo se efectuaron las osteotomías necesarias para modelar la neomandíbula fijando las mismas con miniplacas de titanio con microtornillos de reconstrucción en forma monocortical.

Las anastomosis vasculares se realizaron bajo visión de microscopio utilizando microclamp aproximador arterial Moria® y sutura arterial de nailon calibre 9-0, con puntos separados con la técnica de biangulación simétrica de Gilbert,¹¹ previa osteosíntesis de la neomandíbula a la mandíbula remanente.

Se realizó traqueotomía temporal en los pacientes con gran ablación de tejidos blandos de la cavidad oral o defecto óseo del arco anterior.

El seguimiento posoperatorio fue realizado por medio de evaluación clínica y doppler.



Figura 1. La isla cutánea se centra en los ramos septocutáneos del peroné y se utiliza para reconstruir el piso de la boca o mucosa yugal.

Las variables analizadas fueron tiempo quirúrgico, tipo de microanastomosis vascular, sangrado, tabaquismo, enfermedades concomitantes asociadas, número de anastomosis venosas realizadas (una o dos), historia de radioterapia o quimioterapia, momento de la reconstrucción y tipo de colgajo (óseo u osteocutáneo); el análisis se efectuó con el sistema SPSS versión 11.0.

Resultados

Entre octubre de 1995 y diciembre de 2005 se realizaron 62 procedimientos en 60 pacientes, dos de los cuales fueron sometidos a cirugía en dos ocasiones: uno por un intento previo fallido de reconstrucción con peroné un año antes, y otro por un segundo tumor originado en la hemimandíbula contralateral; en ambos los procedimientos fueron exitosos.

Se trató de 27 mujeres y 33 hombres, con media de edad de 43 años y rango de 16 a 74 años; en 30 el diagnóstico fue de tumor benigno y en 30 de neoplasia maligna; los diagnósticos pueden observarse en el cuadro I; las causas más frecuentes fueron carcinoma de la cavidad bucal (encía y piso de boca) en 17 pacientes (28.3%), ameloblastoma en 13 (21.7%), y mixoma en 5 (8.2%).

En 49 pacientes la reconstrucción fue primaria (efectuado al mismo momento que la resección tumoral) y en 11 secundaria posterior a la resección del tumor; en 38 pacientes (63%) el colgajo fue únicamente óseo y en 22 (37%) se

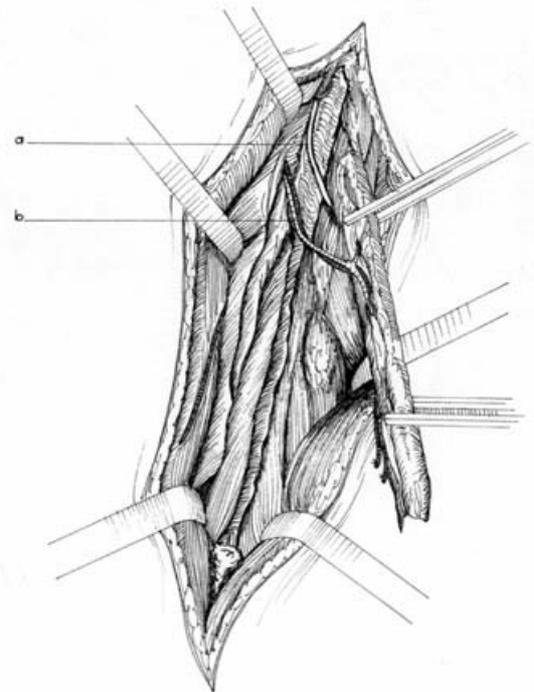


Figura 2. El peroné ha sido seccionado de la porción distal, maleolar y proximal (tibial); se identifica y respeta el pedículo peroneo donde viajan dos venas peroneas y una arteria (b) y se preserva el nervio peroneo (a).

Cuadro I. Diagnóstico histológico de 60 pacientes sometidos a mandibulectomía segmentaria y reconstruidos con colgajo microvascular de peroné

Diagnóstico	Frecuencia	%
Ameloblastoma	13	21.7
Quiste odontogénico	1	1.7
Carcinoma de encía	12	20.0
Carcinoma de piso de boca	5	8.3
Carcinoma ameloblástico	4	6.7
Leiomioma	1	1.7
Histiocitoma fibroso maligno	1	1.7
Displasia cementiforme	1	1.7
Mixoma	5	8.3
Osteosarcoma	3	5.0
Quiste óseo aneurismático	1	1.7
Osteoma	1	1.7
TCG	3	5.0
Fibro-odontoma ameloblástico	1	1.7
Displasia fibrosa	2	3.3
Queratoameloblastoma maligno	1	1.7
Queratoquiste	2	3.3
Fibroma osificante	2	3.3
Carcinoma adenoideo quístico	1	1.7
Total	60	100.0

combinó con una isla de piel para reconstruir los tejidos blandos de la cavidad oral.

En 52 pacientes (87%) el trasplante fue exitoso y en ocho hubo pérdida total del colgajo secundario a necrosis; la media de tiempo en la que se presentó la pérdida fue de 5 días; todos estos pacientes fueron sometidos a cirugía de limpieza y desbridación sin reconstrucción inmediata, sólo uno recibió un segundo peroné en otro tiempo quirúrgico.

En 11 pacientes el colgajo fue osteocutáneo para reconstrucción del piso de la boca y encía; la isla de piel se perdió en tres (27%).

Durante el posoperatorio inmediato, cuatro de los 60 pacientes (7%) requirieron ser reexplorados, tres en quirófano y uno en su cama, debido a hematoma en cuello en tres y sangrado activo en uno; no hubo necesidad de nuevas anastomosis vasculares y en ninguno de los cuatro pacientes hubo pérdida del colgajo.

Anastomosis vasculares

A 50 pacientes se les realizó doble anastomosis venosa entre las venas peroneas y los vasos cervicales; debido a la falta de adecuado vaso receptor en cuello o dificultad técnica, en 10 se realizó una sola anastomosis venosa. Las venas más utilizadas fueron el tronco tiro-linguo-facial y la yugular externa; la relación de venas receptoras puede verse en el cuadro II. Los ocho pacientes con pérdida de colgajos tuvieron dos venas anastomosadas.

En 50 pacientes, la anastomosis arterial se realizó entre la arteria peronea y la arteria facial a su ingreso al triángulo

submaxilar; en los restantes 10, las arterias utilizadas fueron la tiroidea superior (seis) y la carótida externa en término-lateral (cuatro).

Enfermedades intercurrentes

Hubo cinco pacientes con diabetes (8%), 10 hipertensos (16%) y uno con hipotiroidismo controlado. Aunque todos tuvieron al menos un mes sin intoxicación por humo de tabaco previo a la intervención, 37 (61%) eran fumadores consuetudinarios.

En cuanto al sitio del defecto mandibular, 24 pacientes (38%) tuvieron defecto anterolateral (arco anterior y rama mandibular), 18 (30%) lateral y nueve (15%) defecto del arco anterior.

La media del tiempo quirúrgico fue de 7.5 horas, con rango de 4.5 a 12 horas; la media de sangrado transoperatorio fue de 970 ml, con rango de 400 a 2600 ml.

Seis pacientes recibieron quimioterapia previa a la cirugía y sólo tres tenían antecedente de radioterapia previa.

Complicaciones perioperatorias

Diez pacientes tuvieron algún tipo de complicación (16%), la más frecuente fue exposición del material de osteosíntesis (8.3%) seguida de pseudoartrosis y absceso cervical (dos pacientes en cada uno); estas complicaciones no llevaron a la pérdida del trasplante.

Dos pacientes (3%) murieron en el perioperatorio: uno, el primer caso, tuvo complicaciones secundarias a accidente de extubación; el otro, un paciente con antecedente de quimioterapia, presentó sepsis secundaria a absceso cervical.

Ninguna de las variables estudiadas se asoció a pérdida de colgajo cutáneo.

Al evaluar la funcionalidad de la reconstrucción mandibular con base en el tiempo de dieta, el contorno facial, la continencia oral y el tipo de dieta tolerada, se consideró con buena función a 90% de los pacientes, esto es, podían comer en público, el tipo de dieta era blanda a normal y el contorno facial fue considerado por ellos mismos adecuado para sus expectativas. Ninguno de los pacientes requirió sonda de alimentación por más de una semana.

Cuatro pacientes (6.6%) fueron sometidos durante su seguimiento a rehabilitación oral con colocación de implantes osteointegrados (Figuras 3 y 4); en ninguno hubo com-

Cuadro II. Venas receptoras de la micro anastomosis vascular

Primera vena receptora	Frecuencia	%
Tronco tiro-linguo-facial	45	75.0
Tiroidea superior	8	13.3
Yugular externa	4	6.7
Yugular interna	3	5.0
Total	60	100.0



Figura 3. Implantes osteointegrados en defecto lateral con ocho años de seguimiento.



Figura 4. Contorno facial preservado en paciente sometido a mandibulectomía del arco anterior y lateral izquierda, después de un año de tratamiento.

plicaciones posoperatorias. Ningún paciente requirió sonda de alimentación por más de tres semanas.

Discusión

La resección mandibular implica trastorno en las funciones de deglución y fonación principalmente; el grado de afección depende de la extensión de la mandibulectomía, el sitio de resección mandibular (lateral vs. anterior o lateroanterior), de la cantidad de tejidos blandos resecaados y de la presencia o no de dentición.

Existe controversia en relación a cuál es la mejor forma de seleccionar a los pacientes candidatos a reconstrucción microvascular, y la mayoría de autores trata de identificar factores que permitan conocer la posibilidad de éxito con este método de reconstrucción.^{12,13} Se ha informado que la edad podría ser un determinante para decidir la reconstrucción sólo de tejidos blandos con colgajos locales y evitar procedimientos microvasculares complejos y tardados, sin embargo, no hay evidencia que demuestre que otro tipo de reconstrucción aún con menor tiempo quirúrgico (colgajo de pectoral) se asocie a menor morbilidad.^{12,13}

El tiempo quirúrgico ha sido también informado como un factor que incrementa la tasa de fracaso en cirugía microvascular; en nuestros pacientes esta variable no tuvo importancia significativa.

En la presente serie, la mitad de los pacientes con pérdida del colgajo fueron mayores de 60 años, si bien no existió tendencia clara en ningún grupo de edad. Aunque no tiene valor como variable independiente, la edad es un cofactor que, aunado al entorno del paciente y su morbilidad, sin duda constituye un determinante en el tipo de reconstrucción a efectuar.

Si bien la decisión del tipo de reconstrucción es tomada por la mayoría de los equipos con base en la edad, factores

de comorbilidad y propios del tumor, no existe evidencia tipo 1 que sustente que alguno de estos factores sea predictor de importancia en la evolución de los colgajos microtransportados.¹² La mayoría de los trabajos clínicos son, como el presente, retrospectivos y observacionales, y probablemente la única forma de demostrar la ventaja de esta técnica sea con investigaciones que eviten el sesgo, diseñadas en forma aleatorizada y prospectiva, probablemente multiinstitucional.¹⁶

En nuestra experiencia, el éxito con el trasplante de peroné es de 87% con tasa de complicaciones de 16%.

Si bien ninguna de las variables se asoció al pronóstico, es necesario efectuar una adecuada selección preoperatoria para disminuir la posibilidad de pérdida del colgajo.

La utilidad de la reconstrucción de los defectos óseos laterales que incluyen el cóndilo mandibular es controvertida debido a que éstos no disminuyen la calidad de vida, la alteración estética que causan es moderada y muy probablemente el riesgo de morbilidad rebasa el beneficio obtenido. En estos pacientes se sugiere como suficiente la reconstrucción de tejidos blandos únicamente.¹⁷

El trasplante microvascularizado de peroné es una alternativa segura que en nuestra serie se asoció a 87% de éxito, ofrece la posibilidad de rehabilitación oral mediata, cantidad de hueso suficiente para reconstruir prácticamente la totalidad de la mandíbula y no se asocia a complicaciones en el sitio donador. En nuestra experiencia, debido a estas características es la primera opción para reconstruir la mandíbula posterior a resección oncológica.

Otros colgajos microvascularizados como cresta iliaca, radio y escápula, ofrecen menor cantidad de hueso, mayor tasa de complicaciones en el sitio donador y los pacientes difícilmente pueden ser sometidos a rehabilitación dental posterior.

Ninguna variable analizada se asoció a la evolución, aún así debemos ser cautos en la selección de los pacientes con base en la magnitud de la resección, el pronóstico de la

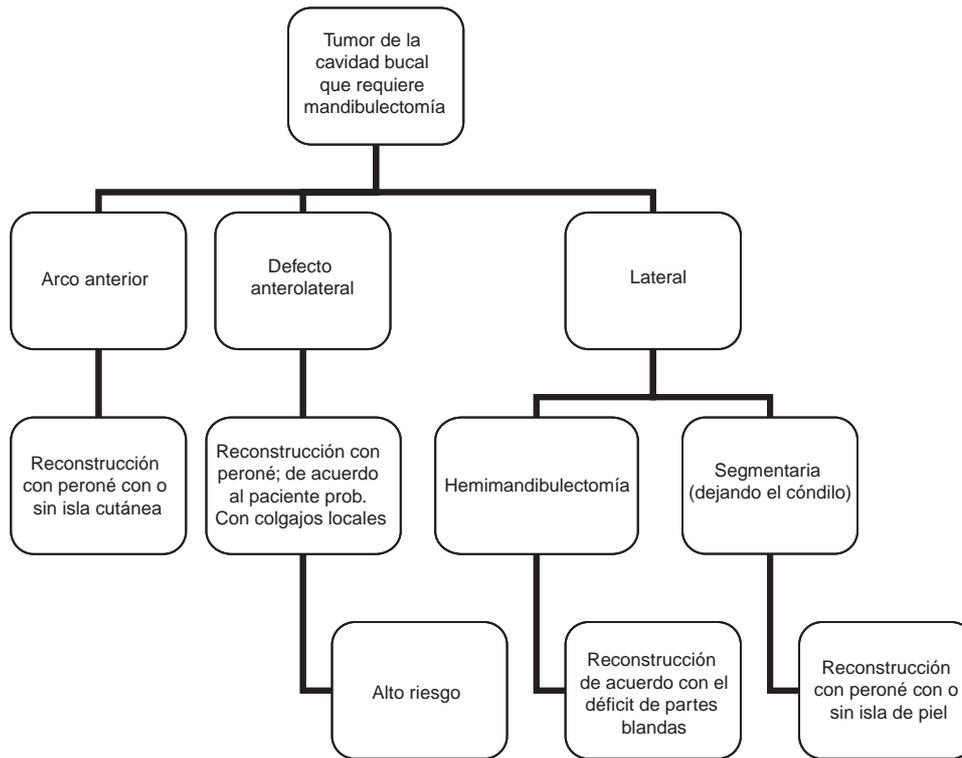


Figura 5. Algoritmo de decisión terapéutica para reconstrucción mandibular en pacientes con mandibulectomía por tumores óseos y de la cavidad bucal.

neoplasia y el entorno o comorbilidad.

Es necesario identificar factores pronóstico con el objeto de mejorar la técnica que nos permita optimar los resultados.

En la figura 5 se muestra el algoritmo de decisión terapéutica en pacientes candidatos a reconstrucción.

Referencias

1. Ueba Y, Fujikawa S. Nine year follow-up of a free vascularized fibular graft in neurofibromatosis: a case report and literature review. *Jpn J Orthop Trauma Surg* 1983;26:595-600.
2. Taylor GI, Miller GDH, Ham FJ. The free vascularised bone graft. *Plast Reconstr Surg* 1975;55:533-544.
3. Cordeiro PG, Santamaria E, Disa JJ, et al. En: Shah J, editor. *Cancer of the head and neck*. Hamilton: BC Decker Inc.; 2001. pp. 358-375.
4. Marx RE. Mandibular reconstruction. *J Oral Maxillofac Surg* 1993;51:466-479.
5. Gallegos HJF. Tratamiento quirúrgico y reconstrucción de la mandíbula. En: SMEO, editor. *Tumores de cabeza y cuello. Diagnóstico y tratamiento*. México: McGraw-Hill Interamericana; 2000. pp. 183-189.
6. Ton Van J, Gallegos HJF, Sarini G, et al. Facteurs de pronostic s'agissant du cancer de l'oropharynx. En: Beauvillian de Montruil CH, editor. *Cancer de l'oropharynx*. Paris: EDK; pp. 43-49.
7. Collins SL. Controversies in multimodality therapy for head and neck cancer: Clinical and biologic perspectives. En: Thawley SE, Panje WR, Batsakis JG, Lindberg RD, editors. *Comprehensive management of head and neck tumors*. Philadelphia: WB Saunders Company; 1999;157-281.
8. Haddad-Tame JL, Chávez-Abraham V, Bello-Santamaría JA, y cols. Reconstrucción de cabeza y cuello con procedimientos microquirúrgicos. Revisión a 5 años. *Cir Plast* 2000;10:50-59.
9. Hidalgo DA, Rekow A. A review of 60 consecutive fibula free flap mandible reconstructions. *Plast Reconstr Surg* 1995;96:585-506.
10. Serafin D. The fibula flap. En: Serafin D, editor. *Atlas of microsurgical tissue transplantation*. Philadelphia: WB Saunders Company; 1996. pp. 537-573.
11. Gilbert A. Vascularized transfer of the fibula shaft. *International J Microsurg* 1979;1:100-102.
12. Deleyiannis FWB, Lee E, Gastman B, Nguyen D, Russavage J, Manders EK, et al. Prognosis as determinant of free flap utilization for reconstruction of the lateral mandibular defect. *Head Neck* 2006;28:1061-1068.
13. ColditzGA, Miller JN, MOsteller F. How study design affects outcomes in comparisons of therapy. *I Medical Stad Med* 1989;8:441-454.
14. Urken ML, Weinberg H, Vickery C, Buchbinder D, Lawson W, Biller HF. Oromandibular reconstruction using microvascularcomposite free flaps. Report of 71 cases and a new classification scheme for bony, soft tissue and neurologic defects. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991;117:733-744.
15. Disher MJ, Esclamado RM, Sullivan MJ. Indications for the AO plate with myocutaneous flap instead of revascularized tissue transfer for mandibular reconstruction. *Laryngoscope* 1993;103(P1):1264-1268.
16. Chalmers TC, Celano P, Sacks HS, Smith H Jr. Bias in treatment assignment in controlled clinical trials. *N Engl J Med* 1983;309:1358-1361.
17. Schusterman MA, Horndeaski G. Analysis of the morbidity associated with immediate microvascular reconstruction in head and neck cancer patients. *Head Neck Surg* 1991;13:51-55.

Calidad de vida relacionada con la salud en los pacientes con tratamiento sustitutivo renal: el papel de la depresión

Rosalba Morales-Jaimes,^a Eduardo Salazar-Martínez,^{a,b,*} Francisco J. Flores-Villegas,^a Tommaso Bochicchio-Riccardelli^c y Alma E. López-Caudana^a

^aInstituto Mexicano del Seguro Social, Morelos, México

^bCentro de Investigación en Salud Poblacional, Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca, Morelos, México

^cInstituto Mexicano de Transplante, Cuernavaca, Morelos, México

Recibido en su versión modificada: 7 de diciembre de 2007

Acceptado: 9 de diciembre de 2007

RESUMEN

Antecedentes: La depresión está bien identificada entre pacientes con enfermedad renal terminal, sin embargo, pocos pacientes reciben evaluación o terapia médica para minimizar los efectos de este trastorno. Nuestro estudio evalúa la calidad de vida de estos pacientes y su relación con depresión.

Material y métodos: Se realizó un estudio transversal en 123 pacientes mayores de 19 años de edad con tratamiento sustitutivo renal. La calidad de vida y la depresión se evaluaron mediante los cuestionarios de calidad de vida en enfermedad renal versión 1.3 (KDQOL SF-36) y el inventario de depresión de Beck. El estado metabólico se determinó mediante estudios de laboratorio. Los predictores de calidad de vida se estimaron mediante modelos múltiples de regresión logística ordinal.

Resultados: En el módulo genérico del instrumento de calidad de vida, las calificaciones más altas correspondieron a las dimensiones de función social (62.7) y salud mental (65.9), mientras que para el módulo específico correspondieron a apoyo del equipo de diálisis (78.2) y apoyo social (75.3). El predictor de calidad de vida más consistente fue depresión.

Conclusiones: La medición de calidad de vida, antes y después de la terapia dialítica, y la evaluación psiquiátrica temprana pueden ser muy útiles para monitoreo del mejoramiento, del deterioro y la respuesta al tratamiento antidepresivo durante la evolución de la insuficiencia renal terminal.

Palabras clave:

Calidad de vida, depresión, enfermedad renal terminal, hemodiálisis, diálisis peritoneal

SUMMARY

Background: Depression is highly prevalent among patients with end-stage renal disease, nevertheless few patients are assessed or offered medical treatment to minimize its effects. This study assessed quality of life among these patients and studied the association between end-stage renal disease and depression.

Material and methods: We carried out a cross-sectional study with 123 patients over 19 who were undergoing renal substitutive therapy. Quality of life and depression were assessed using the Kidney Disease Quality of Life Short Form-36 and the Beck Depression Inventory. In order to measure the patients' metabolic state, we carried out medical and laboratory tests. Quality of life predictors were analyzed with multiple ordinal logistic regression models.

Results: The highest scores from the generic core belonged to social functioning dimensions (62.7) and mental health (65.9). For the specific core, the highest scores were in dimensions associated with support offered by the dialysis team (78.2) and from social support networks (75.3). Depression was the most consistent predictor of quality of life.

Conclusion: The use of programs and measuring tools to measure quality of life prior to and during renal dialysis or hemodialysis, as well as a timely psychiatric evaluation, can be very useful in monitoring improvement, decline and response to anti-depressant treatment throughout the course of end-stage renal disease.

Key words:

Quality of life, depression, end-stage renal disease, hemodialysis, peritoneal dialysis

Introducción

La incidencia de la insuficiencia renal terminal (IRT) se ha incrementado considerablemente en la última década. Como consecuencia de ello, el número de pacientes que reciben un proceso dialítico ha crecido paralelamente. En Estados Unidos de América, el incremento de pacientes con IRT que ingresan a programa de diálisis es de 6% anual,¹

mientras que en México la tasa anual de pacientes en diálisis es de 154.6 por millón de habitantes, con una tasa anual de trasplante renal de 21.2 por millón de habitantes.^{2,3}

El rápido aumento en la ocurrencia de esta enfermedad conduce a una serie de condiciones adversas clínicas, económicas, de servicios de salud y, consecuentemente, de calidad de vida de los pacientes afectados. La evaluación de la adaptación psicosocial y el estudio de la calidad de vida en

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Eduardo Salazar-Martínez. Dirección de Epidemiología, Centro de Investigaciones en Salud Poblacional, Instituto Nacional de Salud Pública, Av. Universidad 655, Col. Santa María Ahuacatlán, 62508 Cuernavaca, Morelos, México. Correo electrónico: esalazar@correo.insp.mx

estos pacientes son áreas de interés en la investigación científica, que contribuyen a un mejor entendimiento del incremento en el costo en los cuidados de los pacientes con IRT y de su alta mortalidad.

La importancia de estudiar la calidad de vida en los pacientes con IRT se ha incrementado recientemente. Los primeros estudios mostraron que estos pacientes tienen disminución importante en la calidad de vida al compararlos con la población general.⁴ Posteriormente, las diferencias entre calidad de vida de la población general y la de enfermos crónicos dio lugar al desarrollo del concepto "calidad de vida relacionada con la salud", en el cual se incluyen dimensiones físicas, psicológicas y sociales; además, cada una incluye una diversidad de componentes que pueden expresarse de manera diferente según la percepción subjetiva de cada paciente.

Uno de los principales factores en la evaluación de pacientes con IRT es la depresión, cuya alta incidencia está bien documentada^{5,6} e involucrada con el deterioro de la calidad de vida de los pacientes dializados. Estudios recientes han mostrado que la prevalencia de depresión en quienes inician tratamiento con diálisis oscila entre 40 y 45%;⁷ sin embargo, la depresión en pacientes con diálisis peritoneal continua ambulatoria no se ha estudiado a detalle.⁸ La depresión puede afectar las funciones inmunológica y nutricional, así como el cumplimiento del programa de diálisis,⁹ influyendo en los resultados del tratamiento. La depresión puede ser también un factor independiente en la supervivencia de los pacientes.

Nuestro principal objetivo fue medir la calidad de vida de los pacientes con IRT sometidos a un programa de diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA) y hemodiálisis, mediante un instrumento validado, así como evaluar el efecto independiente de la depresión y otros factores asociados con la calidad de vida. Esta evaluación permitirá enfocarnos en los factores susceptibles de ser modificados, con el propósito de proponer en un mediano plazo estrategias dirigidas a mejorar la calidad de vida.

Material y métodos

Se realizó un estudio transversal en la clínica de diálisis del Hospital Regional 1, Instituto Mexicano del Seguro Social del Estado de Morelos, México, entre noviembre de 2002 y enero de 2003, en 123 pacientes mayores de 19 años de edad, que estuvieran en tratamiento de DPCA ($n=45$) o hemodiálisis ($n=78$), neurológicamente aptos para responder los cuestionarios utilizados, sin importar el tiempo de evolución del tratamiento dialítico.

Todos los pacientes incluidos aceptaron participar en el estudio y se sometieron al proceso de consentimiento informado. Asimismo, el estudio fue aprobado por el comité de ética del hospital.

Características demográficas y clínicas

Se aplicó un cuestionario de características demográficas. Las variables incluidas fueron edad, sexo, ocupación, esta-

do civil, nivel de educación y nivel socioeconómico. Adicionalmente se usó un formato especial para obtener información del expediente del paciente, referente a etiología de la enfermedad renal, comorbilidad, tiempo de permanencia en el programa de hemodiálisis o DPCA, antecedente de falla de trasplante renal previo, antecedente de otra modalidad de diálisis y parámetros de laboratorio de interés para la valoración bioquímica del paciente. Se evaluó también estado nutricional (a través del pliegue tricéptico y niveles de albúmina) y actividad física (METs).¹⁰

En los dos grupos de pacientes se tomaron dos muestras de sangre, arterial y venosa, para determinar potasio (mEq/l), fósforo (mEq/l), fosfatasa alcalina (U/l), glucosa (mg/dl), urea (mg/dl), creatinina (mg/dl), hemoglobina (g/dl), leucocitos ($10^3/\mu$), albúmina (g/dl) y bicarbonato.

Medición de la depresión

La evaluación de la depresión se realizó mediante la aplicación del inventario de depresión de Beck, utilizado frecuentemente para medir depresión en los pacientes con terapia sustitutiva renal.^{11,12} Es un instrumento autoadministrado que mide síntomas cognitivo-afectivos, actitudes y síntomas somáticos. Está compuesto por 21 preguntas tipo Likert, cada una con cuatro respuestas que toman los valores de 0 a 3, con una única opción de respuesta por pregunta. Mediante la suma de todas las preguntas, el estado de depresión se categorizó como *ausente* si la puntuación fue menor de 11, *leve* si fue de 11 a 20, *moderada* si fue de 21 a 30 y *severa* si fue mayor de 30 puntos. Este instrumento se ha validado extensamente mediante su comparación con un *gold estándar*. En un estudio, 95% de quienes tuvieron puntuaciones mayores de 11 en el inventario de depresión de Beck fueron diagnosticados con depresión al ser entrevistados por un psiquiatra capacitado. En 1989, el inventario se validó nuevamente utilizando criterios de la tercera edición del *Diagnostic and Statistical Manual (DSM-III)*. Una puntuación de 15 o mayor hace el diagnóstico de depresión con una sensibilidad de 92% y especificidad de 80%.⁵

Medición de calidad de vida

La herramienta utilizada para medir la calidad de vida fue el KDQOL-SF,^{13,14} integrada por un módulo genérico que incluye el SF-36 en su totalidad, instrumento del estado de salud empleado en pacientes dializados y que proporciona información basada en la valoración clínica convencional, y por un módulo que considera aspectos específicos de la enfermedad (KDQOL). El KDQOL-SF se ha usado y validado en grandes grupos de pacientes.¹⁵⁻¹⁸ De esta manera, la parte constituida por el SF-36 evalúa el estado físico y mental mediante las siguientes dimensiones: función física, limitación causada por problemas físicos, limitación causada por factores emocionales, funcionamiento social, bienestar emocional, dolor, energía/fatiga, y percepción de la salud general. Mientras que el módulo específico incluye 43 preguntas dirigidas a la enfermedad renal (síntomas, efectos de la enfermedad renal en su vida diaria, peso de la enfermedad renal), función cognosci-

tiva, estado laboral, función sexual, calidad de la interacción social, y sueño; también incluye medidas multidisciplinarias de apoyo social, apoyo del equipo de diálisis y satisfacción del paciente, así como un *rating* único comprensivo de salud. Los pacientes califican su salud en una escala de 0 a 10, que va desde lo "peor posible" hasta "salud perfecta"; cada pregunta está precodificada numéricamente y luego es transformada en una escala de 0 a 100. Los valores máximos

reflejan una mejor calidad de vida. Este instrumento comparte con otros la característica de medir la calidad de vida en escalas o dimensiones. Su versión final provee buenos resultados psicométricos.¹³ Cada paciente contestó el cuestionario de calidad de vida en una ocasión; se identificaron los pacientes que necesitaron asistencia para completar el cuestionario y fueron apoyados por un entrevistador o un miembro de la familia, previamente instruido al respecto.

Cuadro I. Características de los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal de acuerdo con el sexo. Delegación Morelos del Instituto Mexicano del Seguro Social. México, 2004

Factor	Mujeres (n=53) Media ± DE, ó %	Hombres (n=70) Media ± DE ó %
Edad (años)	49.9 ± 15.8	53.9 ± 16.1
Peso (kg)	56.73 ± 15.13	64.56 ± 17.50 ^a
Talla (m)	149.55 ± 6.87	160.97 ± 6.49 ^a
Pliegue subcutáneo tríceps (mm)	18.96 ± 10.13	16.55 ± .68
Escolaridad (años)	6 (3, 9)	6 (3, 9)
Índice socioeconómico		
Bueno	3.77	5.71
Regular	24.53	27.14
Malo	71.7	67.14
Depresión		
Ausente	45.28	45.71
Leve	20.75	35.71
Moderada	20.75	11.43
Severa	13.21	7.14
Características de la enfermedad renal		
Tratamiento de sustitución renal		
Diálisis peritoneal continua ambulatoria	47.17	28.57 ^a
Hemodiálisis	52.83	71.43
Etiología		
Diabetes mellitus	47.17	32.86
Glomerulonefritis y pielonefritis crónica	15.09	30
Hipertensión arterial	13.21	10
Otras*	20.75	25.71
No se registró	3.77	1.43
Tiempo de evolución con la enfermedad renal (meses)	53.7 ± 39.8	57.4 ± 44.6
Tiempo en DPCA (meses) ^o	12 (4, 36)	12 (3, 24)
Tiempo en HD (meses) ^o	48 (12, 60)	36 (24, 54)
Envío oportuno para valoración por nefrología ^b		
No	97.44	97.87
Sí	2.56	2.13
Estado nutricional		
Normal	38.46	50
Desnutrición calórica y/o proteica	61.54	50
Actividad física (METs) ^o	4226.8 (2622.4, 7422.9)	5189.9 (3133.7, 9171.4)
Hemoglobina (g/dl)	9.20 ± 2.37	10.01 ± 2.19 ^a
Potasio (mEq/l)	4.95 ± 1.14	5.08 ± 0.90
Fósforo (mEq/l)	5.56 ± 2.19	5.59 ± 1.61
Calcio (mEq/l)	8.13 ± 1.20	8.10 ± 1.22
Glucosa (mg/dl)	106.38 ± 57.08	94.9 ± 25.02
Urea (mg/dl)	116.9 ± 44.6	136.3 ± 39.8 ^a
Fosfatasa alcalina (U/l) ^o	138 (103, 182)	144 (108, 193)

*Poliquistosis, litiasis renoureteral, lupus eritematoso sistémico, vejiga neurogénica, hiperuricemia, riñón único.

^oValores expresados en mediana y rango intercuartil.

^aComparación de medias y proporciones. Prueba t para muestras independientes en variables con distribución normal y χ^2 de Pearson para variables categóricas. Valor de p < 0.05.

^bDatos obtenidos sólo para 39 mujeres y 47 hombres.

Cuadro II. Dimensiones que componen el instrumento KDQOL-SF en pacientes con insuficiencia renal terminal. Delegación Morelos del Instituto Mexicano del Seguro Social. México, 2004

	SF-36 Módulo genérico (todas las dimensiones)							Dimensiones globales		
	Función física	Rol físico	Dolor corporal	Percepción de salud general	Salud mental	Rol emocional	Función social	Vitalidad	Escala física	Escala mental
n=123										
Media	46.1	32.2	54.5	40.8	65.9	58.2	62.7	49.4	43.2	59.0
DE ^a	27.8	41.8	29.5	20.1	22.0	46.0	29.8	23.9	22.2	24.3
IC 95%	41.0-51.2	24.6-39.7	49.2-59.8	37.3-44.4	61.9-69.9	50.0-66.4	57.3-68.0	45.1-53.7	39.0-47.3	54.6-63.5
Mediana	50	0	57.5	40	64	100	62.5	50	38.7	62.6
Rango	0-95	0-100	0-100	5-85	12-100	0-100	0-100	0-100	5-88.7	14.1-96.7
% al piso	4.3	56.2	4.1	0.8	0.0	34.9	1.6	4.1	0.8	0.8
% al techo	0.0	23.1	9.8	0.0	8.4	50.4	24.6	1.6	1.7	0.8

SF-36 Módulo específico

	Efectos de la enfermedad en la vida diaria				Peso de la enfermedad renal		Calidad de la interacción social		Función cognoscitiva		Estado laboral		Función social		Calidad del sueño		Apoyo del equipo de diálisis		Satisfacción del paciente con los cuidados recibidos de equipo de diálisis	
	Sintomatología	Función física	Rol físico	Dolor corporal	Percepción de salud general	Salud mental	Rol emocional	Función social	Vitalidad	Escala física	Escala mental									
n=123																				
Media	72.0	61.3	22.9	36.0	65.7	72.2	66.7	63.0	75.3	78.2	60.0									
DE ^a	17.0	22.0	33.4	27.2	21.7	23.5	35.6	24.0	27.6	24.5	24.5									
IC 95%	68.8-75.2	57.3-65.4	16.9-28.9	31.1-40.8	61.8-69.6	68.0-76.5	57.4-76.0	58.7-67.3	70.4-80.2	73.8-82.6	55.6-64.4									
Mediana	75	62.5	0	31.2	66.6	73.3	75	65	83.3	75	50									
Rango	27.0-97.9	9.3-100	0-100	0-93.7	20-100	6.6-100	0-100	10-100	0-100	0-100	0-100									
% al piso ^b	0.0	0.0	63.9	15.4	0.0	0.8	10.1	0.0	4.0	2.4	2.4									
% al techo ^b	0.0	2.6	9.8	0.8	12.4	22.1	37.2	6.5	39.8	39.0	12.2									

^aDesviación estándar, ^bEl % de piso y techo se refiere a la proporción de encuestados con la puntuación mínima (0) y máxima (100) posible, respectivamente.

Cuadro III. Comparación de puntuación media de las dimensiones del SF-36 entre pacientes con insuficiencia renal terminal y pacientes libres de enfermedad. México, 2004

	Función física	Rol físico	Dolor corporal	Percepción de salud general	Salud mental	Rol emocional	Función social	Vitalidad	Componente de escala física	Componente de escala mental
Pacientes con IRT	46.1	32.2	54.5	40.8	65.9	58.3	62.7	49.5	43.2	59.1
Personas sanas	89.6	88.7	85.5	52.2	72.1	88.9	75.1	70.7	79.0	76.7
Diferencia de medias	-43.5	-56.5	-31	-11.4	-6.2	-30.6	-12.4	-21.2	-35.8	-17.6
Comparación de medias ^b	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001

^aValores tomados de un estudio con representación nacional en población libre de enfermedad (Durán y Gallegos); ^bPrueba "t" de Student para comparación de medias en dos muestras independientes.

Análisis estadístico

Incluimos una descripción de la población estudiada, realizando comparaciones entre hombres y mujeres, entre dimensiones de calidad de vida al interior de la muestra, así como con la población general (con información obtenida de estudios previos de calidad de vida con representación nacional),¹⁹ mediante *t* de Student para variables continuas y χ^2 de Pearson para las variables categóricas, con nivel de confianza de 95%.

Cada una de las variables de respuesta se ordenó en tres categorías (promedio bajo, medio y alto de calidad de vida),

tomando en consideración puntos de corte con criterio estadístico, de tal manera que se ordenaron de mayor a menor puntuación, esto es, la categoría con mayor puntuación representó mejor calidad de vida, por lo que la razón de momios (OR) debe interpretarse de manera proporcional en cada categoría de la variable de respuesta respecto a la categoría de referencia de la variable independiente. Cada dimensión específica ($n=11$) de calidad de vida se evaluó como variable de respuesta en los modelos múltiples, mientras que para las dimensiones genéricas ($n=8$) se crearon sólo dos variables de respuesta que reúnen las características físicas y mentales. Para evaluar los predictores de

Cuadro IV. Razones de momios proporcionales ajustadas para las dimensiones específicas del KDQOL-SF 36

Variables	Síntomatología			Efecto de la enfermedad			Peso de la enfermedad			Estado laboral		
	OR	IC 95%	LRT ^a	OR	IC 95%	LRT	OR	IC 95%	LRT	OR	IC 95%	LRT
Tipo de tratamiento												
Diálisis peritoneal	1			1			1			1		
Hemodiálisis	1.2	0.44-3.2	0.49	1.3	0.51-3.4	0.8	0.75	0.31-1.8	0.16	1	0.38-2.6	0.47
Depresión												
No	1			1			1			1		
Sí	0.07	0.02-0.19		0.1	0.04-0.25		0.1	0.04-0.24		0.41	0.18-0.93	
Nivel socioeconómico												
Bajo-medio	1			1			1			1		
Alto	4.1	1.4-11.6		3.1	1.2-8.6		1.9	0.80-4.4		0.76	0.30-1.9	

Variables	Función cognoscitiva ^b			Calidad interacción social			Función sexual			Calidad del sueño		
	OR	IC 95%	LRT	OR	IC 95%	LRT	OR	IC 95%	LRT	OR	IC 95%	LRT
Tipo de tratamiento												
Diálisis peritoneal	1			1			1			1		
Hemodiálisis	0.74	0.32-1.7	0.37	0.85	0.35-2.0	0.91	0.61	0.13-2.7	0.24	0.88	0.37-2.1	0.98
Depresión												
No	1			1			1			1		
Sí	0.16	0.07-0.35		0.11	0.04-0.25		13.1	2.9-57.		0.09	0.04-0.22	
Nivel socioeconómico												
Bajo-medio	1			1			1			1		
Alto	1.6	0.20-1.0		0.96	0.39-2.3		0.27	0.06-1.2		1.7	0.70-4.2	

Variables	Apoyo social			Apoyo equipo de diálisis ^c			Satisfacción del paciente		
	OR	IC 95%	LRT ^a	OR	IC 95%	LRT	OR	IC 95% ^d	LRT
Tipo de tratamiento									
Diálisis peritoneal	1			-			1		
Hemodiálisis	0.83	0.33-2.1	0.52	-	-	0.51	1.57	0.64-3.8	0.06
Depresión									
No	1			1			1		
Sí	4.3	1.9-9.7		1.38	0.78-2.4		0.71	0.33-1.5	
Nivel socioeconómico									
Bajo-medio	1			-			1		
Alto	0.34	0.13-0.85		-	-		1.41	0.56-3.5	

^aLikelihood-ratio test. Prueba de verosimilitud para evaluar el ajuste del modelo de acuerdo al supuesto de momios proporcionales. Una prueba con $p < 0.05$ muestra que el supuesto ha sido violado.

^bLa prueba inicial de momios fue significativa. Posterior al ajuste con parámetros de gamma, las variables edad y glucosa se excluyeron del modelo.

^cLa prueba inicial fue significativa. Posterior al ajuste con parámetros de gamma y prueba de paralelismo de Brant, se excluyeron del modelo las variables tipo de tratamiento, nivel socioeconómico y escolaridad.

calidad de vida utilizamos regresión logística ordinal múltiple acorde con los instrumentos de recolección, cuyas respuestas tipo Likert conformaron variables de tipo ordinal. El modelo múltiple se ajustó por las siguientes variables: tipo de diálisis, depresión (sí/no), nivel socioeconómico (medio-bajo/alto), estado nutricional (desnutrición sí/no), escolaridad (continua), sexo (hombre/mujer), edad (continua), concentración sanguínea de creatinina (g/dl), y concentración sanguínea de glucosa (g/dl). Utilizamos razones de momios proporcionales con intervalos de confianza de 95%. En cada modelo se evaluó el cumplimiento de los supuestos de la regresión ordinal mediante *likelihood ratio test* para evaluar momios proporcionales.²⁰ También empleamos la prueba de Brant para evaluar paralelismo. Una prueba de Brant o de *likelihood ratio test* con $p < 0.05$ significa que se violaron los supuestos del modelo ordinal. El análisis se realizó usando el programa STATA versión 9.²¹

Resultados

Características de las personas

Incluimos 123 personas en el estudio, 78 recibían tratamiento con hemodiálisis y 45 con DPCA, no obstante, todas las personas incluidas en hemodiálisis estuvieron en tratamiento con DPCA (por esta razón no pudimos comparar ambos grupos de terapias en el análisis); 57% fueron del sexo masculino, con una media de edad de 54 años; las mujeres tuvieron una media de edad de 50 años. Más de 50% de las mujeres se ocuparon de labores del hogar y alrededor de 50% de los hombres estuvieron fuera de la fuerza laboral. La tercera parte de la muestra perteneció a un estrato socioeconómico bajo. Por otra parte, más de 50% de las personas de uno u otro sexo mostraron depresión. Otras características

de importancia fueron el tiempo de evolución de la IRT (>4.5 años), desnutrición (61.5 y 50%, hombres y mujeres, respectivamente), etiología de la IRT (diabetes e hipertensión arterial en su mayoría), referencia oportuna a nefrología (3%), entre otras (Cuadro I).

Calidad de vida

La evaluación de las dimensiones del SF-36 para componentes genéricos y del KDQOL para componentes específicos, mostró un efecto variable pero consistente. Se pudo observar un efecto de techo en las dimensiones genéricas de rol emocional y de función social (50.4 y 24.6%, respectivamente), mientras que el efecto de piso se observó claramente en las dimensiones de rol físico y rol emocional (56.2 y 34.9%, respectivamente). Para las dimensiones específicas, el efecto de techo se observó en las dimensiones de apoyo social, apoyo del equipo de diálisis y función sexual (39.8, 39 y 37.2%, respectivamente), y el efecto de piso se observó fuertemente en la dimensión de estado laboral (63.9%) (Cuadro II).

Con la finalidad de validar nuestros resultados, comparamos las calificaciones obtenidas en la muestra de pacientes con IRT con la población sana, encontrando que las mayores puntuaciones correspondieron a la población sana (datos esperados en todas las dimensiones). La mayor diferencia la mostró el rol físico (-56.5), mientras que la diferencia menor correspondió a la salud mental (-6.2) (Cuadro III).

Predictores de calidad de vida

La variable más consistente en el análisis de regresión múltiple fue la depresión, con una asociación significativa en nueve de 11 dimensiones específicas. Encontramos

Cuadro V. Razones de momios proporcionales ajustadas del módulo genérico del KDQOL-SF36 en pacientes con insuficiencia renal crónica terminal. Delegación Morelos del Instituto Mexicano del Seguro Social. México, 2004

Variables	Componente de escala física ^a			Componente de escala mental ^b		
	OR	IC 95%	LRT ^c	OR	IC 95%	LRT ^c
Tipo de tratamiento						
Diálisis peritoneal	-			1		
Hemodiálisis	-	-	0.06	1.2	0.51 – 2.7	0.2
Depresión ^b						
No	1			-		
Sí	0.07	0.03 – 0.17		-	-	
Nivel socioeconómico						
Bajo-medio	1			1		
Alto	0.97	0.40 – 2.3		6.9	1.9 – 24.6	

^aLa prueba inicial de LRT fue significativa. Posterior al ajuste con parámetros de gamma y prueba de paralelismo de Brant, se excluyó del modelo la variable "tipo de tratamiento".

^bLa variable "depresión" es excluida del modelo *a priori* por colinealidad en la construcción del componente de escala mental

^cLikelihood-ratio test $p < 0.05$ muestra que el supuesto ha sido violado.

una asociación inversa entre depresión y las siguientes dimensiones: síntomas, efecto y peso de la enfermedad, estado laboral, función cognoscitiva, calidad de la interacción social y calidad del sueño; en apoyo social (OR=4.3; IC 95%=1.9-9.7) y en función sexual (OR=13.1; IC 95%=2.9-57.7), la depresión se encontró asociada directamente. El tipo de tratamiento (DPCA vs. hemodiálisis) no se encontró asociado con ninguna dimensión específica. Por otro lado, encontramos una asociación directa entre el nivel socioeconómico y los síntomas (OR=4.1; IC 95%=1.4-11.6), y el efecto de la enfermedad (OR=3.1; IC 95%=1.6-8.6); mientras que encontramos una asociación inversa con apoyo social (OR=0.34; IC 95%=0.13-0.85). El resto de las variables no mostraron asociación (Cuadro IV).

Al evaluar las dimensiones genéricas hallamos una asociación inversa entre la depresión y el componente físico (OR=0.07; IC 95%=0.03-0.2); para el componente mental, el nivel socioeconómico mostró una asociación directa (OR=6.9; IC 95%=1.9-24.6) (Cuadro V).

Discusión

En los últimos años, el uso de instrumentos como el SF-36 y el KDQOL para evaluar la calidad de vida en pacientes con enfermedades renales está aumentando, aunque el modo de aplicación (autoadministrado vs. entrevista) ha mostrado diferencias en los resultados como una consecuencia de las condiciones físicas de los pacientes con IRT (visión y escritura reducidas, entre otras). Con un diseño de ensayo clínico aleatorizado, el estudio HEMO,²² realizado en 15 centros de diálisis, mostró el beneficio de efectuar una entrevista en pacientes con IRT, esto es, los pacientes tuvieron mayor tasa de respuesta en dimensiones como rol físico o emocional y dolor, que en aquellas donde la función social se encuentra respetada y, en consecuencia, la tasa de respuesta fue mayor en el modo autoadministrado. Esta estrategia permitió calificar las dimensiones con mayor precisión y le dio consistencia a los resultados. Cuando se emplearon ambos modos, se observó un beneficio similar al uso de la entrevista. En nuestro estudio llevamos a cabo tanto el modo autoadministrado como de entrevista, debido a que algunos pacientes tenían problemas de visión o de escritura.

Las mejores calificaciones en este estudio se encontraron en las dimensiones de salud mental, función social y rol emocional, mientras que las calificaciones más bajas correspondieron al rol físico y al dolor corporal. Cuando comparamos estos resultados con los obtenidos en Estados Unidos y Suiza, observamos que son muy consistentes. De hecho, las calificaciones más altas en los tres países corresponden a las mismas dimensiones mencionadas anteriormente: salud mental (69.5, 66 y 65.9, para Estados Unidos, Suiza y México, respectivamente), función social (63.5, 66.8 y 62.7) y rol emocional (57.7, 51.4 y 58.2). A diferencia del módulo genérico, en la parte específica, en los datos provenientes de Estados Unidos, las dimensiones con las calificaciones más altas fueron función cognoscitiva y calidad de la interacción social (79.1 y 76.6); en Suiza y México fueron calidad de

la interacción social (80.5 y 72.2) y apoyo del equipo de diálisis (81.9 y 78.8).^{18,23,24}

Los resultados obtenidos son confiables debido a que se cuenta con estudios de validación previos de los formatos SF-36 con población sana en nuestro país,^{19,25} lo que nos permitió hacer comparaciones con población de enfermos renales, tal como se han hecho en otros países donde las dimensiones estudiadas muestran una diferencia importante entre la población general y la de enfermos con IRT.²² Por otro lado, se han informado diferentes predictores de mejor calidad de vida, los cuales incluyen menor edad, sexo femenino y mayor nivel educativo; mientras que la presencia de ansiedad y síntomas depresivos,²⁶ el número de ingresos hospitalarios y alta comorbilidad se asocian con peor calidad de vida.^{27,28} En nuestro estudio, el principal hallazgo fue la asociación entre la depresión y la mayoría de las dimensiones de calidad de vida.

La depresión es quizá el desorden psicológico más común entre pacientes con IRT. Se ha estimado una prevalencia de depresión mayor entre 20 y 30% y hasta de 60% en sujetos mayores de 70 años de edad.²⁹ En nuestro estudio encontramos una prevalencia de algún grado de depresión de 54.4%, mientras que para depresión severa fue de 9.7%, esta última relativamente más baja que lo informado en otros países. La depresión está altamente relacionada con aumento en la morbilidad y en la mortalidad,⁶ en especial por peritonitis, principal complicación de los sujetos en programa de diálisis. Cuando la peritonitis se presenta, el riesgo de depresión en pacientes dializados se triplica.^{4,30}

También se han informado indicadores bioquímicos relacionados con depresión en insuficiencia renal terminal. En Turquía se encontró que los pacientes con mayor ansiedad y depresión mostraron menores concentraciones de albúmina y hemoglobina y altas concentraciones de proteína C reactiva,³¹ mientras que en otros estudios la anemia se ha informado con incidencia mayor a 50% en este tipo de pacientes.³² Respecto a factores nutricios, la depresión se ha asociado con deficiencia de proteínas, selenio y vitamina C.³³ En nuestro estudio encontramos una prevalencia de desnutrición mayor de 50%, sin embargo, no pudimos evaluar el consumo de nutrientes.

Por otro lado, las personas con IRT que concluyen un programa de ejercicios han mejorado su consumo de oxígeno y las condiciones de ansiedad, calidad de vida y depresión; sin embargo, estos resultados se han mostrado en un número pequeño de pacientes.³⁴ A pesar de que no realizamos una intervención, nuestros pacientes tuvieron una media de 34 METs/h semana, lo cual muestra que mantienen buena actividad física, no obstante su estado nutricional, anemia y comorbilidades.

Otro aspecto por discutir es el relacionado con el tratamiento antidepresivo administrado a los pacientes con IRT. Algunos estudios han informado mejoría en los parámetros de medición del cuestionario de Beck con el tratamiento antidepresivo,³⁵ sin embargo, se recomienda una valoración oportuna por un especialista, quien debe determinar las indicaciones precisas del tratamiento para no atribuir efectos del metabolismo alterado de los pacientes (anemia, hiperuricemia, hiperglucemia) a

un desorden psiquiátrico. Finalmente, podemos concluir que la depresión es el principal predictor de calidad de vida en esta población. Programas e instrumentos de medición orientados a evaluar la calidad de vida antes y durante el tratamiento sustitutivo renal (DPCA o hemodiálisis), así como una valoración psiquiátrica oportuna, pueden ser de gran utilidad para monitorear la mejoría, el deterioro y la respuesta al tratamiento antidepressivo durante la evolución de la insuficiencia renal en pacientes terminales.

Referencias

- Ruggenti P, Schieppati A, Remuzzi G. Progression, remission, regression of chronic renal diseases. *Lancet* 2001;357:1601-1608.
- Dirección General de Información y Evaluación de Desempeño de la Secretaría de Salud. Estadística de egresos hospitalarios de la Secretaría de Salud 2000. México: Salud Pública Mex 2001;43:494-510.
- Mazzachi N, Schwedt E, Fernández JM, González MF, Cusumano AM, Agost CC, et al. Incidencia y prevalencia del tratamiento de la insuficiencia renal extrema en Latinoamérica. En: Registro latinoamericano de diálisis y trasplante renal. Disponible en http://www.slanh.org/registro/Registro_del_SLANH.doc
- Low SQ, Piraino B. Quality of life and psychological issues in peritoneal dialysis patients. *Semin Dial* 2005;18:119-123.
- Wang PL, Watnick SG. Depression: a common but underrecognized condition associated with end-stage renal disease. *Semin Dial* 2004;17:237-241.
- Wuerth D, Finkelstein SH, Finkelstein FO. The identification and treatment of depression in patients maintained on dialysis. *Semin Dial* 2005;18:142-146.
- Finkelstein FO, Finkelstein SH. Depression in chronic dialysis patients: assessment and treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1911-1913.
- Kim JA, Kee LY, Huh W, Kim YG, Kim DJ, Oh HY, et al. Analysis of depression in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *J Korean Med Sci* 2002;17:790-794.
- Kimmel PL, Weihs K, Peterson RA. Survival in hemodialysis patients: the role of depression. *J Am Soc Nephrol* 1993;4:12-27.
- Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, Irwin ML, Swartz AM, Strath SJ, et al. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32:S498-504.
- Kimmel PL, Peterson RA, Weihs KL, Simmens SJ, Alleyne S, Cruz I, et al. Multiple measurements of depression predict mortality in a longitudinal study of chronic hemodialysis outpatients. *Kidney Int* 2000;57:2093-2098.
- Kimmel PL. Psychosocial factors in adult end-stage renal disease patients treated with hemodialysis: correlates and outcomes. *Am J Kidney Dis* 2000;35:S132-140.
- Hays RD, Kallich JD, Mapes DL, Coons SJ, Amin N, Carter WB. Kidney disease quality of life short form (KDQOL-SF™), Version 1.3: A Manual for use and scoring. Santa Monica, Ca: RAND, 1997.
- O'Connor R. Issues in the measurement of health-related quality of life. http://www.rodoconnorassoc.com/issues_in_the_measurement_of_qua.htm, 2000.
- Díaz-Buxo JA, Lowrie EG, Lew NL, Zhang H, Lazarus JM. Quality-of-life evaluation using Short Form 36: comparison in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000;35:293-300.
- Vázquez I, Valderrabano F, Jofré R, Fort J, López-Gómez JM, Moreno F, et al. Psychosocial factors and quality of life in young hemodialysis patients with low comorbidity. *J Nephrol* 2003;16:886-894.
- Chow KM, Szeto CC, Kum LC, Kwan BC, Fung TM, Wong TY, et al. Improved health-related quality of life and left ventricular hypertrophy among dialysis patients treated with parathyroidectomy. *J Nephrol* 2003;16:878-885.
- Perneger TV, Leski M, Chopard-Stoermann C, Martin PY. Assessment of health status in chronic hemodialysis patients. *J Nephrol* 2003;16:252-259.
- Durán AL, Gallegos CK, Salinas EG, Martínez SH. Towards a Mexican normative standard for measurement of the short format 36 health-related quality of life instrument. *Salud Publica Mex* 2004;46:306-315.
- Williams R. Generalized ordered logit/partial proportional odds models for ordinal dependent variables. *Stata J* 2006;6:58-82.
- StataCorp. Statistical Software: Release 9.0 [computer program]. College Station, Texas: Stata Corporation; 2005.
- Greene T, Beck GJ, Gassman JJ, Gotch FA, Kusek JW, Levey AS, et al. Design and statistical issues of the hemodialysis (HEMO) study. *Control Clin Trials* 2000;21:502-525.
- Perneger TV, Chamot E, Etter JF, Richard JL, Gallant S, Ricciardi P, et al. Assessment of the COOP charts with and without pictures in a Swiss population. *Qual Life Res* 2000;9:405-414.
- Hays RD, Kallich JD, Mapes DL, Coons SJ, Carter WB. Development of the kidney disease quality of life (KDQOL) instrument. *Qual Life Res* 1994;3:329-338.
- Zúñiga MA, Carrillo JG, Fos PJ, Gandek B MM. Health status evaluation with the SF-36 Survey: Preliminary results in Mexico. *Salud Publica Mex* 1999;41:110-117.
- Vázquez I, Valderrabano F, Fort J, Jofré R, López-Gómez JM, Moreno F, et al. Psychosocial factors and health-related quality of life in hemodialysis patients. *Qual Life Res* 2005;14:179-190.
- Vázquez I, Valderrabano F, Fort I, Jofré R, López-Gómez JM, Moreno F, et al. Differences in health-related quality of life between male and female hemodialysis patients. *Nefrología* 2004;24:167-178.
- Rebollo P, Bobes J, González MP, Saiz P, Ortega F. Factors associated with health related quality of life in patients undergoing renal replacement therapy. *Nefrología* 2000;20:171-181.
- Tyrrell J, Patrel L, Cadec B, Capezzali E, Poussin G. Older patients undergoing dialysis treatment: cognitive functioning, depressive mood and health-related quality of life. *Aging Ment Health* 2005;9:374-379.
- Troide L, Watnick S, Wuerth DB, Gorban-Brennan N, Kliger AS, Finkelstein FO. Depression and its association with peritonitis in long-term peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003;42:350-354.
- Dogan E, Erkoc R, Eryonucu B, Saylorioglu H, Agargun MY. Relation between depression, some laboratory parameters, and quality of life in hemodialysis patients. *Ren Fail* 2005;27:695-699.
- Walters BA, Hays RD, Spritzer KL, Fridman M, Carter WB. Health-related quality of life, depressive symptoms, anemia, and malnutrition at hemodialysis initiation. *Am J Kidney Dis* 2002;40:1185-1194.
- Raimundo P, Ravasco P, Proenca V, Camilo M. Does nutrition play a role in the quality of life of patients under chronic haemodialysis? *Nutr Hosp* 2006;21:139-144.
- Suh MR, Jung HH, Kim SB, Park JS, Yang WS. Effects of regular exercise on anxiety, depression, and quality of life in maintenance hemodialysis patients. *Ren Fail* 2002;24:337-345.
- Turk S, Atalay H, Altintepe L, Guney I, Okudan N, Tonbul HZ, et al. Treatment with antidepressive drugs improved quality of life in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2006;65:113-118.

El ADN de *Leishmania mexicana* activa al macrófago murino e induce aumento en la expresión de TLR9

Berenice Martínez-Salazar, Miriam Berzunza-Cruz e Ingeborg Becker*

Departamento de Medicina Experimental, Hospital General de México, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, México D.F, México

Recibido en su versión modificada: 23 de enero de 2008

Aceptado: 25 de enero de 2008

RESUMEN

Antecedentes: Los macrófagos son células de la respuesta inmune que reconocen patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) mediante receptores presentes en la superficie de la célula como en compartimentos intracelulares, como los TLR (toll like receptors). Distintos TLR reconocen ligandos que comparten múltiples patógenos. La unión de TLR con su ligando desencadena una cascada de señalización que termina en la producción de citocinas y moléculas coestimuladoras a través de la translocación de NF- κ B al núcleo. Nuestro grupo demostró que el lipofosfoglicano de *Leishmania* es un ligando de TLR2 que activa células NK. Schieicher y cols.¹² informo recientemente la activación de células dendríticas plasmacitoides con ADN genómico de *Leishmania infantum* a través de TLR9, con alta producción de IFN tipo I.

Objetivo: En el presente trabajo exploramos si el ADN de *Leishmania mexicana* contiene motivos CpG no metilados capaces de activar al macrófago murino derivado de médula ósea, como ha sido descrito anteriormente para motivos CpG no metilados de ADN bacteriano.

Resultados y conclusiones: Encontramos que el ADN de *Leishmania mexicana* posee motivos CpG no metilados que activan macrófagos murinos de la cepa BALB/c, llevando a la producción de citocinas proinflamatorias como TNF α e IL12_{p40} y a la sobreexpresión del mRNA de TLR9.

Palabras clave:

TLR9, ADN, *Leishmania mexicana*

SUMMARY

Background: Macrophages are immune system cells that recognize pathogen associated molecular patterns (PAMPs) through receptors that can be located on the cell membrane or in intracellular compartments, such as the TLR (toll like receptors). Different TLRs bind to ligands shared among multiple pathogens. The binding of ligands to TLRs induces a signaling cascade that leads to cytokine and co-stimulatory molecule production due to the nuclear translocation of NF- κ B. We demonstrated that *Leishmania lipophosphoglycan* (LPG) is a ligand for TLR2, leading to NK-cell activation. Schieicher et al.¹² recently reported that genomic DNA from *Leishmania infantum* activates plasmacytoid dendritic cells through TLR9, leading to IFN type I production.

Objective: In the present study we explored whether *Leishmania mexicana* DNA contained non-methylated CpG motifs able to activate murine bone marrow derived macrophages, as previously described for bacterial DNA containing CpG motifs.

Results and conclusions: We observed that *Leishmania mexicana* DNA contains non-methylated CpG motifs able of activating murine bone marrow derived macrophages, leading to the production of proinflammatory cytokines such as TNF α and IL-12_{p40} as well as the over expression of mRNA for TLR9.

Key words:

TLR9, DNA, *Leishmania mexicana*

Introducción

La leishmaniosis es una enfermedad causada por un parásito protozoario flagelado del género *Leishmania* que infecta principalmente a macrófagos del mamífero hospedero.¹ Esta enfermedad produce diferentes manifestaciones clínicas, desde úlceras cutáneas hasta destrucción masiva del tejido que puede causar la muerte. Las manifestaciones clínicas dependen tanto de la respuesta inmune del hospedero como de la especie de *Leishmania* infectante.² En México, la leishmaniosis cutánea es causada por *Leishmania mexicana*.³

La respuesta inmune a *Leishmania* comienza con la inoculación del parásito por el vector (díptero) perteneciente al género *Lutzomyia*, la cual induce una respuesta inflamatoria ocasionando la migración de leucocitos polimorfonucleares, macrófagos y linfocitos hacia el sitio de la picadura.⁴ *Leishmania* posee diversas moléculas en su superficie que actúan como factores de virulencia y como moléculas de evasión contra el sistema inmune del hospedero. Estos mecanismos incluyen un denso glucocáliz compuesto por lipofosfoglicanos, glucosilinositolfosfolípidos y, además, el parásito secreta glucoconjugados, proteofosfoglicanos, fosfatasa ácida y la gp63, una metaloproteasa abundante en

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Ingeborg Becker. Hospital General de México, Dr. Balmis 148, Col. Doctores, 06726 México D.F., México. Tel.: (55) 5623 2674. Correo electrónico: becker@servidor.unam.mx

la superficie de los promastigotes.⁵ La gp63 y los lipofosfoglicanos son las moléculas más abundantes en la superficie del parásito y funcionan como ligandos para receptores del macrófago, facilitando la entrada del parásito en la célula.^{1,5}

En los macrófagos, al igual que en otras células del sistema inmune innato, se han descrito receptores que reconocen a patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), entre los que se encuentran los receptores TLR (*toll like receptors*). Se han informado 11 TLR en mamíferos y 10 en humanos (TLR1-TLR10).⁶ La unión de TLR con su ligando desencadena la producción de citocinas, quimiocinas y moléculas coestimuladoras dependiendo del tipo de antígeno reconocido, participando en el desarrollo y mantenimiento de la respuesta inmune adaptativa.⁷

TLR9 es un receptor que se localiza en el retículo endoplásmico y se ha demostrado que reconoce motivos CpG presentes en el ADN no metilado de bacterias.^{8,9} La unión de TLR9 con su ligando dentro del macrófago desencadena la producción de citocinas proinflamatorias a través de la translocación al núcleo de NF- κ B, en un evento dependiente de MyD88.¹⁰ En células NK se ha descrito que el lipofosfoglicano de *Leishmania* también es un ligando de receptores TLR2 e induce la producción de IFN γ por estas células.¹¹ También se ha informado que las células dendríticas mieloides estimuladas con ADN genómico de *Leishmania infantum* secretan altos niveles de IFN α/β , la cual fue dependiente de TLR9. Estas citocinas promovieron la activación de las células NK.¹² Recientemente se demostró que TLR9 también reconoce motivos CpG en el ADN de *Trypanosoma cruzi* y ADN presente en la superficie de la hemozoína de *Plasmodium falciparum*.^{13,14}

En este trabajo se analizó si el ADN de *Leishmania mexicana* contiene motivos CpG no metilados que pudieran ser reconocidos por el TLR9 de macrófagos murinos derivados de médula ósea. Encontramos que el ADN induce sobreexpresión del mRNA de TLR9 en macrófagos, así como la producción de las citocinas TNF α e IL12_{p40}, mientras que el estímulo con ADN de linfocitos humanos no modificó la expresión del receptor y tampoco indujo la producción de citocinas. Estos datos sugieren la participación del receptor TLR9 en el reconocimiento del ADN de *Leishmania mexicana*.

Material y métodos

Obtención de parásitos

Se utilizaron promastigotes de *Leishmania mexicana*, de la cepa "68" proveniente de un paciente con leishmaniosis cutánea localizada aislada en Campeche. Los parásitos fueron mantenidos y cultivados por cinco días en medio bifásico Novy-Nicolle-MacNeal y se recuperaron en forma de promastigotes en fase metacíclica.

Purificación de ADN de *Leishmania mexicana* y de linfocitos humanos

Los parásitos fueron lavados con solución amortiguadora de fosfatos dos veces y lisados con el reactivo TRIzol® (Invitro-

gen, Life Technologies, Carlsbad, California). Se extrajo el ADN como se indica en las instrucciones de uso, con algunas modificaciones para eliminar proteínas contaminantes. El ADN se lavó con citrato de sodio 0.1 M en etanol a 10%, se centrifugó y eliminó el sobrenadante. El precipitado se resuspendió con EDTA 5 mM y proteinasa K, a una concentración de 100 μ g/ml y se incubó toda la noche a 55 °C. Posteriormente se centrifugó a 2100 x g durante 10 minutos a 4 °C y el precipitado se resuspendió en 1 ml de citrato de sodio a 0.1 M en etanol a 10% y se continuó con el procedimiento como se describe en las instrucciones de uso. El ADN se cuantificó en un espectrofotómetro Beckman DU® 530 y se almacenó a -20 °C.

Los linfocitos de sangre periférica humana se obtuvieron de donadores voluntarios sanos que dieron su consentimiento para el estudio. Se obtuvieron las células mediante un gradiente de densidad de Ficoll-Hypaque. Se lisaron 10 x 10⁶ las células con TRIzol® para extraer el ADN con el mismo método con el que se extrajo el ADN del parásito. El ADN de linfocitos humanos se utilizó como control negativo.

Digestión con HpaII

Para verificar la presencia de motivos CpG, se realizó la digestión del ADN de *Leishmania mexicana* con la enzima de restricción HpaII que corta el ADN no metilado en sitios específicos CCGG. Se colocaron 5 μ l de ADN tanto del parásito como de linfocitos humanos en 1 μ l de solución amortiguadora, 1 μ l (10 U) de la enzima HpaII y 3 μ l de agua inyectable estéril. Se incubó durante 18 horas a 37 °C y se analizó el producto de la digestión en un gel de agarosa a 2% teñido con 0.5 μ g/ml de bromuro de etidio y se visualizó en un analizador de imágenes (Multimage™ Light Cabinet, Alpha Innotech Corporation).

Análisis de la presencia de proteínas contaminantes en el ADN de *Leishmania mexicana* por electroforesis en gel de poliacrilamida en presencia de SDS y teñido con plata

Para determinar si el ADN purificado de *Leishmania mexicana* estaba contaminado con proteínas del parásito se realizó una electroforesis en geles de poliacrilamida a 10% con SDS, en el cual se colocaron 10 μ g del ADN de *Leishmania mexicana*, 10 μ g del lisado del parásito y 4 μ g de proteinasa K (la misma concentración utilizada en la preparación del ADN del parásito). Se analizó la presencia de proteínas mediante una tinción de plata (Silver Stain Plus de Bio-Rad, Hercules, California).

Ratones

Se utilizaron ratones sanos de la cepa BALB/c, de seis a ocho semanas de edad. Los ratones fueron criados en el Bioterio de la Unidad de Medicina Experimental de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México. El manejo de los animales se realizó bajo los lineamientos éticos recomendados en el control de bioterios.

Obtención de macrófagos de médula ósea

Se sacrificó el ratón por dislocación cervical y se extrajo la médula ósea del fémur mediante inyección con solución amortiguadora de fosfatos. Las médulas obtenidas se centrifugaron a $300 \times g$ durante 10 minutos a 4°C . Las células se cultivaron en cajas Petri con medio DMEM (GIBCO, Invitrogen Life Technologies) complementado con 10% de suero fetal bovino (SFB), L-glutamina y M-CSF recombinante (PeproTech, Rocky Hill, NJ) para diferenciar las células progenitoras a macrófagos. Se cultivaron durante cinco días a 37°C y 5% de CO_2 . Los macrófagos adheridos fueron desprendidos de las cajas Petri con solución amortiguadora de fosfatos en frío.

Análisis del mRNA de TLR9 en macrófagos estimulados con ADN de *Leishmania mexicana* mediante RT-PCR

Para el análisis de la expresión de mRNA de TLR9 mediante RT-PCR se incubaron 1×10^6 macrófagos derivados de médula ósea con $10 \mu\text{g/ml}$ de ADN de *Leishmania mexicana*, $10 \mu\text{g/ml}$ de ADN de linfocitos humanos como control negativo y una condición sin estimular. Como controles positivos se utilizaron los nucleótidos CpG ODN (Mouse CpG, Hycult Biotechnology, Uden, Netherlands), los cuales son ligandos específicos para TLR9. Los CpG se reconstituyeron en $100 \mu\text{l}$ de agua inyectable estéril y para estimular a los macrófagos se utilizaron a una concentración final de $3 \mu\text{g/ml}$. Los macrófagos fueron cultivados con los distintos estímulos durante tres horas en 1 ml de medio RPMI-1640 (GIBCO, Invitrogen Life Technologies) suplementado con 10% de SFB a 37°C y 5% de CO_2 . Para la extracción del ARN total se lisaron 1×10^6 macrófagos con TRIzol. Se extrajo el ARN total y se amplificó $1 \mu\text{g}$ con el "kit" Super Script III One-Step RT-PCR System (Life Technologies) con oligonucleótidos específicos para TLR9.¹⁵ Como control se utilizó HPRT (hipoxantina guanina fosforibosil transferasa). Los oligonucleótidos para TLR9 fueron: 5'-GCACAGGAGCGGTGAAGGT-3' y 5'-GCA-GGGTCTCAGTGGAG-3'. Los oligonucleótidos para HPRT fueron 5'-GTTGGATACAGGCCAGACTTTGTTG-3' y 5'-GAGGGTAGGCTGGCCTATAGGCT-3'.

El RT-PCR se realizó en un termociclador (AB Applied Biosystems Thermal Cycler) y el producto se analizó en un gel de agarosa a 1.5% teñido con $0.5 \mu\text{g/ml}$ de bromuro de etidio. Se realizó el análisis densitométrico de las bandas en un analizador de imágenes.

Cuantificación de citocinas $\text{TNF}\alpha$, IL12_{p40} e IL10 por ELISA

Para el análisis de la producción de citocinas $\text{TNF}\alpha$, IL12_{p40} e IL10 se incubaron 1×10^6 macrófagos con $10 \mu\text{g/ml}$ y $20 \mu\text{g/ml}$ de ADN de *Leishmania mexicana*, $3 \mu\text{g/ml}$ de CpG como control positivo, $10 \mu\text{g/ml}$ de ADN de linfocitos como control negativo y una condición sin estímulo, durante 18 horas a 37°C y 5% de CO_2 . La cuantificación de las citocinas se realizó mediante ELISA de los sobrenadantes del cultivo. Para cada

citocina se utilizaron las siguientes concentraciones de anticuerpos de captura: $2 \mu\text{l/ml}$ para $\text{TNF}\alpha$ a pH 6; $1 \mu\text{l/ml}$ para IL12_{p40} y $2.5 \mu\text{l/ml}$ para IL10 a pH 9. Se colocaron $50 \mu\text{l}$ por pozo y se incubaron a 4°C toda la noche. Se lavaron las placas cuatro veces con una solución amortiguadora de fosfatos con 0.01% de Tween 80. Se bloqueó la placa agregando $200 \mu\text{l}$ por pozo de una solución bloqueadora durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después de un lavado extenso se colocaron $100 \mu\text{l}$ de los sobrenadantes y se incubó la placa a 4°C toda la noche. La placa se lavó cuatro veces y se colocaron $100 \mu\text{l}$ de los anticuerpos de detección ($2 \mu\text{l/ml}$ para $\text{TNF}\alpha$; $0.5 \mu\text{l/ml}$ para IL12_{p40} ; $1 \mu\text{l/ml}$ para IL10) diluidos en albúmina bovina a 1% con 0.05% de Tween 20. Se incubó la placa durante una hora a temperatura ambiente, se lavó seis veces y se agregó estreptavidina-fosfatasa alcalina diluida 1:2000 en albúmina bovina a 1% con 0.05% de Tween 20 durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se lavó la placa ocho veces. Finalmente se agregaron $100 \mu\text{l}$ de la solución reveladora compuesta por un regulador de sustrato y sustrato de fosfatasa. La placa fue leída en un lector de ELISA (312e BIO-TEK Instruments, Winooski, Vermont) a una longitud de onda de 405 nm. Todas las incubaciones se hicieron en presencia de sulfato de polimixina B para evitar una posible contaminación con lipopolisacáridos. Los experimentos se hicieron por triplicado para cada citocina.

El análisis estadístico de la producción de citocinas se realizó mediante U de Mann-Whitney y los valores de $p < 0.05$ fueron considerados estadísticamente significativos.

Resultados

Motivos CpG en el ADN de *Leishmania mexicana*

Para comprobar si el ADN de *Leishmania mexicana* posee motivos CpG no metilados que puedan ser reconocidos por el TLR9 presente en macrófagos murinos, se hizo una digestión con la enzima de restricción HpaII. En la figura 1 se observa que el ADN del parásito fue digerido por la enzima (carril 2), desplegando una serie de cortes visibles a lo largo del carril, mientras que el ADN metilado de linfocitos humanos no fue digerido (carril 4). En los carriles 1 y 3 se muestran los ADN de *Leishmania mexicana* y de linfocitos humanos no digeridos, respectivamente. Este resultado demuestra que el ADN de *Leishmania mexicana* no es metilado y que posee motivos CpG. Sin embargo, no se debe descartar que el ADN contenga otros motivos CpG en un contexto diferente al reconocido por la enzima HpaII y que también pueden activar una respuesta inmune a través de TLR9.

Proteínas contaminantes en el ADN de *Leishmania mexicana*

Para eliminar la posibilidad de que los macrófagos incubados con los distintos ADN respondieran ante la presencia de proteínas contaminantes, se analizó la posible presencia de proteínas por medio de electroforesis en gel de poliacrilami-

da teñido con plata. Se observó que el ADN del parásito no contenía trazas de proteínas que pudieran estar estimulando la producción de citocinas. Tampoco se detectó la proteína K que se utilizó para la eliminación de proteínas durante la purificación del ADN (datos no mostrados).

RT-PCR de TLR9 en macrófagos murinos estimulados con ADN de *Leishmania mexicana*

Se realizó un RT-PCR con oligonucleótidos específicos para TLR9 y HPRT. Se obtuvo el ARN de 1×10^6 macrófagos murinos derivados de médula ósea, que fueron incubados durante tres horas con 10 $\mu\text{g/ml}$ de ADN de *Leishmania mexicana*, 10 $\mu\text{g/ml}$ de ADN de linfocitos humanos (control negativo), 3 $\mu\text{g/ml}$ de CpG (control positivo) y de macrófagos sin estimular. En la figura 2A se observa que el ADN de *Leishmania mexicana* indujo un incremento en la expresión del mRNA de TLR9 (carril 4), al igual que el control positivo de CpG (carril 3). En contraste, el ADN de los linfocitos humanos no modificó la expresión del mRNA de TLR9 (carril 2), que se parece a la expresión observada en condiciones basales (carril 1). En el análisis densitométrico de las bandas del RT-PCR se observa que el estímulo con el ADN del parásito indujo una sobreexpresión en el mRNA del receptor TLR9 respecto a las células incubadas con el ADN humano o con las células sin estímulo (Figura 2B). Este resultado sugiere la participación de TLR9 en el reconocimiento del ADN de *Leishmania mexicana*.

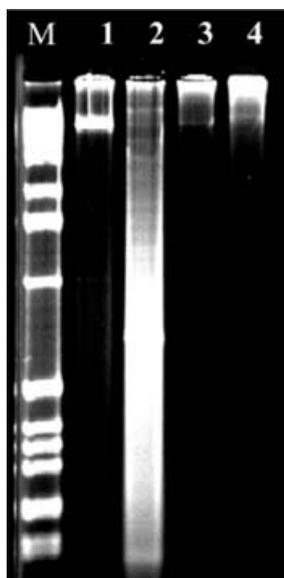


Figura 1. El ADN de *Leishmania mexicana* y de linfocitos humanos se digirió con la enzima de restricción HpaI y el producto se visualizó con luz ultravioleta en un gel de agarosa al 2% teñido con bromuro de etidio. En los carriles se observa marcador molecular (M); carril 1, ADN de *Leishmania mexicana* sin HpaI; carril 2, ADN de *Leishmania mexicana* digerido con HpaI; carril 3, ADN de linfocitos humanos sin HpaI; carril 4, ADN de linfocitos humanos con HpaI.

Producción y secreción de citocinas: $\text{TNF}\alpha$, IL12_{p40} , IL10

Se analizaron las citocinas secretadas por macrófagos derivados de médula ósea estimulados durante 18 horas con 10 $\mu\text{g/ml}$ y 20 $\mu\text{g/ml}$ de ADN de *Leishmania mexicana*, con 10 $\mu\text{g/ml}$ de ADN de linfocitos y con 3 μg de CpG. En el cuadro I se muestran los promedios de cuatro experimentos que se hicieron por triplicado para la cuantificación de $\text{TNF}\alpha$ e IL10 , y de cinco experimentos para IL12_{p40} . Encontramos que los estímulos ejercidos por 10 $\mu\text{g/ml}$ y 20 $\mu\text{g/ml}$ de ADN de *Leishmania mexicana* sobre los macrófagos indujeron

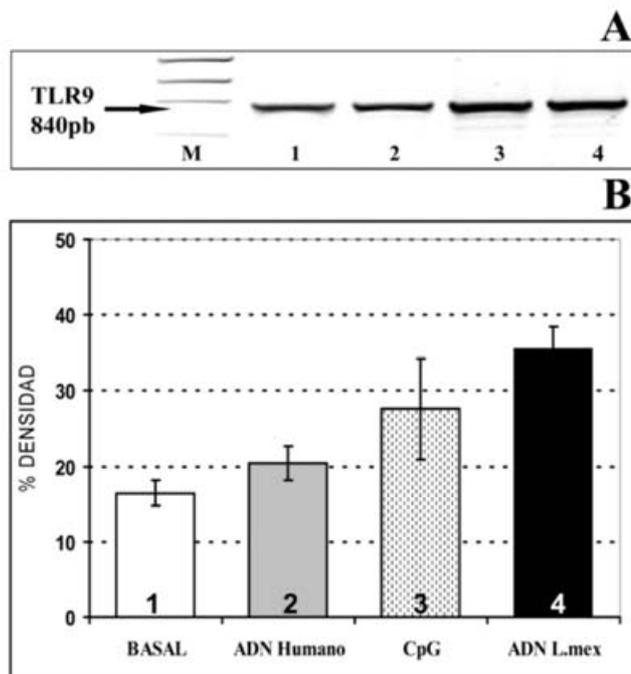


Figura 2. Análisis de la especificidad de TLR9. A) Producto de la RT-PCR de macrófagos murinos incubados con diferentes antígenos. M=Marcador molecular FX174 RF DNA/Hae III Fragments; carril 1, medio de cultivo; carril 2, 10 μg de ADN de linfocitos humanos; carril 3, 3 μg de CpG; carril 4, 10 μg de ADN de *Leishmania mexicana*. B) Análisis de la densidad de las bandas del producto de la RT-PCR. Promedios \pm error estándar de dos experimentos.

Cuadro I. Resultados de la cuantificación de citocinas producidas por los macrófagos incubados con diferentes estímulos

pg/ml	Basal	ADN Lin. humanos	CpG	10 μg ADN L. mex	20 μg ADN L. mex
$\text{TNF}\alpha$	0.00	192.27	2100.00	2100.00	2100.00
IL12_{p40}	18.00	46.00	3112.22	693.15	902.32
IL10	0.00	44.67	229.89	0.00	85.36

Promedios de los resultados de $\text{TNF}\alpha$, $\text{IL-12}_{\text{p40}}$ e IL-10 .

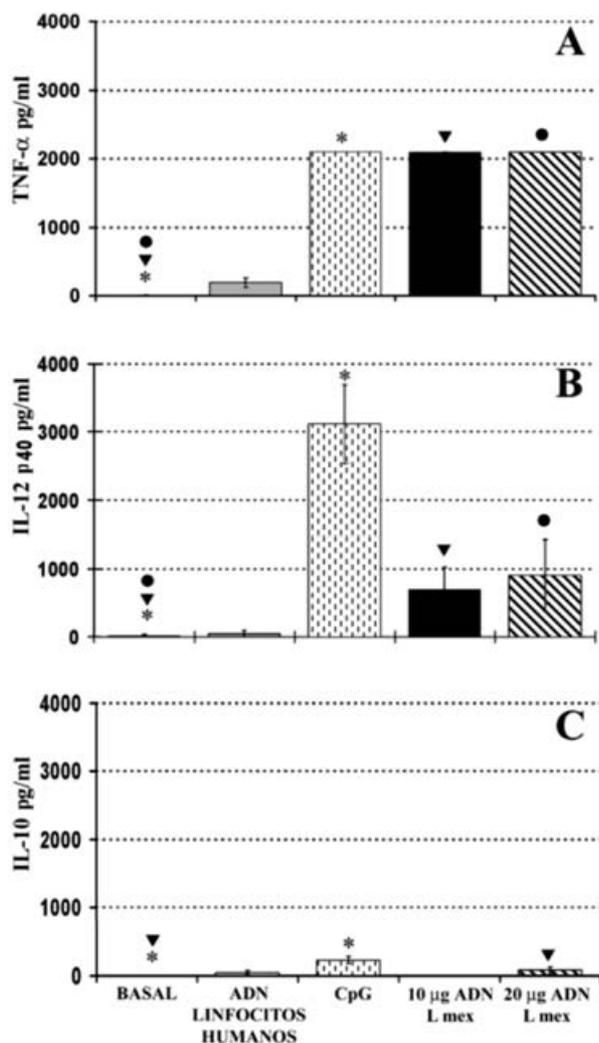


Figura 3. Análisis de la producción de citocinas. Macrófagos derivados de médula ósea fueron estimulados durante 18 horas con 10 µg de ADN de linfocitos humanos (control negativo), 3 µg de CpG, 10 y 20 µg de ADN de *Leishmania mexicana*, y una condición sin estimular (basal). Los sobrenadantes fueron recolectados para la cuantificación de citocinas. Los símbolos muestran los resultados estadísticamente significativos ($p < 0.05$). A) Producción de TNF α . B) Producción de IL12 $_{p40}$. C) Producción de IL10. Para TNF α e IL10 se muestran los promedios de cuatro experimentos \pm error estándar; en IL12 $_{p40}$, cinco experimentos.

una intensa producción de TNF α , obteniéndose el valor máximo detectable en la curva de concentración equivalente a 2100 pg/ml, en ambos casos. Este elevado valor también se obtuvo en células estimuladas con CpG. Los incrementos en la producción de TNF α obtenidos con ADN de *Leishmania mexicana* y con CpG fueron estadísticamente significativos ($p < 0.05$), al ser comparados contra las células sin estimular. A diferencia de esto, las células estimuladas con el ADN de linfocitos humanos no incrementaron su producción de TNF α (Figura 3A).

Asimismo, la estimulación con ambas concentraciones de ADN de *Leishmania mexicana* indujo incrementos en la producción de IL12 $_{p40}$ por los macrófagos de médula ósea (693 pg/ml con el estímulo de 10 µg/ml y 902 pg/ml con el estímulo de 20 µg/ml de ADN de *Leishmania*), los cuales fueron significativamente mayores que el valor obtenido con el ADN de linfocitos humanos (46 pg/ml). El estímulo con CpG indujo una intensa producción de IL12 $_{p40}$ (3112 pg/ml), que igual que las anteriores fue estadísticamente significativa ($p < 0.05$) (Figura 3B).

El análisis de la producción de IL10 mostró que los macrófagos estimulados con 10 µg de ADN del parásito no produjeron IL10, mientras que el estímulo con 20 µg/ml de ADN de *Leishmania mexicana* indujo una baja producción de IL10 (85 pg/ml). Por otro lado, el estímulo con CpG provocó la producción de 230 pg/ml de IL10. Las células estimuladas con ADN de linfocitos humanos produjeron 45 pg/ml de IL10 (Figura 3C).

Discusión

En México, la leishmaniosis cutánea es causada por *Leishmania mexicana* que puede causar cuadros clínicos severos y desfigurantes, por lo cual es muy relevante buscar nuevos métodos preventivos y curativos. Los avances sobre ligandos para receptores de la respuesta inmune innata actualmente están cobrando importancia para el tratamiento y prevención de patógenos intracelulares. En este trabajo se analizó si el ADN de *Leishmania mexicana* tiene efecto inmunoestimulante sobre macrófagos murinos derivados de médula ósea y si esto afecta la expresión del receptor TLR9.

Los macrófagos desempeñan un papel importante en todo el proceso de la enfermedad. Estas células son las encargadas de fagocitar y eliminar al parásito, aunque también son células hospederas del mismo.¹ Además de macrófagos, también las células dendríticas de origen mielóide pueden ser células hospederas para el parásito, mientras que las células dendríticas plasmacitoides establecen contacto celular con el parásito, sin embargo no lo fagocitan.¹² Este contacto es suficiente para estimular la producción de IFN α/β en las células dendríticas plasmacitoides. Ambas citocinas son capaces de activar a células NK. Las células NK activadas secretan IFN γ , que activa al macrófago infectado favoreciendo la eliminación de parásito.¹² Tanto el macrófago como la célula dendrítica son células presentadoras de antígenos que puede procesar al parásito y presentar epítopes de las moléculas del parásito activadores de linfocitos T. Entre los receptores que utilizan ambas células presentadoras de antígenos para reconocer diversas moléculas asociadas a patógenos se encuentran los TLR, que pueden reconocer una variedad de PAMP como lipopolisacárido⁶ presente en la membrana de algunas bacterias, lipofosfoglucono de *Leishmania*,¹¹ flagelina y CpG no metilados en el ADN de bacterias.⁸ El reconocimiento de distintos PAMP por receptores innatos tipo TLR induce la producción de citocinas proinflamatorias tales como IL1, IL6, IL12 y TNF α .⁷

Se ha demostrado que los CpG tienen un valor terapéutico como agentes antiinfecciosos y pueden servir como adyuvantes en vacunas con capacidad para estimular más efectivamente y mantener activadas las respuestas inmunes innata y adaptativa tipo Th1.¹⁶ La eficacia de los CpG-ADN como adyuvantes ha sido estudiada en múltiples vacunas, en las cuales se encontró que inducen una fuerte producción de anticuerpos.¹⁶ Adicionalmente, CpG-ADN activa las células dendríticas plasmacitoides, induciendo su secreción de interferones tipo I, lo cual limita el crecimiento de un amplio espectro de virus y bacterias debido al efecto antiviral de las citocinas y a la activación de macrófagos, que favorece la fagocitosis y destrucción de patógenos.¹⁷

La respuesta Th1 también es crucial en el control de la leishmaniosis, ya que el macrófago infectado con *Leishmania* necesita ser activado para poder eliminar al parásito intracelular, por lo cual el uso de ADN de *Leishmania* como inductor de una respuesta tipo Th1 podría ser importante en el control de esta enfermedad.

El presente trabajo sugiere que el ADN de *Leishmania* es un ligando con capacidad de provocar un incremento en el mRNA de TLR9, así como en la producción de citocinas proinflamatorias que favorecen la inducción de una respuesta celular tipo Th1. Llama la atención que el ADN de *Leishmania* induce preferencialmente citocinas proinflamatorias como IL12_{p40} y TNF α , mientras que IL10, citocina inhibitoria de macrófagos, se produce en pequeñas cantidades y únicamente cuando se usan dosis elevadas de ADN. Estos resultados indican que el ADN de *Leishmania* es una molécula interesante para utilizarse como inmunoestimulante activador del macrófago, lo cual es importante para el control de patógenos intracelulares como *Leishmania*.

Esta observación se refuerza en estudios hechos con macacos infectados con el SIV (virus de inmunodeficiencia de simios) y con *Leishmania major*, en los que se utilizaron CpG diseñados para uso en humanos en estudios de protección contra leishmaniosis.¹⁸ Se encontró que los CpG protegieron a los simios de la infección con *Leishmania*, mientras que la enfermedad progresó rápidamente en animales no inmunizados. Los macacos inmunizados con CpG redujeron su carga parasitaria 1000 veces en comparación con los animales no inmunizados.¹⁸

En resumen, el estímulo de TLR9 del macrófago por ADN de *Leishmania* representa un potencial interesante para el diseño de terapias curativas y preventivas de la leishmaniosis. El diseño de posibles vacunas podría incluir la combinación de una proteína de superficie de *Leishmania*, como la gp63, para ser presentada como antígeno específico para linfocitos T. Para lograr la inducción específica de una

respuesta Th1 se podría combinar la proteína gp63 con el ADN de *Leishmania*; esta combinación molecular podría ser un diseño molecular novedoso que garantizara una buena inducción de la respuesta Th1 requerida para el control de la leishmaniosis.

Agradecimientos

Berenice Martínez Salazar fue becaria del proyecto PAPIIT IN221806-3 (2005) y de CONACyT 47256-M (2006). Agradecemos el apoyo técnico prestado por Marco Gudiño Zayas y el apoyo secretarial invaluable de Lucía Álvarez.

Referencias

1. Handman E. Cell biology of *Leishmania*. *Adv Parasitol* 1999;44:1-39.
2. Herwaldt BL. Leishmaniasis. *Lancet* 1999;354:1191-1199.
3. Velasco C, Guzmán B, Sánchez R, Torrentera A, Hernández M. *Leishmaniasis con especial referencia a México*. México: INDRE; 1994.
4. Agudelo S, Robledo S. Respuesta inmune en infecciones humanas por *Leishmania* spp. *2003*;13:167-178.
5. Guha-Niyogi A, Sullivan DR, Turco SJ. Glycoconjugate structures of parasitic protozoa. *Glycobiology* 2001;11:45R-59R.
6. Takeda K, Kaisho T, Akira S. Toll like receptors. *Annu Rev Immunol* 2003;21:335-76.
7. Janeway CA Jr., Medzhitov R. Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol* 2002; 20:197-216.
8. Hemmi H, Takeuchi O, Kawai T, Kaisho T, Sato S, Sanjo H, et al. A Toll like receptor recognizes bacterial DNA. *Nature* 2000;408:740-745.
9. Latz E, Visintin A, Espevik T, Golenbock DT. Mechanisms of TLR9 activation. *J Endotoxin Res* 2004;10:406-412.
10. Wagner M. The immunobiology of the TLR9 subfamily. *Trends Immunol* 2004;25:381-386.
11. Becker I, Salaiza N, Aguirre M, Delgado J, Carrillo-Carrasco N, Kobeh LG, et al. *Leishmania* lipophosphoglycan (LPG) activates NK cells through toll-like receptor-2. *Mol Biochem Parasitol* 2003;130:65-74.
12. Schleicher U, Liese J, Knippertz I, Kurzmann C, Hesse A, Heit A, et al. NK cell activation in visceral leishmaniasis requires TLR9, myeloid DCs, and IL-12, but is independent of plasmacytoid DCs. *J Exp Med* 2007;204:893-906.
13. Bafica A, Santiago HC, Goldszmid R, Ropert C, Gazzinelli RT, Sher A. Cutting edge: TLR9 and TLR2 signaling together account for MyD88-dependent control of parasitemia in *Trypanosoma cruzi* infection. *J Immunol* 2006;177:3515-3519.
14. Parroche P, Lauw FN, Goutagny N, Latz E, Monks BG, Visintin A, et al. Malaria hemozoin is immunologically inert but radically enhances innate responses by presenting malaria DNA to Toll-like receptor 9. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:1919-1924.
15. An H, Yu Y, Zhang M, Xu H, Qi R, Yan X, et al. Involvement of ERK, p38 and NF-kappaB signal transduction in regulation of TLR2, TLR4 and TLR9 gene expression induced by lipopolysaccharide in mouse dendritic cells. *Immunology* 2002;106:38-45.
16. Krieg AM. Immune effects and mechanisms of action of CpG motifs. *Vaccine* 2000;19:618-622.
17. Klinman DM. Immunotherapeutic uses of CpG oligodeoxynucleotides. *Nat Rev Immunol* 2004;4:249-258.
18. Verthelyi D, Gursel M, Kenney RT, Lifson JD, Liu S, Mican J, et al. CpG oligodeoxynucleotides protect normal and SIV-infected macaques from *Leishmania* infection. *J Immunol* 2003;170:4717-4723.

Dengue hemorrágico sin hemorragias: ¿otra categoría?

Joel Navarrete-Espinosa,^{a,*} Ninfa M. Cuervo-Hernández^b y José Luis Vázquez-Martínez^c

^aDivisión de Epidemiología, Coordinación de Programas Integrados de Salud, México D.F., México

^bCoordinación Delegacional de Salud Pública de Veracruz Norte, Veracruz, México

^cDivisión Técnica de Información en Salud, México D.F., México
Instituto Mexicano del Seguro Social, México

Recibido en su versión modificada: 21 de enero de 2008

Aceptado: 25 de enero de 2008

RESUMEN

Objetivo: Comparar el comportamiento clínico del dengue clásico (DC) y dengue hemorrágico (DH).

Material y métodos: Estudio transversal en casos seropositivos de la Delegación Veracruz Norte del Instituto Mexicano del Seguro en 2004. Se analizaron antecedentes epidemiológicos, sintomatología, parámetros clínicos y evolución. Se obtuvieron frecuencias, proporciones y promedios. Se compararon datos clínicos y tiempos de evolución.

Resultados: Estudiamos 404 pacientes integrados en tres grupos: 75 con DC, 120 con DH y 212 sin datos hemorrágicos pero con plaquetopenia (DcP). Los síntomas generales fueron menos frecuentes en los casos de dengue; el dolor abdominal, hepatomegalia y esplenomegalia fueron más comunes en los que presentaron hemorragias. El escape de líquidos y hemorragias ocurrieron en 75 y 46% de este último grupo. Los antecedentes de infección previa fueron semejantes. Todos los enfermos de DH presentaron plaquetopenia y 3%, hemoconcentración. La media del hematocrito fue menor ($p=0.02$) y el conteo plaquetario mayor ($p<0.01$) en los de DC. La hemoglobina no mostró diferencias. El promedio entre el inicio de la enfermedad y la aparición de plaquetopenia fue similar en los casos con DH (4.3 ± 1.6 días) y DcP (4.3 ± 1.6); aunque, a diferencia de éstos, en los primeros el escape de líquidos (3.7 ± 1.8) y hemorragias (3.4 ± 1.7) se identificaron previamente.

Conclusiones: Los resultados demuestran la presencia de casos con una evolución atípica, sin datos hemorrágicos externos pero con trombocitopenia importante que puede pasar desapercibida y predisponer el agravamiento del cuadro.

Palabras clave:

Dengue, hemorragias, plaquetopenia

SUMMARY

Objective: Compare the clinical course of Dengue Fever (DF) and Dengue Hemorrhagic Fever (DHF).

Material and methods: Cross-sectional study among seropositive cases reported by the Northern Veracruz District IMSS Office in 2004. We analyzed the epidemiology, symptomatology, clinical findings and disease progression. We calculated frequencies, proportions and averages. Clinical data and disease progression were compared.

Results: We studied 404 patients, divided into three groups: 75 with CD, 120 DHF and 212 cases with no hemorrhagic data although displaying Dengue with Thrombocytopenia (DwT). General symptoms were much less common among Dengue cases. Abdominal pain, hepatomegaly and splenomegaly were more frequent among patients with DHF. Fluid leakage and hemorrhaging were observed in 75% and 46%, respectively, of the latter group. The history of prior infection was proportional. All patients presenting DHF showed thrombocytopenia, though only 3% showed hemoconcentration. The mean value for hematocrit was low ($p=0.02$) and the platelet count greater ($p<0.01$) among Dengue cases. Hemoglobin concentration showed no difference. The average time between disease onset and appearance of thrombocytopenia was similar in DHF cases (4.3 ± 1.6 days) and Dengue with Thrombocytopenia (4.3 ± 1.6); even though, contrary to these, in the first group fluid leakage (3.7 ± 1.8) and hemorrhaging (3.4 ± 1.7) were previously identified.

Conclusions: Our results confirm the presence of cases showing atypical disease course, without external hemorrhaging data but showing significant thrombocytopenia that may go unnoticed and worsen disease progression.

Key words:

Dengue, hemorrhages, thrombocytopenia, classification

Introducción

El dengue es una enfermedad viral causada por cualquiera de los denguevirus conocidos (Den1-Den4) y transmitida por la picadura del mosquito hembra *Aedes aegypti* previamente infectado. La literatura describe diver-

sas formas en que puede presentarse la infección: desde cuadros asintomáticos, formas indiferenciadas, dengue clásico y dengue hemorrágico.¹⁻³ La gravedad de la enfermedad en este último ha sido clasificada en grados, que incluyen los casos hemorrágicos sin complicaciones y el choque por dengue, considerado la expresión más grave del padeci-

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Joel Navarrete-Espinosa. División de Epidemiología, Coordinación de Programas Integrados de Salud, Insurgentes Sur 253, segundo piso, Col. Roma Sur, Deleg. Cuauhtémoc, 06700 México D.F., México. Tel.: (55) 5514 7882. Fax: (55) 5514 7500. Correo electrónico: joel.navarrete@imss.gob.mx; jonavaes@salud.gob.mx

miento. No obstante, también se describe una variante denominada *dengue con manifestaciones hemorrágicas* (DCMH), en la que se llegan a presentar datos de fragilidad capilar o hemorragias pero sin plaquetopenia ni hemoconcentración, lo que hace la diferencia con el grupo de los casos hemorrágicos, en los que además de los datos mencionados hay alteraciones en el conteo plaquetario y evidencias de hemoconcentración, elementos que han sido tomados como base para el establecimiento de criterios diagnósticos y para el seguimiento y clasificación de los casos sospechosos.^{4,5}

Durante las últimas décadas, las variaciones climáticas registradas a nivel mundial han determinado cambios ecológicos importantes, propiciando un riesgo para la aparición, reaparición e incremento de muchas enfermedades infecciosas.⁶ El dengue no es ajeno a este fenómeno y durante los últimos años ha sido notable el incremento en el número de casos y países afectados en el planeta.^{7,8} En América, la diseminación y permanencia del vector, así como la circulación de los cuatro serotipos han propiciado condiciones de hiperendemicidad y una exposición intensiva y repetida de la población, lo cual se ha reflejado en incremento de formas hemorrágicas en países como Cuba, Brasil, Colombia, El Salvador y Nicaragua.⁹⁻¹¹

En México, esta patología se ha incrementado y dispersado a todos los estados que cuentan con las condiciones ecológicas para su transmisión,¹²⁻¹⁵ e incluso en sitios anteriormente no considerados como propicios para la reproducción del vector.¹⁶ El riesgo que hace una década se había anticipado por la introducción de los serotipos 2 y 3,^{17,18} y con ello el antecedente de la circulación de los cuatro denguevirus en el país, actualmente se confirma por la ocurrencia de brotes explosivos de dengue hemorrágico en muchos estados. La gravedad del problema es más evidente al comparar la relación en el número de casos de dengue clásico contra hemorrágico, que en un inicio era de aproximadamente 100 a 1 y durante los últimos años ha disminuido considerablemente llegando a ser de 3 a 1 en algunas de las entidades más afectadas.

Más aún, la vigilancia epidemiológica realizada y el análisis de la información generada por el sistema institucional ha permitido la identificación de cambios en la forma de presentación de la enfermedad; en los casos hemorrágicos, actualmente los datos de fragilidad capilar y escape de líquidos son más frecuentes que las hemorragias, lo que llama la atención debido a que en años previos al 2000, la relación era precisamente inversa (Cuadro I).

Asimismo, también atrae nuestro interés el hecho de que en ese mismo periodo casi 20% de las notificaciones presentaba manifestaciones hemorrágicas sin plaquetopenia, por lo que de acuerdo a los criterios operacionales definidos^{4,5} finalmente eran reclasificados como casos de dengue con manifestaciones hemorrágicas y, durante los últimos años esta cifra ha descendido a menos de 3%. Por el contrario, el comportamiento clínico actual de la infección demuestra la presencia de casos con signos y síntomas propios de la forma clásica, sin evidencias externas de fragilidad capilar o hemorragias, pero con datos de hemoconcentración o pla-

quetopenia en forma importante; estos antecedentes han fundamentado la sospecha de estar ante un cambio en la expresión clínica y epidemiológica de la enfermedad en nuestro país.

La creciente notificación de pacientes con el comportamiento descrito ha representado un serio problema en el nivel operativo, no sólo para el diagnóstico y clasificación de los casos, sino también para el establecimiento de criterios y pautas de manejo que permitan garantizar una atención de calidad y con ello disminuir el riesgo de complicaciones y muerte.

El Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) representa la mayor institución de seguridad social en México y protege aproximadamente a 40% de la población nacional; de tal forma, que la epidemia de dengue también afecta fuertemente la economía institucional. Preocupados por ofrecer una atención médica de calidad y mejorar la vigilancia epidemiológica que se realiza, el presente trabajo tiene como propósito analizar la información generada por el sistema de vigilancia epidemiológica institucional y comparar el comportamiento clínico de los casos informados y confirmados como dengue clásico o hemorrágico, tomando como base las notificaciones realizadas por una de las delegaciones más afectadas del Instituto.

Material y métodos

Se efectuó un estudio transversal para comparar el comportamiento clínico de casos notificados por la Delegación Veracruz Norte al Sistema de Vigilancia Epidemiológica, de dengue y dengue hemorrágico durante el 2004. Sólo se incluyeron casos confirmados por serología y que contaran con estudio epidemiológico completo.

De acuerdo con la normatividad y los procedimientos rutinarios de vigilancia epidemiológica establecidos a nivel nacional, a todos los casos se realizó la prueba diagnóstica para dengue en el laboratorio estatal de Salud Pública de la Secretaría de Salud (IgM de captura, ELISA Test de PANBIO Limited, Australia; sensibilidad de 94.7% y especificidad de 97.2%).

A cada paciente se efectuó estudio epidemiológico con base en el formato de notificación oficial, donde se incluyen

Cuadro I. Presencia de datos de fuga de líquidos y hemorragias espontáneas en casos de dengue hemorrágico. IMSS 1995-2003

Año	1995	1997	1999	2000	2001	2002	2003
Criterios	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
Escape líquidos	61	75	67	78	53	51	37
Hemorragias	91	81	81	65	44	37	37
Ambos	47	61	48	44	28	25	17
Ninguno	0	7	0	0	32	37	44

Fuente: Sistema de Vigilancia Epidemiológica, IMSS.

datos generales del caso y de la unidad que brindó la atención médica, así como información epidemiológica relacionada con la presencia de casos similares en la familia y en la comunidad, el antecedente de infección previa y de viajes a otros lugares, además de información clínica referente al inicio del cuadro y evolución, signos y síntomas, presencia de sangrado, fragilidad capilar o fuga de líquidos, valores de hematócrito, hemoglobina y plaquetas. La clasificación final de los casos se realizó con base en los criterios normativos y resultados de laboratorio.

De acuerdo al diagnóstico, los casos fueron agrupados en dengue clásico, dengue hemorrágico y dengue con plaquetopenia (DcP). Se analizaron signos y síntomas, parámetros de laboratorio (hemoglobina, hematócrito y plaquetas) y el tiempo de evolución desde el inicio de la enfermedad hasta la aparición de manifestaciones hemorrágicas (datos de escape de líquidos o hemorragias) y desde el inicio de la enfermedad hasta el momento del recuento plaquetario en los casos de dengue clásico o de la presentación de plaquetopenia en los casos de dengue hemorrágico y DcP.

Se obtuvieron frecuencias y proporciones de las variables categóricas; asimismo, en las variables continuas se corrieron medidas de tendencia central que posteriormente fueron comparadas entre los grupos. El análisis de la información se realizó utilizando el paquete estadístico STATA versión 8.

Cuadro II. Aspectos clínico-epidemiológicos en los casos de dengue. Delegación Veracruz Norte, IMSS 2004

Variable	D.C. (n=75) %	D.H. (n=120) %	DcP (n=212) %
Edad	32.3 ± 17.3	33.4 ± 15.8	37.3 ± 16.4
Sexo (femenino)	56	58	44
Casoloc	67	80	89
Casofam	24	26	30
Infprev	15	18	17
Fiebre	100	99	100
Cefalea	92	97	97
Mialgias	88	95	95
Artralgias	82	93	95
Doloretro	74	80	76
Exantema	36	48	29
Diarrea	24	39	40
Vómito	24	54	45
Náusea	58	83	75
Fotofobia	33	61	52
Dolor abdominal	35	68	51
Hepatomegalia	-	7	2
Esplenomegalia	-	11	6
Escape	-	75	-
Hemorragia	-	46	-

Fuente: Sistema de Vigilancia Epidemiológica, IMSS.

Resultados

Los resultados de virología determinaron la circulación del denguevirus 2 durante el brote de 2004 en el que la Delegación reportó 2191 casos de dengue clásico y 935 con probable dengue hemorrágico. No obstante, solamente se incluyeron 404 casos confirmados: 75 con dengue clásico, 120 con dengue hemorrágico y 212 sin manifestaciones hemorrágicas, pero con plaquetopenia (< de 100 mil). El reducido número de casos de dengue con manifestaciones hemorrágicas notificados no permitió incluir a este grupo de pacientes en esta parte del análisis.

El promedio de edad fue mayor ($p=0.03$) y la proporción de mujeres menor en el tercer grupo. De acuerdo a los antecedentes epidemiológicos, la ocurrencia de casos similares en la comunidad y en la familia, así como el antecedente de infección previa por dengue fueron registrados en menor porcentaje por el primer grupo (Cuadro II).

La fiebre fue informada en forma similar en los tres grupos; la cefalea, mialgias y artralgias y el dolor retroocular fueron encontrados en menor proporción en el grupo con dengue clásico; asimismo, el exantema fue registrado en menor cantidad en los casos de DcP. Por otro lado, síntomas digestivos como náusea, vómito, diarrea y dolor abdominal fueron menos frecuentes en los casos de dengue clásico. La hepatomegalia y esplenomegalia solamente se encontraron en los casos hemorrágicos y, aunque en menor proporción, también se presentaron en el tercer grupo (Cuadro II).

Los antecedentes de escape de líquidos y hemorragias solamente fueron registrados en el grupo con dengue hemorrágico; en 90 casos (75%) se documentó fragilidad capilar o escape de líquidos: de éstos, 90% presentó petequias, la prueba del torniquete fue positiva en 37%, la ascitis en 6% y los hematomas, las equimosis y el derrame pleural en 2% de los casos hemorrágicos. Por otro lado, las hemorragias espontáneas se manifestaron en 55 individuos (46%): de ellos, el sangrado de encías se documentó en 49%, la epistaxis en 33%, la hematemesis en 13% y la melena en 9%.

En relación a los parámetros de laboratorio, el promedio del valor inicial del hematócrito mostró diferencia a favor del grupo con dengue clásico respecto a los otros dos ($F=3.8$, $p=0.02$). No se encontraron diferencias en las cifras de hemoglobina ($F=2.1$, $p=0.1$). Por el contrario, el promedio plaquetario fue significativamente mayor en los individuos del grupo con

Cuadro III. Aspectos hematológicos en los casos de dengue. Promedios en la primera muestra de sangre. Delegación Veracruz Norte, IMSS 2004

Parámetros	D.C. (n=75) Media	D.H. (n=120) Media	DcP (n=212) Media
Hematocrito ^a	39.2 ± 4.3	40.3 ± 6.3	41.2 ± 5.4
Hemoglobina ^b	13.9 ± 1.7	13.6 ± 2.1	13.9 ± 1.9
Plaquetas ^c	167972 ± 51296	52456 ± 26372	52621 ± 23991

^a $p=0.02$, ^b $p=0.1$, ^c $p<0.001$

Fuente: Sistema de Vigilancia Epidemiológica, IMSS.

dengue clásico ($F=404.1$, $p<0.001$) (Cuadro III). La comparación independiente del recuento de plaquetas entre los grupos de dengue hemorrágico y DcP no mostró diferencias ($p=0.9$).

En el grupo con dengue hemorrágico el tiempo de evolución desde el inicio de la sintomatología hasta la aparición de datos de escape de líquidos o hemorragias fue semejante (3.7 ± 1.8 y 3.4 ± 1.7 días, respectivamente). La comparación del tiempo transcurrido desde el inicio hasta la fecha de toma de la muestra de sangre para recuento plaquetario (en los casos de dengue clásico 2.5 ± 1.7 días) o para determinar la presencia de plaquetopenia (en los casos de dengue hemorrágico 4.3 ± 1.6 y DcP de 4.3 ± 1.6 días) mostró una diferencia significativa para el primer grupo ($F=35.6$, $p<0.001$) respecto a los casos hemorrágicos y aquellos con plaquetopenia pero sin hemorragias (la mediana fue de 2, 4 y 4 días en cada grupo). Por el contrario, al comparar el periodo en que se presentó la disminución de plaquetas entre estos últimos grupos no se encontraron diferencias ($p=0.7$).

Discusión

La literatura mundial refiere algunos aspectos considerados de riesgo para la ocurrencia del dengue hemorrágico:¹⁹⁻²¹ no obstante, el antecedente de haber sufrido una infección previa por cualquier serotipo ha sido considerado el factor de mayor peso para la aparición de manifestaciones hemorrágicas ante una reinfección.^{2,22-24} Sin embargo, la evidencia epidemiológica²⁵⁻²⁷ ha cuestionado la validez de esta teoría, y se menciona que la virulencia del serotipo infectante^{28,29} es un factor que puede determinar el daño orgánico que se presenta y la expresión clínica de la enfermedad.

La información disponible hasta el momento sugiere que los cambios genéticos que han experimentado los denguevirus^{30,31} pueden derivar en una menor o mayor agresividad,³²⁻³⁵ y que las diferencias estructurales en los denguevirus provenientes de distintas regiones³⁶⁻³⁸ podrían explicar su comportamiento epidemiológico y clínico. De ahí la importancia de su identificación y tipificación.

En este sentido, el análisis de la información generada a nivel institucional ha permitido identificar cambios en la forma y frecuencia con que se presentan las manifestaciones hemorrágicas en los casos reportados al sistema durante los últimos años; hecho que ha llamado la atención dado que, aún en revisiones clínicas recientes,^{39,40} este perfil no ha sido considerado.

Aunque el análisis de la presente información es útil, los resultados obtenidos se encuentran sujetos a las limitaciones metodológicas inherentes al diseño utilizado y al número de casos estudiados; lo cual fue determinado por la baja proporción de enfermos en quienes pudo realizarse la prueba confirmatoria para dengue, no obstante, se prefirió menor precisión a favor de lograr mayor validez incluyendo únicamente los casos confirmados. Otro problema que enfrentamos fue la disposición de información suficiente relacionada con el seguimiento y medición de parámetros clínicos y de laboratorio, condicionado por la falta de cumplimiento de la normatividad o por el llenado incompleto del formato del

estudio epidemiológico. Este aspecto es importante y refleja un problema que deberá ser corregido para mejorar la calidad de la información que generan los sistemas de vigilancia epidemiológica institucionales.

La comparación del comportamiento clínico en los tres grupos no demuestra diferencias claras en la forma de presentación inicial; sin embargo, la hepatomegalia y la esplenomegalia siguen siendo signos que reflejan la gravedad de la infección. Adicionalmente, la persistencia de datos digestivos como diarrea, náusea, vómito y dolor abdominal también hablan en este sentido. Por el contrario, resalta la menor proporción con que se documentó el exantema en el grupo de dengue sin manifestaciones hemorrágicas pero con plaquetopenia, lo que puede estar relacionado con el comportamiento atípico mencionado. Asimismo, de acuerdo con lo expresado al inicio de este documento, en los casos hemorrágicos los datos de fragilidad capilar y escape de líquidos fueron más frecuentes que las hemorragias. No obstante, consistente con la literatura²⁹ la aparición de petequias, gingivorragia y epistaxis fueron las manifestaciones hemorrágicas más comunes; aunque la presencia de sangrado de vías digestivas, ascitis o derrame pleural se documentaron en los casos más graves.

En cuanto a la evolución, el tiempo transcurrido desde el inicio de la enfermedad hasta la presencia de plaquetopenia fue similar en los grupos de dengue hemorrágico y DcP; sin embargo, la diferencia entre estos dos grupos radica en que las manifestaciones hemorrágicas en el grupo con dengue hemorrágico aparecen en un periodo más corto, lo que generalmente detona la solicitud de atención médica y la evaluación de estos parámetros. Esto es importante ya que demuestra que la trombocitopenia en el grupo de casos sin manifestaciones hemorrágicas, se presenta en un periodo similar al de los casos hemorrágicos pero sin el antecedente de escape de líquidos o hemorragias.

La falta de información de la evolución clínica durante toda la enfermedad y de estudios de laboratorio y gabinete suficientes no permite asegurar que después de la evaluación inicial estos pacientes no hayan tenido alguna manifestación hemorrágica o que los datos se presentaran en forma interna, y por lo tanto pasaran desapercibidos para el médico que realizó el estudio al primer contacto. Este hecho podría causar una subestimación de la ocurrencia real de las manifestaciones hemorrágicas y, por lo tanto, una mala clasificación de los casos. Sin embargo, la variación en el tiempo en que se realizó el recuento plaquetario permite graficar el periodo durante el cual se presenta la plaquetopenia sin hemorragias, e indirectamente representa el comportamiento de esta variable en este grupo (Figura 1). De tal forma, al menos se puede establecer una diferencia en el tiempo de inicio y la forma de presentación de las manifestaciones hemorrágicas.

Estos resultados son consistentes con los obtenidos al comparar la información contra un grupo de casos positivos informados al sistema en los últimos cinco años. Es decir, no existen diferencias significativas en el tiempo en que se presenta la plaquetopenia entre los casos de dengue hemorrágico y aquellos con DcP, aunque el primer grupo previa-

mente manifiesta escape de líquidos y hemorragias; por otro lado, cuando analizamos los casos de dengue con manifestaciones hemorrágicas (sin plaquetopenia) notificados en años previos, encontramos que éstos tienen escape o hemorragias en un periodo menor al de presentación de la plaquetopenia en los casos hemorrágicos sin manifestaciones hemorrágicas (Figura 2), lo que refuerza la idea de estar ante un cambio en el comportamiento clínico.

La mayor proporción de estos casos han sido notificados por entidades donde la ocurrencia de brotes ha sido permanente y donde han circulado los cuatro denguevirus; sin embargo, este patrón se ha observado especialmente en entidades donde circulan los serotipos 2 y 3. La explicación puede estar relacionada con la introducción y mutación de estos denguevirus^{18,41-43}, así como con aspectos epidemiológicos^{11,44} e individuales;^{21,45} lo cierto es que hasta el momento la información generada a nivel nacional no permite una evaluación adecuada de los factores involucrados.

La utilidad de la información presentada no se limita únicamente a la descripción del fenómeno, sino que ha servido para el establecimiento de estrategias de seguimiento para los pacientes sospechosos de dengue, en quienes independientemente de las manifestaciones hemorrágicas, invariablemente se realiza la determinación de hematócrito y hemoglobina para descartar hemoconcentración, así como recuento plaquetario de cuyos resultados depende la conducta a seguir. A partir de la identificación de este problema durante el año 2000, el IMSS ha realizado capacitación y difusión de esta información en cada una de las delegaciones institucionales afectadas; el resultado de esta conducta anticipatoria, así como de la experiencia ganada por el personal médico se ha visto reflejado en un mejor manejo y seguimiento de los casos, de forma tal que, pese al número de pacientes hospitalizados durante el brote estudiado, la letalidad institucional fue de cero.

Debido a que no existen medicamentos antivirales específicos contra este virus, la anticipación en el manejo clínico de cada caso representa la oportunidad que tiene el enfermo de no evolucionar a etapas donde las complicaciones pueden llevarle incluso a la muerte. Es cierto que la realización

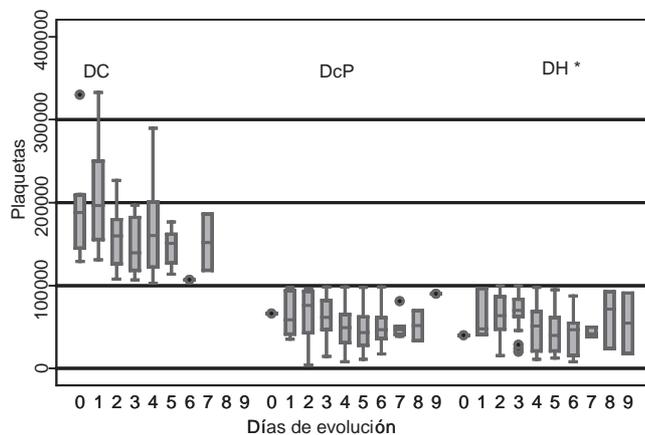
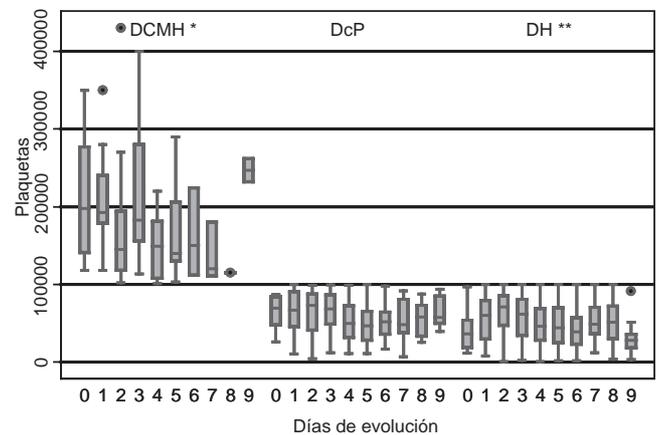


Figura 1. Plaquetas según día de evolución en los grupos.

de estos estudios a todos los pacientes resulta en incremento sustancial de los costos de atención; sin embargo, la estrategia realizada en Veracruz demuestra el costo-beneficio de la intervención, si consideramos las complicaciones, defunciones e incapacidades que pudieron evitarse, y con ello una disminución del costo social de la enfermedad.

La aparición o detección de manifestaciones hemorrágicas tardías en una pequeña proporción de estos casos con comportamiento atípico, así como la imposibilidad de descartarlas en el resto de los pacientes, además de la falta de un patrón de referencia adecuado ha propiciado la conducta de clasificar estos casos como dengue hemorrágico, lo que puede reflejarse en una estimación inadecuada del riesgo individual y del problema. Este hecho fundamenta la necesidad de un monitoreo permanente no sólo del perfil clínico de los casos, sino también de los distintos agentes que pueden producir enfermedades parecidas al dengue, con el propósito de conocer realmente la magnitud del problema y mejorar el proceso de atención, mediante la definición de criterios diagnósticos y definiciones operacionales⁴⁶ que permitan disminuir los riesgos de complicaciones y la muerte, a la vez que optimar los recursos.

Con base en lo anterior, es necesaria la revisión de los criterios y definiciones operacionales de caso para esta enfermedad, ya que si la clasificación de los casos de dengue hemorrágico en el grupo estudiado hubiera sido apegada a los criterios establecidos por la OMS/OPS (datos de fragilidad capilar, escape de líquidos o hemorragias, además de plaquetopenia o hemoconcentración) muchos de ellos (64%) hubieran sido excluidos de las listas como hemorrágicos. En este sentido, si bien es cierto que los casos con plaquetopenia y sin manifestaciones hemorrágicas no pueden ser considerados como hemorrágicos estrictamente, también es cierto que tampoco deben ser incluidos como casos de dengue clásico, toda vez que muchos pueden desarrollar complicaciones y terminar en cuadros graves que también requieren hospitalización y cuidado intensivo, por lo que no puede ser subestimada su ocurrencia. De ahí la importancia



* Inicio de manifestaciones hemorrágicas 2.7 ± 2.2 días
 ** Inicio de manifestaciones hemorrágicas 3.7 ± 2.3 días

Figura 2. Plaquetas según día de evolución en los grupos.

de la revisión de los criterios operacionales para poder establecer parámetros que nos acerquen a mediciones más precisas.^{47,48} La difusión de la información generada es fundamental para ofrecer al médico del nivel primario elementos que sirvan de base para asegurar un manejo adecuado y un pronóstico favorable para los pacientes que demandan atención por este padecimiento.

Finalmente, en forma constante se ha manifestado el peligro inminente para el incremento de numerosas enfermedades, específicamente las de origen viral y transmitidas por vector,⁴⁹⁻⁵⁰ fenómeno que ya es experimentado por nuestro país, donde actualmente encontramos zonas hiperendémicas de dengue con transmisión permanente de éste y otras enfermedades que comparten el nicho ecológico. Por dicho motivo, es importante la instrumentación de estrategias integrales que nos permitan identificar y controlar este grupo de enfermedades, basadas en la participación conjunta de las autoridades y la comunidad.

Referencias

- Peters CJ. Infecciones causadas por virus, artrópodos y roedores. En: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL, eds. Principios de medicina interna. 14ª edición. Madrid: Interamericana-McGraw-Hill; 1988; pp. 1296-1315.
- Martínez-Torres E. Dengue y dengue hemorrágico: aspectos clínicos. Salud Publica Mex 1995;37:29-44.
- Ramos C, García H, Villasca JM. Fiebre hemorrágica y síndrome de choque por dengue. Salud Publica Mex 1993;35:39-55.
- Organización Mundial de la Salud/Organización Panamericana de la Salud. Dengue y dengue hemorrágico en las Américas: Guías para su prevención y control. Ginebra, Suiza: OMS Publicación Científica; 1995: 548.
- Secretaría de Salud, Dirección General de Epidemiología. Manual simplificado para la vigilancia epidemiológica del dengue. México: SS; 1997.
- Shope R. Global climate change and infectious diseases. Environ Health Persp 1991;96:171-174.
- Jetten TH, Focks DA. Potential changes in the distribution of dengue transmission under climate warming. Am J Trop Med Hyg 1997;57(3):285-297.
- Gubler DJ. Dengue and dengue hemorrhagic fever. Clin Microbiol Rev 1998;11:480-496.
- Clark G. Situación epidemiológica del dengue en América. Desafíos para su vigilancia y control. Salud Publica Mex 1995;37:5-11.
- Pinheiro FP, Corber SJ. Global situation of dengue and dengue haemorrhagic fever, and its emergence in the Americas. World Health Stat Q 1997;50:161-169.
- Guzmán MG, Kouri G. Dengue and dengue hemorrhagic fever in the Americas: lessons and challenges. J Clin Virol 2003;27:1-13.
- Narro-Robles J, Gómez-Dantés H. El dengue en México: un problema prioritario de salud. Salud Publica Mex 1995;37:12-20.
- Ibañez-Bernal S, Gómez-Dantés H. Los vectores del dengue en México: una revisión crítica. Salud Publica Mex 1995;37:53-63.
- Dirección General de Epidemiología. Boletines Epidemiológicos Anuales 1985-1999. México: SS.
- Navarrete EJ, Vázquez JL, Vázquez JA, Gómez H. Epidemiología del dengue y dengue hemorrágico en el Instituto Mexicano del Seguro Social. Rev Peruana Epidemiol 2002;7: Diciembre. Disponible en Biblioteca Virtual en Salud de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. <http://www.unmsm.edu.pe>
- Herrera BE, Prevots D, Zárate ML, Silva L, Sepúlveda AJ. First report outbreak of classical dengue fever at 1 700 meters above sea-level in Guerrero State, Mexico. Am J Med Hyg 1988;46:649-653.
- Briseño GB, Gómez DH, Argott RE, Montesano R, Vázquez-Martínez AL, et al. Potential risk for dengue hemorrhagic fever: the isolation of serotype dengue-3 in Mexico. Emerg Infect Dis 1996;2:133-135.
- Rico-Hesse R, Harrison LM, Salas RA, Tovar D, Nisalak A, Ramos C, et al. Origins of dengue type 2 viruses associated with increased pathogenicity in the Americas. Virology 1997;230:244-251.
- Thisyakorn U, Nimmannitya S. Nutritional status of children with dengue hemorrhagic fever. Clin Infect Dis 1993;16:295-297.
- Kouri G, Guzmán MG, Bravo J. Dengue hemorrágico en Cuba. Crónica de una epidemia. Bol Oficina Sanit Panam 1986;3:322-327.
- Stephens HA, Klaythong R, Sirikong M, Vaughn DW, Green S, Kalayana-rooj S, et al. HLA-A and -B allele associations with secondary dengue virus infections correlate with disease severity and the infecting viral serotype in ethnic Thais. Tissue Antigens 2002;60:309-318.
- Halstead SB. Antibody, macrophages, dengue virus infection, shock, and hemorrhage: a pathogenetic cascade. Rev Infect Dis 1989;11:830-839.
- Kurane Y, Rothman AL, Livingston PG, Green S, Gagnon SJ, Janus J, et al. Immunopathologic mechanism of dengue hemorrhagic fever and dengue shock syndrome. Arch Virol 1994;9:59-64.
- Markoff LJ, Innis BL, Houghten R, Henchal LS. Development of cross-reactive antibodies to plasminogen during the immune response to denguevirus infection. J Infect Dis 1991;164:294-301.
- Watts DM, Porter KR, Putvatana P, Vasquez B, Calampa C, Hayes CG, et al. Failure of secondary infection with American genotype dengue 2 to cause dengue haemorrhagic fever. Lancet 1999;354:1431-1434.
- Streatfield R, Bielby G, Sinclair D. A primary dengue 2 epidemic with spontaneous haemorrhagic manifestations. Lancet 1993;342:560-561.
- Scott RM, Nimmannitya S, Bancroft WH, Mansuwan P. Shock syndrome in primary dengue infections. Am J Trop Med Hyg 1976;25:866-874.
- Rosen L. Dengue hemorrhagic fever. Bull Soc Pathol Exot 1996;89:91-94.
- Rigau PJG, Clark GG, Gubler DS, Reite P, Sinders EJ, Vorndam AU. Dengue and dengue haemorrhagic fever. Lancet 1998;352:971-977.
- Holmes EC, Twiddy SS. The origin, emergence and evolutionary genetics of dengue virus. Infect Genet Evol 2003;3:19-28.
- Rico-Hesse R. Microevolution and virulence of dengue viruses. Adv Virus Res 2003;59:315-341.
- Morens DM, Marchette NJ, Chu MC, Halstead SB. Growth of dengue type 2 virus isolates in human peripheral blood leucocytes correlates with severe and mild dengue disease. Am J Trop Med Hyg 1991;45:644-651.
- Chungue E, Deubel V, Cassar O, Laille M, Martin PM. Molecular epidemiology of dengue 3 virus and genetic relatedness among dengue 3 strains isolated from patients with mild or severe forms of dengue fever in French Polynesia. J Gen Virol 1993;74:2765-2770.
- Leitmeyer KC, Vaughn DW, Watts DM, Salas R, Villalobos I, de Chacón RC. Dengue virus structural differences that correlate with pathogenesis. J Virol 1999;73:4738-4747.
- Mangada MN, Igarashi A. Sequences of terminal non-coding regions from four dengue-2 viruses isolated from patients exhibiting different disease severities. Virus Genes 1997;14:5-12.
- Block J, Samuel S, Gibbs AJ, Vitarana UT. Variation of the nucleotide and encoded amino acid sequences of the envelope gene from eight dengue-2 viruses. Arch Virol 1989;105:39-53.
- Trent DW, Grant JA, Rosen L, Monath TP. Genetic variation among dengue 2 viruses of different geographic origin. Virology 1983;128:271-284.
- Bennett SN, Holmes EC, Chirivella M, Rodríguez DM, Beltrán M, Vorndam V, et al. Selection-driven evolution of emergent dengue virus. Mol Biol Evol 2003;20:1650-1658.
- Gibbons RV, Vaughn DW. Dengue: an escalating problem. BMJ 2002;324:1563-1566.
- Guzmán MG, Kouri G. Dengue: an update. Lancet Infect Dis 2002;2:33-42.
- Lorono-Pino MA, Farfán-Ale JA, Zapata-Peraza AL, Rosado-Paredes EP, Flores-Flores LF, García-Rejón JE, et al. Introduction of the American/Asian genotype of dengue 2 virus into the Yucatan State of Mexico. Am J Trop Med Hyg 2004;71:485-492.
- Messer WB, Gubler DJ, Harris E, Sivananthan K, de Silva AM. Emergence and global spread of a dengue serotype 3, subtype III virus. Emerg Infect Dis 2003;9:800-809.
- Díaz FJ, Farfán-Ale JA, Olson KE, Lorono-Pino MA, Gubler DJ, Blair CD, et al. Genetic variation within the premembrane coding region of dengue viruses from the Yucatan peninsula of Mexico. Am J Trop Med Hyg 2002;67:93-101.
- Kochel TJ, Watts DM, Halstead SB, Hayes CG, Espinoza A, Felices V, et al. Effect of dengue-1 antibodies on American dengue-2 viral infection and dengue haemorrhagic fever. Lancet 2002;360:310-312.
- LaFleur C, Granados J, Vargas-Alarcón G, Ruiz-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 Immunol 2002;63:1039-1044.
- Rigau-Pérez JG, Bonilla GL. An evaluation of modified case definitions for the detection of dengue hemorrhagic fever. Puerto Rico Association of Epidemiologists. P R Health Sci J 1999;18:347-352.
- Deen J, Harris E, Wills B, Balmaseda A, Hammond SN, Rocha S, et al. The WHO dengue classification and case definitions: time for reassessment. Lancet 2006;368:170-173.
- Rigau-Pérez JG. Severe dengue: the need for new case definitions. Lancet Infect Dis 2006;6:297-302.
- Guzmán MG, Kouri G, Pelegrino JL. Enfermedades virales emergentes. Rev Cub Med Trop 2001;53:5-15.
- Halstead SB. The XXth century dengue pandemic: need for surveillance and research. World Health Stat Q 1992;45:292-298.

Evolución final de recién nacidos prematuros operados y no operados por persistencia del conducto arterioso

Carlos Antonio Tapia-Rombo,^{a,*} Karla Margarita Calvo-Rangel,^a Víctor Joel Saucedo-Zavala,^a
José Refugio Mora-Fol^b y Jesús Enrique Santiago-Romo^b

^aServicio de Neonatología y ^bServicio de Cirugía Pediátrica de la Unidad Médica de Alta Especialidad,
Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza", Centro Médico Nacional La Raza,
Instituto Mexicano del Seguro Social, México D.F., México

Recibido en su versión modificada: 29 de enero de 2008

Aceptado: 1 de febrero de 2008

RESUMEN

Antecedentes: La persistencia del conducto arterioso (PCA) en el recién nacido prematuro con problema respiratorio es frecuente y su manejo es controvertido. El objetivo del presente estudio fue comparar la evolución final entre dos grupos de recién nacidos pretérmino con PCA operados (grupo A) y no operados (grupo B) y determinar el papel del diámetro interno del conducto arterioso en la evolución final.

Material y métodos: Retrolectivamente se analizaron los expedientes de pacientes recién nacidos pretérmino de enero de 1999 a enero de 2002 que egresaron vivos o muertos. Se utilizó la estadística descriptiva y la inferencial. Se consideró zona de significancia con $p < 0.05$.

Resultados: Hubo diferencia estadísticamente significativa en el diámetro interno del conducto arterioso a favor del grupo A, con $p < 0.01$; también hubo diferencia significativa a favor del grupo A cuando el diámetro interno del conducto arterioso fue ≥ 2 mm, con $p = 0.0006$. La mortalidad fue similar en los dos grupos.

Conclusiones: Se concluye que en todo recién nacido pretérmino con PCA significativo debe intervenir medicina o quirúrgicamente, y sin esos datos pero con diámetro interno ≥ 2 mm del conducto arterioso, también.

Palabras clave:

Persistencia del conducto arterioso, recién nacido prematuro

SUMMARY

Background: Patent ductus arteriosus (PDA) in the preterm neonate (PTN) with respiratory distress is frequent and there are controversies related to its medical and/or surgical treatment. The goal of the present study was to compare the outcome between the two groups of newborns with PDA, operated (group A) and not operated on (group B); and to determine the internal diameter (DI) in ductus arteriosus (DA) on outcome.

Material and methods: The clinical records of PTN hospitalized from January 1999 to January 2002, discharged either by improvement or death, were retroactively analyzed. Statistical analysis was carried out using the descriptive and inferential statistic. The statistical significance was considered at $p < 0.05$.

Results: There was significant difference in DI in DA in favor group A with $p < 0.01$; and DI of 2 mm or more showed significant difference too in favor of group A with a $p = 0.0006$. The mortality was similar in the two groups.

Conclusions: We concluded that in the PTN with significant PDA should intervene medical or surgically and without those data but with DI of 2 mm or more of DA, also.

Key words:

Patent ductus arteriosus, preterm neonates

Introducción

Antes del nacimiento sólo 10% del gasto ventricular derecho fluye a través del lecho vascular pulmonar y 90% desde la arteria pulmonar principal directamente hacia la aorta descendente por la vía del conducto arterioso (CA). El cierre de conducto comprende dos etapas:

- La fisiológica, que inicia poco después del nacimiento; 20% de los recién nacidos de término la presentan a las 24 horas de vida extrauterina, 82% a las 48 horas y 100% a las 96 horas.

- El estructural se completa generalmente hacia los días 15 a 20 de vida extrauterina.¹

Sin embargo, en más de 40% de los recién nacidos pretérmino menores de 2000 g y más de 80% de los menores de 1200 g con síndrome de dificultad respiratoria (SDR), los mecanismos de cierre del CA no funcionan en forma efectiva, mientras que los recién nacidos pretérmino de 26 a 30 semanas de edad gestacional sin SDR presentan en forma espontánea el cierre del CA hacia el cuarto día de vida extrauterina, con lo que se ha determinado que la inmadurez en forma aislada no se asocia con alteraciones en el cierre

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Carlos Antonio Tapia-Rombo. Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza", Centro Médico Nacional La Raza, Servicio de Neonatología, octavo piso, Calz. Vallejo y Jacarandas sin/número, Col. La Raza, 02990 México D.F., México. Tel.: (55) 5782 1088, extensiones 23505, 23506, 23507. Fax: (55) 5352 1178. Correo electrónico: tapiachar@yahoo.com.mx

del CA y que existen otros factores como el SDR, la asfixia o el flujo luminal ductal que interfieren en ese proceso fisiológico.^{2,3} Por lo anterior se puede afirmar que a menor peso y edad gestacional ante persistencia del conducto arterioso (PCA) y factores de riesgo conocidos, mayor será la necesidad de tratamiento farmacológico; si no hay respuesta será necesario el cierre quirúrgico, esperando mayor morbilidad en recién nacidos pretérmino menores de 1500 g con CA demostrable al tercer día de vida extrauterina.⁴ Dentro de las alteraciones más importantes de la PCA podemos mencionar disminución de la presión arterial media, que se ha observado con mayor frecuencia en neonatos menores de 1000 g,⁵ retraso en la caída de la presión arterial pulmonar hasta las 96 horas de vida extrauterina,⁶ incremento compensatorio del gasto cardíaco suficiente para mantener sin cambios el flujo cerebral (aunque en órganos posductales el flujo sanguíneo se encuentra reducido debido al cortocircuito extracardiaco), las resistencias vasculares locales aumentadas,⁷ cierto grado de edema pulmonar, condicionado por la carga extra de volumen a la circulación menor, además de la deficiencia de factor surfactante, esto último, cuando está asociado a SDR.⁸

El diagnóstico es básicamente clínico, al encontrar precordio hiperdinámico presente en 95% de los casos, pulsos saltones y soplo paraesternal izquierdo que pueden estar ausentes en 15 y 20%, respectivamente. Por lo regular el electrocardiograma es normal y la radiografía de tórax puede mostrar cardiomegalia y aumento del flujo vascular pulmonar.⁹

El ecocardiograma es confirmatorio y debe mostrar un flujo aórtico diastólico en la arteria pulmonar y una relación aurícula izquierda:raíz aórtica (AI:Ao) mayor a 1.2:1, lo cual permite hacer la identificación temprana de un conducto arterioso significativo.¹⁰ Un CA hemodinámicamente significativo provoca hipotensión arterial refractaria a tratamiento con expansores de volumen, por lo que en presencia de ésta siempre debe considerarse la necesidad de exploración ecocardiográfica.^{11,12} Estos mismos autores han encontrado significancia estadística en el CA cuando el diámetro interno (DI) es de 1.5 mm o mayor, con sensibilidad de 81% y especificidad de 85%.^{11,12}

Yeh y colaboradores, en 1981 desarrollaron un sistema de puntuación que se puede utilizar en forma confiable para la orientación diagnóstica en caso de no contar con ecocardiografía. Consideraron un CA significativo clínicamente, es decir que influye directamente en la insuficiencia respiratoria y que requiere el cierre medicamentoso o quirúrgico, cuando la puntuación clínica y radiológica suma un valor ≥ 3 .¹³

El tratamiento médico se basa en restricción de líquidos,¹⁴ inotrópicos y diuréticos de asa.¹⁵ Los esteroides prenatales modifican la incidencia de PCA y en el periodo posnatal han logrado disminuir la fracción inspirada de oxígeno utilizada y los días de ventilación mecánica.¹⁶

La indometacina tiene una falla terapéutica de 30 a 40%, que se incrementa en los neonatos menores de 1000 g, además de asociarse a complicaciones importantes como oliguria, elevación de la creatinina sérica, trombocitopenia, hemorragia pulmonar y gastrointestinal, enterocolitis necrosante y reducción del flujo sanguíneo arterial cerebral en 25

a 60%, precipitando zonas de isquemia. Se ha propuesto otra alternativa de tratamiento como el uso de otros fármacos tales como ibuprofeno, por encontrar mejor respuesta y disminución de las complicaciones,^{17,18} aunque se ha informado un caso de hipertensión pulmonar seguida de la administración de L-lisina de ibuprofeno para cierre del CA.¹⁹

El tratamiento quirúrgico temprano se recomienda en todos los recién nacidos pretérmino con SDR, especialmente en los menores de 800 g, habiéndose demostrado mortalidad de 5.9 % (falleció uno de los 17 intervenidos quirúrgicamente para cierre del CA).²⁰

Las complicaciones inherentes a la cirugía son hemorragia a través de la herida, neumotórax y casos excepcionales de desgarro de la aorta, lo que representó tres casos de los 32 intervenidos quirúrgicamente (9.4 %) en una serie estudiada por Perez y colaboradores en recién nacidos menores de 1500 g;²¹ y en otras series se informa hemorragia transoperatoria en un caso (5.9 %) y otro con neumotórax posoperatorio (5.9 %), siendo un total de dos casos de los 17 intervenidos de menos de 800 g al nacimiento, que globalmente representó 11.8 %;²⁰ en otra serie de 74 recién nacidos de pretérmino sobrevivientes con pesos menores de 1500 g al nacimiento, sólo uno presentó complicación posoperatoria de cierre del CA con la presencia de quilotórax (1.3 %), que se resolvió espontáneamente.²²

Un beneficio que se ha encontrado con el tratamiento quirúrgico es la posibilidad de alcanzar en menor tiempo una función digestiva adecuada que permita obtener el consumo de calorías adecuado, reduciendo la necesidad de catéteres centrales.²³

Dentro de las complicaciones y secuelas de la PCA está la displasia broncopulmonar; asimismo, se ha asociado al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, edema, hemorragia pulmonar²⁴ y enterocolitis necrosante.²⁵ En un estudio, Tomaszewska y colaboradores²⁶ encontraron que la hemorragia pulmonar se presentó en 5.7 % del total de la población de recién nacidos pretérmino menores de 1500 g de peso al nacimiento, siendo más frecuente en aquellos que recibieron surfactante pulmonar.

Se ha observado que la mortalidad continúa siendo significativamente mayor en los recién nacidos pretérmino con PCA sintomático.²⁷

En México, la experiencia publicada de cierre del CA en la etapa neonatal ha sido médico-quirúrgica, por San Luis y colaboradores,²⁸ tanto en recién nacidos de pretérmino como de término, al manejar 61 recién nacidos haciendo el diagnóstico en promedio al cuarto día de vida extrauterina, con un mínimo de un día y un máximo de 23 días; de ellos, a 27 pacientes se les administró indometacina, con efectividad de 85%; otros 20 pacientes (30 % aproximadamente) tuvieron cierre espontáneo sin el medicamento. Se realizaron cuatro cirugías tipo doble ligadura del CA (dos pacientes con administración previa de indometacina y cinco sin ella), con el fallecimiento de un paciente en el posoperatorio inmediato por insuficiencia renal, con una sobrevivencia global de 90%. En otras edades pediátricas también ha habido experiencia en México, sobre todo quirúrgica o intervencionista, desde los cinco meses de edad hasta adolescentes.²⁹⁻³¹

La justificación del trabajo fue determinar el comportamiento de recién nacidos prematuros con PCA, operados y no operados, y hasta qué valores el DI del CA influía en la evolución clínica y en la evolución final, así como en qué momento era necesario la intervención quirúrgica.

Nuestra hipótesis de trabajo fue de que el DI del CA incide en la evolución clínica y final cuando éste alcanza 2 a 2.5 mm aproximadamente, que es cuando creemos que debería ser intervenido quirúrgicamente.

El objetivo de este trabajo fue comparar la evolución final entre los grupos de recién nacidos pretérmino con PCA sometidos o no a procedimiento quirúrgico para cierre del CA, en el Servicio de Neonatología de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza", Centro Médico Nacional La Raza; determinar la características de los pacientes intervenidos quirúrgicamente contra los que no lo fueron, así como el DI del CA en la evolución final.

Material y métodos

En este estudio de cohorte histórica retrolectiva se analizaron dos grupos de pacientes que egresaron del Servicio de Neonatología referido, de enero de 1999 a enero del 2002, ya fuera por mejoría o defunción. En el grupo A se incluyó a los pacientes con PCA operados y en el grupo B a los pacientes con PCA no operados. De acuerdo al total de pacientes que cumplieron con los criterios de selección en el tiempo estudiado, el grupo A se conformó por 22 pacientes y el grupo B por 32. En el grupo A hubo 11 pacientes masculinos (50 %) y 11 femeninos (50 %); en el grupo B, 14 masculinos (43.7 %) y 18 femeninos (56.3 %).

Criterios de inclusión para ambos grupos. Recién nacidos pretérmino de 0 a 28 días de vida extrauterina con edad gestacional de 28 a 36 semanas o corregida no mayor de 42, que tenían o no datos clínicos de PCA o que estaban asintomáticos de éste, pero que había sido demostrada su presencia por ecocardiografía. Recién nacidos pretérmino con las mismas características mencionadas pero que habían sido intervenidos quirúrgicamente del CA (sólo en el grupo A).

Criterios de exclusión para ambos grupos. Recién nacidos pretérmino que tenían PCA pero asociado a malformaciones cardíacas congénitas y en los en los que existía duda de la presencia de PCA o que sus expedientes estaban incompletos.

Se consideró a la cirugía de la PCA como variable independiente (efecto quirúrgico) y a la evolución final de los pacientes como variable de desenlace.

Los criterios utilizados para el cierre del CA en los recién nacidos pretérmino en el hospital en donde se realizó el estudio fueron clínicos o ecocardiográficos

I) **Clínicos.** En base a los criterios de Yeh,¹³ con una puntuación ≥ 3 , recién nacidos pretérmino de 28 a 36 semanas de edad gestacional, es decir, presencia clínica de PCA (soplo en foco pulmonar continuo o sistolodiastólico, pulsos periféricos saltones), asociado o no a taquicardia sin otra causa aparente (frecuencia cardíaca mayor de

160 por minuto); hiperdinamia precordial, radiografía de tórax con índice cardiotorácico de 0.60 o mayor; flujo pulmonar aumentado o normal; impedimento de la extubación del paciente del ventilador mecánico o la presencia de descompensación hemodinámica (insuficiencia cardíaca), que no pueda ser corregida médicamente en los primeros dos días. Lo anterior generalmente asociado o no a un problema pulmonar agudo (SDR, neumonía, atelectasias u otra patología aguda a ese nivel), pero que no pudieran explicar por sí mismos la imposibilidad para disminuir los parámetros del ventilador y la extubación del paciente finalmente.

II) **Ecocardiográficos (estándar de oro).** Para confirmación del CA y descartar cardiopatía dependiente del mismo, sin darle prioridad al DI del CA. Además de lo mencionado, la ausencia de neumotórax antes de la cirugía.

En general, los recién nacidos menores de 1000 g de peso al nacimiento entran en forma directa a tratamiento quirúrgico sin probar indometacina aunque exista ese recurso porque tienen menos tejido muscular en el CA y la posibilidad de cierre es mucho menor.

Métodos

Se estudiaron los expedientes de ambos grupos y se buscaron en cada uno de ellos datos como peso al nacimiento, edad gestacional, sexo, Apgar a los 5 minutos, edad al ingreso, padecimientos motivo del ingreso, así como otras características generales de la población, complicaciones quirúrgicas (en el grupo A), otras complicaciones presentadas no quirúrgicas, evolución final y en caso de muerte si fue atribuible a la PCA, valores del ecocardiograma por lo menos el DI del CA y de ser posible la relación AI:Ao y presión sistólica de la arteria pulmonar cuando se informara hipertensión arterial pulmonar; uso de medicamentos para su cierre, presencia de conducto asintomático, sintomático o significativo clínicamente.¹³ Los resultados se vaciaron en hoja especial de recolección de datos.

El abordaje quirúrgico usado en todos los pacientes del grupo A fue toracotomía posterolateral izquierda y abordaje en el quinto espacio intercostal izquierdo; después de localizar la aorta se identificaba el CA; después del puenteo del CA se colocaban dos riendas con seda tres ceros para la doble ligadura, sin necesidad de sonda pleural o sólo cuando se complicaba.

Se definió como evolución final a una serie de variables dependientes que se mencionan a lo largo del estudio, tales como destino final (vivió o murió durante la estancia en el servicio), tiempo de estancia en el servicio, tiempo de estancia en el ventilador, número de complicaciones y evolución del CA hasta el egreso del Servicio de Neonatología (por mejoría a su domicilio, o traslado a otras unidades IMSS o no IMSS), todos extubados (ya sin asistencia mecánica a la ventilación), para control de otras patologías que ya no requerían atención en tercer nivel.

Se definió como buena evolución cuando el paciente fue egresado a su domicilio u otra unidad IMSS o no IMSS por mejoría con control del CA (por cierre o por estar en vías de

cierre). Mala evolución cuando el paciente murió o se complicó y no pudo ser egresado del Servicio de Neonatología en el tiempo del estudio.

Se incluyeron todos los pacientes operados y no operados de la PCA en el tiempo del estudio que cumplieran con los criterios de selección. No hubo necesidad de excluir a ningún paciente.

El análisis de los resultados se hizo a través de estadística descriptiva usando medidas de tendencia central, de dispersión, etc.; y de estadística inferencial por medio de t de Student para muestras independientes y con U de Mann-Whitney cuando la población no tenía una distribución normal. Para las variables categóricas nominales, la χ^2 para muestras independientes o en su defecto probabilidad exacta de Fisher. Se consideró zona de significancia $p < 0.05$.

Para el análisis de los datos obtenidos se utilizó el programa estadístico para ciencias sociales SPSS versión 14.0.

Resultados

Las causas principales de ingreso fueron SDR en el grupo A en 15 casos y en el grupo B en 21, sin diferencia significativa ($p=0.92$). La causa principal de ingreso fue la PCA: en seis pacientes del grupo A y en cuatro pacientes del B, sin diferencia estadísticamente significativa ($p=0.28$). Otros diagnósticos de ingreso en el grupo A fueron neumonía, probable sepsis, inmadurez orgánica generalizada; y en el B, inmadurez orgánica generalizada, probable sepsis neonatal, neumonía, bajo peso, síndrome convulsivo e insuficiencia renal. Numerosos pacientes de ambos grupos tenían combinación de los diagnósticos mencionados como causas secundarias de ingreso.

Los resultados de la edad gestacional, peso al nacimiento y Apgar de ambos grupos se pueden ver en el cuadro I; como se aprecia, no hubo diferencia estadísticamente significativa entre ellos.

Cuadro I. Algunas características de la población estudiada

Características investigadas	Grupo A operado (n=22)	Grupo B no operado (n=32)	p
Edad gestacional (sem.)			
Mediana	31	32	0.11 (NS)*
Mínimo-máximo	27-35	28-36	
Moda	28, 33	28, 32	
Peso al nacimiento (g)			
Promedio±DE	1292 ± 310	1466 ± 450	0.21 (NS)
Mínimo-máximo	850-1875	700-2670	
Moda	1100, 1300	1300, 2000	
Apgar a los 5 minutos			
Mediana	8	7.5	0.12 (NS)*
Mínimo-máximo	6-9	3-9	
Moda	8	7, 8	

DE: desviación estándar, NS: no significativo, * U de Mann-Whitney

No se encontró diferencia significativa tampoco en la edad extrauterina al ingreso, tiempo de estancia en el servicio, número de reintubaciones orotraqueales, tiempo de estancia total en el ventilador y líquidos parenterales promedio (durante la primera semana de vida), así como el número total de complicaciones por paciente entre ambos grupos (en el A, antes de que se practicara la cirugía). Pero cuando se comparó el DI medido por ecocardiograma entre ellos, hubo diferencia significativa a favor de del grupo A (Cuadro II). Cuando se comparó el número total de pacientes complicados en el grupo A antes de la cirugía (17 de 22)

Cuadro II. Otras características investigadas en ambas poblaciones

Características investigadas	Grupo A operado (n=22)	Grupo B no operado (n=32)	p
Edad extrauterina al ingreso al Servicio (días)			
Mediana	2.5	2	0.96
Mínimo-máximo	1-27	1-20	(NS)*
Moda	1	1	
Tiempo de estancia en el Servicio (días)			
Mediana	49.5	29	0.09
Mínimo-máximo	3-139	3-100	(NS)*
Moda	60	> 30	
Número de reintubaciones orotraqueales			
Mediana	2	1	0.15
Mínimo-máximo	0-6	0-11	(NS)*
Moda	0	0	
Tiempo de estancia en el ventilador (días)			
Mediana	22.5	16	0.14
Mínimo-máximo	4-84	0-79	(NS)*
Moda	14, 28	> 14	
Líquidos parenterales totales (ml x kg x día) en la primera semana de vida extrauterina			
Promedio±DE	136 ± 19.2	136 ± 21	0.96
Mínimo-máximo	125-178	100-184	(NS)
Moda	140, 150	130, 145	
Número total de complicaciones por paciente (antes de la cirugía en el grupo A)			
Mediana	2	1	0.8
Mínimo-máximo	0-2	0-5	(NS)*
Moda	0	1	
Diámetro interno del conducto (mm)			
Promedio±DE	3.7 ± 1	2.15 ± 0.7	
Mediana	4	2	<0.00002
Mínimo-máximo	2.2-6	1-3.5	
Moda	4	2	

DE: desviación estándar, NS: no significativo, * U de Mann-Whitney

y en el B (25 de 32) no hubo diferencia significativa, con *p* de Fisher de dos colas de 1.0.

Cuando se compararon otras características en las dos poblaciones, tales como antecedente de asfixia perinatal, peso al nacimiento <1500 g, o cuando se compararon pesos más pequeños al nacer (≤ 1000 g), antecedente de SDR, y líquidos parenterales durante la primera semana de vida extrauterina, no mostraron diferencias (Cuadro III). Asimismo, tampoco hubo diferencia significativa en el número de complicaciones entre los dos grupos: 41 en el A (antes de la cirugía) contra 43 en el grupo B ($p=0.84$). Las complicaciones más frecuentes en los dos grupos fueron insuficiencia cardíaca congestiva, hemorragia pulmonar y displasia broncopulmonar.

En el grupo A se aplicó indometacina en tres pacientes, sin resultados favorables; en el grupo B, en ninguno.

El surfactante pulmonar exógeno se aplicó en cuatro casos del grupo A presentándose hemorragia pulmonar en dos y en un caso del grupo B, sin complicaciones secundarias.

En el grupo B hubo cierre espontáneo del CA en ocho casos (25 %) y siete en vías de cierre (21.9 %); todos ellos ($n=15$) egresaron a sus domicilios sin patologías que ameritaran mayor estancia hospitalaria tales como desnutrición intra o extrauterina, displasia broncopulmonar, hemorragia intraperiventricular grado I o II. Otros siete (21.9 %) se trasladaron a otros hospitales, ya extubados, por no tener datos clínicos en ese momento de descompensación hemodinámica o de CA significativo clínicamente,¹³ que hubiera impedido el destete del ventilador, o alguna patología de fondo que ameritara manejo en tercer nivel de atención, esperando de cada uno de ellos una evolución final satisfactoria (egreso a su domicilio desde las clínicas de segundo nivel de atención IMSS o no IMSS a donde habían sido trasladados); antes del traslado, dos pacientes presentaron datos de insuficiencia cardíaca congestiva, que remitieron con manejo médico paliativo, y después de haberse corregido su problema de fondo en uno, y en el otro haber cerrado el CA espontáneamente, se hizo efectivo el traslado mencionado.

Diez niños fallecieron (31.2 %), cuatro estaban en vías de cierre (12.5%) y seis (18.7%) no habían cerrado; de este último grupo ($n=6$), tres murieron probablemente por complicación directa del CA, ya que presentaron insuficiencia cardíaca que no cedió con tratamiento médico (9.4 % de los 32 pacientes del grupo B) pero que no fueron intervenidos quirúrgicamente porque sus patologías de fondo no habían sido controladas (sepsis neonatal, SDR severo e insuficiencia renal aguda) y los otros fallecieron de sepsis neonatal, enterocolitis necrosante, neumonía, choque séptico, insuficiencia renal aguda, hemorragia pulmonar, y cardiomiopatía hipóxica. Muchos de los pacientes tenían combinaciones de los diagnósticos mencionados anteriormente.

Ocho pacientes del mismo grupo B llegaron hasta insuficiencia cardíaca congestiva durante su evolución (incluyendo los que la presentaron antes del traslado), por tener además del CA, diferentes patologías como SDR severo, neumonía bacteriana, neumonía por atípicos, anemia, etc. (cinco tenían una PCA >2 mm de DI); de los ocho pacientes, cinco evolucionaron favorablemente remitiendo los datos de

insuficiencia cardíaca con manejo médico y por cierre espontáneo del CA en uno y en el otro en vías de cierre (como ya se había mencionado) y otros tres fallecieron por no poder corregir sus patologías de fondo, como se mencionó previamente. En todos los pacientes trasladados, el CA ya no influía en sus condiciones generales.

Entre los pacientes del mismo grupo B (no operados), se compararon aquellos que tenían un *Yeh* ≥ 3 , es decir, un CA significativo clínicamente ($n=10$) y los DI de los conductos donde las manifestaciones clínicas no mostraron descompensación hemodinámica del CA o que no había significancia clínica (*Yeh* ≤ 2), o que toleraban la disminución de los parámetros del ventilador para poderse extubar posteriormente ($n=22$). En los primeros encontramos un DI del CA de 2.66 ± 0.53 mm y en los segundos, de 1.93 ± 0.69 mm, con diferencia estadísticamente significativa a favor de los primeros ($p=0.006$). También se hizo comparación dentro del grupo B, entre los DI de CA de los que tenían significancia clínica (*Yeh* ≥ 3) ($n=10$) y los que no tenían significancia clínica (*Yeh* ≤ 2) ($n=22$), después de buscar diferentes puntos de corte del DI, de 0.5 en 0.5 mm, sin que existiera diferencia estadísticamente significativa ($p>0.05$).

Los pacientes sometidos a cirugía (grupo A) tuvieron un mínimo de edad en la que se realizó el procedimiento quirúrgico de tres días y un máximo de 75 días, con un promedio de 19.3 ± 16.3 días, una mediana de 16 y una distribución trimodal de 7, 21 y >30 días de vida extrauterina. Antes de la cirugía, 11 pacientes (50 %) estaban con cambios hemodinámicos secundarios a la PCA, es decir, el CA era significativo clínicamente (*Yeh* ≥ 3) y en los otros 11 pacientes también del grupo A el conducto clínicamente no era significativo (*Yeh* ≤ 2), pero se mencionaba como presente o grande en el ecocardiograma. En los pacientes que tenían CA con alteraciones hemodinámicas secundarias (CA significativo clínicamente) el promedio del DI fue de 4.1 ± 1.1 mm, con un mínimo de 2.4 y un máximo de 6 mm, una mediana de 4 y una moda de 4, y los que no tenían alteraciones hemodinámicas secundarias al CA evidentes, es decir los otros 11 pacientes operados del CA, tenían un promedio del DI de 3.1 ± 0.7 mm, con un mínimo de 2.2 y un

Cuadro III. Algunas otras características investigadas en ambos grupos

Características investigadas	Grupo A operado (n=22)	Grupo B no operado (n=32)	p
Asfixia perinatal	16	20	0.62 (NS)
Peso al nacimiento < 1500 g	16	20	0.62 (NS)
Síndrome de dificultad respiratoria	15	21	0.92 (NS)
Líquidos parenterales (> 150 ml/kg/día)*	3	6	0.72 (NS)**
Peso al nacimiento de ≤ 1000 g	5	4	0.46 (NS)**

NS=no significativo, *Desde la primera semana de vida extrauterina;

** Probabilidad exacta de Fisher

máximo de 4 mm, una mediana de 3 mm y una moda de 4. Se comparó dentro del grupo A, el DI de los CA significativos clínicamente (n=11) de acuerdo a los criterios de Yeh¹³ contra los DI de los no significativos clínicamente (n=11), encontrando diferencia estadísticamente relevante a favor de los CA significativos clínicamente (p=0.03), posteriormente se fueron haciendo diferentes puntos de corte de 0.5 mm cada uno para ver si se alcanzaba diferencia significativa entre ellos, sin que existiera (p>0.05).

En ninguno de los dos grupos se encontró un DI de CA <1 mm; también se fueron haciendo diferentes puntos de corte de 0.5 mm en 0.5 mm para ver si se conseguía diferencia significativa, alcanzándose ésta en primer término cuando se compararon DI de CA ≥ 2 mm del grupo A (22 de los 22) respecto al grupo B (20 de los 32), a favor del grupo A (p=0.0006).

No se comparó la relación Ai:Ao por no haberse medido en todos los pacientes de los dos grupos.

Cuando se confrontaron los pacientes con PCA significativos clínicamente (Yeh ≥ 3) sin importar el grupo a que pertenecieran, es decir en forma independiente de si fueron o no intervenidos quirúrgicamente, en el grupo A hubo 11 pacientes y en el B hubo 10 (n=21 en total) contra los pacientes con PCA no significativos clínicamente (Yeh ≤ 2 , n=33, 11 del grupo A y 22 del B) antes de que el procedimiento quirúrgico estuviera presente. En los primeros se encontró un DI de CA de 3.09 ± 0.98 mm y en los segundos, 2.58 ± 1.19 mm, con p=0.2 no significativa.

Cuando se buscó asociación entre la mortalidad y el momento de la intervención quirúrgica antes de la semana tres de vida extrauterina, hubo cuatro casos y ninguno después de ese tiempo, sin encontrarse diferencia significativa (p de Fisher de dos colas de 0.54).

Respecto al procedimiento quirúrgico, el tiempo promedio de la cirugía varió de 15 a 90 minutos, con un promedio de 30 minutos, todos salieron intubados para asistencia mecánica a la ventilación hacia la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales; hubo seis pacientes complicados (Cuadro IV). El control de la evolución del CA se hizo a través de la clínica y por gasometrías, así como por la toma de

Cuadro IV. Complicaciones inherentes a la cirugía del conducto en 6 pacientes de los 22 operados (27.2 %) (Grupo A)

Problema presentado	Destino final
Lesión pleural izquierda y sangrado de 8 ml con neumotórax secundario	Vivió
Lesión pleural parietal posterior con neumotórax secundario	Vivió
Desgarro de parte media del conducto arterioso	Vivió
Paro cardiorrespiratorio	Murió
Lesión pleural leve con neumotórax secundario	Vivió
Neumomediastino pequeño	Vivió

ecocardiograma. Posterior a la cirugía ningún paciente presentó fuga de sangre residual (permeabilidad parcial del CA) que ameritara reintervención.

Las complicaciones propias del procedimiento quirúrgico se muestran en el cuadro IV. Se puede apreciar que éstas se presentaron en seis casos (27.2 %) y sólo un paciente murió: se le manejó aminoras sin haber respuesta (16.6 % de los que se complicaron). Los hallazgos del ecocardiograma de ambos grupos se pueden apreciar en los cuadros V y VI, y los quirúrgicos y su destino final en el cuadro VII.

Las causas de las reintubaciones, tanto en el grupo A como en el B, fueron por atelectasias, apneas con acidosis respiratoria secundarias a obstrucción de la cánula y extubación accidental.

La mortalidad relacionada en forma directa con el CA en el grupo A sucedió en dos casos (9 %). No hubo diferencia significativa en la mortalidad entre los dos grupos; en el A, n=6 (27.2 %) y en el B, n=10 (31.2%), con $\chi^2=0.00012$ y p=0.99. El promedio de edad a la muerte en el grupo A fue de 17.1 ± 8.4 días de vida extrauterina, mínimo de cuatro días y máximo de 24; en el B, 18.9 ± 11.4 días, mínimo cuatro días y máximo 45 días, sin diferencia significativa entre ellos (p=0.75). Las causas de mortalidad en el grupo A fueron sepsis neonatal, hemorragia pulmonar e insuficiencia renal aguda. Las causas de mortalidad más frecuentes en el grupo B ya fueron referidas. Muchos de los pacientes tenían combinaciones de los diagnósticos mencionados.

Excepto en los que fallecieron, antes de su egreso a todos los pacientes se les practicó ecocardiograma de

Cuadro V. Hallazgos ecocardiográficos en el Grupo A

Número de caso	Hallazgos
1	PCA DI = 6 mm
2	PCA con relación Ai : Ao 2 : 1 DI = 4 mm
3	PCA con relación Ai : Ao 2 : 1 DI = 4 mm
4	PCA con relación Ai : Ao 2 : 1 DI = 3 mm
5	PCA con relación Ai : Ao 1.25 : 1 DI = 2.4 mm
6	PCA con relación Ai : Ao 1.4 : 1 DI = 2.2 mm
7	PCA con relación Ai : Ao 1.5 : 1 DI = 3 mm
8	PCA con relación Ai : Ao 1.29 : 1 DI = 4 mm
9	PCA con relación Ai : Ao 1.3 : 1 DI = 5 mm
10	PCA con relación Ai : Ao 1.2 : 1 DI = 4 mm
11	PCA grande DI = 5 mm
12	PCA grande DI = 4 mm
13	PCA DI = 5 mm
14	PCA con relación Ai : Ao 1.5 : 1 DI = 4 mm
15	PCA con relación Ai : Ao 1.4 : 1 DI = 2.5 mm
16	PCA con relación Ai : Ao 1.48 : 1 DI = 2.3 mm
17	PCA con relación Ai : Ao 2.2 : 1 DI = 2.4 mm
18	PCA DI = 4 mm
19	PCA con relación Ai : Ao 1.5 : 1 DI = 3.2 mm
20	PCA con relación Ai : Ao 1.2 : 1 DI = 4 mm
21	PCA con relación Ai : Ao 2 : 1 DI = 3 mm
22	PCA con relación Ai : Ao 1.57 : 1 DI = 4 mm

PCA=persistencia del conducto arterioso, DI=diámetro interno del conducto arterioso, Ai=Ao: aurícula izquierda, aorta.

control, encontrando en el grupo A todos los CA cerrados y en el B sin cambios respecto a los hallazgos comentados previamente.

El tiempo de seguimiento que se le dio a cada uno de los pacientes de los dos grupos fue hasta su egreso del Servicio de Neonatología del hospital donde se llevó a cabo el estudio, con destino hacia su domicilio o a otro hospital cuando sus condiciones generales eran buenas, y se esperaba que el CA no trajera mayores problemas posteriormente.

Discusión

El CA es un vaso que se encuentra normalmente presente en el producto de la concepción cuando se ha formado el sistema circulatorio y es indispensable para la supervivencia dentro del útero, sin embargo, cuando persiste varios días después del nacimiento, aunado a problema pulmonar (aso-

ciación frecuente) en el prematuro, puede hacerse significativo, es decir que influya directamente en la insuficiencia respiratoria del paciente,^{13,32} existen además otras situaciones que pueden favorecer su persistencia.

Se ha encontrado una incidencia de PCA sintomáticos hasta de 12.9 % en recién nacidos pretérmino entre 25 y antes de 37 semanas de edad gestacional,³³ similar a lo que encontramos en nuestro servicio, que fue de 12% aproximadamente por año.

En este estudio se tomó como grupo A a los pacientes que tenían PCA y que fueron intervenidos quirúrgicamente para su cierre, no importando si hubieran egresado por mejoría o defunción; y como grupo B, a los pacientes que tenían PCA pero que no se operaron finalmente y fueron egresados por mejoría de su enfermedad o enfermedades motivo del ingreso o por defunción, para tratar de investigar si había alguna diferencia o algún factor o factores que influyeran en la evolución final entre estos dos grupos de prematuros. Ambas poblaciones fueron similares en sus características generales, que habitualmente se asocian a PCA: prematuridad, bajo peso, antecedente de asfisia perinatal, presencia de SDR, ingreso de líquidos parenterales mayor al requerido, etc.,^{1-4,14} lo que descarta que alguna haya incidido en DI mayor del CA.

Así también, no haber encontrado diferencia significativa en la edad extrauterina al ingreso, tiempo de estancia en el

Cuadro VI. Hallazgos ecocardiográficos en el Grupo B

Número de caso	Hallazgos
1	PCA + hipertensión arterial pulmonar * DI = 3.5 mm
2	PCA con repercusión hemodinámica DI = 3 mm
3	PCA sin hipertensión arterial pulmonar DI = 3 mm
4	PCA pequeño DI = 2.5 mm
5	PCA pequeño DI = 1 mm
6	PCA pequeño DI = 2 mm
7	PCA pequeño DI = 2 mm
8	PCA pequeño DI = 1 mm
9	PCA pequeño DI = 1 mm
10	PCA pequeño con relación Ai:Ao 1:1.2 DI = 2.4 mm
11	PCA pequeño DI = 2 mm
12	PCA con relación Ai:Ao 1.1:1 DI = 2 mm
13	PCA con relación Ai:Ao 1:1.3 DI = 3 mm
14	PCA sin hipertensión arterial pulmonar DI = 2 mm
15	PCA sin hipertensión arterial pulmonar DI = 3 mm
16	PCA pequeño DI = 2 mm
17	PCA sin hipertensión arterial pulmonar DI = 2 mm
18	PCA con relación Ai:Ao 0.9:1 DI = 3 mm
19	PCA sin hipertensión arterial pulmonar DI = 2 mm
20	PCA sin repercusión hemodinámica DI = 3 mm
21	PCA con relación Ai:Ao 1.2:1 DI = 2 mm
22	PCA pequeño DI = 1 mm
23	PCA pequeño DI = 2 mm
24	PCA amplio con relación Ai:Ao 1.9:1 DI = 2.7 mm
25	PCA con relación Ai:Ao 1.7:1 DI = 2 mm
26	PCA con relación Ai:Ao 1.6:1 DI = 3 mm
27	PCA pequeño DI = 2 mm
28	PCA, dudosa CIA y relación Ai:Ao 1.7:1 DI = 3 mm
29	PCA pequeño DI = 2 mm
30	PCA pequeño DI = 1 mm
31	PCA pequeño DI = 2 mm
32	PCA pequeño DI = 1 mm

PCA=persistencia del conducto arterioso, CIA=comunicación interauricular, Ai:Ao=aurícula izquierda: aorta, DI=diámetro interno del conducto arterioso, * 42 mm Hg de presión.

Cuadro VII. Hallazgos quirúrgicos y destino de los pacientes del grupo A

Número de caso	Hallazgos quirúrgicos	Destino
1	CA de 6 mm de diámetro	Vivió
2	CA sin especificarse más datos	Vivió
3	CA sin especificarse más datos	Vivió
4	CA sin especificarse más datos	Vivió
5	CA sin especificarse más datos	Vivió
6	CA de 4 mm de diámetro	Vivió
7	CA con relación conducto:aorta 1:1	Vivió
8	CA con relación conducto:aorta 1:1	Vivió
9	CA de 5 mm de diámetro y relación conducto:aorta 4:1	Vivió
10	CA de 4 mm de diámetro	Vivió
11	CA de 5-6 mm de diámetro	Murió
12	CA con relación conducto:aorta 1:1	Murió
13	CA de 5 mm de diámetro y 10 mm de longitud	Murió
14	CA con relación conducto:aorta 1:1	Murió
15	CA sin especificarse más datos	Murió
16	CA con relación conducto:aorta 1.3:1	Murió
17	CA con relación conducto:aorta 1:1	Vivió
18	CA con relación conducto:aorta 1:1	Vivió
19	CA con relación conducto:aorta 1:1	Vivió
20	CA con relación conducto:aorta 1.3:1	Vivió
21	CA sin especificarse más datos	Vivió
22	CA con relación conducto:aorta 1:1	Vivió

CA=conducto arterioso, Ai:Ao=aurícula izquierda, aorta.

servicio, número de reintubaciones orotraqueales, y el tiempo de estancia total en el ventilador, demuestra que ambas poblaciones se comportaron en forma semejante. En un estudio hecho por Brooks y colaboradores en Australia después de estudiar tres grupos de recién nacidos pretérmino con PCA (el primer grupo con PCA no significativo, el segundo con PCA significativo que cerró con medicamento y el tercero con PCA significativo que no cerró con medicamento), encontraron que con la evolución natural de este último grupo, la mortalidad se aumentó hasta cuatro veces más que la población del grupo uno y dos, sin que existiera diferencia en la morbilidad.³⁴ En nuestro estudio, aunque algunos pacientes se operaron tardíamente, la mortalidad fue similar en ambos grupos, lo que podría indicar que la decisión del tratamiento quirúrgico y la indicación no quirúrgica en términos generales fue adecuada.

La idea de comparar a los DI de los CA de los pacientes del grupo A más los DI de los pacientes del grupo B, ambos con PCA significativos ($Yeh \geq 3$), contra los DI de los pacientes con PCA no significativos ($Yeh \leq 2$) de ambos grupos también antes del procedimiento quirúrgico, fue tomar a la cirugía como una variable más, que con el resultado obtenido (no diferencia estadísticamente significativa) indica que la evolución clínica es tan importante como el DI del CA.

La única diferencia entre los dos grupos que estudiamos fue el tamaño del DI del CA ≤ 2 mm, a favor de los pacientes del grupo A (los que necesitaron cierre quirúrgico del conducto), situación esperada ya que por sí mismo el DI del CA influyó clínicamente para que los pacientes fueran intervenidos quirúrgicamente.

De acuerdo con varios autores, en la literatura se han mencionado diferentes relaciones AI:Ao para que un CA se considere significativo clínicamente, tales como $>1.2:1$,¹⁰ $>1.3:1$,¹³ $>1.4:1$ o mayores,³² lo que muestran ciertas controversias en este sentido. Otros autores han encontrado alta sensibilidad y especificidad (90%) con el ecocardiograma en la relación del gasto ventricular izquierdo/flujo de la vena cava superior como marcador de la PCA, significativo clínicamente cuando encuentran un valor ≥ 4 .³⁵ Nosotros no tomamos estas mediciones por no haber sido el diseño del estudio y por que no en todos los pacientes se midió la relación AI:Ao, por lo que no fue posible compararlos en ese sentido. Se ha demostrado que el DI del CA es el marcador ecocardiográfico más específico para predecir su significancia clínica, cuando esta medida es ≥ 1.5 mm.^{11,12} En el grupo B, el DI más pequeño de todos los pacientes fue de 1 mm y en el grupo A de 2.2 mm; por ello se hicieron diferentes puntos de corte encontrando significancia estadística entre los dos grupos a partir de que el DI fuera ≥ 2 mm, a favor del grupo A. También se encontró en uno de los estudios mencionados,¹² que otro factor determinante era la edad gestacional (27 semanas o menos). Se puede concluir que nosotros encontramos DI mayores que otros autores.^{11,12} También algunos autores han encontrado un incremento del péptido natriurético cerebral plasmático en recién nacidos de pretérmino como predictor de PCA hemodinámicamente significativo, que nosotros no valoramos en este estudio por ser un diseño diferente al mencionado.³⁶

Dentro de nuestro grupo de pacientes operados, encontramos que la mayoría se había intervenido antes de las tres semanas de vida extrauterina sin alcanzar relevancia en cuanto a mortalidad. En un estudio realizado por Jaillard y colaboradores³⁷ se encontró que era mejor operarlos en las primeras tres semanas de vida extrauterina, porque se asoció con mejor ganancia ponderal y menos retardo en dar la vía oral en forma completa; nosotros no evaluamos esas variables por el tipo de diseño que realizamos.

Como es sabido, en el recién nacido pretérmino el CA cuando no es significativo clínicamente¹³ puede cerrar en forma espontánea hasta en las primeras ocho semanas de vida extrauterina, sin embargo, cuando va acompañado de problemas pulmonares (principalmente SDR), asfixia, necesidad de asistencia mecánica a la ventilación, peso <1500 g, puede persistir agravando las condiciones de salud del paciente, es decir, se hace significativo clínicamente y en este caso habría que cerrarlo ya sea médica o quirúrgicamente lo antes posible.^{10,15}

El presente trabajo no fue diseñado para valorar esteroides antenatales y en la mayoría de los expedientes de los pacientes no se menciona si se aplicaron a la madre, y cuando se dieron no se anotó dosis ni tiempo de administración, por lo que no nos fue posible evaluar este aspecto ya que en la bibliografía médica^{16,38} se sabe que estos medicamentos favorecen la maduración pulmonar y el cierre temprano del CA en los recién nacidos pretérmino durante la primera semana de vida extrauterina.

La indometacina, un antiinflamatorio no esteroideo utilizado en casi todo el mundo para el cierre del conducto^{1,13,17,18} por su propiedad de ser inhibidor de prostaglandinas, no se usó prácticamente en ningún paciente porque no se contaba con ella para ese tiempo en el hospital donde se realizó el presente estudio.

Asimismo, el uso de surfactante pulmonar exógeno en ambos grupos fue casi nulo por no tener un área de maternidad integrada al servicio, por lo que no podemos hacer comentarios en relación a ello. Es conocido que este instrumento es importante para mejorar el intercambio gaseoso, pero puede favorecer el desarrollo de hemorragia pulmonar,²³ como sucedió en uno de los cinco pacientes tratados.

Se ha dicho que la duración de la asistencia mecánica a la ventilación es menor en los recién nacidos pretérmino por debajo de 1500 g con PCA sintomático después de la cirugía;²² nosotros en este trabajo no encontramos tal diferencia, probablemente porque muchos de nuestros pacientes entraron a cirugía más tardíamente de lo que se propone en la literatura²² y con mayor peso al nacer, en general. Como se pudo ver en los resultados, muchos pacientes se operaron incluso con más de 30 días de vida extrauterina. Otros autores³⁹ no han encontrado diferencia en el tiempo de estancia en el ventilador entre los recién nacidos con PCA operados y los recién nacidos con PCA no operados, observando además que los pacientes de menos de 850 g y menores de 28 semanas de edad gestacional son los que ameritan cirugía con mayor frecuencia.

Las complicaciones inherentes a la cirugía fueron en parte similares a las informadas en la literatura,^{20,21} pero con una

frecuencia casi tres veces mayor, probablemente por lo tardío del procedimiento, aunque la morbilidad encontrada en este trabajo es parecida a la informada por varios autores;^{26,27} otros han encontrado disfunción renal transitoria, enterocolitis necrosante y sepsis neonatal, así como parálisis del nervio recurrente.³³ Por otro lado, las causas que mostramos de mortalidad son similares a las que se describen en la literatura, donde predomina el proceso infeccioso severo.^{22,23,33}

La experiencia publicada del Hospital Infantil Privado en México,²⁸ incluyó un gran número de recién nacidos pretérmino pero muchos eran de término también, por lo que los resultados no se pueden transpolar a nuestros pacientes estudiados, donde la mortalidad fue mayor probablemente por el peso mucho más bajo y edad gestacional mucho menor (edad promedio gestacional en ese estudio de 36 semanas contra 31-32 semanas del nuestro, y peso promedio de 2190 g en ese estudio contra 1400 g en el nuestro), y por las patologías propias de estas edades gestacionales.

En nuestro Servicio y en el de Cirugía Pediátrica del mismo Hospital, se le da más importancia a la evolución clínica, y no hay una medida específica del DI del CA para señalar la necesidad de su tratamiento quirúrgico, sino de la asociación de todos los datos como un conjunto, tomando en cuenta primordialmente el estado clínico del paciente; por ello la necesidad de este estudio. La similitud en casi todos los parámetros estudiados entre dos grupos le da mayor validez a los resultados, haciendo la diferencia únicamente en el aspecto mencionado. Encontramos DI que sugiere indicación de cierre del CA con cifras mayores a las informadas en la literatura (≥ 1.5 mm)^{11,12} y están un poco por debajo de lo que nosotros creíamos antes de hacer este trabajo.

Se concluye que en todo recién nacido pretérmino con PCA con DI ≥ 2 mm y datos clínicos de CA, aunque no sea significativo clínicamente podría estar indicado el tratamiento farmacológico lo antes posible, siempre y cuando no esté contraindicado. De no haber respuesta, tratamiento quirúrgico, sobre todo si el niño tiene problema pulmonar asociado, para evitar complicaciones. Con cuadro clínico de PCA significativo aún con DI < 2 mm habría que tomar la conducta anterior.

Referencias

1. Hammerman C. Patent ductus arteriosus. Clinical relevance of prostaglandins and prostaglandin inhibitors in PDA pathophysiology and treatment. *Clin Perinatol* 1995;22:457-477.
2. Reller MD, Rice MJ, Mc Donald RW. Review of studies evaluating ductal patency in the premature infant. *J Pediatr* 1993;122:S59-S62.
3. Weiss H, Cooper B, Brook M, Schlueter M, Clyman RI. Factors determining reopening of the ductus arteriosus after successful clinical closure with indomethacin. *J Pediatr* 1995;127:466-471.
4. Dudell GG, Gersony WM. Patent ductus arteriosus in neonates with severe respiratory disease. *J Pediatr* 1984;104:915-920.
5. Evans N, Moorcraft J. Effect of patency of the ductus arteriosus on blood pressure in very preterm infants. *Arch Dis Child* 1992;67:1169-1173.
6. Evans N, Archer LN. Postnatal circulatory adaptation in healthy term and preterm neonates. *Arch Dis Child* 1990;65:24-26.
7. Shimada S, Kasai T, Konishi M, Fujiwara T. Effects of patent ductus arteriosus on left ventricular output and organ blood flows in preterm infants with respiratory distress syndrome treated with surfactant. *J Pediatr* 1994;125:270-277.
8. Jacob J, Gluck L, DiSessa T, Edwards D, Kulovich M, Kurlinski J, et al. The contribution of PDA in the neonate with severe RDS. *J Pediatr* 1980;96:79-87.
9. Evans N. Diagnosis of patent ductus arteriosus in preterm newborn. *Arch Dis Child* 1993; 68:58-61.
10. Santamaría-Díaz H, Gómez-Gómez M. Persistencia del conducto arterioso. En: Santamaría-Díaz H, Gómez-Gómez M, editores. *Cardiología neonatal*. México: DEM; 2001. pp. 55-61.
11. Kluckow M, Evans N. Early echocardiographic prediction of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants undergoing mechanical ventilation. *J Pediatr* 1995;127:774-779.
12. Kluckow M, Evans N. Relationship between blood pressure and cardiac output in preterm infants requiring mechanical ventilation. *J Pediatr* 1996;129: 506-512.
13. Yeh TF, Raval D, Luken J, Thalji A, Lilien L, Pildes RS. Clinical evaluation of premature infants with patent ductus arteriosus: a scoring system with echocardiogram, acid-base, and blood gas correlations. *Crit Care Med* 1981;9:655-657.
14. Bell EF, Warburton D, Stonestreet BS, Oh W. Effect of fluid administration on the development of symptomatic patent ductus arteriosus and congestive heart failure in premature infants. *N Engl J Med* 1980;302:598-604.
15. Brion LP, Campbell DE. Furosemide in indomethacin-treated infants-systematic review metaanalysis. *Pediatr Nephrol* 1999;13:212-218.
16. Morales P, Rastogi A, Bez ML, Akintorin SM, Pyati S, Arides SM, Pildes RS. Effect of dexamethasone therapy on the neonatal ductus arteriosus. *Pediatr Cardiol* 1998;19:225-229.
17. Rennie JM, Cooke RW. Prolonged low dose indomethacin for persistent ductus arteriosus of prematurity. *Arch Dis Child* 1991;66:55-58.
18. Van Overmeire B, Follens I, Hartmann S, Creten WL, Van Acker KJ. Treatment of patent ductus arteriosus with ibuprofen. *Arch Dis Child* 1997; 76:F179-F184.
19. Bellini C, Campomane F, Serra G. Pulmonary hypertension following L-lysine ibuprofen therapy in a preterm infant with patent ductus arteriosus. *CMAJ* 2006; 174:1843-1844.
20. Trus T, Winthrop AL, Pipe S, Shah J, Langer JC, Lau GY. Optimal management of the patent ductus arteriosus in the neonate weighing less than 800 gr. *J Pediatr Surg* 1993;28:1137-1139.
21. Pérez CA, Bustorff-Silva JM, Villaseñor E, Fonkalsrud EW, Atkinson JB. Surgical ligation of patent ductus arteriosus in very low birth weight infants: is it safe? *Am Surg* 1998;64:1007-1009.
22. Palder SB, Schwarts MZ, Tyson KR. Management of patent ductus arteriosus: a comparison of operative vs pharmacologic treatment. *J Pediatr* 1987;22:1171-1174.
23. Cotton RB, Stahlman MT, Bender HW, Graham TP, Catterton WZ, Kovar I. Randomized trial of early closure of symptomatic patent ductus arteriosus in small preterm infants. *J Pediatr* 1978;93:647-651.
24. Bancalari E, Claire N, González A. Biol. Patent ductus arteriosus and respiratory outcome in premature infants. *Biol Neonate* 2005;88:192-201.
25. Walsh MC, Kliegman RM. Enterocolitis necrosante: tratamiento basado en criterios de establecimiento de etapas. *Clin Pediatr Norteam* 1986;1:187-209.
26. Tomaszewska M, Stork E, Minich NM, Friedman H, Berlin S, Hack M. Pulmonary hemorrhage: Clinical course and outcomes among very low birth weight infants. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999;153:715-721.
27. Baptista MJ, Correia-Pinto J, Areias JC, Guimaraes H. Patent ductus arteriosus in neonatal intensive care. *Rev Port Cardiol* 1999;18:1095-1100.
28. San Luis R, López VJ, Villalpando C, Vázquez J, Santamaría H, Jodas J. Persistencia del conducto arterioso. Experiencia médico-quirúrgica. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1992;49:884-885.
29. Ledesma M, Gómez FD, Alva-Espinosa C, Argüero-Sánchez R. Cierre transcatéter del conducto arterioso con Coils. Resultados inmediatos. Experiencia inicial en México. *Arch Inst Cardiol Mex* 1996;66:419-422.
30. Munayer-Calderón J, Aldana-Pérez T, San Luis-Miranda R, Maza-Juárez G, Lázaro-Castillo JL, Ramírez-Reyes H, et al. Oclusión de la persistencia del conducto arterioso con un dispositivo Glanturco-Grifka. Primer caso en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). *Arch Inst Cardiol Mex* 2000;70:403-406.
31. Quibrera-Matienzo JA, Hernández-Mejía R, Beltrán-Navarez O, De los Ríos-Ibarra MO. Cierre transcateterismo del conducto arterioso persistente: reporte de siete casos en el Hospital General de Culiacán "Bernardo J. Gastélum". *Bol Med Hosp Infant Mex* 2001;58:312-319.
32. Dooley KJ. Management of the premature infant with a patent ductus arteriosus. *Clin Ped North Am* 1984;31:1154-1174.
33. Ekici F, Atasay B, Gunlemez A, Nacar N, Tutar E, Atalay S, Eyleten Z, Uysalel A, Arsan S. Management of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Anadolu Kardiyol Derg* 2006;6:28-33.
34. Brooks JM, Travadi JN, Patole SK, Doherty DA, Simmer K. Is surgical ligation of patent ductus arteriosus necessary? The Western Australian experience of conservative management. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90:F235-F239.
35. El Hajjar M, Vaksmann G, Rakza T, Kongolo G, Storme L. Severity of the ductal shunt: a comparison of different markers. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90:F419-F422.
36. Puddy VF, Amirmansour C, Williams AF, Singer DR. Plasma brain natriuretic peptide as a predictor of haemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm infants. *Clin Sci* 2002;103:75-77.

37. **Jaillard S, Larrue B, Rakza T, Magnenant E, Warenbourg H, Storme L.** Consequences of delayed surgical closure of patent ductus arteriosus in very premature infants. *Ann Thorac Surg* 2006;8:234-235.
38. **Eronen M, Kari A, Pesonen E, Hallman M.** The effect of antenatal dexamethasone administration in the fetal and neonatal ductus arteriosus. *Am J Dis Child* 1993;147:187-192.
39. **Couser RJ, Ferrara TB, Wright GB, Cabalka AK, Schilling CG, Hoekstra RE, Payne NR.** Prophylactic indomethacin therapy in the first twenty four hours of life for the prevention of patent ductus arteriosus in the delivery room. *J Pediatr* 1996;128:631-637.

I. Introducción

Importancia actual de la micología médica en México

Rubén López-Martínez*

Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, México D.F., México

La micología médica constituye una especialidad de gran importancia por su extensa gama de patologías, las cuales se agrupan en tres campos de estudio: A) *Intoxicaciones*: las micotoxicosis causadas por la ingestión de toxinas de micromicetos contenidas en los granos parasitados, y los micetismos producidos por la ingestión de macromicetos tóxicos, también conocidos como hongos venenosos. Los síntomas varían de leves a graves, y en ocasiones son mortales. B) *Alergias*: causadas por inhalación o contacto de esporas de hongos de vida libre; son frecuentes en la edad pediátrica, siendo de tipo respiratorio (asma extrínseco, alveolitis alérgica, rinorrea). C) *Micosis*: infecciones causadas por hongos que afectan a cualquier tejido, de sintomatología variada, cuadros clínicos leves, moderados o graves, que en ocasiones conducen a la muerte; afectan a cualquier edad, sexo, condición socioeconómica y comparten con las infecciones parasitarias, bacteriológicas y virales la misma importancia médica.

La frecuencia de las micosis en México ha aumentado considerablemente en los últimos años, debido a varios factores como el interés de la población por atender problemas de salud; mayor número de centros dermatomicológicos con personal adiestrado para el diagnóstico de la micosis; aumento gradual en los factores de oportunismo como la inmunosupresión favorecida por cirugías, trasplantes, drogadicción, citostáticos, diabetes, obesidad y la infección por VIH.^{1,2}

Otro aspecto importante en las micosis es su gravedad, en especial las sistémicas y oportunistas, que con cierta frecuencia son mortales. Aunado a lo anterior, en la actualidad se enfrenta el problema de la resistencia a los antifúngicos, particularmente a los azólicos, alilaminas y anfotericina B. Esto prolonga la evolución de la micosis y eleva el costo del tratamiento.

Las diversas micosis se encuentran presentes en cualquier especialidad médica, por lo que no se excluye a ningún médico del conocimiento de estas patologías; destacan, entre otras, la dermatología, neumología, neurología, pediatría, gastroenterología, endocrinología, odontología, ginecología, medicina interna y hematología.

En el mundo están descritas aproximadamente 36 micosis endémicas diferentes, solamente tres no han sido descritas en México (blastomicosis, histoplasmosis africana y peniciliosis marnefei). Por lo anterior, consideramos a nuestro país como “el paraíso de las micosis”, ya que confluyen múltiples factores que las propician: extensión territorial, diversidad de climas, altitudes, flora, fauna, razas étnicas, hábitos culturales, ocupación, migración y otras.

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud, las micosis se clasifican en superficiales, subcutáneas, sistémicas y oportunistas. No obstante, la tendencia actual es catalogarlas solamente en las tres primeras, ya que en realidad todas las micosis son oportunistas por necesitar de factores que propician la enfermedad. Por otra parte, las micosis oportunistas también son primariamente patógenas, por contar con factores de virulencia que les permiten invadir los tejidos.³⁻⁶

Micosis superficiales: incluyen las dermatofitosis, pitiriasis versicolor, tiña negra y piedras (blanca y negra); son frecuentes, benignas, de distribución mundial, de fácil diagnóstico y de tratamiento específico y sencillo.

Micosis subcutáneas: incluyen la esporotricosis, cromoblastomicosis, feohifomicosis, rinosporidiosis, lacaziosis (lobomicosis) y micetoma, entre otras. Son relativamente frecuentes, crónicas, graves, de distribución en zonas endémicas y de diagnóstico sencillo. Para el tratamiento se dispone de drogas accesibles; sin embargo, el tiempo de administración suele ser muy prolongado.⁷

Micosis sistémicas: de forma clásica se consideran en este grupo la coccidioidomicosis, la histoplasmosis americana y la paracoccidioidomicosis; son comunes en las zonas endémicas correspondientes, graves y en ocasiones mortales; su diagnóstico es sencillo y de tratamiento difícil.^{8,9}

Micosis oportunistas: sobresalen la candidosis, criptococosis, mucormicosis, aspergilosis y neumocistosis; son muy frecuentes, graves y en ocasiones mortales; su distribución es mundial, de diagnóstico relativamente fácil, de tratamiento difícil por el tiempo prolongado de administración de los antimicóticos y por presentarse en ocasiones problemas de resistencia a los antimicóticos.¹⁰⁻¹²

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Rubén López-Martínez. Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Interior de Ciudad Universitaria, Deleg. Coyoacán, 04510 México D.F., México. Tel.: (55) 5623 2458. Correo electrónico: rlm@servidor.unam.mx

Ante este panorama general, en el que se demuestra un incremento en la frecuencia y gravedad de las micosis, en la dificultad del diagnóstico y tratamiento, así como en el elevado costo de la enfermedad, se considera que es prioritario incorporar los contenidos de esta especialidad a los planes de estudio de las carreras de medicina y en el posgrado, así como crear cursos de educación médica continua y fomentar la investigación.¹³

Será de grandes beneficios para la población general, vincular la situación actual de la micología médica con las políticas de salud en México, para definir e instrumentar medidas de prevención y de promoción de la salud orientadas a esta área.

Referencias

1. **Pelroth J, Choi B, Spellberg B.** Nosocomial fungal infections: epidemiology, diagnosis and treatment. *Med Mycol* 2007;45:321-346.
2. **Sepkowitz, KA.** Opportunistic infections in patients with and patients without acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis* 2002;34:1098-1107.
3. **López-Martínez R.** Las micosis en la época del sida. *Rev Med IMSS* 2000;38:421-423.
4. **Manzano-Gayosso P, Hernández-Hernández F, Méndez-Tovar LJ, González-Monroy J, López-Martínez R.** Fungal peritonitis in 15 patients on continuous ambulatory peritoneal diagnosis (CAPD). *Mycoses* 2002;46:425-429.
5. **Lumbreras C, Gavalda J.** Aspergilosis invasiva: manifestaciones clínicas y tratamiento. *Rev Iberoamer Micol* 2003;20:79-89.
6. **López-Martínez R, Méndez-Tovar LJ, Hernández-Hernández F, Castañón-Olivares LR.** Micología médica. Procedimientos para el diagnóstico de las micosis. 2ª edición. México: Trillas; 2004.
7. **Bonifaz A, Carrasco-Gerard E, Saul A.** Chromoblastomycosis: clinical and mycology experience of 51 cases. *Mycoses* 2001;44:1-7.
8. **Hidalgo A.** Radiología de las infecciones fúngicas invasoras del aparato respiratorio. *Rev Iberoamer Micol* 2007;24:14-18.
9. **Velasco-Rodríguez VM, Martínez-Ordaz VA, Padua y Gabriel A, Lazo-Sáenz JG, Cicero-Sabido R.** Usefulness of the coccidioidin skin test in patients with type diabetes mellitus in an endemic zone. *Rev Invest Clin* 2001;53:223-227.
10. **Sánchez-García M.** Efecto clínico de la candidosis invasora en el paciente crítico no neutropénico. *Rev Iberoamer Micol* 2006;23:8-11.
11. **Pfaller MA, Diekema DJ.** Rare and emerging opportunistic fungal pathogens: concern for resistance beyond *Candida albicans* and *Aspergillus fumigatus*. *J Clin Microbiol* 2004;42:4419-4431.
12. **Chakrabarti A.** Microbiology of systemic fungal infections. *J Postgrad Med* 2005;51:S16-S20.
13. **Arenas R.** Micología médica ilustrada. 2ª edición. México: McGraw Hill; 2004.

II. Las micosis superficiales: su relevancia médica y socioeconómica

Patricia Manzano-Gayosso*

Laboratorio de Micología Médica, Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina,
Universidad Nacional Autónoma de México, México D.F., México

Recibido en su versión modificada: 16 de enero de 2008

Aceptado: 25 de enero de 2008

RESUMEN

Las micosis superficiales son causa frecuente de consulta en medicina general y en dermatología. De éstas, las dermatofitosis son las más comunes, principalmente la afección de las uñas y los pies, que representan 70 a 80% de estas infecciones en los adultos. La pitiriasis versicolor constituye 20% de las micosis superficiales. A pesar de los nuevos antifúngicos tópicos y sistémicos, la incidencia de algunas de estas afecciones se ha incrementado. En México, considerando que 10% de la población está afectada por algún tipo de micosis superficial y que el precio oficial de las drogas antifúngicas es alto, se calcula que el costo del tratamiento de esas infecciones es de \$440 millones de pesos por año.

Palabras clave:

Micosis superficial, dermatofitosis, pitiriasis versicolor

SUMMARY

Superficial mycosis are a frequent cause of medical consultation in the general and dermatological clinical practice. Of these, dermatophytoses are the most common ones, affecting principally the nail plate and the feet, which represent 70 to 80% of the infections in adult population. Pitiriasis versicolor constitutes 20% of the superficial mycosis. Despite of the newer topic and systemic antifungal drugs, the incidence of some of these infections has increased. In Mexico, considering that 10% of the population is affected by some type of superficial mycosis and the high cost of the antifungal drugs, the average cost per year for the treatment of superficial mycosis is calculated in \$ 40 millions of dollars.

Key words:

Superficial mycosis, dermatophytoses, pitiriasis versicolor

Las micosis superficiales son un grupo de enfermedades localizadas en la piel y anexos, causadas por dermatofitos, levaduras y mohos diferentes a dermatofitos.

Por su alta frecuencia, estas micosis son un serio problema de salud pública mundial; su incidencia sólo es estimada en forma parcial, ya que la mayoría de los datos publicados generalmente proceden de la consulta dermatológica. En algunos países como Singapur se ha calculado que se presentan 2500 casos anualmente;¹ en la República de Yemen y en Cuba son la causa de 16 y 28.5% de la consulta dermatológica, respectivamente.² En México afectan a 10 % de la población y constituyen 70 a 80% de las infecciones causadas por hongos; además, están dentro de las diez primeras causas de consulta en la especialidad dermatológica.^{3,4}

Múltiples factores pueden influir en la incidencia de las micosis superficiales y de sus agentes etiológicos, como el área geográfica, el clima, el aspecto socioeconómico, la inmunocompetencia de los individuos y la disponibilidad de un tratamiento médico.⁵ Aparentemente en los pacientes con diabetes mellitus estas micosis se incrementan.^{6,7}

Las dermatofitosis son las micosis superficiales más frecuentes, de amplia distribución mundial y su frecuencia está relacionada con el dermatofito causal (algunas de las especies son más predominantes que otras), el nivel socioeconómico de la población y la migración de los individuos. Su incidencia depende del país, aunque de acuerdo a diferentes publicaciones es muy similar: en España, 20.8%; en Brasil, 26.3%; en Irán, 24%.⁸⁻¹⁰ De acuerdo con López-Martínez y colaboradores, en México estas infecciones constituyen 58% de las micosis superficiales según registros de 1995 a 2005 en nuestro laboratorio (datos no publicados).

De las formas clínicas de las dermatofitosis, las más frecuentes son la tiña de las uñas (26 a 60%) y la tiña de los pies (24 a 30%).¹¹⁻¹³ Los cambios observados en las uñas son engrosamiento, estrías longitudinales o transversales, cambio de coloración variable (amarillento, grisáceo, negro), opacidad y en ocasiones onicolisis. En la dermatofitosis de los pies se pueden observar tres formas clínicas: intertriginosa, vesiculosa e hiperqueratósica. La primera afecta los pliegues interdigitales, y se caracteriza por maceración y fisuras dolorosas. La segunda se manifiesta por vesículas

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Patricia Manzano-Gayosso. Laboratorio de Micología Médica, Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Interior de Ciudad Universitaria, Deleg. Coyoacán, 04510 México D.F., México. Tel.: (55) 5623 2458. Correo electrónico: angelesmg@liceaga.facmed.unam.mx

que al romperse dejan erosiones. La forma hiperqueratósica presenta áreas de tilosis. El síntoma predominante de estas formas clínicas es el prurito intenso. La tiña de la cabeza representa 4 a 10% de todas las dermatofitosis, predomina en los niños, cuyo antecedente es el contacto con animales domésticos en 83% de los casos.⁴ En el adulto esta forma de tiña es rara; existen aproximadamente 204 casos publicados y generalmente está asociada con enfermedades inmunosupresoras como leucemia, diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico y a tratamientos con corticosteroides.^{14,15}

De las 42 especies de dermatofitos descritos, el más frecuente es *Trichophyton rubrum* y desde hace 50 años se ha presentado aumento en el aislamiento de este agente. En la actualidad es causa de 60 a 80% de las dermatofitosis, seguido por *T. mentagrophytes* en 23.7% y *Microsporum canis* en 7.1%.^{5,11-13} Algunas de las especies están geográficamente restringidas como *Microsporum ferrugineum*, especie nativa del noroeste de África y del Oriente; *T. soudanense* y *T. gourvilli* restringidos a África; *T. concentricum*, a Oceanía, sudeste de Asia y sierra norte de Puebla en México. En Estados Unidos y algunos países de Europa se ha visto un cambio de agentes etiológicos, sobre todo en tiña de la cabeza, en que *T. tonsurans* ha reemplazado a *M. audouinii*. Este fenómeno ha sido atribuido a la migración de individuos latinoamericanos portadores del dermatofito.¹⁶

Otra de las micosis superficiales de importancia en México es la pitiriasis versicolor, la cual representa 20% de este grupo. En zonas cálidas y húmedas, la incidencia puede ser hasta de 50% de la población. Este padecimiento afecta a cualquier grupo de edad; sin embargo, se observa con mayor frecuencia entre los 15 y 45 años y no tiene predilección por sexo. En general, esta enfermedad no causa complicaciones, pero afecta el aspecto estético de los pacientes por la aparición progresiva de manchas hipo o hipercrómicas lenticulares que pueden confluir y adquieren contornos geográficos.¹⁷ La pitiriasis versicolor es producida por levaduras lipofílicas del género *Malassezia*. De las 13 especies descritas, *M. globosa*, *M. sympodialis* y *M. furfur* son las que con mayor frecuencia la causan.¹⁷

El diagnóstico clínico de las micosis superficiales debe ser confirmado por un estudio micológico, que consiste básicamente en la observación microscópica de la estructura parasitaria del hongo y por el cultivo positivo. Sin embargo, es común en la práctica clínica que los pacientes sean sometidos a tratamientos con diversos antifúngicos, sin estudio micológico previo de la dermatosis sugestiva de micosis superficiales. Ante esto el resultado terapéutico puede ser fallido.

El tratamiento empleado puede ser tópico o sistémico y el método elegido dependerá de la forma clínica y severidad de la micosis superficial. Independientemente de la severidad de la tiña de la cabeza el tratamiento debe ser sistémico y el de las uñas puede ser sistémico o tópico. Para los casos leves a moderados de tiñas de otras localizaciones existen diferentes preparados tópicos (econazol, miconazol, ketoconazol, bifonazol, ciclopiroxolamina, disulfuro de selenio), los cuales representan una buena alternativa terapéutica; así, en estas otras localizaciones solamente se utiliza trata-

miento sistémico para los casos muy extensos y en los que se ha presentado fracaso con el tratamiento tópico.

El costo del tratamiento de las micosis superficiales es un factor que debe ser considerado y va a depender de la forma clínica y de la vía de administración de la droga antifúngica. En Estados Unidos se calcula que más de 600 mil pacientes mayores de 65 años realizan 1 300 000 consultas médicas para solicitar diagnóstico y tratamiento de onicomycosis. Esto representa un costo de \$43 millones de dólares.¹⁸ Por otro parte, López-Martínez refiere que considerando que 10% de la población mexicana tiene algún tipo de micosis superficial y que el precio oficial de las drogas antifúngicas en el país es elevado, el costo promedio al año del tratamiento de las micosis superficiales es de \$440 millones de pesos, sin incluir la automedicación (datos no publicados).

Es importante que el médico familiar y el dermatólogo dispongan de los recursos de laboratorio necesarios para diferenciar las micosis superficiales de otros padecimientos cutáneos. Así podrán indicar un tratamiento adecuado evitando que la incidencia de las micosis superficiales sea subestimada y disminuir el gasto en el tratamiento de estas micosis.

Referencias

1. Hiok-Hee T. Superficial fungal infections seen at the National Skin Centre, Singapore. *Jpn J Med Mycol* 2005;46:77-80.
2. Larrondo-Muguercia R, González-Angulo AR, Hernández-García LM. Micosis superficiales, candidiasis y pitiriasis versicolor. *Rev Cub Med Gen Integ* 2001;17:565-571.
3. Padilla-Desgarenes C. Micosis superficiales. *Rev Fac Med* 2003;46:134-137.
4. Arenas R. Tercera revisión de micosis superficiales del Consenso Nacional de Prevención, Diagnóstico y Tratamiento. México: Facultad de Medicina, UNAM, CILAD, AMMM; 2006.
5. Foster KW, Ghannoum MA, Elewski BE. Epidemiologic surveillance of cutaneous fungal infection in the United State from 1999 to 2002. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:748-752.
6. Lugo-Somolinos A, Sánchez JL. Prevalence of dermatophytosis in patients with diabetes. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:408-410.
7. Manzano-Gayosso P, Méndez-Tovar LJ, López-Martínez R, Hernández-Hernández F. Frecuencia de micosis superficiales en pacientes diabéticos de la consulta externa. *Dermatol Rev Mex* 1995;39:339-342.
8. Piqué E, Fusté R, Copado R, Noguera J, Ramis P. Estudio de las dermatofitosis en Lanzarote (1995-1999). *Rev Iberoam Micol* 2002;19:165-169.
9. Rodrigues-Costa T, Rodrigues-Costa M, Vieira-da-Silva M, Batista-Rodrigues A, Lisboa-Fernández OF, Soares AJ, et al. Etiología e epidemiologia das dermatofitoses em Goiânia, GO, Brasil. *Rev Soc Bra Med Trop* 1999;32:367-371.
10. Chadeqanipour M, Shadzi S, Dehghan P, Movahed M. Prevalence and aetiology of dermatophytoses in Isfahan, Iran. *Mycoses* 1997;40:321-324.
11. Arenas R. Dermatofitos en México. *Rev Iberoam Micol* 2002;19:63-67.
12. Manzano-Gayosso P, Méndez-Tovar LJ, Hernández-Hernández F, López-Martínez R. Dermatophytoses in Mexico City. *Mycoses* 1994;37:49-52.
13. Welsh O, Welsh E, Ocampo-Candiani J, Gómez M, Vera-Cabrera L. Dermatophytoses in Monterrey, México. *Mycoses* 2006; 49:119-123.
14. Bergson ChL, Fernández NC. Tinea capitis: study of asymptomatic carriers and sick adolescents, adults and elderly who live with children with disease. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 2001;43:87-91.
15. Foulet F, Curvale-Fauchet N, Cremer G, Pérignon A, Bourée P, Estrangin E, et al. Epidemiology of tinea capitis. Five-year retrospective study in three hospitals in the Val de Marne. *Press Med* 2006;35:1231-1234.
16. Aly R. Ecology and epidemiology of dermatophyte infections. *J Am Acad Dermatol* 1993;31:S23-S25.
17. Estrada RA. Pitiriasis versicolor. En: Méndez-Tovar LJ, López-Martínez R, Hernández-Hernández F, editores. Actualidades en micología médica. 3ª edición. México: Facultad de Medicina, UNAM; 2006. pp. 119-121.
18. Sacher RK. Onychomycosis is more than a cosmetic problem. *Br J Dermatol* 1994;130:15-19.

III. Los micetomas en México: un problema por resolver

Oliverio Welsh,^{a,*} Mario C. Salinas-Carmona^b y Lucio Vera-Cabrera^a

^aServicio de Dermatología, Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González",
Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, N.L., México

^bDepartamento de Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, N.L., México

Recibido en su versión modificada: 16 de enero de 2008

Aceptado: 25 de enero de 2008

RESUMEN

En México el micetoma es producido principalmente por actinobacterias; la especie más comúnmente aislada es *Nocardia brasiliensis*. La infección es crónica y afecta con más frecuencia los miembros inferiores; la enfermedad produce la destrucción del tejido subcutáneo, fascia y, en algunos casos, el hueso. Durante la misma se producen anticuerpos contra antígenos inmunodominantes de *N. brasiliensis* de 61, 26 y 24 kDa; la detección de esta respuesta inmune humoral ha resultado útil en la confirmación del diagnóstico y en el pronóstico de la enfermedad. Aunque estos anticuerpos no se relacionan con un estado de resistencia, hay evidencia experimental de que inmunoglobulinas tipo IgM tempranas producen resistencia a la infección en un modelo experimental murino, aunque la especificidad de estos anticuerpos se desconoce. El tratamiento del actinomicetoma se dificulta por la presencia de abundante pus y fibrosis que impiden la difusión de los antimicrobianos. El tratamiento más efectivo es el uso de la combinación trimetoprim-sulfametoxazol con amikacina, con una tasa de curación de 95%. En pacientes resistentes a estos esquemas se han utilizado otros antimicrobianos tales como netilmicina y amoxicilina-ácido clavulánico. El estudio de la sensibilidad a los antimicrobianos in vitro y en modelos experimentales, ha demostrado la posible utilidad de otros fármacos disponibles en el mercado como linezolid, gatifloxacina, moxifloxacina y garenoxacina, y de drogas experimentales como DA-7867 y DA-7218 que podrían ser de utilidad terapéutica en esta enfermedad.

Palabras clave:

Micetoma, actinomycetes, *Nocardia brasiliensis*

SUMMARY

In Mexico, mycetoma is produced mainly by actinobacteria, being *Nocardia brasiliensis* the most commonly isolated species. The infection is chronic and produces destruction of the subcutaneous tissue, fascia, and in some cases bones. During the infection, antibodies against immunodominant antigens of 61-, 26 and 24 kDa of *N. brasiliensis* take place; the detection of this humoral immune response has been useful in the confirmation of the diagnosis, and in the prognosis of the disease. Although these antibodies are not related to a resistance state, there is experimental evidence that early IgM type immunoglobulins produce resistance to the infection in a murine experimental model, although the specificity of these antibodies is not yet known. The treatment of actinomycetoma becomes difficult by the presence of abundant pus and fibrosis that prevent the diffusion of antimicrobials. The most effective treatment is the use of the combination trimetoprim-sulfamethoxazole with amikacin with a rate of cure rate of 95%. In patients resistant to this treatment, other antimicrobials such as netilmicin, and amoxicillin-clavulanic acid have been used. The study of the antimicrobial susceptibility of *Nocardia* in vitro and in experimental mouse models has demonstrated the possible utility of some compounds available in the market like linezolid, gatifloxacin, moxifloxacin, and garenoxacin, and of experimental drugs such as DA-7867 and DA-7218 that could be therapeutically useful in the future.

Key words:

Mycetoma, actinomycetes, *Nocardia brasiliensis*

Los micetomas son un grupo de infecciones que afectan a la piel, tejido celular subcutáneo, y en ocasiones a hueso y órganos subyacentes. La enfermedad predomina en hombres y afecta principalmente los miembros inferiores (el pie), y la región dorsal del tronco, pero puede localizarse en cualquier otra región del cuerpo. Este tipo de infecciones son producidas en su mayoría por bacterias aeróbicas ramificadas denominadas actinomicetos (actinomicetoma), que en México constituyen alrededor de 97%

de los casos informados de esta enfermedad, siendo *Nocardia brasiliensis* el agente más aislado (86%). Otras especies como *Actinomadura madurae* y *Streptomyces somaliensis* le siguen en frecuencia. El 3% restante de los micetomas son de origen micótico (eumicetoma); en nuestro país, los agentes más aislados son *Madurella mycetomatis* y *Madurella grisea*, los cuales producen granos negros, así como *Scedosporium apiospermum* y *Fusarium spp.*, de granos blancos.¹

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Oliverio Welsh. Servicio de Dermatología, Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", Universidad Autónoma de Nuevo León, Gonzalitos y Madero, Col. Mitras Centro, 64460 Monterrey, N.L., México. Tel.: (81) 8348 4407. Correo electrónico: owelsh@yahoo.com

Clínicamente la enfermedad se caracteriza por incremento de volumen, firme en consistencia, y nódulos y fístulas que drenan un material filante o purulento donde se identifican los granos característicos del grupo de los actinomicetos o eumicetos. La infección se adquiere a través de pequeñas heridas causadas por espinas o astillas, las cuales constituyen la puerta de entrada para el agente causal, aunque en ocasiones se desconoce la forma de penetración del agente infeccioso. Se han realizado investigaciones para determinar los mecanismos del huésped y el hospedero que contribuyen al desarrollo de la infección. Los estudios iniciales de González-Ochoa y colaboradores, a principio de la década de 1950, lograron reproducir la enfermedad en el cojinete plantar de ratones, observándose cambios clínicos comparables a la infección humana, incluso con la producción de microcolonias características de *N. brasiliensis* (gránulos). Variantes de este modelo han sido utilizadas desde entonces por diversos investigadores para estudiar la relación entre la bacteria infectante y el hospedero.

La respuesta inmune del hospedero a la infección causada por *N. brasiliensis* ha sido estudiada por diversos investigadores en el país y en el extranjero, y podemos concluir que en este tipo de infección los anticuerpos de tipo IgM contra infecciones de *N. brasiliensis* tienen un efecto inhibitor y protector contra la infección generalmente en el primer mes de infección; sin embargo, al pasar este tiempo los anticuerpos IgM aumentan y no tienen un efecto protector en infecciones experimentales.² En los pacientes, la inmunidad celular por lo general está dentro del rango normal, pero en algunas ocasiones se ha encontrado deprimida. En los modelos animales con inmunodeficiencia de la respuesta inmune celular (ratones y ratas atímicas), esta deficiencia inmunológica permite que la infección se disemine e incluso mate al animal. El análisis del papel de las citoquinas proinflamatorias está en estudio para determinar su participación en los mecanismos de defensa y resolución de la enfermedad o en su diseminación y cronicidad.

En la década de 1990, Vera-Cabrera y colaboradores³ describieron los antígenos inmunodominantes de un extracto citoplásmico de *N. brasiliensis* utilizando la técnica de Western-blot con sueros de pacientes con micetoma causados por esta bacteria, y descubrieron más de 13 bandas reactivas a los sueros, pero sólo tres fueron específicas, denominándolas P61, P26 y P24. Esto sirvió de base para que Salinas-Carmona y colaboradores⁴ desarrollaran una técnica de ELISA para detectar anticuerpos contra las proteínas P26 y P24, observando que los títulos en infecciones activas causadas por este actinomiceto estaban por encima del rango de corte y que no presentaban reacción cruzada con sueros de pacientes con infecciones por organismos relacionados, y que tradicionalmente eran un problema de reacción cruzada, como tuberculosis y lepra. Este trabajo fue publicado y la prueba es un estándar para el diagnóstico y para el análisis paraclínico de la evolución de la infección mediante la determinación periódica de niveles de anticuerpos antes, durante y después del tratamiento.

En el tratamiento de los actinomicetomas se han usado a través de los años numerosas sustancias antimicrobianas;

las primeras de ellas fueron las sulfas (1941), utilizadas en un caso de micetoma en Estados Unidos de Norteamérica. La evaluación sistemática de drogas para el micetoma actinomicético fue iniciada en México en pacientes con micetoma por el grupo del doctor Fernando Latapí, empleando la diamino-difenil-sulfona (DDS), y en infecciones murinas por el grupo del doctor Antonio González-Ochoa. En los años siguientes se utilizaron diferentes compuestos tales como isoniacida, tetraciclinas, rifampicina y diferentes sulfas, con resultados terapéuticos variables.

A finales de los sesenta se comercializó la combinación de trimetoprim-sulfametoxazol, un antimicrobiano en el que se asocia el efecto de dos sustancias farmacológicamente distintas que interactúan inhibiendo secuencialmente la síntesis del ácido fólico bacteriano logrando un efecto inhibitorio sinérgico en las cepas bacterianas sensibles. Este medicamento es administrado durante varios meses e incluso por periodos de uno a dos años, logrando curar alrededor de 65% de los casos de actinomicetoma; sin embargo, se observó que algunos pacientes no respondían a este régimen terapéutico y que era necesario investigar nuevos fármacos con el propósito de tener otras alternativas para estos pacientes para aquellos que hubiesen tenido algún efecto adverso que les impidiera continuar con este esquema terapéutico.

En 1985 y 1987, Welsh y colaboradores⁵ informaron la respuesta terapéutica de pacientes con micetomas actinomicéticos de rápido crecimiento o con diseminación a hueso u órganos subyacentes, observando una respuesta muy rápida y efectiva en este tipo de infecciones, iniciándose un protocolo de investigación prospectivo en el cual se ha demostrado la eficacia de la combinación del sulfametoxazol-trimetoprim (SXT) con la amikacina. El primero de ellos se administra en una dosis de 7.5/40 mg/kilogramo de peso/día en tres dosis orales y la amikacina a 15 mg/kg/día en forma intramuscular. Estos medicamentos son administrados de una manera conjunta por un periodo de tres semanas, continuando por dos semanas más sólo con trimetoprim-sulfametoxazol. Durante estas dos semanas se evalúa el estado del paciente mediante pruebas de laboratorio como biometría hemática, perfil bioquímico, audiometría y depuración de creatinina en orina de 24 horas para observar la respuesta a la administración de estos dos fármacos y detectar posibles eventos adversos tales como anemia, hipoacusia y función renal. Los ciclos de tratamiento en los que durante 21 días se administra la amikacina y 35 días el trimetoprim-sulfametoxazol, se repetirán hasta lograr la remisión de la enfermedad desde el punto de vista clínico y bacteriológico. Hasta la fecha en más de 50 pacientes tratados con este esquema se ha logrado remisión del padecimiento en casi 100% de los casos, con recidiva en uno, quien se volvió resistente a la amikacina; hubo necesidad de cambiar el tratamiento a otro aminoglucósido, la netilmicina. Es importante hacer énfasis en que el tratamiento debe administrarse de manera continua (uno a cuatro ciclos) hasta lograr la remisión de la enfermedad. En los pacientes tratados, alrededor de 20 % desarrollaron hipoacusia mínima en la mayor parte de los casos y moderada

en el resto, la cual pudo ser detectada sólo mediante audiometrías periódicas. En esta situación o cuando aparece resistencia a los aminoglucósidos, se pueden emplear otras alternativas terapéuticas tales como netilmicina, u otros aminoglucósidos que *in vitro* han demostrado efectividad en contra de esta bacteria. En este grupo se encuentran fármacos como el linezolid, una oxazolidinona muy efectiva *in vitro* contra actinomicetos del grupo *Nocardia*; quinolonas de tercera generación, entre ellas moxifloxacina, gatifloxacina y garenoxacina; y otros compuestos experimentales del grupo oxazolidinona, como DA-7867 y DA-7218 de los cuales hemos informado en la literatura su actividad *in vitro*, y cuya acción *in vivo* estamos evaluando en la actualidad en un modelo murino de infección experimental.

Referencias

1. **Welsh O, Vera-Cabrera L, Salinas-Carmona MC.** Mycetoma. Clin Dermatol 2007;25:195-202.
2. **Salinas-Carmona MC, Pérez-Rivera I.** Humoral immunity through immunoglobulin M protects mice from an experimental actinomycetoma infection by *Nocardia brasiliensis*. Infect Immunol 2004;72:5597-5604.
3. **Vera-Cabrera L, González E, Rendón A, Ocampo-Candiani J, Welsh O, Velázquez-Moreno VM, et al.** In vitro activities of DA-7157 and DA-7218 against *Mycobacterium tuberculosis* and *Nocardia brasiliensis*. Antimicrob Agents Chemother 2006;50:3170-3172.
4. **Salinas-Carmona MC, Welsh O, Casillas SM.** Enzyme-linked immunosorbent assay for serological diagnosis of *Nocardia brasiliensis* and clinical correlation with mycetoma infections. J Clin Microbiol 1993;31:2901-2906.
5. **Welsh O, Saucedo E, González J, Ocampo J.** Amikacin alone and in combination with trimethoprim-sulfamethoxazole in the treatment of actinomycotic mycetoma. J Am Acad Dermatol 1987;17:443-448.

IV. Las micosis sistémicas en México

Luis Javier Méndez-Tovar*

Laboratorio de Investigación Médica en Dermatología y Micología,
Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, México D.F., México

Recibido en su versión modificada: 16 de enero de 2008

Aceptado: 25 de enero de 2008

RESUMEN

Son tres las micosis sistémicas que se presentan en México: coccidioidomicosis, histoplasmosis y paracoccidioidomicosis. Todas se adquieren por vía respiratoria y posteriormente se diseminan a diversos órganos. La coccidioidomicosis se observa en los estados del norte de México, donde las condiciones climáticas y el suelo rico en sales permiten el desarrollo de *Coccidioides immitis*. Las casuísticas más importantes son de algunas comunidades de los estados de Coahuila y Nuevo León, donde por pruebas serológicas se detecta contacto con el agente hasta en 90% de la población. La histoplasmosis se presenta en todo México asociada principalmente a manipulación de guano de murciélago; en las últimas tres décadas su importancia se incrementó con la pandemia del sida. Esta micosis puede causar síndrome febril de larga evolución y finalmente la muerte. Por último, la paracoccidioidomicosis es propia de estados con clima tropical o subtropical como Veracruz, donde el ambiente y la gran cantidad de material vegetal en el suelo favorecen el desarrollo de *Paracoccidioides brasiliensis*, hongo que después del pulmón tiende a invadir ganglios, glándulas suprarrenales y piel. Aunque estas infecciones pueden ser mortales, no son de informe obligatorio, por lo que su frecuencia real en México se desconoce.

Palabras clave:

Micosis sistémicas, histoplasmosis, coccidioidomicosis, paracoccidioidomicosis

SUMMARY

The systemic mycoses present in Mexico are three: coccidioidomycosis, histoplasmosis and paracoccidioidomycosis. All of them are acquired by respiratory route and later, they are disseminated to diverse organs. Coccidioidomycosis is more frequent in the states of northern Mexico, where the climate and the soil rich in salts allow the development of *Coccidioides immitis*. The most important registers are from some communities of Coahuila and Nuevo Leon states where up to 90% of the population has had contact with the agent; this has been detected by serological tests. Histoplasmosis occurs throughout country mainly associated to manipulation of bat and bird's guano. In the last three decades its importance has increased with the AIDS pandemic. This mycosis can cause a long evolution febrile syndrome and finally death. Paracoccidioidomycosis is present in states with temperate or tropical climates such as Veracruz where the temperature and humidity associated to the great amount of vegetal material in the soil favour the development of *Paracoccidioides brasiliensis*. After the lung infection this agent shows a tendency to invade lymph nodes, adrenal glands and skin. Although these infections can be lethal, they are not required as an obligatory epidemiologic inform, and therefore its real frequency in our country is unknown.

Key words:

Systemic mycoses, histoplasmosis, coccidioidomycosis, paracoccidioidomycosis

Aunque son muchos los hongos que pueden causar invasiones sistémicas en el humano, la Organización Mundial de la Salud clasifica como micosis sistémicas únicamente a cuatro: histoplasmosis, coccidioidomicosis, paracoccidioidomicosis y blastomicosis.¹ En México, las tres primeras son las que se presentan con mayor frecuencia, y recientemente un caso importado de blastomicosis diagnosticado en nuestro país.²

Estas infecciones sistémicas se adquieren por vía respiratoria, y a partir de la lesión pulmonar primaria se diseminan a diferentes órganos y sistemas. Los agentes etiológicos son dimórficos y generalmente cuentan con varios mecanismos de evasión de la respuesta inmune (innata y adaptativa). La distribución geográfica de los hongos causales es restringida

debido a que éstos requieren condiciones ecológicas especiales para su desarrollo; por ejemplo, *Histoplasma capsulatum* se desarrolla en ecosistemas con presencia de compuestos nitrogenados como los que contiene el guano de murciélagos y de aves;³ *Coccidioides spp.* se desarrolla muy bien en climas semidesérticos y suelos con altos contenidos de sales de boro.⁴

Coccidioidomicosis

Micosis causada por dos especies de *Coccidioides*: *C. immitis* y *C. posadasii*. Estudios taxonómicos utilizando biología molecular sugieren que los casos mexicanos son

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Luis Javier Méndez-Tovar. Laboratorio de Investigación Médica en Dermatología y Micología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, Deleg. Cuauhtémoc, 06725 México D.F., México. Tel.: (55) 5627 6900, extensión 21480. Correo electrónico: ljmt@servidor.unam.mx

causados por el segundo agente. Es muy frecuente en los estados del norte de México y sur de Estados Unidos de América, área geográfica adecuada para el desarrollo del hongo en vida libre.

La infección ocurre por la inhalación de los artroconidios; en pulmón, éstos se transforman en esférulas con endosporas que se diseminan a varios órganos. Sobresale por su frecuencia la invasión a sistema nervioso central, hueso y piel.

En diversas investigaciones epidemiológicas realizadas a partir de 1950, se pone de manifiesto su elevada frecuencia en estados como Coahuila y Nuevo León. Entre las casuísticas publicadas sobresale la de la Comarca Lagunera realizada por Verduzco y colaboradores⁵ quienes encontraron 59% de intradermorreactores positivos. En la década pasada, Padua y colaboradores⁶ informaron 40.28 % de intradermorreactores positivos a coccidioidina; en Coahuila, Velasco y colaboradores,⁷ también por IDR, encontraron 45 % de reactividad. Finalmente en 2005, Mondragón-González y colaboradores,⁸ informaron que 93 % de un grupo de 180 personas del estado de Coahuila presentaban títulos elevados de inmunoglobulina G específica contra *C. immitis* por medio de ELISA; resultado de positividad muy superior al obtenido por otros métodos y que demuestra la elevada frecuencia de primoinfección en esta zona.

Estos estudios epidemiológicos se correlacionan con las casuísticas publicadas en torno a esta micosis, como la realizada por González-Benavides en 1991 en el estado de Nuevo León, donde registra además 150 casos con diseminación a diversos órganos.⁹

En la actualidad, esta infección y la detección del agente en el ambiente mediante técnicas de biología molecular es posible; no obstante, en México se sigue trabajando únicamente con métodos tradicionales, lo que repercute en la disponibilidad de información acerca de la micosis y sus agentes.¹⁰

Histoplasmosis

Infección sistémica causada por la inhalación de conidios o filamentos de *Histoplasma capsulatum* variedad *capsulatum*. En el pulmón, el hongo pasa de su fase filamentososa a una fase levaduriforme intracelular, se une a las integrinas CD11 y CD18 de las membranas de neutrófilos y macrófagos y penetra al interior de estas células; las primeras destruyen al hongo, pero no ocurre lo mismo en los macrófagos donde el hongo sobrevive y es transportado a diversos órganos y tejidos, invadiendo preferentemente médula ósea, ganglios linfáticos, hígado y bazo.¹¹

El hongo es aislado en cuevas y minas abandonadas habitadas por murciélagos; aunque menos frecuente, también se aísla del guano de aves.¹² En México existen innumerables cuevas y minas, lo que explica los casos de histoplasmosis registrados en todo el país. En lugares donde se usan las deyecciones de quirópteros como fertilizantes se han presentado brotes epidémicos.¹³

Como el resto de las micosis sistémicas, no es de informe obligatorio por lo que su incidencia se desconoce, sin embar-

go, no dudamos de su elevada frecuencia demostrada por investigaciones como la realizada por Taylor y colaboradores,¹⁴ quienes estudiaron el suero de 325 pacientes con neumopatía inespecífica y demostraron títulos elevados de anticuerpos antihistoplasma en 168 de ellos (51.7%). En los pacientes con sida, la histoplasmosis se comporta como una micosis oportunista.¹⁵ En países como Colombia, México y Argentina, afecta entre 25 a 42 % de estos pacientes, siendo causa de muerte por diseminación sistémica hasta en 10% de los afectados. En ocasiones la histoplasmosis en pacientes con sida se descubre cuando se presentan lesiones cutáneas, generalmente en estadios muy avanzados de la enfermedad.¹⁶

Paracoccidioidomicosis

Esta micosis se presenta con mayor frecuencia en los estados con clima húmedo tropical. *Paracoccidioides brasiliensis* se desarrolla bien en suelos con gran cantidad de material orgánico en proceso de descomposición, por lo que las áreas sembradas de café u otros cultivos que desprenden gran cantidad de follaje son propicios para su desarrollo.¹⁷

Los datos epidemiológicos de esta micosis sistémica son muy escasos debido a que afecta a personas con alto grado de pobreza que habitan áreas sin servicios médicos. Un factor agravante es lo poco específico de la sintomatología que ocasiona: los pacientes refieren disnea, fatiga, febrícula y ocasionalmente datos de estomatitis que ocasiona adoncia parcial o total; muchos de los casos se han diagnosticado cuando el hongo invade tejidos superficiales, con mayor frecuencia las mucosas.¹⁸ El mayor número de casos provienen del estado de Veracruz, pero seguramente todos los estados de la costa del Golfo de México y los del sureste tienen gran número de casos no registrados, aun cuando se han informado casos en Chiapas, Oaxaca y Michoacán.¹⁹

Se concluye que existe un desconocimiento en la frecuencia y distribución geográfica de las micosis sistémicas en México. Esta carencia se debe a varios factores:

- No son patologías de informe obligatorio.
- Afecta a personas con grandes carencias y que habitan áreas donde no hay servicios médicos adecuados.
- El personal de salud no está suficientemente capacitado ni cuenta con los recursos materiales para el diagnóstico de micosis sistémicas.

Sólo cuando estas condiciones se puedan mejorar, se conocerá la verdadera magnitud del problema.

Referencias

- Rippon JW. Micología médica. 3ª edición. México: Interamericana-McGraw-Hill; 1988.
- Velásquez R, Muñoz-Hernández B, Arenas R, Taylor ML, Hernández-Hernández F, Manjares ME, et al. An imported case of Blastomyces dermatitidis infection in Mexico. *Mycopathologia* 2003;156:263-267.
- Tewari R, Wheat LJ, Ajello L. Agents of histoplasmosis. En: Ajello L, Hay R, editors. *Microbiology and microbial infections*. Vol. 4. London, UK: Arnold; 1998, pp. 373-393.

4. **Pappagianis D.** Epidemiology of coccidioidomycosis. En: MaGinnis M, editor. Current topics in medical mycology. 2ª edición. New York, USA: Springer-Verlag; 1988. pp. 600-623.
5. **Verduzco E, Portales A, Mojardín S, García SR** Características clínicas y epidemiológicas de la coccidioidomycosis en la Comarca Lagunera. Salud Publica Mex 1965;7:397-402.
6. **Padua GA, Martínez-Ordaz VA, Velasco-Rodríguez VA, Lazo-Sáenz JG, Cicero R.** Prevalence of skin reactivity to coccidioidin and associated risks in subjects living in a northern city of Mexico. Arch Med Res 1999;30:388-392.
7. **Velasco-Rodríguez VM, Martínez-Ordaz VA, Padua y Gabriel A, Lazo-Sáenz JG, Cicero-Sabido R.** Usefulness of the coccidioidin skin test in patients with type diabetes mellitus in an endemic zone. Rev Invest Clin 2001;53:223-227.
8. **Mondragón-González R, Méndez-Tovar LJ, Bernal-Vázquez E, Hernández-Hernández F, López-Martínez R, Manzano-Gayosso P, et al.** Detección de infección por Coccidioides immitis en zonas del estado de Coahuila, México. Rev Argent Microbiol 2005;37:135-138.
9. **González-Benavides J.** Panorama de la coccidioidomycosis en Nuevo León de 1978 a 1988. Gac Med Mex 1991;127:427-433.
10. **Bialek R, González GM, Begerow D, Zelck UE.** Coccidioidomycosis and blastomycosis: Advances in molecular diagnosis. FEMS Immunol Med Microbiol 2005;45:355-360.
11. **Newman SL, Bucher C, Rhodes J, Bullock WE.** Phagocytosis of Histoplasma capsulatum yeasts and microconidia by human cultured macrophages and alveolar macrophages. Cellular cytoskeleton requirement for attachment and ingestion. J Clin Invest 1990;85:223-228.
12. **González-Ochoa A.** Relaciones entre el hábitat del murciélago y el Histoplasma capsulatum. Rev Inst Salubr Enferm Trop 1963;23:81-86.
13. **Taylor ML, Ruiz-Palacios GM, Reyes-Montes MR, Rodríguez-Arellanes G, Carreto-Binaghi LE, Duarte-Escalante E, et al.** Identification of infectious source of an unusual outbreak of histoplasmosis, in a hotel in Acapulco, State of Guerrero, México. FEMS Immunol Med Microbiol 2005;45:335-341.
14. **Taylor ML, Pedroza-Serés M, Gámez-Aranda A, Toriello C.** Retrospective serological study of histoplasmosis in México. Mycoses 1993;36:25-30.
15. **Salzman SH, Smith RL, Aranda CP.** Histoplasmosis in patients at risk for the acquired immunodeficiency syndrome in a nonendemic setting. Chest 1988;93:916-921.
16. **Orozco-Topete RL, Reyes E.** Histoplasmosis cutánea en nueve pacientes con sida. Rev Invest Clin 1998;50:525-528.
17. **Brummer E, Castaneda E, Restrepo A.** Paracoccidioidomycosis: an update. Clin Microbiol Rev 1993;6:89-117.
18. **Moraes-Silva MRB, Poncio-Mendes R, Lastória JC, Barraviera B, Márquez SA, Kamegasawa A.** Paracoccidioidomycosis: study of six cases with ocular involvement. Mycopathologia 1988;102:87-96.
19. **Carrada-Bravo T.** La paracoccidioidomycosis en México. Rev Med IMSS 1984;22:363-365.

V. Micosis oportunistas en pacientes inmunocomprometidos

Elsa Vásquez-del Mercado* y Roberto Arenas

Departamento de Dermatología, Sección de Micología,
Hospital General "Dr. Manuel Gea González", Secretaría de Salud, México D.F., México

Recibido en su versión modificada: 16 de enero de 2008

Aceptado: 25 de enero de 2008

RESUMEN

Las infecciones oportunistas se presentan fundamentalmente en huéspedes inmunocomprometidos con disfunción de mecanismos de defensa. Se ha detectado un incremento en las de origen fúngico. Entre los factores que han ocasionado los cambios en la epidemiología se ha documentado un aumento de la población susceptible: hay mayor número de pacientes con sida, oncológicos, trasplantados y con enfermedades autoinmunes, quienes además han conseguido aumentar su supervivencia, aunque las terapias utilizadas en ocasiones condicionan una inmunosupresión mayor que la del padecimiento base. El empleo de procedimientos invasivos facilita la vía de entrada para hongos oportunistas en huéspedes susceptibles. Otro factor es el uso indiscriminado de esquemas antimicrobianos y antifúngicos profilácticos. Son numerosos los hongos capaces de causar micosis en pacientes inmunosuprimidos; los principales son *Candida* y *Aspergillus*. En la actualidad se cuenta con mayor conocimiento en técnicas de laboratorio para cultivar, aislar e identificar a los agentes fúngicos responsables. Debido a que muchos de los factores de riesgo no son prevenibles o modificables, se requiere proteger a los pacientes de mayor riesgo. Aún queda por definir el tipo de paciente, el agente antifúngico, la vía de administración y el momento adecuado para la terapia profiláctica.

Palabras clave:

Micosis oportunistas, inmunosupresión, *Aspergillus*, *Candida*

SUMMARY

Opportunistic infections affect immunosuppressed patients with basic defense mechanisms dysfunction. An increment in those of fungal etiology has been noted. Among the factors responsible for the epidemiology changes are: a documented elevation in the susceptible population; increased number of patients living with HIV, cancer, organ transplantation or autoimmune diseases who have also achieved longer survival rates, although therapies can be even more immunosuppressant than the disease itself. In risk patients, invasive procedures open an entry for opportunistic fungi. Another important factor is the abuse of antimicrobial and antifungal prophylactic therapies. Many fungi are capable of causing opportunistic infections, but the most common pathogens are those from the genus *Candida* and *Aspergillus*. Nowadays, advanced laboratory techniques make it easy to cultivate, isolate and identify the pathogenic fungal agents. Risk factors may not be preventable or eliminated, so patients at greater risk must be protected. However, issues like the type of patient, the antifungal drug or the ideal moment for prophylactic therapy still need to be defined.

Key words:

Opportunistic mycoses, immunosuppression, *Candida*, *Aspergillus*

Las infecciones oportunistas son aquellas que se presentan fundamentalmente en huéspedes inmunocomprometidos con disfunción de mecanismos de defensa básicos. En las últimas dos décadas las infecciones oportunistas de origen fúngico se han incrementado y al mismo tiempo ha cambiado el espectro, en especial de las micosis invasoras.

La mayoría de estas infecciones se debe a hongos de los géneros *Aspergillus* y *Candida*. Sin embargo, recientemente hongos de otros géneros están siendo aislados con una frecuencia alarmante y son responsables de 37% de las infecciones micóticas en trasplantados y 43% de las muertes por micosis en estos pacientes.¹

Son múltiples los factores que han ocasionado los cambios en la epidemiología. Se ha documentado un aumento de la población susceptible, hay mayor número de pacientes con VIH y su sobrevivencia se ha incrementado gracias a la utilización de la terapia antirretroviral altamente efectiva. También los pacientes oncológicos, trasplantados y con enfermedades autoinmunes han conseguido aumentar su supervivencia, aunque en muchas ocasiones las terapias utilizadas condicionan una inmunosupresión incluso mayor que la del padecimiento base. El empleo de procedimientos invasivos con fines diagnósticos o terapéuticos facilita la vía de entrada para hongos oportunistas en huéspedes suscep-

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Elsa Vásquez-del Mercado. Departamento de Dermatología, Sección de Micología, Hospital General "Dr. Manuel Gea González". Calz. Tlalpan 4800, Deleg. Tlalpan, 14000 México, D.F., México. Tel.: (55) 4000 3058. Correo electrónico: elsavmk@yahoo.com

tibles. Otro factor clave para estas infecciones es el uso indiscriminado de esquemas antimicrobianos y antifúngicos profilácticos que inducen el fenómeno de colonización por resistencia, en el que los antibióticos eliminan las bacterias y por lo tanto facilitan la colonización por hongos, además de presentarse situaciones particulares, como la del ganciclovir, que aumenta el riesgo de aspergilosis, o las quinolonas, que en el paciente con cáncer favorecen las micosis.¹⁻⁵

Es cierto que aun cuando el número real de las micosis oportunistas está aumentando, también se cuenta con mayor conocimiento en técnicas de laboratorio para cultivar, aislar e identificar a los agentes fúngicos responsables.

Aspergilosis

La incidencia de aspergilosis invasiva en pacientes postrasplantados se ha elevado de 6 a 15% en sólo una década. El mayor riesgo es para los pacientes de trasplante alogénico de médula ósea, especialmente en la fase posinjerto, mientras que en el caso del trasplante autólogo el riesgo ocurre en la fase de neutropenia.

En trasplante de pulmón, la incidencia varía entre 3.3 y 16%, y para hígado entre 1.6 y 7.6%. La mortalidad continúa siendo alta a pesar de que ante los nuevos derivados azólicos, las distintas especies de *Aspergillus* muestran mayor sensibilidad. Si hay invasión al sistema nervioso central condiciona mortalidad de 85%; la aspergilosis pulmonar, 60 %; la sinusal, 26%. La sobrevida de pacientes con aspergilosis a un año es de 7%.⁶

Candidosis

Candida es el cuarto patógeno en frecuencia aislado a partir de hemocultivos en caso de infecciones nosocomiales, de 25 a 50% ocurre en la unidad de cuidados intensivos. La mortalidad por candidemia se informa entre 29 y 40%.

Tradicionalmente *C. albicans* ha sido el principal patógeno y actualmente es responsable de 59% de las septicemias a nivel mundial y de 45% en Latinoamérica; sin embargo, se ha observado importante incremento en especies no *albicans* como *C. glabrata* y *C. krusei*, las cuales suelen presentar resistencia al fluconazol. Se ha informado que *C. parapsilosis* puede ser aislada a partir de las manos en 19% de los trabajadores de las unidades de cuidados intensivos.^{1,5}

Micosis en pacientes oncológicos

Los pacientes oncológicos pueden padecer de inmunosupresión por su misma enfermedad, por un padecimiento concomitante o por factores iatrogénicos.

Los defectos en la respuesta inmune celular favorecen la criptococosis, las infecciones por *Pneumocystis jirovecii* y otras micosis endémicas, como coccidioidomicosis e histoplasmosis; mientras que la neutropenia predispone a infecciones por *Candida* y *Aspergillus*.³

El 80% de las infecciones fúngicas en pacientes con cáncer son por *Candida*; en más de 50%, *C. albicans*; *C. glabrata* en 20%, *C. tropicalis* en 15%, *C. parapsilosis* en 7% y *C. krusei* en 4%. En el caso de *Aspergillus*, el más importante es *A. fumigatus*, seguido de *A. flavus* y *A. niger*. Otros hongos importantes son *Pseudoallescheria boydii*, *Trichosporon*, *Fusarium*, *Scytalidium* y los mucorales.⁴

Prácticamente todos los pacientes con cáncer presentarán una infección en el transcurso de su enfermedad y ésta puede ser responsable de la muerte hasta en 50 a 75% de los casos.

Micosis en pacientes trasplantados

En este grupo los patógenos más importantes también son *Candida* y *Aspergillus*. En el trasplante de hígado, las micosis invasivas afectan de 5 a 42% de los pacientes; *Candida* en 62 a 83% y *Aspergillus* en 1 a 8%. Este riesgo se ve influido por el procedimiento quirúrgico, infección concomitante por citomegalovirus o herpes simple tipo 6. En el trasplante de pulmón, las infecciones fúngicas se observan en 15 a 35%, siendo *Aspergillus* el más frecuente (50%). La coinfección con citomegalovirus, la bronquitis obliterante, el rechazo e inmunosupresión son factores de riesgo. De los pacientes trasplantados de riñón, hasta 95% es infección por *Candida*, la mayoría se limita al tracto genitourinario y sólo 5% presenta enfermedad diseminada. Los factores de riesgo son diabetes, diálisis, enfermedad hepática, infección por citomegalovirus, rechazo y terapia con tacrolimus. La sobrevida a uno, dos, cinco y 10 años en los pacientes con diagnóstico de micosis es de 73, 61, 39 y 25%, respectivamente, contra 92, 87, 80 y 75% en los pacientes sin infección fúngica.⁷

El 37% de las micosis invasivas en pacientes trasplantados se debe a otros hongos, entre los que se encuentran hongos blancos, como *Fusarium*, *Pseudoallescheria boydii*, cigomicetos o *Scedosporium* y, sobre todo, hongos negros como *Scytalidium*, *Exophiala* y *Alternaria*.

Respecto a las micosis endémicas, 0.5% de los trasplantados renales en zonas endémicas desarrolla histoplasmosis. La coccidioidomicosis en pacientes con trasplantes en Arizona tiene una incidencia de 3%.^{6,8}

Micosis en pacientes con VIH/sida

Condicionan una gran morbilidad y mortalidad. Varias de ellas son entidades que definen al sida, como la candidosis esofágica, traqueal, bronquial o pulmonar y la criptococosis, coccidioidomicosis o histoplasmosis con diseminación hematológica. En este grupo, las micosis invasivas han disminuido en 20% respecto a la década pasada, debido en parte a la terapia antirretroviral altamente efectiva. Desafortunadamente se calcula que sólo 10% de los pacientes VIH positivos la reciben. En general, las micosis se presentan con manifestaciones clínicas graves, diseminadas o atípicas.^{9,10} La candidosis invasiva es rara y se observa sobre todo en pacientes con catéteres, neutropenia, es-

quemaduras de múltiples antibióticos. La criptococosis es una causa importante de mortalidad. Se calcula una prevalencia de 6 a 10% en Norteamérica y de 30% en África subsahariana. La mayoría se manifiesta como meningitis y aproximadamente 10% en piel.¹¹

La micosis endémica más frecuente en sida es la histoplasmosis, y hasta en 70% se presenta como la primera manifestación de la enfermedad. En la mayoría de los casos es diseminada, 20% afecta el sistema nervioso central y 10% a piel y tracto gastrointestinal.

La coccidioidomicosis define al sida, se puede presentar como reactivación o infección nueva, especialmente en pacientes con niveles de CD4 menores a 200. Tiene una mortalidad de 70%.¹⁰

Penicillium marneffe es un hongo que se ha informado en el sureste de Asia y produce infección en pacientes con niveles de CD4 menores a 100. Se cree que se adquiere por inhalación de esporas o inoculación local a partir de material contaminado con excremento de la rata del bambú.

Recientemente se ha documentado aumento en los informes de aspergilosis, la cual no es común en sida y más bien se presenta de forma secundaria ante factores de riesgo como neutropenia, terapia con esteroides, neoplasia hematológica, diabetes mellitus, esquemas largos de antibióticos o empleo de drogas intravenosas. Se observa con más frecuencia en el tracto respiratorio y después en sistema nervioso central, órbita, senos paranasales, corazón, riñón y aparato auditivo.¹²

Son muchos los hongos capaces de causar micosis en pacientes inmunosuprimidos, entre los más frecuentemente informados se encuentran *Alternaria*, *Aureobasidium*, *Chrysosporium*, *Exophiala*, *Fusarium*, *Geotrichum*, *Rhinoctadella*, *Rhodotorula*, *Saccharomyces*, *Scedosporium*, *Scytalidium*, *Sporobolomyces* y *Trichosporon*.^{3,4}

Debido a que muchos de los factores de riesgo no son prevenibles o modificables, se requiere proteger a los pacientes susceptibles a la exposición a hongos. Aún queda por definir el tipo de paciente, el agente antifúngico, la vía de administración y el momento adecuado para la terapia profiláctica. En general se reserva para pacientes de alto riesgo.^{2,5}

El desarrollo de mejores técnicas que valoren la sensibilidad de los hongos a los antimicóticos, así como mayores avances en las bases fisiopatológicas, moleculares y genéticas de las infecciones micóticas permitirán reducir en cierta forma la morbilidad y mortalidad que condicionan en los pacientes inmunosuprimidos.

Referencias

1. **Fridkin SK, Jarvis WR.** Epidemiology of nosocomial fungal infections. *Clin Microbiol Rev* 1996;9:499-511.
2. **Chakrabarti A.** Microbiology of systemic fungal infections. *J Postgrad Med* 2005;51: S16-S20.
3. **Clark TA, Hajjeh RA.** Recent trends in the epidemiology of invasive mycoses. *Curr Opin Infect Dis* 2002;15:569-574.
4. **Singh N.** Trends in the epidemiology of opportunistic fungal infections: predisposing factors and the impact of antimicrobial use practices. *Clin Infect Dis* 2001;33:1692-1696.
5. **Pfaller MA, Diekema DJ.** Rare and emerging opportunistic fungal pathogens: concern for resistance beyond *Candida albicans* and *Aspergillus fumigatus*. *J Clin Microbiol* 2004;42:4419-4431.
6. **Singh N, Paterson D.** *Aspergillus* infection in transplant recipients. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:44-69.
7. **Singh N.** Fungal infections in the recipients of solid organ transplantation. *Infect Dis Clin North Am* 2003;17:113-134.
8. **Baddley JW, Stroud TP, Salzman D.** Invasive mold infections in allogeneic bone marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001;32:1319-1324.
9. **Sepkowitz KA.** Opportunistic infections in patients with and patients without acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis* 2002;15:1098-1107.
10. **Minamoto GY, Rosenberg AS.** Fungal infections in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Med Clin North Am* 1997;81:381-409.
11. **Subramanian S, Mathai D.** Clinical manifestations and management of Cryptococcal infection. *J Postgrad Med* 2005;51: S21-S26.
12. **Cunliffe NA, Denning DW.** Uncommon invasive mycoses in AIDS. *AIDS* 1995;9:411-420.

VI. La biología molecular en el diagnóstico micológico en México

Francisca Hernández-Hernández*

Laboratorio de Micología Médica Molecular, Departamento de Microbiología y Parasitología,
Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, México D.F., México

Recibido en su versión modificada: 16 de enero de 2008

Aceptado: 25 de enero de 2008

RESUMEN

En los últimos 20 años la biología molecular ha alcanzado todas las áreas de la medicina. La micología médica no ha sido la excepción y uno de sus principales objetivos es la identificación temprana de los agentes causales de las infecciones por hongos. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) ha sido la técnica molecular más utilizada para este objetivo. Sin embargo, en México el desarrollo de estos procedimientos aún es muy limitado, particularmente debido a la necesidad de personal altamente capacitado y al costo que representan. Así, son pocos los laboratorios que han logrado estandarizar la técnica y pueden ofrecerla como parte de los servicios hospitalarios. Las infecciones que han recibido mayor atención son las micosis sistémicas causadas por hongos de bajo potencial patógeno como *Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Pneumocystis* y algunas especies de mucorales, debido a que resultan en elevada mortalidad en pacientes con graves factores de riesgo. Algunas de estas especies son especialmente difíciles de identificar por procedimientos no moleculares como el cultivo y la histopatología, que consumen mucho tiempo, por lo que el establecimiento de estos métodos en los laboratorios de diagnóstico micológico debe ser prioritario.

Palabras clave:

Micosis oportunistas, biología molecular

SUMMARY

In the last 20 years the molecular biology has reached all the medicine areas. The medical mycology has not been the exception and one of its major objectives is the early identification of the etiological agents of fungal infections. The polymerase chain reaction (PCR) has been the molecular technique most widely used. However in Mexico the development of these procedures is yet limited mainly because it requires highly specialized staff and the high costs. Therefore, the laboratories which have succeeded in the standardization of this technique and offer it as a part of the hospital services are very few. Infections which get more attention are systemic mycosis caused by low virulence fungi such as *Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Pneumocystis* and some mucorales species, due to the high mortality in patients with severe risk factors. Some of these species are difficult to identify by non molecular procedures such as culture and histopathology which are time consuming, so the establishment of these methods in the mycological diagnosis laboratories is necessary.

Key words:

Opportunistic mycosis, molecular biology

Para fundamentar y ampliar la comprensión de este tema, es necesario considerar la frecuencia con que se están presentando los diferentes grupos de micosis en la población general, variable dependiendo del estado inmunológico del paciente y de su nivel socioeconómico, lo que repercute en los recursos o la infraestructura para establecer el diagnóstico o dar tratamientos oportunos y adecuados; o incluso si se trata de una infección micótica causada por hongos filamentosos o por hongos levaduriformes. Independientemente de estos factores, el número de pacientes inmunodeprimidos y consecuentemente el número de infecciones micóticas oportunistas están aumentando.¹

De acuerdo con algunos estudios realizados en México y considerando los grupos mundialmente aceptados de micosis (superficiales, subcutáneas, sistémicas y oportunistas), la mayoría de estas infecciones se presenta en tejidos superficiales, pero de los cuatro grupos, las más graves son las infecciones en pacientes con un alto grado de inmunosupresión. En este estudio, los autores informan un porcentaje de 22% de micosis oportunistas del total de pacientes atendidos en un laboratorio de diagnóstico micológico en un periodo de cinco años, cifra que debe ser motivo de reflexión y de toma de decisiones sobre acciones concretas.²

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Francisca Hernández-Hernández. Laboratorio de Micología Médica Molecular, Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Interior de Ciudad Universitaria, Deleg. Coyoacán, 04510 México D.F., México. Tel.: (55) 5623 2458. Correo electrónico: micoher@hotmail.com

En términos generales, las micosis oportunistas, que mundialmente son consideradas como micosis invasivas, son la principal causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes inmunosuprimidos en algunos hospitales de Estados Unidos.³ Por otro lado, de acuerdo a un centro clínico-universitario de Alemania, las micosis invasivas causan 40% de mortalidad en los pacientes de terapia intensiva y afectan a 23% de los pacientes que reciben trasplante con células troncales. Para citar solamente los datos de una revisión, García-Ruiz informó porcentajes muy elevados de las micosis invasivas que afectan tanto a los pacientes con cáncer como a los pacientes infectados con VIH.⁴

Tradicionalmente las micosis son identificadas en el laboratorio a través de diferentes procedimientos (examen directo, cultivo, histopatología, pruebas inmunológicas), cada uno de ellos con una sensibilidad y especificidad diferente de acuerdo al agente causal. La mayoría de esos procedimientos requiere de un tiempo prolongado para dar un resultado preciso, que puede ser desde 3 hasta 15 o más días. Este largo periodo para proporcionar los resultados diagnósticos ha sido motivo de la búsqueda de procedimientos más rápidos, sensibles y específicos. Así surge la necesidad de echar mano de los métodos moleculares. Este grupo de técnicas se basa principalmente en la amplificación de ADN correspondiente a fragmentos de genes o de genes completos, desarrollada y dada a conocer como PCR (reacción en cadena de la polimerasa) por Kary Mullis en 1983.

De esta técnica se han derivado diversas modalidades: PCR-RAPD, PCR-RFLP, RT-PCR, etc., cuya principal utilidad se ha reflejado en los estudios diagnósticos y epidemiológicos.^{5,6} Como ejemplo está que a través del análisis de los fragmentos amplificados se ha podido diferenciar la fuente (pacientes o naturaleza) de diversos aislados del agente causal de la esporotricosis.⁷

A través de la utilización de primers específicos para una región de ADN, se logra la amplificación de fragmentos únicos de un tamaño definido, y esto permite identificar agentes fúngicos también específicos. En algunos casos es necesarios adicionar otro procedimiento, como la secuenciación, para lograr este objetivo.

A continuación, mencionaré brevemente tres grupos de trabajo que en México están desarrollando técnicas moleculares enfocadas al diagnóstico micológico molecular, particularmente de micosis que afectan a los pacientes inmunosuprimidos y que causan un elevado índice de mortalidad.

El grupo del doctor Arellano-Galindo, del Hospital Infantil de México, quien ha establecido métodos moleculares para la identificación de diversos hongos, entre ellos especies de *Candida*, *Aspergillus* y *Cryptococcus neoformans*, a partir de muestras biológicas. En otra técnica utiliza un mecanismo de hibridación con sondas específicas para el producto de PCR, mediante el modelo de ELISA. En un resumen de sus resultados, el doctor Arellano informó 100% de positividad de los procedimientos moleculares para la identificación de algunas micosis oportunistas, en contraste con el porcentaje menor en la positividad de otros procedimientos como el cultivo.

A través de las pruebas tradicionales de laboratorio es prácticamente imposible identificar a *C. dubliniensis*, espe-

cie descrita hace algunos años, bioquímica y morfológicamente muy similar a *C. albicans*. El grupo encabezado por los doctores Villa-Tanaka y Hernández-Rodríguez de la ENCB, ha aplicado dos procedimientos que diferencian a las dos especies: uno a través de un PCR con primers arbitrarios (RAPD), que da como resultado un patrón de bandeo propio para cada especie de *Candida* y de esta forma se pueden diferenciar. Otro a través de la amplificación de regiones que codifican para aspartilproteasa (SAP), y que diferencian *C. albicans* de *C. dubliniensis*: para cada especie amplifica un fragmento de tamaño diferente, o bien no amplifica.⁸

En la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México se tiene el interés por utilizar la PCR con primers específicos como único recurso para hacer la identificación de infecciones fúngicas, de tal forma que se puedan abatir costos y el personal involucrado requiera solamente de una capacitación básica. En este proyecto se han incluido las especies de levaduras y hongos filamentosos que con mayor frecuencia se obtienen de muestras clínicas: *Candida spp.*, *C. neoformans*, *Mucor sp.*, *Rhizopus sp.*, *Absidia sp.*, *Aspergillus fumigatus*, y algunos hongos altamente patógenos como *Histoplasma capsulatum* y *Paracoccidioides brasiliensis*. Para la mayoría se han utilizado cepas de referencia (ATCC) para determinar especificidad y sensibilidad de la técnica. Se ha utilizado el ADN obtenido directamente de las cepas de referencia, ADN de cepas recientemente obtenidas de pacientes y muestras biológicas (LCR, sangre, orina, líquido de lavado bronquioalveolar, etc.). Todos los primers hasta hoy empleados con cuatro especies de *Candida* han sido específicos y la técnica de PCR ha sido altamente sensible (1 a 10 pg de ADN), con algunas diferencias entre especies. Para *C. neoformans* se han incluido todos los serotipos. La amplificación hasta este momento ha sido específica para esta especie y la sensibilidad también es bastante aceptable.

Los procedimientos de biología molecular han sido introducidos en diversos laboratorios de las grandes ciudades en nuestro país, particularmente en la ciudad de México, y están enfocados a la investigación básica. Sin embargo, son pocos los laboratorios que aplican esta tecnología con la finalidad de establecer un diagnóstico temprano de las micosis. Por lo tanto, es necesario que las instituciones correspondientes destinen un mayor presupuesto para capacitar al personal de laboratorio encargado de realizar los procedimientos necesarios para confirmar o descartar un agente fúngico como causante de una infección sistémica, particularmente en los pacientes de alto riesgo por presentar uno o más factores de inmunosupresión.

Referencias

1. Bodey G, Bueltmann B, Duguid W, Gibas D, Hanak H, Hotchi M, et al. Fungal infections in cancer patients: an international autopsy survey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992;11:99-109.
2. Méndez-Tovar LJ, López-Martínez R, Macotela-Ruiz E, Manzano-Gayosso P, Serrano-Jaen L, Carmona-Castañón A, et al. Variación en la frecuencia de micosis en México. *Rev Argent Microbiol* 1999;31:107-103.
3. Karthaus M, Cornely OA. Recent developments in the management of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies. *Ann Hematol* 2005;84:207-216.

4. **García-Ruiz JC, Amutio E, Pontón J.** Infección fúngica invasora en pacientes inmunodeficientes. *Rev Iberoam Micol* 2004;21:55-62.
5. **Einsele H, Hebart H, Roller G, Löffler J, Rothenhofer I, Müller CA, et al.** Detection and identification of fungal pathogens in blood by using molecular probes. *J Clin Microbiol* 1997;35:1353-1360.
6. **Pinto PM, Resende MA, Koga-Ito CY, Ferreira JA, Tendler M.** rDNA-RFLP identification of *Candida* species in immunocompromised and seriously diseased patients. *Can J Microbiol* 2004;50:514-520.
7. **Ramírez-Gaona AY.** Identificación fenotípica y genotípica de aislados de *Sporothrix schenckii* obtenidos de la naturaleza en el estado de Puebla. Tesis de Maestría, Centro de Investigaciones en Ciencias Microbiológicas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, México, 2005.
8. **Baires-Varguez L, Cruz-García A, Villa-Tanaka L, Sánchez-García S, Gaitán-Cepeda LA, Sánchez-Vargas LO, et al.** Comparison of a randomly amplified polymorphic DNA (RAPD) analysis and ATB ID 32C system for identification of clinical isolates of different *Candida* species. *Rev Iberoam Micol* 2007;24:148-151.

Conceptos básicos del ^{18}F -FDG PET/CT. Definición y variantes normales

Ernesto Roldán-Valadez,* Iván Vega-González, Guillermo Valdivieso-Cárdenas,
Alfonso Rumoroso-García, Osvaldo Morales-Santillán y Luis Osorio-Cardiel

Unidad PET/CT, Fundación Clínica Médica Sur, México D.F., México

Recibido en su versión modificada: 30 de julio de 2007

Aceptado: 10 de agosto de 2007

RESUMEN

La tomografía por emisión de positrones con tomografía multicorte (PET/CT) constituye uno de los métodos de diagnóstico por imagen más modernos; esta tecnología llegó a nuestro país en los tres últimos años. Aunque los principios físicos del PET datan de hace más de 30 años, la fusión de las imágenes con la tomografía multicorte en el posprocesamiento, ha marcado un hito en la detección de estructuras anatómicas con una captación anormal de radiofármacos que puede estar relacionada con inflamación o neoplasia. Este artículo presenta una revisión breve de los principios básicos de PET/CT, la física de la generación de un radiofármaco, la adquisición de la imagen, y sobre todo, se muestran ejemplos de las "variantes normales" que presentan una captación aumentada de ^{18}F -FDG, y que no están relacionadas a un proceso neoplásico.

Palabras clave:

18-fluorodesoxiglucosa, imagen con radionúclidos, tomografía por emisión de positrones, tomografía computarizada

SUMMARY

The PET/CT (positron emission tomography with multislice helical computed tomography), is nowadays one of the leader imaging diagnostic tools in medicine. This technology has been present in Mexico since the last three years. Although the physical principles of PET has been known for more than 30 years, it has been the introduction of PET/CT what let the acquisition and post processing of fused PET/CT images currently used in imaging diagnosis in clinical medicine. These fused PET/CT images allow an accurate localization of the abnormal fluorine-18 Fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) uptake, which can be related to inflammation or neoplastic processes. This article presents a brief review of the fundamentals of PET/CT, the basic physics principles and examples of normal variants of the ^{18}F -FDG uptake that are not associated with a neoplastic entity.

Key words:

Fluorodeoxyglucose F18, positron-emission tomography, radionuclide imaging, computed tomography

Introducción

La tomografía por emisión de positrones (PET) es una técnica de diagnóstico por imagen de medicina nuclear cuyos inicios se sitúan desde la década de 1960, en la cual se aplica al paciente un trazador llamado radiofármaco que es la unión de un fármaco o de una sustancia fisiológica con farmacocinética y farmacodinamia conocidas con un átomo radiactivo emisor de positrones. Por una parte, el fármaco presenta una biodistribución conocida y, por otra, el átomo emisor de positrones indica la localización de este fármaco, previo rastreo en una cámara PET.¹⁻³ Debido a que el sistema PET carece de una referencia anatómica que determine la localización exacta de estas anormalidades, en 1994 el grupo de Townsend y colaboradores empiezan a trabajar en la fusión del sistema a un sistema de tomografía computarizada (CT).⁴

Este nuevo concepto de diagnóstico, ya desarrollado en 1998, es llamado PET/CT y fusiona los dos sistemas en un equipo; los estudios se realizan de manera casi simultánea y se obtiene una muy sensible determinación de la actividad del radiofármaco con el PET, mientras se tiene un marco de referencia anatómica con la TC, la cual además es un verdadero complemento diagnóstico del PET cuando se trata de un sistema de tomografía computarizada multicorte (CTM).⁵

Antes de describir las indicaciones de los estudios PET/CT se deben revisar ciertos aspectos que pueden llegar a alterar de alguna manera el resultado y la interpretación de las imágenes como las bases físicas y el propio funcionamiento del sistema, el metabolismo celular tumoral y su relación con el metabolismo del radiofármaco ^{18}F -FDG, su distribución normal en el cuerpo humano, y la técnica de adquisición del estudio y la metodología que usa el sistema PET para cuantificar los estados metabólicos tisulares.³

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Ernesto Roldán-Valadez. Unidad de PET/CT y Unidad de RM, Fundación Clínica Médica Sur, Puente de Piedra 150, Col. Toriello Guerra, Deleg. Tlalpan, 14050 México D.F., México. Tel.: (55) 5424-7200, extensiones 7230 y 7231. Correo electrónico: ernest.rolدان@usa.net

Descripción del método PET/CT, paso por paso

El radiofármaco, concentración celular normal y tumoral y unidades SUV de medición

Para realizar un estudio PET es necesario la aplicación previa de un radiofármaco. La principal indicación de un estudio PET o PET/CT es para monitorear la evolución de los pacientes oncológicos, por lo tanto, el radiofármaco debe permitir la evaluación del estado metabólico de los tumores y de sus metástasis. El radiofármaco más usado para este fin en PET es la ^{18}F -FDG, una molécula análoga de la glucosa usada como marcador metabólico que ingresa a las células, tumorales o no, a través de los diferentes receptores de membrana, sigue la misma vía metabólica de la glucosa y es fosforilada por la hexoquinasa, en presencia de la glucosa 6-fosfatasa, convirtiéndola en ^{18}F -FDG-6 fosfato, pero a partir de este punto no continúa esta vía y es acumulada intracelularmente con mayor concentración en las células tumorales. Esta diferencia de concentraciones dada por el mayor consumo de glucosa y menor cantidad de glucosa 6-fosfatasa son la base del diagnóstico.⁶

Una ventaja del método PET es realizar una "semicuantificación" de la concentración del radiofármaco en unidades estandarizadas de valor (SUV por sus siglas en inglés); mediante ellas y junto con sistemas computacionales especiales es posible determinar la cantidad de concentración del radiofármaco por gramo de tejido del órgano, en relación con el peso del paciente y la cantidad de radiofármaco administrado. La anormalidad es detectada visualmente y por la elevación, semicuantificada en estas unidades SUV, de las concentraciones en un sitio de captación habitual o porque se concentre en áreas donde no debería estar localizado.⁷

Logística, preparación del paciente, protocolos y técnicas de adquisición de estudios PET/CT

Disponibilidad de los radiofármacos. La mayoría de los isótopos radiactivos emisores de positrones para uso médico son producidos en un aparato llamado ciclotrón, que tiene anexa una unidad de radiofarmacia donde se producen los radiofármacos. Desde este lugar se trasladan los radiofármacos a las unidades PET y PET/CT, sin embargo, hay isótopos radiactivos que tienen una vida media tan corta que sólo pueden ser usados en el mismo lugar de producción; ejemplos de lo anterior son la NH_3 (amonía, para uso en cardiología), con una vida media de 9 minutos, o el C^{11} -acetato (para uso oncológico), con una vida media de 20 minutos. El átomo radiactivo emisor de positrones ^{18}F unido a la FDG tiene una vida media de 110 minutos, lo que lo hace ideal para trasladarlo a los centros PET o PET/CT. Sin embargo, la producción del ciclotrón debe ser programada de acuerdo con los estudios a realizarse y generalmente es matutina.⁸

Preparación del paciente y aplicación de la ^{18}F -FDG. El paciente no debe efectuar esfuerzos físicos desde 24 horas antes para evitar que el aumento de actividad muscular

incrementa la concentración del trazador en esas zonas o en el área de representación cortical cerebral. Por otra parte, es necesaria una dieta baja en carbohidratos y ayuno de por lo menos seis horas para evitar la competencia por los receptores de membrana celular entre la glucosa y la ^{18}F -FDG, y se observará incremento de concentración del radiofármaco en el sistema muscular de manera generalizada.

Cuando el paciente llega a la unidad se canaliza una vena periférica y se miden los niveles de glucemia. El trazador sólo puede ser aplicado con niveles de glucemia menores a 130 mg/dl; con cifras mayores se produce el mismo efecto de la falta de ayuno a los carbohidratos y disminuye la concentración en áreas anormales, con la consiguiente disminución de la sensibilidad. Los pacientes diabéticos requieren manejos especiales, pero es importante anotar que el radiofármaco no debe ser aplicado (en el caso de estudios oncológicos) sino hasta dos horas después de la última aplicación de insulina.

Una vez que se inyecta ^{18}F -FDG (150 μCi por kilogramo de peso) se deja al paciente en reposo en una habitación con temperatura cálida, luz y sonido muy tenues. El rastreo PET se realiza 45 a 90 minutos después y se administra medio de contraste oral para complementar la información dada por CT. El rastreo comprende desde la base del cráneo hasta el tercio medio de los muslos. En nuestro hospital realizamos un rastreo adicional al cráneo.

Física de detección del PET

Los átomos radiactivos que liberan positrones chocan por atracción de cargas con electrones de orbitales de átomos cercanos con un aniquilamiento resultante de ambas partículas; es decir, desaparece la masa y se crean dos fotones de energía que son proyectados en direcciones opuestas con 180° de diferencia uno del otro y que son detectados por unos elementos localizados alrededor del Gantry del equipo PET o PET/CT llamados cristales de centelleo.⁷ En nuestro hospital tenemos un equipo Siemens Biograph[®] que posee 24 000 cristales de ortosilicato de lutecio. Son necesarios millones de pares de fotones (o eventos coincidentes) para formar una imagen. Estos eventos de centelleo provienen de diferentes ángulos del cuerpo donde se encuentra el isótopo, y al sumar estos eventos y luego reconstruirlos en tres dimensiones de cortes tomográficos de PET: axial, coronal y sagital (Figura 1).⁸

Inconvenientes técnicos de la detección PET

Los tejidos del cuerpo pueden retrasar la llegada de uno de los dos fotones a los cristales, a esto se le llama *atenuación de tejidos* y puede producir la pérdida de hasta 50% de la información y disminuir la calidad de la imagen.

Los equipos PET utilizan una fuente externa de radiación con germanio 68 y un sistema llamado *emisión-transmisión* con el cual se corrige esta atenuación de tejidos. Sin embargo, con este procedimiento se aumenta al doble el tiempo de la adquisición del estudio, 40 a 50 minutos, si se compara con

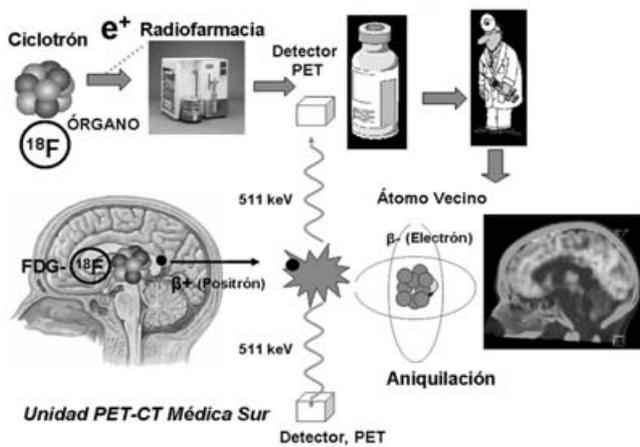


Figura 1. Esquema que muestra los principios físicos básicos en la producción de ^{18}F -FDG y su detección con el equipo PET/CT.

el estudio realizado en un equipo PET/CT, donde el sistema de corrección de atenuación de tejidos está basado sobre CTM, que se realiza en tiempos muy cortos (menos de 30 segundos el cuerpo total) y que calcula y corrige automáticamente la atenuación de tejidos con disminución del tiempo de rastreo corporal total a menos de 20 minutos.⁹

Fusión PET/CT

En 1991, Pisani y colaboradores describieron el primer sistema para sobreponer imágenes gammagráficas con imágenes de CT.¹⁰ Se usaron marcas físicas externas para alinear una imagen con otra. Se obtuvo así una mejor idea de la morfología en estudios gammagráficos y de PET. Esta sobreposición de imágenes se llevaba a cabo con estudios adquiridos en tiempos, procedimientos, matrices, personal y equipos diferentes, que producía los errores diagnósticos por errores de corrección.¹⁰ Con la creación del primer equipo SPECT/CT (equipo de Medicina Nuclear con CT donde el CT sólo servía de referencia anatómica), se abren las bases para el desarrollo del PET/CT.

En el estudio PET/CT se realiza primero el topograma (determinación del área a ser rastreada), después se adquiere el CT cuya duración en un equipo multicorte puede ser de 15 segundos y enseguida se realiza el rastreo PET que puede tardar entre 12 a 40 minutos y depende del peso, estatura del paciente y del equipo (el equipo de nuestra unidad, *PET/CT Biograph Multislice Sensation 16 Siemens LSO Hires*[®], presenta características técnicas que permiten reducir los tiempos a 10-35 minutos). En ocasiones, o de acuerdo con el protocolo de cada centro, se aplica contraste IV para la CT. En algunos pacientes y en ocasiones especiales se aplicarán diuréticos, se colocarán marcas anatómicas o se realizarán rastreos tardíos en un área específica, a fin de diferenciar áreas de concentración anormal de orina o establecer diferencias de concentraciones tempranas y tardías en casos de dudas de procesos inflamatorios asociados.¹¹⁻¹³

Una vez terminado los dos rastreos, la computadora del PET/CT fusiona los dos rastreos, obteniendo en cuestión de minutos imágenes sobrepuestas que pueden reconstruirse en forma multiplanar, con el propósito de localizar la patología en estudio. Las ventajas de esta fusión es permitir la realización de dos estudios en un mismo tiempo; limitando el error por movimiento se obtiene una verdadera fusión intrínseca de imágenes, sin error humano porque el proceso no depende de un operador, con una verdadera integración de imágenes morfológicas y metabólicas.

El rastreo inicial con CT del cuerpo completo en fase simple permite la corrección de atenuación de tejidos de manera rápida y exacta. En un solo procedimiento al paciente, se asocian técnicas de imagen que incrementan la sensibilidad y exactitud diagnósticas y se integran diferentes disciplinas en el diagnóstico: medicina nuclear, radiología, oncología, radioterapia, neurología, cardiología, etc.¹⁴

Distribución normal de ^{18}F -FDG en el cuerpo

En un PET del cuerpo completo realizado entre una y dos horas después de la administración endovenosa de ^{18}F -FDG, el cerebro, corazón, y tracto urinario son los sitios más prominentes de acumulación del radiofármaco (Figura 2). El cerebro, un usuario obligado de glucosa, tiene siempre prioridad relativa al resto del cuerpo. Tanto la sustancia gris supratentorial como infratentorial captan con avidéz ^{18}F -FDG, y su nivel de captación se encuentra en el rango típico de las neoplasias con captación de ^{18}F -FDG. El miocardio tiene una captación de ^{18}F -FDG similar en el estado posprandial, pero con un ayuno lo suficientemente largo (típicamente más de 12 horas), el metabolismo del miocardio cambia al consumo de ácidos grasos como fuente de energía, y la captación miocárdica se vuelve en gran parte indistinguible de la actividad del radiofármaco en sangre. La ^{18}F -FDG tiene una ruta de eliminación urinaria, y en ausencia de una hidratación agresiva, diuréticos y cateterización urinaria, está presente en la vejiga y en grados variables en el tracto urinario superior.

En cualquier parte del cuerpo, la actividad del radiofármaco se distribuye en niveles bajos en estructuras anatómicas reconocibles en imágenes corregidas para atenuación (Figura 2). El lecho vascular de los grandes vasos mediastinales y cardiacos es indistinguible en comparación con la captación muy baja de los pulmones. El hígado y el bazo están asociados con una actividad de ^{18}F -FDG ligeramente más alta que el lecho vascular, y son identificados en forma confiable en el abdomen, como también son fácilmente identificables los riñones.

El páncreas normalmente no es detectado. Los intestinos se observan en grados variables, como sucede con el estómago, debido a un nivel muy amplio de captación de ^{18}F -FDG en el tubo digestivo. La médula ósea normalmente se asocia con captación de ^{18}F -FDG en niveles ligeramente más altos que la actividad sanguínea, los cuerpos vertebrales son identificados continuamente, así como otras estructuras

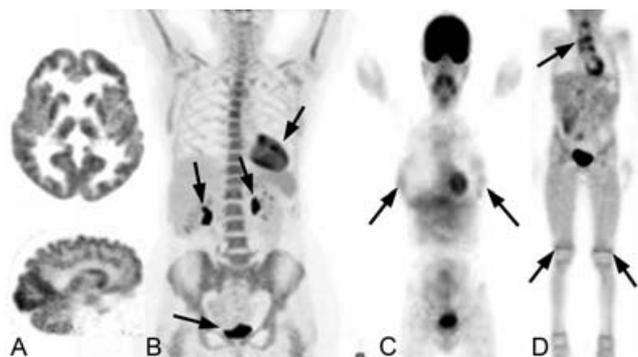


Figura 2. Imágenes que muestran la captación normal de ^{18}F -FDG. A) En el cerebro. B) En el corazón y el sistema genitourinario. C) Glándula mamaria y vejiga. D) En el timo, corazón, vejiga y cartílagos de crecimiento en las rodillas.

esqueléticas que contienen médula ósea como la pelvis, cadera y esternón. El tejido linfoide en el cuello que está asociado con las amígdalas palatinas se muestra de forma constante ávido de ^{18}F -FDG y típicamente es visible con claridad. La actividad de ^{18}F -FDG en el cuello asociada con la musculatura laríngea o el tejido tiroideo es observada frecuentemente. El tejido glandular de la mama se asocia con niveles de baja captación, ligeramente mayores que el del lecho sanguíneo del mediastino en mujeres jóvenes (Figura 2C).

Variantes normales en la distribución del FDG

Miocardio

La captación de ^{18}F -FDG en el miocardio en pacientes con ayuno de cuatro a 18 horas es variable, con rangos que van desde una captación uniforme e intensa a ser casi ausente. En el estado posprandial, la captación de ^{18}F -FDG en el miocardio intacto es intensa, de una intensidad similar a la de la sustancia gris cerebral. Con un tiempo de ayuno suficiente, el corazón cambia su metabolismo de la utilización de la glucosa a los ácidos grasos¹⁵ y presenta una captación baja de ^{18}F -FDG. En la práctica, sin embargo, aun con el ayuno a lo largo de la noche, la captación de ^{18}F -FDG en el miocardio no está ausente en forma confiable.

Con las imágenes de PET actuales y el *software* para reconstrucción de imágenes, la presencia de una captación intensa de ^{18}F -FDG en el miocardio no presenta limitaciones en la interpretación, excepto quizás anomalías asociadas con el pericardio o el pulmón adyacente directamente. La transición de una captación de ^{18}F -FDG intensa por un metabolismo glucolítico miocárdico dominante, a una captación de ^{18}F -FDG ausente por un metabolismo de ácidos grasos dominante no es uniforme frecuentemente. El miocardio ventricular izquierdo tiende a ser la última porción en perder la avidéz por la glucosa. Una distribución irregular de la ^{18}F -FDG en el miocardio ventricular izquierdo puede ser

observada en pacientes que han tenido ayuno de cuatro a 18 horas. Esto puede dar la apariencia de focos discretos en la captación del corazón, los cuales podrían ser interpretados erróneamente como ganglios linfáticos mediastinales con captación anormal de ^{18}F -FDG si no se toma en cuenta una relación anatómica (Figura 3). Además, el tejido auricular es algunas veces observable, y una vez más puede presentarse distribución irregular de ^{18}F -FDG con apariencia de pequeñas anomalías focales en el mediastino. En el estado posprandial, el miocardio del ventrículo derecho se observa típicamente con niveles bajos de captación, pero en hipertrofia ventricular derecha puede volverse prominente.

Sistema músculo-esquelético

En el reposo, el músculo esquelético utiliza un metabolismo oxidativo de ácidos grasos para obtener energía. Con una demanda de energía aumentada, la glucólisis se vuelve la principal fuente de energía para el músculo esquelético y depende de la entrega relativa de oxígeno y la capacidad oxidativa del tejido. Las fibras musculares rápidas, con mitosis escasas y capacidad oxidativa limitada, se asocian con una demanda alta y constante de la glucosa. Los músculos extraoculares rutinariamente muestran acumulación de ^{18}F -FDG elevada.¹⁶ El músculo esquelético com-

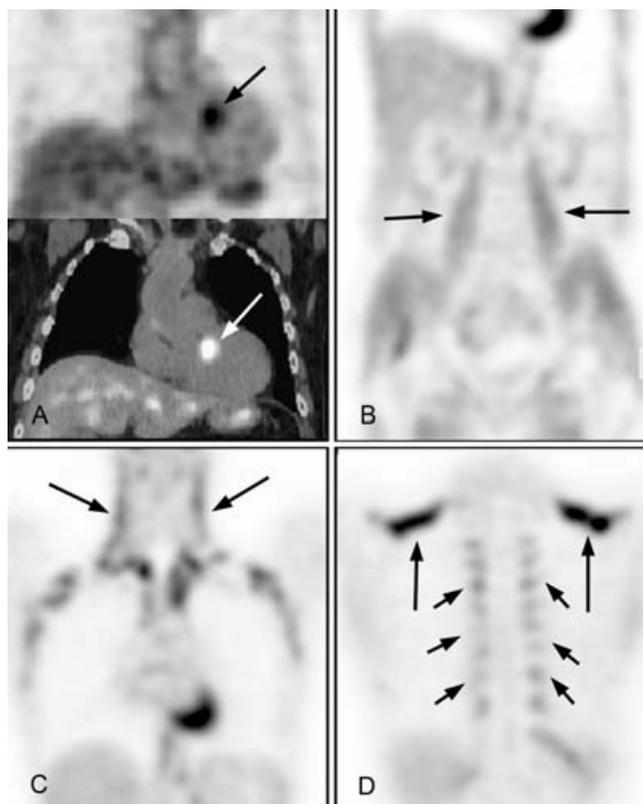


Figura 3. Ejemplos de variantes normales. A) Captación focal normal de ^{18}F -FDG en el miocardio. B) Captación de los músculos psoas. C, D) En los músculos del cuello.

puesto de fibras lentas mostrará captación de glucosa durante la contracción activa o después de la depleción de glucógeno. El músculo esquelético sometido a contracción activa durante la fase de captación de ^{18}F -FDG (principalmente los primeros 30 minutos después de la administración del radiofármaco) mostrará una acumulación de ^{18}F -FDG elevada. El uso intenso de la musculatura esquelética antes de la inyección de ^{18}F -FDG puede también resultar en captación de ^{18}F -FDG, probablemente relacionado con repleción de los almacenes de glucógeno.¹⁷ Por esta razón, a los pacientes se les aconseja que se abstengan de realizar ejercicio intenso el día antes de su estudio PET, y después de la administración de ^{18}F -FDG se les pide que se sienten cómodamente o se acuesten casi sin moverse. La insulina aumenta la captación muscular de glucosa, y cuando es administrada antes o inmediatamente después de la administración de ^{18}F -FDG ocasiona una captación muscular aumentada en forma difusa.¹⁸

La captación de bajo nivel de los músculos del antebrazo es relativamente común. Los músculos principales del tronco pueden ser prominentes en los pacientes que han sido físicamente activos unas horas después de la inyección de ^{18}F -FDG. Un esfuerzo ventilatorio intenso asociado con ejercicio físico o enfermedad pulmonar resulta comúnmente en la identificación de músculos intercostales y crura diafragmática.

La captación simétrica en los músculos *strap* del cuello y musculatura torácica paravertebral (Figura 3C-D) es vista frecuentemente y ha sido atribuida a un estado de ansiedad. Aunque la simetría y configuración de la captación muscular de ^{18}F -FDG permite una identificación correcta, la captación de FDG no siempre aparece en el músculo completo. La actividad focal en el origen o inserción del músculo ocurre con frecuencia, particularmente con la musculatura asociada con la cabeza y el cuello, donde el foco supraclavicular de captación de ^{18}F -FDG debido a la captación del músculo es difícil de distinguir de alteración de ganglios linfáticos, particularmente cuando la simetría está ausente. Del mismo modo, un desvaline en los grupos musculares debido a enfermedad o tratamientos asociados como cirugía puede resultar en captación de ^{18}F -FDG focal asimétrica, la cual en ciertas localizaciones, tales como el cuello, puede llevar a errores de diagnóstico potenciales.¹⁹ Recientemente, la captación aumentada en la grasa del cuello ha sido descrita como una variante normal.²⁰

El habla durante la fase de captación de ^{18}F -FDG puede provocar actividad aumentada en los músculos de la laringe y la lengua.²¹ En ausencia de antecedente quirúrgico, la captación de la musculatura laríngea es casi siempre simétrica y es fácilmente observable como normal. La captación de la lengua varía de ligera a intensa, típicamente involucra la lengua completa, y es fácilmente reconocible en las imágenes tomadas en el plano sagital. Sin embargo, también puede observarse captación focal aislada. Previo a la cirugía que involucra a la laringe o a la lengua, pueden observarse captaciones musculares asimétricas focales indistinguibles de un tumor residual o recurrente.

La captación de ^{18}F -FDG muscular aislada o asimétrica puede ser confundida en la musculatura de la articulación del

hombro. El músculo redondo menor es visto comúnmente en los estudios, y no debe ser confundido con una metástasis u otra patología de esta región.

Tubo digestivo

La captación en el tubo digestivo, desde el esófago al recto sigmoides, es ampliamente variable, en términos tanto de distribución como de intensidad. La etiología de la captación de ^{18}F -FDG en el tubo digestivo no es comprendida actualmente y puede reflejar diferentes fenómenos normales y patológicos benignos en diferentes porciones del tracto alimentario.

El esófago ocasionalmente se asocia con actividad de bajo nivel en toda su extensión. La captación relativamente intensa, fusiforme y extendida de ^{18}F -FDG ocurre en la presencia de esofagitis (Figura 4A-B), la cual es indistinguible de la apariencia del cáncer esofágico. La esofagitis es común y a menudo asintomática; de aquí que la captación en el esófago no es específica para alguna neoplasia esofágica. Un pequeño foco de actividad de ^{18}F -FDG es visto en la unión gastroesofágica, relacionado posiblemente al esfínter esofágico inferior, y del mismo modo no debería ser un hallazgo relacionado con malignidad.

El estómago normal muestra comúnmente captación de ^{18}F -FDG un poco mayor que la del hígado y fácil de identificar basada en su localización y configuración. La captación gástrica de ^{18}F -FDG puede ser intensa si el estómago está



Figura 4. A-B) Imágenes de PET que muestran captación aumentada de ^{18}F -FDG en el tercio distal del esófago, en dos casos de esofagitis. C) Captación normal del colon en PET. D) Ejemplo de fusión PET/CT en un sujeto sano.

contraído y puede simular una masa aislada con captación ávida que es potencialmente indistinguible de un tumor maligno. La localización y configuración del estómago, así como la distribución de la captación de ^{18}F -FDG en la pared gástrica, pueden ser variables y en algunos casos requerir una correlación anatómica cuidadosa para confirmar que la captación es de origen gástrico. El linfoma gástrico y el carcinoma gástrico no son diagnosticados en forma confiable basados únicamente en la captación de ^{18}F -FDG con el PET. La predisposición para captación anormal de ^{18}F -FDG se observa en las hernias hiatales, pero éstas deben ser diferenciadas de causas esofágicas.

El intestino en general, particularmente el colon derecho (Figura 4C-D), demuestra comúnmente captación de ^{18}F -FDG. La captación intestinal parece ocurrir en la pared y reflejar grados variantes de músculo liso activo, de mucosa activa metabólicamente, de tejido linfoideo en la pared intestinal, secreciones deglutidas o actividad colónica de microorganismos. La captación es típicamente segmentaria o contigua en el colon, y la apariencia de las imágenes

proyectadas puede recordar las de los estudios radiográficos de colon con contraste (Figura 4C). La actividad en el intestino delgado es usualmente de menor intensidad que la observada en el colon y es vista típicamente en la pelvis inferior (Figura 4D). Los componentes continuos o segmentarios de este aspecto permiten una adecuada identificación.

Cuando existe captación focal de ^{18}F -FDG en el intestino delgado o grueso, puede ser un hallazgo que confunda, debido a implantes metastásicos peritoneales o patología de ganglios linfáticos mesentéricos que pueden ser indistinguibles unos de otros. En algunos casos, una correlación anatómica cuidadosa puede ser útil en asignar una captación de ^{18}F -FDG focal aislada en el abdomen o pelvis a su origen correspondiente en el intestino (Figura 4D). El significado clínico de la captación focal de ^{18}F -FDG todavía no ha sido establecido, aunque informes preliminares han atribuido tal captación a la presencia de adenomas vellosos o carcinomas.²²

La enfermedad intestinal inflamatoria se conoce que causa una captación segmentaria o difusa.²³ Algunos investigadores han informado éxito en reducir la captación intestinal usando relajantes de músculo liso inmediatamente antes de la administración de ^{18}F -FDG²⁴ o preparaciones intestinales isoosmóticas la noche antes del estudio.²⁵ Sin embargo, esta metodología no está aún bien establecida.

Tracto genitourinario

A diferencia de la glucosa, la ^{18}F -FDG no es bien reabsorbida por las células tubulares del riñón, y la ruta excretoria de ^{18}F -FDG en la orina resulta en una actividad del trazador intensa en el sistema colector intrarrenal, uréteres y vejiga (Figura 2). La presencia del radiofármaco en el sistema colector intrarrenal y en los uréteres es dependiente del grado de hidratación y función renal del paciente. Por lo tanto, la hidratación y el uso de furosemida han sido recomendados para facilitar el aclaramiento de ^{18}F -FDG en el sistema colector intrarrenal y los uréteres.²⁶ En la mayoría de los casos, sin embargo, la intensidad y localización de la captación urinaria permite la identificación correcta de los cálices, la pelvis renal y los uréteres.

La localización dependiente de la gravedad en los cálices renales de los polos superiores en un paciente en decúbito supino resulta frecuentemente en almacenamiento del radiofármaco en la porción dependiente del sistema colector intrarrenal, lo cual no debe ser confundido con captación del radiofármaco anormal en estructuras adyacentes tales como glándulas suprarrenales. Del mismo modo, anomalías del tracto urinario superior tales como pelvis extrarrenal, uréteres dilatados y redundantes, divertículos, o quistes comunicantes pueden resultar en una actividad de radiofármaco focal que pudiera ser confundida con una masa con gran captación de ^{18}F -FDG (Figura 5A-B); en estos casos la correlación con la imagen proporcionada en el multicorte es esencial. La presencia de vejiga ileal en ocasiones puede confundirse con captación aumentada en abdomen; la imagen de fusión del PET/CT permite localizar la estructura anatómica y descartar malignidad (Figura 5C).

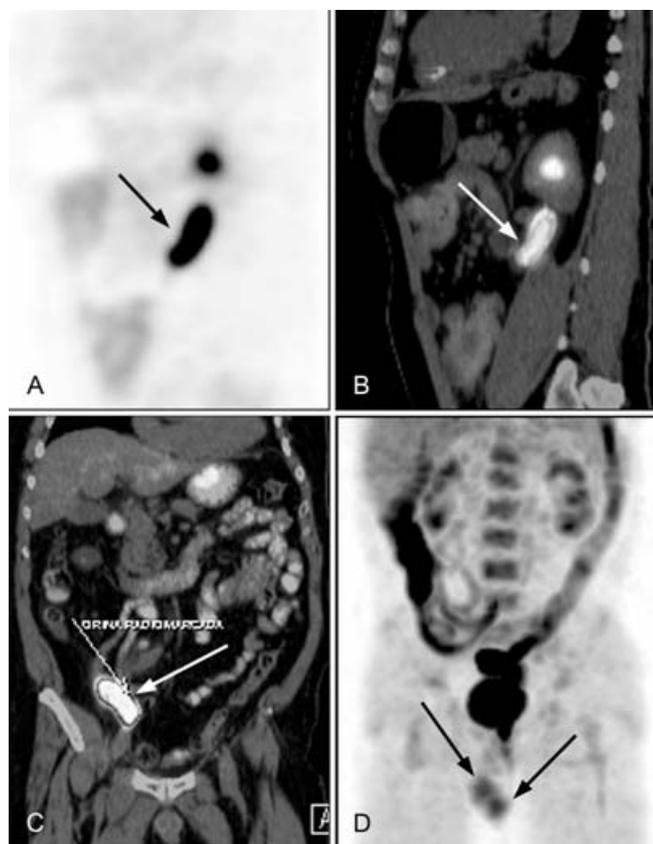


Figura 5. Ejemplos de variantes normales. A) Captación focal en la porción proximal del uréter. B) La imagen de fusión PET/CT multicorte del caso "A" demostró moderada dilatación ureteral obstructiva. C) Paciente posoperado con vejiga ileal, la imagen de fusión PET/CT permite descartar una captación anormal de ^{18}F -FDG en abdomen. D) Captación moderadamente intensa del ^{18}F -FDG en los testículos.

Ocasionalmente, la actividad ureteral será limitada a un foco aislado y pequeño, el cual puede ser muy difícil de diferenciar de un ganglio linfático retroperitoneal. Con los algoritmos actuales para reconstrucción de imágenes, una actividad intensa de un radiofármaco urinario en la vejiga no compromete significativamente la valoración de estructuras regionales, y alteraciones anatómicas como divertículos y resección transuretral de la próstata pueden ser identificados con las imágenes de PET/CT. La actividad del radiofármaco en la vejiga puede ser disminuida con el uso de cateterización y lavado vesical.²⁷

El endometrio uterino puede demostrar una captación elevada de ^{18}F -FDG, el cual no debe ser confundido con una neoplasia uterina o presacra.²⁷ Una captación moderadamente intensa es observada en los testículos (Figura 5D), la cual es un hallazgo normal comúnmente y disminuye con el envejecimiento.²⁸

Tiroides

El tejido tiroideo sano puede mostrar captación moderada a intensa de ^{18}F -FDG. Se ha demostrado que un tercio de pacientes clínicamente eutiroideos presentan una captación observable en ambos lados de la glándula tiroidea.²⁹ La etiología e implicaciones de estos hallazgos no son completamente entendidos, la tiroiditis sin embargo, se asocia con un grado de captación de ^{18}F -FDG similar aunque más intensa.³⁰⁻³²

Médula ósea

La médula ósea normalmente tiene una captación de FDG leve a moderada, más o menos equivalente a la del hígado. La médula ósea es identificada en los cuerpos vertebrales, pelvis ósea, cadera, huesos largos proximales y el esternón. Cualquier proceso que afecte la distribución de la médula ósea alterará la distribución de ^{18}F -FDG relacionada a la médula ósea. Por ejemplo, la actividad medular en los cuerpos vertebrales está disminuida con la pérdida de altura de los cuerpos vertebrales en pacientes con deformidades por compresión o fracturas, resultando en un cuerpo vertebral aparentemente "caliente" que pudiera ser mal interpretado como un foco metastásico en la médula ósea vertebral. Los pacientes que se someten a tratamiento con estimulantes hematopoyéticos tales como el factor estimulante de colonias de granulocitos, tienen una captación de ^{18}F -FDG aumentada en la médula ósea (Figura 6A), la cual puede ser intensa y de gran extensión y no debe ser confundida con un tumor diseminado en la médula.³³

Tejido linfoide

El tejido linfoide en ciertas localizaciones se asocia con una captación suficiente para ser identificado en forma rutinaria. Las amígdalas palatinas son casi siempre detectadas y pueden ser captadoras intensas del radiofármaco (Figura 6B), y esta captación está asociada al sitio donde el anillo de Waldeyer es discernible.¹⁶ El timo es bien delineado en

pacientes jóvenes con captación de ^{18}F -FDG ligeramente por arriba de la captación mediastinal, y es usualmente visible con facilidad basado en su configuración particularmente en proyecciones multiplanares.

Captación de FDG en tumores no malignos

La captación de glucosa celular y la glucólisis aumentada asociadas con transformación maligna determinan la detección del cáncer utilizando el PET con ^{18}F -FDG. Algunos tumores benignos sin una captación aumentada, pueden tener una intensidad que se encuentre en los rangos de una neoplasia maligna. El bocio tiroideo puede estar asociado con una captación de ^{18}F -FDG aumentada, con el tamaño, confi-

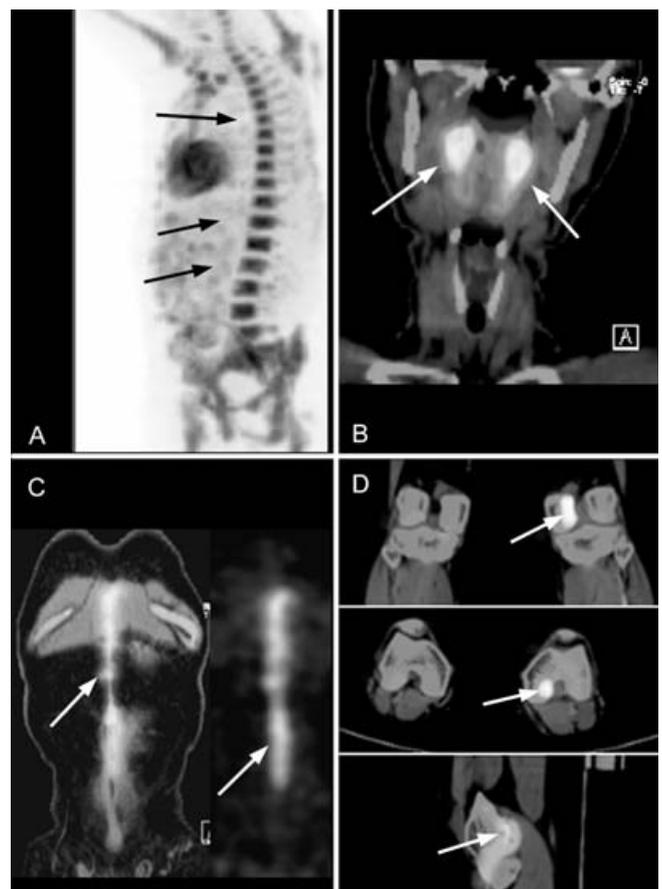


Figura 6. Ejemplos de variantes normales. A) Imagen de PET que muestra intensa captación en la columna vertebral de un paciente que recibió estimulación con eritropoyetina. B) Captación normal de amígdalas palatinas en PET/CT. C) Imagen de fusión PET/CT y de PET a color, que muestra captación persistente de la pared abdominal en un paciente posoperado de laparotomía exploradora. D) Paciente con osteoartritis del cóndilo lateral izquierdo con captación aumentada de ^{18}F -FDG (imágenes en planos coronal, axial y sagital). Se observa que la captación sigue el trayecto de la inserción ligamentaria (en el plano sagital).

guración, y aspecto no homogéneo que recuerda las imágenes de un gammagrama tiroideo. Los nódulos tiroideos benignos también pueden mostrar una captación de ^{18}F -FDG focal, la cual puede ser confundida con un proceso tumoral.

Aunque el PET con ^{18}F -FDG se ha informado que tiene un alto nivel de precisión en el diagnóstico de masas suprarrenales debido a enfermedad metastásica,³⁴ la hipertrofia benigna de las suprarrenales puede producir una captación de ^{18}F -FDG identificable. La correlación anatómica es esencial cuando una captación suprarrenal es observada. La ginecomastia en los hombres puede mostrar áreas focales no esperadas con captación de ^{18}F -FDG en la pared torácica. Una vez más, la correlación anatómica es esencial para determinar la etiología benigna de tales hallazgos.

Patología benigna que muestra captación de ^{18}F -FDG debido a inflamación

Los procesos inflamatorios son la causa más significativa de captación de ^{18}F -FDG que puede ser confundida con una enfermedad maligna, el metabolismo glucolítico está elevado en la infiltración leucocitaria asociada con estos,³⁵ de tal suerte que las inflamaciones granulomatosas, piógenas o estériles, se asocian con una captación de ^{18}F -FDG aumentada. En algunos casos, la configuración o localización de la captación de ^{18}F -FDG es identificada fácilmente debido a un proceso inflamatorio. En otros casos, se requiere una correlación anatómica cuidadosa para confirmar la etiología benigna, y finalmente y en muchos casos tales como los ganglios linfoides, no es posible distinguir una captación de ^{18}F -FDG inflamatoria benigna de un proceso neoplásico.

La cicatrización normal se asocia con una respuesta inflamatoria que presenta captación modesta de ^{18}F -FDG, especialmente la cicatrización de heridas quirúrgicas (Figura 6C). Similarmente, la respuesta inflamatoria asociada con la resorción de tejidos resulta en una captación modesta de ^{18}F -FDG en el caso de un hematoma en resolución o un trombo. La ^{18}F -FDG es bastante sensible a la inflamación, la captación focal se observa rápidamente en el sitio de entrada de un catéter percutáneo no complicado o en una línea endovenosa, o aún en pequeños abscesos cutáneos. Las osteotomías muestran una captación modesta de ^{18}F -FDG.

Las prótesis vasculares se asocian con una captación de FDG moderada y son vistas frecuentemente. La presencia de captación de ^{18}F -FDG no indica infección, aunque de algunas prótesis infectadas se esperaría que capten con mayor avidéz la ^{18}F -FDG. Las arterias principales involucradas con enfermedad ateromatosa avanzada tales como la aorta abdominal y la aorta torácica a menudo serán observables en forma inesperada debido a una captación de ^{18}F -FDG en la pared de estos vasos.³⁶⁻⁴¹

Las infecciones piógenas, tales como abscesos y neumonía se asocian con una captación intensa de ^{18}F -FDG.⁴² La neumonía causa típicamente una actividad de ^{18}F -FDG uniforme aunque relativamente difusa que es reconocida fácilmente. Sin embargo, con la cavitación, la apariencia de este hallazgo puede ser indistinguible de ciertas neoplasias

cavitadas tales como el carcinoma de células escamosas. Del mismo modo, los abscesos, los cuales típicamente se definen como un anillo de captación de ^{18}F -FDG intensa, pueden tener una apariencia que sea indistinguible de una masa neoplásica con un centro necrótico.

La captación de ^{18}F -FDG focal se observa también en la pancreatitis complicada y no complicada.⁴³ La captación difusa se observa típicamente en la pancreatitis aguda, aunque pueden ocurrir captaciones focales. Complicaciones tales como el absceso o el flemón puede estar asociadas con una captación de ^{18}F -FDG intensa y focal, aun en pacientes relativamente asintomáticos meses después de la presentación de la enfermedad.

Las fracturas en cicatrización demuestran una captación de ^{18}F -FDG aumentada semanas después de iniciado el proceso de curación.⁴⁴ La cicatrización de una esternotomía y de fracturas costales son causa común de captación en el hueso que podrían ser confundidas con enfermedad ósea metastásica. La enfermedad articular degenerativa puede originar una captación de ^{18}F -FDG elevada (Figura 6D). Las articulaciones esternoclaviculares, y en menor extensión la acromio-clavicular, demuestran frecuentemente captación del radiofármaco aumentada en gammagramas óseos y se observan menos frecuentemente en el PET con ^{18}F -FDG. Los extremos anteriores de las costillas ocasionalmente muestran una captación de ^{18}F -FDG focal. Las articulaciones costo-vertebrales a veces muestran una captación modesta, y esto puede ser difícil de distinguir de la musculatura paravertebral.

Las secuelas de terapia por radiación se asocian con una captación de ^{18}F -FDG presente meses después de la terapia⁴⁵ y es usualmente equivalente a un nivel de captación ligeramente mayor que la actividad sanguínea. La neumonitis por radiación puede, sin embargo, ser intensa y difícil de diferenciar de la infección activa o las neoplasias.⁴⁶

Aunque el PET con ^{18}F -FDG es el criterio anatómico más específico en determinar la presencia o ausencia de malignidad, la especificidad está limitada por la captación de ^{18}F -FDG en ganglios linfáticos secundaria a cambios inflamatorios. Enfermedades granulomatosas activas como la tuberculosis⁴⁷ y la sarcoidosis⁴⁸ muestran frecuentemente una captación elevada que se encuentra dentro de los rangos de captación observadas para las neoplasias con captación alta tales como el cáncer pulmonar. Similarmente, la inflamación crónica asociada con enfermedades pulmonares ocupacionales se asocia a una captación alta de ^{18}F -FDG por ganglios linfáticos mediastinales, además de una captación observada en pulmones y en la inflamación con base pleural. La respuesta inflamatoria generalizada de ganglios linfáticos ante la infección o la manipulación quirúrgica es una causa común de captación elevada de ^{18}F -FDG en ganglios linfáticos no cancerosos, así que ganglios linfáticos con una captación alta cercanos a regiones de infección conocida o de instrumentación quirúrgica reciente deben ser interpretados con cautela.⁴⁸ El desafío inmunológico para los ganglios linfáticos que drenan el epitelio de las vías aéreas es responsable de una tasa de falsos positivos generalizada de hasta 10-15% para ganglios linfáticos en el cuello y medias-

tino.^{49, 50} Por razones similares, se pueden observar ganglios linfáticos falsos positivos, en axila y región inguinal. Aunque no es común, una inflamación persistente asociada con una cirugía previa puede originar una captación de ¹⁸F-FDG intensa y anormal.

Artefactos debidos a la reconstrucción de la imagen

Los algoritmos actuales para reconstruir imágenes en el PET/CT son responsables de algunas fallas asociadas con la reconstrucción de la imagen, que varían entre los diferentes equipos y protocolos para adquisición y reconstrucción de imágenes. Antes de los PET de última generación, el PET con ¹⁸F-FDG de cuerpo completo se realizaba sin una corrección para la atenuación, creando imágenes con falta de uniformidad radial y distorsión, lo cual dificulta el reconocimiento de las relaciones anatómicas. Los estudios actuales de cuerpo completo se realizan utilizando la "corrección para atenuación", una herramienta incluida ahora en los equipos PET/CT.⁵¹

Debido a que los algoritmos para reconstrucción de imágenes actuales pueden ocasionar actividad focal aumentada aparente debido a artefactos de movimiento o ruido generalizado, es también aconsejable tener un filtro para corrección no atenuada como un respaldo para confirmar tales sospechas. Los artefactos de reconstrucción debidos a grandes áreas con alta concentración de radiofármaco tales como el corazón, vejiga, incluso la extravasación de un sitio de inyección, se minimizan con ayuda de estos algoritmos estadísticos.

Conclusiones

Debido a que el metabolismo de la glucosa es un proceso diseminado, existe una captación de ¹⁸F-FDG normal en muchas localizaciones a través del cuerpo. Los tumores tienen generalmente una captación alta de ¹⁸F-FDG, lo que permite su detección utilizando el PET. Es importante tener en cuenta que las infecciones y la inflamación pueden tener una utilización alta de glucosa, sin que esto traduzca un proceso neofornativo. El conocimiento de la distribución y variantes normales de la captación de ¹⁸F-FDG es esencial para diferenciar lo patológico de lo fisiológico. El uso y aplicaciones clínicas de este método de imagen es ya una realidad en algunos hospitales de México desde el año 2005.

Referencias

1. **Khul DE, Edwards RQ.** Image separation radioisotope scanning. *Radiology* 1963;80:653-662.
2. **Ziegler S.** Physical principles, dedicated/coincidence-PET. In: Oehr P, Bier-sack HJ, Coleman RE, eds. *PET and PET/CT in Oncology*. New York: Springer; 2004:3-7.
3. **Vega-González IF, Graef-Sánchez A, García-Reyna JC, Ornelas-Arrieta M.** Nuevas modalidades de imagen: PET/CT. *Rev Med Sur* 2005;12:11-25.

4. **Townsend DW, Cherry SR.** Combining anatomy and function, the path of the true image fusion. *Eur Radiol* 2001;11:1968-1974.
5. **McCarthy TJ, Schwarz SW, Welch MJ.** Nuclear medicine and PET: and overview. *J Chem Ed* 1994;71:830-836.
6. **Finn RD.** The search for consistency in the manufacture of PET radiopharmaceuticals. *Ann Nucl Med* 1999;132:379-382.
7. **Zasadny KR, Wahl RL.** Standardized uptake values of normal tissues at PET with 2-[fluorine-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose: variations with body weight and a method for correction. *Radiology* 1993;189:847-850.
8. **McCarthy TJ, Welch MJ.** The state of positron emitting radionuclide production in 1997. *Sem Nucl Med* 1997;28:235-246.
9. **Gupta N, Bradfield H.** Role of positron emission tomography scanning in evaluating gastrointestinal neoplasms. *Semin Nucl Med* 1996;26:65-73.
10. **Van Kouwen MC, Oyen WJ, Nagengast FM, Jansen JB.** FDG-PET scanning in the diagnosis of gastrointestinal cancers. *Scand J Gastroenterol Suppl* 2004;241:85-92.
11. **Beyer T, Townsend DW, Brun T, Kinahan PE, Charron M, Roddy R, et al.** A combined PET/CT scanner for clinical oncology. *J Nucl Med* 2000;41:1369-1379.
12. **Wechalekar K, Sharma B, Cook G.** PET/CT in oncology—a major advance. *Clin Radiol* 2005;60:1143-1155.
13. **Seemann MD, Meisetschlaeger G, Gaa J, Rummeny EJ.** Assessment of the extent of metastases of gastrointestinal carcinoid tumors using whole-body PET, CT, MRI, PET/CT and PET/MRI. *Eur J Med Res* 2006;11:58-65.
14. **Yap JT, Carney JP, Hall NC, Townsend DW.** Image-guided cancer therapy using PET/CT. *Cancer J* 2004;10:221-233.
15. **Schelbert HL.** Myocardial metabolism. Assessment of blood flow and substrate metabolism in the myocardium of the normal human heart. In: Schwaiger M, editor. *Cardiac positron emission tomography*: Norwel Kluwer Academic Publishers; 1996. pp. 207-216.
16. **Jabour BA, Choi Y, Hoh CK, Rege SD, Soong JC, Lufkin RB, et al.** Extracranial head and neck: PET imaging with 2-[F-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose and MR imaging correlation. *Radiology* 1993;186:27-35.
17. **Pappas GP, Olcott EW, Drace JE.** Imaging of skeletal muscle function using (18)FDG PET: force production, activation, and metabolism. *J Appl Physiol* 2001;90:329-337.
18. **Kelley DE, Williams KV, Price JC.** Insulin regulation of glucose transport and phosphorylation in skeletal muscle assessed by PET. *Am J Physiol* 1999;277: E361-E369.
19. **Shreve PD, Anzai Y, Wahl RL.** Pitfalls in oncologic diagnosis with FDG PET imaging: physiologic and benign variants. *Radiographics* 1999;19:61-77; quiz 150-151.
20. **Shreve PD, Huy Bui CD.** Normal variants in FDG PET Imaging. In: Wahl RL, Buchanan JW, eds. *Principles and Practice of Positron Emission Tomography*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. pp. 101-136.
21. **Kostakoglu L, Wong JC, Barrington SF, Cronin BF, Dynes AM, Maisey MN.** Speech-related visualization of laryngeal muscles with fluorine-18-FDG. *J Nucl Med*. 1996;37:1771-1773.
22. **Yasuda S, Fujii H, Nakahara T, Nishiumi N, Takahashi W, Ide M, et al.** 18F-FDG PET detection of colonic adenomas. *J Nucl Med* 2001;42:989-92.
23. **Meyer MA.** Diffusely increased colonic F-18 FDG uptake in acute enterocolitis. *Clin Nucl Med* 1995;20:434-435.
24. **Stahl A, Weber WA, Avril N, Schwaiger M.** Effect of N-butylscopolamine on intestinal uptake of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in PET imaging of the abdomen. *Nuklearmedizin* 2000;39:241-245.
25. **Miraldi F, Vesselle H, Faulhaber PF, Adler LP, Leisure GP.** Elimination of artifactual accumulation of FDG in PET imaging of colorectal cancer. *Clin Nucl Med* 1998;23:3-7.
26. **Vesselle HJ, Miraldi FD.** FDG PET of the retroperitoneum: normal anatomy, variants, pathologic conditions, and strategies to avoid diagnostic pitfalls. *Radiographics* 1998;18:805-23; discussion 823-824.
27. **Gordon BA, Flanagan FL, Dehdashti F.** Whole-body positron emission tomography: normal variations, pitfalls, and technical considerations. *AJR Am J Roentgenol* 1997;169:1675-1680.
28. **Kosuda S, Fisher S, Kison PV, Wahl RL, Grossman HB.** Uptake of 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose in the normal testis: retrospective PET study and animal experiment. *Ann Nucl Med* 1997;11:195-199.
29. **Conti PS, Durski JM, Bacqai F, Grafton ST, Singer PA.** Imaging of locally recurrent and metastatic thyroid cancer with positron emission tomography. *Thyroid* 1999;9:797-804.
30. **Mikosch P, Wurtz FG, Gallowitsch HJ, Kresnik E, Lind P.** F-18-FDG-PET in a patient with Hashimoto's thyroiditis and MALT lymphoma recurrence of the thyroid. *Wien Med Wochenschr* 2003;153:89-92.
31. **Hyjek E, Isaacson PG.** Primary B cell lymphoma of the thyroid and its relationship to Hashimoto's thyroiditis. *Hum Pathol* 1988;19:1315-1326.
32. **Scholefield JH, Quayle AR, Harris SC, Talbot CH.** Primary lymphoma of the thyroid, the association with Hashimoto's thyroiditis. *Eur J Surg Oncol* 1992;18: 89-92.
33. **Sugawara Y, Fisher SJ, Zasadny KR, Kison PV, Baker LH, Wahl RL.** Preclinical and clinical studies of bone marrow uptake of fluorine-1-fluoro-

- deoxyglucose with or without granulocyte colony-stimulating factor during chemotherapy. *J Clin Oncol* 1998;16:173-1780.
34. **Erasmus JJ, Patz EF Jr., McAdams HP, Murray JG, Herndon J, Coleman RE, et al.** Evaluation of adrenal masses in patients with bronchogenic carcinoma using 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Am J Roentgenol* 1997;168:1357-1360.
 35. **Weisdorf DJ, Craddock PR, Jacob HS.** Glycogenolysis versus glucose transport in human granulocytes: differential activation in phagocytosis and chemotaxis. *Blood* 1982;60:888-893.
 36. **Yun M, Yeh D, Araujo LI, Jang S, Newberg A, Alavi A.** F-18 FDG uptake in the large arteries: a new observation. *Clin Nucl Med* 2001;26:314-319.
 37. **Takahashi M, Momose T, Kameyama M, Ohtomo K.** Abnormal accumulation of [18F]fluorodeoxyglucose in the aortic wall related to inflammatory changes: three case informs. *Ann Nucl Med* 2006;20:361-364.
 38. **Zalts R, Hamoud S, Bar-Shalom R, Eilam O, Rozin A, Hayek T.** Panarthritis: diagnosis via fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Am J Med Sci* 2005;330:247-249.
 39. **Walter MA, Melzer RA, Graf M, Tyndall A, Muller-Brand J, Nitzsche EU.** [18F]FDG-PET of giant-cell aortitis. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:690-691.
 40. **Van der Schueren B, Lambert M.** Cough as the presenting symptom of large vessel vasculitis. *Clin Rheumatol* 2005;24:411-414.
 41. **Kosters K, Bleeker-Rovers CP, van Crevel R, Oyen WJ, van der Ven AJ.** Aortitis diagnosed by F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in a patient with syphilis and HIV coinfection. *Infection* 2005;33:387-389.
 42. **Stumpe KD, Dazzi H, Schaffner A, von Schulthess GK.** Infection imaging using whole-body FDG-PET. *Eur J Nucl Med* 2000;27:822-832.
 43. **Shreve PD.** Focal fluorine-18 fluorodeoxyglucose accumulation in inflammatory pancreatic disease. *Eur J Nucl Med* 1998;25:259-264.
 44. **Meyer M, Gast T, Raja S, Hubner K.** Increased F-18 FDG accumulation in an acute fracture. *Clin Nucl Med* 1994;19:13-14.
 45. **Lowe VJ, Hebert ME, Anscher MS, Coleman RE.** Serial evaluation of increased chest wall F-18 fluorodeoxyglucose (FDG). Uptake following radiation therapy in patients with bronchogenic carcinoma. *Clin positron Imaging* 1998;1:185-191.
 46. **Frank A, Lefkowitz D, Jaeger S, Gobar L, Sunderland J, Gupta N, et al.** Decision logic for retreatment of asymptomatic lung cancer recurrence based on positron emission tomography findings. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:1495-1512.
 47. **Goo JM, Im JG, Do KH, Yeo JS, Seo JB, Kim HY, et al.** Pulmonary tuberculoma evaluated by means of FDG PET: findings in 10 cases. *Radiology*. 2000;216:117-121.
 48. **Yamada Y, Uchida Y, Tatsumi K, Yamaguchi T, Kimura H, Kitahara H, et al.** Fluorine-18-fluorodeoxyglucose and carbon-11-methionine evaluation of lymphadenopathy in sarcoidosis. *J Nucl Med* 1998;39:1160-1166.
 49. **Stuckensen T, Kovacs AF, Adams S, Baum RP.** Staging of the neck in patients with oral cavity squamous cell carcinomas: a prospective comparison of PET, ultrasound, CT and MRI. *J Craniomaxillofac Surg* 2000;28:319-324.
 50. **Gupta NC, Tamim WJ, Graeber GG, Bishop HA, Hobbs GR.** Mediastinal lymph node sampling following positron emission tomography with fluorodeoxyglucose imaging in lung cancer staging. *Chest* 2001;120:521-527.
 51. **Shreve PD.** Adding structure to function. *J Nucl Med* 2000;41:1380-1382.

Suplementación con vitamina E, ¿benéfica o dañina?

Jorge Luis Blé-Castillo,^{a,*} Juan C. Díaz-Zagoya^b y José D. Méndez^c

^aHospital General de Zona 46, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Villahermosa, Tabasco, México

^bFacultad de Medicina, Universidad Nacional, Autónoma de México, México D.F., México

^cHospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, México D.F., México

Recibido en su versión modificada: 5 de marzo de 2007

— Aceptado: 13 de julio de 2007

RESUMEN

Aunque en estudios de laboratorio se han observado efectos potencialmente benéficos de la vitamina E, los resultados de la evaluación clínica son inconsistentes. Una situación que ha limitado el conocimiento en esta área, es la dificultad para establecer comparaciones entre los diferentes estudios. Existen diferencias entre sujetos, tipos de formulaciones, etapas de la enfermedad, y otros aspectos. El consumo de megadosis de esta vitamina se ha incrementado en muchos países. En estudios recientes se ha informado que además de su capacidad antioxidante, esta vitamina tiene acciones moleculares precisas que influyen sobre la actividad de varias enzimas modulando la expresión de genes y la inducción de apoptosis. Sin embargo, algunos estudios clínicos y metaanálisis han informado que dosis de 400 UI/día o mayores de α -tocoferol, se asocian con aumento del índice de mortalidad. Resulta claro que hasta la fecha no se tiene un conocimiento completo de los efectos de estas sustancias a nivel celular y que existe controversia en los resultados de ensayos clínicos. En el presente trabajo se revisa el conocimiento actual sobre las características de esta vitamina, sus principales efectos benéficos, su toxicidad potencial y se discuten los resultados de algunos metaanálisis recientes en relación al aumento del riesgo de mortalidad.

Palabras clave:

α -Tocoferol, antioxidantes, toxicidad, suplementación, mortalidad

SUMMARY

Even though the beneficial effects of vitamin E have been experimentally observed, some clinical trials failed to verify a consistent benefit. One reason for this situation has been the difficulty to make comparisons among different studies. There are differences due to subjects, chemical forms of vitamin E, stages of the disease and others. The intake of high doses of vitamin E as a supplement has increased in many countries. Novel studies, have informed that vitamin E not only has antioxidant properties but can act through precise molecular actions interacting with proteins and enzymes and modulating cellular signaling, transcriptional regulation and apoptosis induction. However, some recent clinical and meta analysis studies have found that daily supplementation with vitamin E 400 IU or higher is associated to increased mortality. In conclusion, a complete understanding of vitamin E actions at the cell does not exist yet and the controversy about its clinical effects is still present. This paper offers current knowledge on the characteristics, metabolism, properties, beneficial effect as well as the potential toxicity of vitamin E.

Key words:

α -Tocopherol, antioxidant, toxicity, supplementation, mortality

Introducción

La vitamina E fue descubierta por Evans en 1922 como un nutrimento soluble en grasas indispensable para la reproducción de las ratas.¹ En realidad, el término vitamina E no se refiere a una estructura química en particular sino que agrupa varias sustancias. Hace algunos años se consideraba a la vitamina E como una mezcla de tocoferoles y tocotrienoles. De esta manera se aceptaba que los β -tocoferoles, γ -tocoferoles y los α -tocotrienoles eran formas activas de vitamina E y, por lo tanto, se admitía el concepto de equivalentes de tocoferol. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que no existe interconversión entre las distintas

formas de vitamina E; además, la proteína hepática transportadora de tocoferol sólo tiene afinidad por los estereoisómeros 2R de α -tocoferol. Otros isómeros, aunque son eficientemente absorbidos, no se difunden al plasma ni a los tejidos y, en consecuencia, carecen de actividad efectiva de vitamina E. Por esta razón, el grupo de trabajo denominado Comité Permanente para Evaluación Científica de las Referencias de Consumo Dietético, organizado por la Academia Nacional de Ciencias de Estados Unidos en colaboración con organismos de Canadá,² consideró exclusivamente como vitamina E a la forma natural contenida en los alimentos (RRR- α -tocoferol) y los estereoisómeros RRS-, RSR-, y RSS-.

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Jorge L. Blé-Castillo. Hospital General de Zona 46, Prolongación de Avenida Universidad Km 2.5, Col. Casa Blanca, 86060 Villahermosa, Tabasco, México. Tel.: (99) 3170 6606. Fax: (99) 3354 3238. Correo electrónico: jblecastillo@cis.gob.mx

Los tocoferoles y tocotrienoles contienen un anillo aromático sustituido denominado cromano y una cadena lateral isoprenoide larga (Figura 1). La presencia de los grupos -CH₃ o -H en el anillo cromano definen que estas sustancias sean α , β , γ o δ , por ejemplo, el α -tocoferol contiene tres grupos metilo. La presencia de tres centros quirales (posición C2 del anillo cromano, C4 y C8 de la cadena fitil) permite tener un total de ocho configuraciones dependiendo de la orientación R o S del grupo metilo en cada uno de los centros quirales (Figura 2). Durante la síntesis de la vitamina E se producen cantidades equimolares de estos isómeros (vitámeros). En los tocoferoles, la cadena fitil es saturada, mientras que en los tocotrienoles esta cadena tiene tres insaturaciones.

Los tocoferoles y tocotrienoles inhiben la lipoperoxidación principalmente por su capacidad de secuestrar los radicales peroxilos antes de que éstos puedan reaccionar con ácidos grasos de las membranas celulares (Figura 3). Por otra parte, los tocoferoles pueden reaccionar con el singulete de oxígeno y así proteger las membranas contra estas especies reactivas de oxígeno. El α -tocoferol reacciona lentamente con el superóxido y a una velocidad controlada por la difusión con los radicales hidroxilo.³

El RRR- α -tocoferol es la forma más abundante en el plasma humano (aproximadamente 25 μ mol/l), mientras que el γ -tocoferol alcanza solamente 10% de este valor, aun en situaciones en las que el contenido de γ -tocoferol en los alimentos es elevado. Esta especificidad se debe principal-

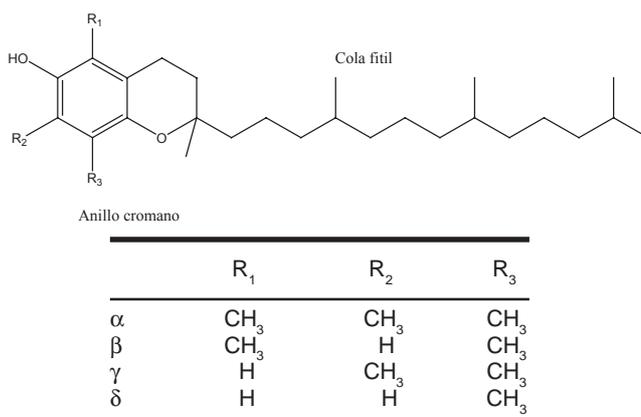


Figura 1. Estructura química de los posibles estereoisómeros de tocoferol que componen la vitamina E natural. La presencia de los grupos -CH₃, o -H en el anillo cromano definen que estas sustancias sean α , β , γ , o δ .

mente a la retención selectiva de α -tocoferol a nivel hepático o alternativamente a la conversión metabólica y la subsiguiente eliminación de los otros análogos. El RRR- α -tocoferol es la forma más activa en la fase lipídica ya que tiene la mayor capacidad antioxidante. La relación entre las potencias antioxidantes de los distintos isómeros es la siguiente: $\alpha > \beta > \gamma > \delta$.⁴

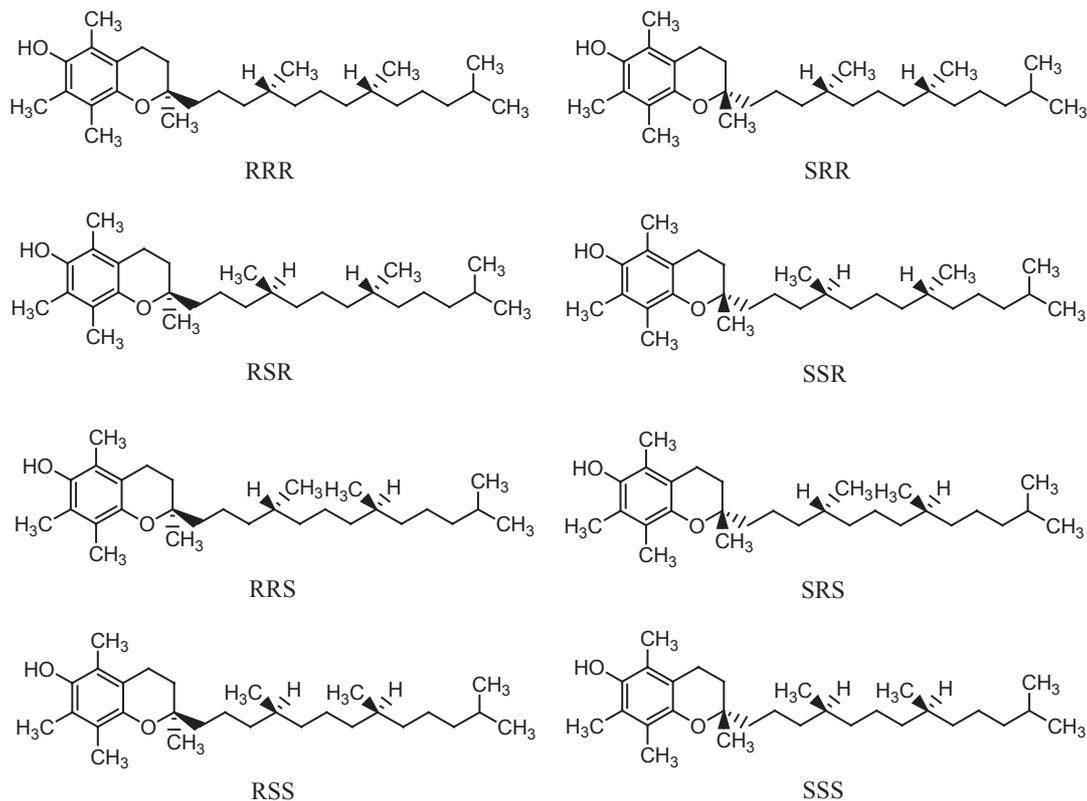


Figura 2. Estereoisómeros de α -tocoferol. De acuerdo con recomendaciones de la Academia Nacional de Ciencias de USA se debe considerar como vitamina E únicamente a los estereoisómeros 2R de α -tocoferol (RRR-, RRS-, RSR- y RSS-). El α -tocoferol sintético (holo-rac- α -tocoferol) contiene los ocho estereoisómeros en cantidades equimolares.

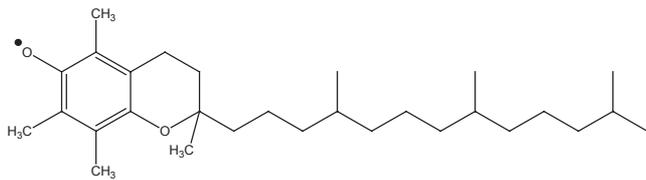
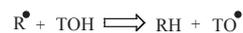


Figura 3. Reacción antioxidante del alfa tocoferol. R^{\bullet} =radicales libres, principalmente radicales peroxilo; TOH = α -tocoferol y TO^{\bullet} =radical tocoferoxilo. El AT es probablemente el más importante inhibidor de la reacción en cadena producida durante la peroxidación de lípidos en animales.

La vitamina E es sintetizada únicamente en el reino vegetal y las fuentes naturales de esta sustancia son los aceites vegetales. Las semillas de girasol contienen casi exclusivamente α -tocoferol, el aceite de soya es rico en α , γ y δ -tocoferol, y el aceite de palma contiene tocotrienoles además de α -tocoferol.⁵ Otros alimentos con alto contenido en tocoferoles son las nueces, los cacahuates, el aguacate y el brócoli.

La vitamina E se encuentra disponible en distintas presentaciones comerciales: una mezcla de tocoferoles y tocotrienoles naturales (extraída de fuentes naturales), como RRR- α -tocoferol; el α -tocoferol sintético, el cual es una mezcla racémica equimolar de ocho estereoisómeros (holo-rac- α -tocoferol) (Figura 2), o una mezcla de ésteres de tocoferol sintéticos (succinato de α -tocoferol o acetato de α -tocoferol).

El acetato de α -tocoferol es el análogo más usado en suplementos alimenticios y productos cosméticos debido a que la esterificación le confiere estabilidad. En el intestino, los ésteres de vitamina E son escindidos a su forma no esterificada por la acción de las esterasas intestinales.²

Metabolismo

En los seres humanos la vitamina E se absorbe junto con los lípidos de los alimentos en la parte proximal del intestino y se libera en la linfa dentro de los quilomicrones (Figura 4). Todas las formas de vitamina E se absorben igualmente, lo cual sugiere ausencia de selectividad a este nivel. Después de pasar a través de la vía linfática, los quilomicrones alcanzan la circulación sistémica y se hidrolizan progresivamente bajo la acción de la lipasa lipoproteínica endotelial presente en los órganos blanco. Durante este proceso, una parte de la vitamina E se libera en el plasma y es captada por las células. La vitamina E es transportada de manera inespecífica dentro de las lipoproteínas a los tejidos. En el hígado, los tocoferoles son captados desde los quilomicrones principalmente vía el receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDL), y la proteína transportadora de α -tocoferol (α -TTP)⁶ canaliza el α -tocoferol a organelos donde se sintetizan las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). En las VLDL, la incorporación es casi exclusiva para RRR- α -toco-

ferol debido a la estereoespecificidad de la α -TTP. Además, la mayoría de los otros análogos del tocoferol y los isómeros sintéticos que no son reconocidos por α -TTP son degradados y eliminados a través de la bilis y de la orina. La afinidad relativa de la α -TTP cuando se compara con la forma α es

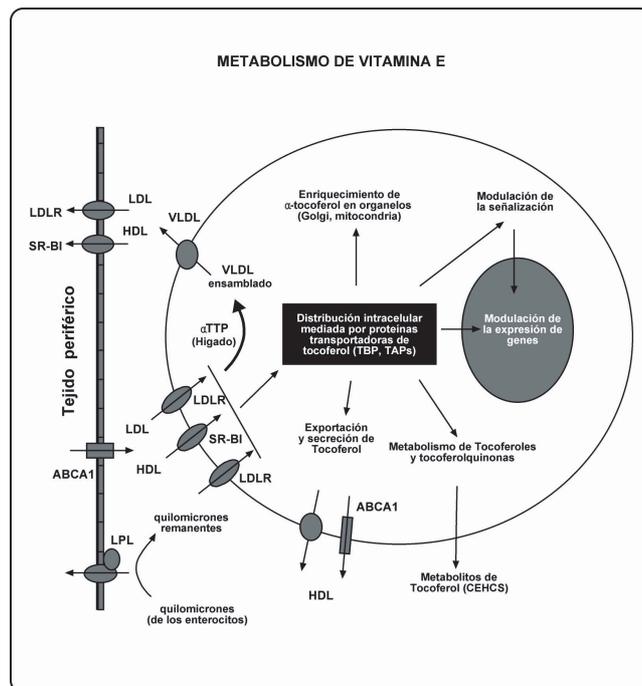


Figura 4. Las cuatro formas de tocoferol son igualmente absorbidas de la dieta y transportadas a las células periféricas por los quilomicrones. Después de la hidrólisis por las lipasas lipoproteínicas, parte de los tocoferoles transportados se libera de los quilomicrones a los tejidos periféricos. Los quilomicrones remanentes llevan la vitamina E remanente hacia el hígado, principalmente a través de la vía del receptor de LDL y entonces el AT es específicamente reconocido por la proteína transportadora de AT (α -TTP) (este paso sólo ocurre en el hígado), se incorpora en las VLDL y se redistribuye a los tejidos periféricos en las LDL y las HDL vía el receptor de LDL o (*scavenger receptor*) receptor SR-BI, respectivamente. Las otras isoformas de tocoferol (β , γ , δ y también el exceso de α) y las tocoferil-quinonas son metabolizadas y eliminadas. De este modo la vía mediada por la α -TTP es esencial para mantener concentraciones adecuadas de AT en el plasma. En las células los tocoferoles modulan las actividades de algunas enzimas (PKC/PP2A, 5-lipooxigenasa, fosfolipasa A2, ciclooxigenasa-2, NADPH-oxidasa, SOD, NOS), o también en forma directa o indirecta, influyen la expresión de varios genes involucrados en la aterosclerosis (CD36, CTGF, integrinas, citocinas, etc). Varias proteínas transportadoras de tocoferoles (TAP, TBP) podrían estar involucradas en la distribución correcta de los cuatro tocoferoles hacia las lipoproteínas, los organelos (Golgi, mitocondria, núcleo, retículo endoplásmico), enzimas, transportadores (ABCA1) y factores de transcripción, y en esta forma confieren especificidad a los diferentes tocoferoles en la célula.

RRR- α -tocoferol 100%, β -tocoferol 38%, γ -tocoferol 9%, δ -tocoferol 2%.⁷

Una gran cantidad de las VLDL sintetizadas en el hígado es secretada e hidrolizada por las lipoproteinlipasas y convertidas a LDL. En la sangre, el α -tocoferol es rápidamente transferido entre las diferentes lipoproteínas de modo que las LDL y las HDL (lipoproteínas de alta densidad) contienen más de 90% de AT. Parte del tocoferol transportado en las HDL es captado una vez más por los hepatocitos, reconocido específicamente por la α -TTP, reciclado y liberado por segunda ocasión en las VLDL.⁸

Se considera que la α -TTP es el factor más importante para mantener las concentraciones adecuadas de α -tocoferol plasmático. En las ratas, la suplementación con α -tocoferol modula la producción de ARN mensajero para α -TTP en el hígado.⁹ Las mutaciones del gen α -TTP r5 inducen una caída significativa en la concentración de α -tocoferol en los tejidos y en el plasma, lo cual conduce a una enfermedad neurodegenerativa llamada ataxia con deficiencia de vitamina E.¹⁰ Estas observaciones subrayan la importancia del reciclamiento del α -tocoferol vía α -TTP.

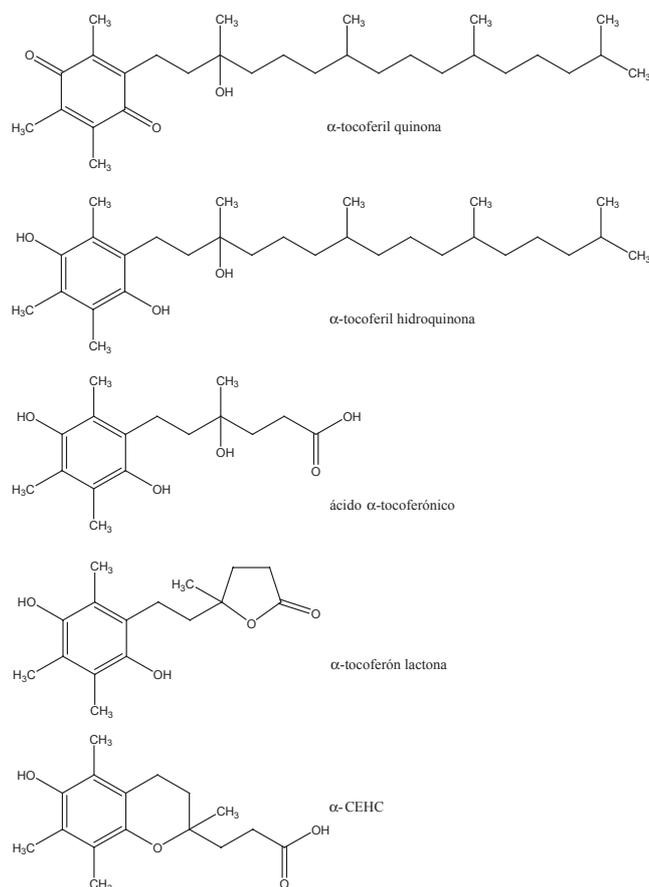


Figura 5. Productos de oxidación de α -tocoferol. El 2,5,7,8-tetrametil-2(2'-carboxietil)-6-hidroxicromano (α -CEHC) es el único metabolito con una estructura de anillo cromano intacta.

La asociación entre la deficiencia de α -TTP y aterosclerosis fue estudiada en el ratón "knock-out" para α -TTP (Ttpa+/- y Ttpa-/-).¹¹ En estos animales el déficit de α -tocoferol se asoció con aumento de las lesiones ateroscleróticas en la aorta proximal y con aumento en la peroxidación lipídica. Estos resultados documentan la importancia de la vía α -TTP para el mantenimiento de concentraciones adecuadas de α -tocoferol en el plasma y su posible relevancia para disminuir el riesgo de enfermedad cardiovascular.¹²

En cuanto a la distribución intracelular, las concentraciones más elevadas de α -tocoferol se han encontrado en el aparato de Golgi, lisosomas, retículo endoplásmico y mitocondria.¹³ Por otra parte, recientemente se ha identificado un grupo de proteínas llamadas proteínas asociadas al tocoferol (TAP) y la proteína fijadora de tocoferol (TBP), que parecen estar involucradas en la movilización intracelular del tocoferol.^{14,15}

El principal metabolito producido después de la oxidación del tocoferol es α -tocoferil-quinona, la cual puede ser reducida a α -tocoferol hidroquinona por las enzimas microsomales y mitocondriales dependientes de NADPH. Otros metabolitos aislados de la orina son el ácido tocoferónico y la tocoferonolactona, llamados también metabolitos de Simón.¹⁶ Recientemente también se ha aislado el α -carboxi-etilhidroxicromano (α -CEHC) en orina humana, el cual es importante por ser el único que conserva el anillo cromano intacto¹⁷ (Figura 5).

Efectos antioxidantes y no antioxidantes de la vitamina E

Por sus propiedades antioxidantes, la vitamina E ha sido empleada como suplemento en diferentes enfermedades. Por ejemplo, en pacientes con fibrosis quística existe mala absorción de los lípidos y la suplementación con vitamina E es parte de la terapia rutinaria.¹⁸ En pacientes hemodializados con enfermedad cardiovascular, la suplementación con vitamina E redujo la incidencia de infartos.¹⁹ En mujeres embarazadas, el tratamiento con vitaminas E y C disminuyó el índice de preeclampsia y mejoró la función endotelial.²⁰ En pacientes diabéticos se ha informado un mejor control glucémico.^{21,22} En otros estudios clínicos se ha observado reducción en la incidencia de cáncer después del consumo de vitamina E.²³

El mayor número de estudios sobre vitamina E se ha orientado hacia su posible papel protector contra las enfermedades cardíacas. La razón de esta situación ha sido que las hipótesis que explican la iniciación del proceso aterogénico se basan en la oxidación de las LDL como el paso clave en la inducción y el progreso de estos eventos.^{24,25} Las LDL oxidadas (LDLox) son más fácilmente fagocitadas por los macrófagos formando las células espumosas. Por otra parte, las LDLox son quimiotácticas para los monocitos circulantes e inhiben la motilidad de los macrófagos de los tejidos.²⁶ También pueden ser citotóxicas para las células endoteliales e incrementar la vasoconstricción en las arterias. Por otra parte, la susceptibilidad de las LDL a la oxidación se ha

correlacionado con la severidad de la aterosclerosis.²⁷ La capacidad del α -tocoferol para inhibir la oxidación de las LDL ha sido demostrada *in vitro*. En modelos animales, el α -tocoferol redujo las lesiones ateroscleróticas.^{28,29} En seres humanos, los estudios epidemiológicos han permitido establecer una asociación inversa entre riesgo cardiovascular y la ingesta de vitamina E a partir de fuentes dietarias o suplementos.³⁰ Sin embargo, los últimos ensayos clínicos de intervención han mostrado resultados controvertidos.¹²

Durante los últimos años se ha encontrado que además de poseer efectos antioxidantes, la vitamina E tiene efectos antiaterogénicos no antioxidantes actuando sobre la señalización celular y la regulación de la expresión de genes. Su efecto inhibitorio de la proliferación de células de músculo liso³¹ y de la agregación plaquetaria,³² ha sido explicado por la capacidad del α -tocoferol para inhibir la proteína cinasa C (PKC).³³ La ciclooxigenasa-2 (COX-2) cataliza la síntesis de prostaglandinas, las cuales son mediadoras del proceso de inflamación. COX-2 es inhibida por γ -tocoferol (pero no α -tocoferol). En estudios realizados en ratones, se ha mostrado que la vitamina E disminuye la actividad de COX-2 mediante la reducción de la formación de peroxinitrito, el cual es a su vez un activador de COX-2.³⁴ En estudios realizados en células T humanas se ha encontrado que el acetato y el succinato de α -tocoferol inhiben la activación del factor kappa B (NF- κ B), el cual es un factor de transcripción que regula una serie de genes involucrados en el proceso de aterosclerosis.³⁵ El α -tocoferol también inhibe algunas moléculas de adhesión y tiene acción de modulador en el proceso de apoptosis.^{36,37} Los efectos inhibitorios de α -tocoferol a nivel de transcripción de cerca de 30 genes importantes en el desarrollo de la aterosclerosis también han sido informados.³⁸

Según nuestra experiencia, en sujetos diabéticos que recibieron 800 UI/día de vitamina E como acetato de α -tocoferol durante seis semanas, esta sustancia fue bien tolerada. Se observó aumento en la resistencia eritrocitaria a la oxidación y aumento en la concentración de antioxidantes totales en el suero después del suplemento. Por otra parte, se encontró aumento en los niveles de colesterol sérico en el grupo que recibió tocoferol respecto a los valores basales y al compararse con un grupo testigo.³⁹ En otro estudio realizado en mujeres perimenopáusicas sanas que recibieron 800 UI/día durante 12 semanas y un periodo subsecuente de lavado de seis semanas, no se observaron efectos indeseables. Sin embargo, las participantes informaron cambios benéficos en la textura del cabello y la piel. Además, se observó reducción en los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA1c) y de malondialdehído en suero (marcador de lipoperoxidación) después de la suplementación. Por otra parte, se incrementaron las concentraciones de magnesio y de antioxidantes totales en el suero, mientras que la superóxido dismutasa eritrocitaria (SOD) se incrementó y las actividades de glutatión peroxidasa (GPx) disminuyeron con el suplemento. En general, los resultados de la suplementación fueron de mayor beneficio en las participantes sanas que en las pacientes diabéticas, quienes ya tienen un metabolismo alterado. Sin embargo, algunos

cambios no esperados en las enzimas antioxidantes eritrocitarias en las mujeres sanas, podrían significar un aumento de estrés oxidante en los eritrocitos.⁴⁰ En otro estudio realizado en pacientes diabéticos con dislipidemia moderada se evaluaron los efectos del α -tocoferol (400 UI/día), de pravastatina (20 mg/día) y de la combinación (α -tocoferol y pravastatina; 400 UI/día-20 mg/día), durante seis meses. Los resultados mostraron que la combinación α -tocoferol-pravastatina disminuyó la glucemia basal en 18% ($p < 0.05$), en comparación con pravastatina o α -tocoferol solos, los cuales no provocaron cambios. El tratamiento combinado disminuyó en 21% ($p < 0.01$) la concentración de colesterol en el suero en comparación con 7.34 % de la pravastatina sola y de ningún cambio con α -tocoferol. El nivel de HDL se incrementó en 80% ($p < 0.001$) después de la terapia combinada en comparación con 30 y 28% ($p < 0.05$) del α -tocoferol y de pravastatina solos.⁴¹

Efectos nocivos asociados al consumo de suplemento

Desde 2001 se calculó que 70% de la población de Estados Unidos consume suplementos dietarios de manera ocasional y que 40% lo hace regularmente.⁴² En 2002, Montuiler y colaboradores informaron de una población de médicos, que 64% consume dosis mayores de 400 UI/día de vitamina E y que el promedio obtenido de fuentes alimentarias es de 9.3 mg de α -tocoferol por día (aproximadamente 14 UI/día).⁴³ En 2005, Ford y colaboradores encontraron que 11.3% de la población americana consume al menos 400 UI/día de vitamina E y que la mediana de ingesta diaria es de 8.8 UI/día.⁴⁴

Parte del peligro potencial del consumo de altas dosis de vitamina E podría atribuirse a su efecto de desplazar otros antioxidantes solubles en las grasas y romper el balance natural del sistema antioxidante.⁴⁵ También puede inhibir las enzimas citosólicas glutatión S-transferasas, las cuales contribuyen a detoxificar drogas y toxinas endógenas.⁴⁶ De hecho, un estudio sobre α -tocoferol y β -caroteno⁴⁷ demostró incremento significativo en el riesgo de choque hemorrágico entre los participantes tratados con vitamina E. Otros datos sugieren que la vitamina E también podría afectar la conversión de β -caroteno en vitamina A y la distribución de esta última en los tejidos animales.⁴⁸

La vitamina E tiene propiedades anticoagulantes,⁴⁹ posiblemente al interferir con los mecanismos mediados por vitamina K. En estudios recientes realizados *in vitro* se ha demostrado que la vitamina E potencia los efectos antiplaquetarios del ácido acetilsalicílico, por lo que se debería alertar sobre este efecto cuando se consumen ambas sustancias.⁵⁰ Otros autores han encontrado asociación entre el consumo de dosis elevadas de vitamina E (≥ 400 UI/día) durante el primer trimestre del embarazo y el bajo peso del producto al nacimiento.⁵¹

En cuanto a su capacidad prooxidante, algunos estudios *in vitro* han mostrado que la vitamina E puede actuar promoviendo la lipoperoxidación cuando existe la carencia

de otras sustancias antioxidantes como la vitamina C.^{52,53} En fumadores que consumieron una dieta alta en ácidos grasos poliinsaturados se demostró que el α -tocoferol incrementó los niveles de lipoperoxidación, determinado por medio de la concentración plasmática de F_2 -isoprostanos.⁵⁴

Vitamina E y riesgo de mortalidad

En un metaanálisis publicado en 2004 se informó que los suplementos dietarios antioxidantes no disminuyeron el cáncer gastrointestinal, sin embargo, su consumo se asociaba con incremento de la mortalidad.⁵⁵ En dicho estudio se seleccionaron 14 ensayos con una población total de 170 525 pacientes. Se incluyeron estudios con vitaminas A, C y E y selenio. En siete de estos ensayos se demostró mediante modelos estadísticos que los antioxidantes incrementan la mortalidad. Sin embargo, en cuatro de dichos ensayos el selenio mostró efectos benéficos sobre la incidencia del cáncer gastrointestinal.

Otros dos estudios publicados recientemente incrementaron la controversia sobre los peligros del consumo de vitamina E: el estudio HOPE-TOO⁵⁶ y el metaanálisis de Miller y colaboradores.⁵⁷ El estudio HOPE-TOO es un ensayo clínico controlado aleatorizado y doble ciego llevado a cabo durante siete años. Los pacientes recibieron ya sea 400 UI/día de vitamina E (acetato de α -tocoferol) o placebo. El número de sujetos fue de 2025 para el grupo de vitamina E y 1969 para el grupo placebo. Se calculó la incidencia de cáncer, muertes por cáncer y eventos cardiovasculares mayores. Se concluyó que en pacientes con enfermedad vascular o diabetes mellitus, la suplementación con vitamina E no previno el cáncer o los eventos cardiovasculares mayores. Sin embargo, en el grupo que consumió vitamina E se observó un incremento en el riesgo de insuficiencia cardíaca.⁵¹

En el trabajo de Miller y colaboradores se analizaron los resultados de 19 ensayos clínicos realizados entre 1966 y 2004. En nueve de estos trabajos se empleó vitamina E como suplemento, mientras que en los restantes se usaron combinaciones de vitaminas y minerales. Aunque en los estudios se emplearon diferentes formas químicas de vitamina E, las comparaciones se realizaron "convirtiendo" todas las dosis empleadas a vitamina E sintética (holo-rac- α -tocoferol).

Los autores concluyeron que las dosis de vitamina E mayores de 400 UI/día incrementan el riesgo de mortalidad y que debieran evitarse. Cuando se emplearon dosis menores a 400 UI/día se encontró una disminución de la mortalidad aunque ésta no fue significativa. Por otra parte, los autores advierten que los resultados no se pueden extrapolar a sujetos sanos, ya que los estudios analizados se realizaron en pacientes con distintas enfermedades crónicas.

Críticas al metaanálisis de Miller

Algunas de las más importantes críticas realizadas por expertos⁵⁸ al trabajo de Miller y colaboradores son las siguientes:

1. El trabajo de Miller incluye un grupo muy heterogéneo de sujetos, por lo cual es difícil establecer comparaciones.
2. Se compararon resultados de diferentes tipos de moléculas con actividad de vitamina E, el RRR- α -tocoferol y el holo-rac- α -tocoferol. Esto se considera inadecuado, ya que los diferentes estereoisómeros no son bioequivalentes y, por lo tanto, tampoco son equivalentes desde el punto de vista terapéutico.
3. Se excluyeron del estudio 12 ensayos clínicos que informan escasa mortalidad, con lo cual se introduce mucho sesgo. Por ejemplo, el estudio de suplementación con antioxidantes en la prevención de la aterosclerosis (ASAP)⁵⁹ y el estudio de aterosclerosis asociada a trasplantes (TAAS),⁶⁰ mostraron beneficio de la suplementación con las vitaminas C y E.
4. Solamente en uno de los 19 estudios analizados se estimó la adherencia al tratamiento mediante la determinación de la concentración de α -tocoferol en la sangre (Estudio CHAOS).⁶¹ En este estudio se encontró que sólo seis de los 38 casos de muerte cardiovascular del grupo con vitamina E realmente tuvieron adherencia al tratamiento. Sin embargo, en este estudio también se encontró que el riesgo de muerte se incrementó con dosis mayores a 400 UI/día. En el estudio CHAOS los porcentajes de muerte cardiovascular fueron de 2% en el grupo con dosis de 400 UI/día, 2.4% en el grupo placebo y 3.1 % en el grupo de 800 UI/día. Los de infarto al miocardio no fatal fueron: 0.2% en el grupo con 400 UI/día y 2% en el grupo con 800 UI/día.
5. En el trabajo de Miller y colaboradores se expresan los suplementos como UI/día de vitamina E, sin embargo, la definición de unidades internacionales se refiere sólo a la potencia de RRR- α -tocoferol para prevenir o tratar síntomas de la deficiencia de vitamina E; las unidades que deben emplearse son mg.
6. Durante el año 2004, la *American Heart Association* revisó la relación entre enfermedad cardiovascular y suplementos vitamínicos y no concluyó que la vitamina E aumente la mortalidad.

Seguridad de la suplementación

A principios de 2005 se publicó un estudio sobre el amplio margen de seguridad en el empleo de los suplementos vitamínicos C y E, basado en más de 20 artículos publicados hasta ese momento y que incluía a 80 mil sujetos.⁶² Las mejores evidencias de seguridad de estas vitaminas provienen de los resultados de estudios previos: en el estudio de Gillilan se emplearon 1600 UI/día durante seis meses en pacientes con angina estable;⁶³ en el de Meydani se emplearon hasta 800 UI/día (E sintética), durante cuatro meses en 88 personas ancianas;⁶⁴ en el CHAOS, realizado en pacientes con enfermedad cardiovascular, se usaron 400 u 800 UI/día durante 510 días;⁵⁵ en el HOPE, efectuado en 9541 pacientes con múltiples factores de riesgo de enfermedad cardiovascular,⁶⁵ se usaron 400 UI/día de vitamina E; en el DATATOP se usaron dosis de 2000 UI/día durante 8.2 años en pacientes

con Alzheimer.⁶⁶ En todos estos estudios no se informaron reacciones adversas a la suplementación con vitamina E.

En esta serie de estudios se demuestra que los suplementos con vitamina E y C no son dañinos para la población en general. La *Food and Nutrition Board, Institute of Medicine*, como parte de la Academia de Medicina de los Estados Unidos, es el organismo encargado de establecer los valores de referencia del consumo dietario (DRI) en ese país, que incluye los valores de ingesta diaria recomendada de nutrimentos para una nutrición normal y para prevenir deficiencias (RDA). Para la vitamina E este valor es de 15 mg para ambos sexos. Los valores de límite superior de consumo (UL) corresponden a la máxima cantidad adecuada para la gente sana, usada por largos periodos. Este valor por definición no tiene riesgo de efectos adversos en casi todas las personas de la población general. Para vitamina E este valor se ha establecido en 1000 mg por día.⁶⁷

El *United Kingdom's Expert Group on Vitamins and Minerals* calculó un valor de UL en 800 UI de holo-rac- α -tocoferol, y 1600 de acetato de holo-rac- α -tocoferol. También la *European Food Safety Authority* estimó su valor de UL en 300 mg con base en el trabajo de Meydani, que incluyó cantidades hasta de 800 UI/día. En México, no existe un organismo encargado de investigar específicamente este campo y son aceptadas generalmente las recomendaciones de los organismos internacionales de países desarrollados.

En Estados Unidos, las nuevas recomendaciones para vitamina E piden que está sea expresada en mg de equivalentes de RRR- α -tocoferol. De esta manera se considera que 1 mg de vitamina E sintética (holo-rac- α -tocoferol) = 1 UI de vit E = 0.45 mg RRR- α -tocoferol. Por esta razón 1 mg de RRR- α -tocoferol = 1.5 UI. Cuando se recomienda 1000 mg de cualquier forma de α -tocoferol esto es equivalente a 1500 UI de RRR- α -tocoferol o 1000 UI de holo-rac- α -tocoferol. En Estados Unidos, el valor de UL para vitamina E es de 1600 UI/día, lo cual es equivalente a 1073 mg de RRR- α -tocoferol (o el equivalente molar de sus ésteres).

Conclusiones

A pesar de las intensas investigaciones sobre la vitamina E, reconocemos que todavía se desconocen muchos aspectos sobre los mecanismos de acción intracelular y el riesgo potencial del empleo de megadosis de esta sustancia. De los hechos mencionados es evidente que los suplementos de vitamina E serán más seguros cuando se aproximen a la dosis diaria recomendada que equivale a 15 mg/día para sujetos adultos. Sin embargo, si se considera que los alimentos naturales además de vitamina E, contienen una mezcla compleja de nutrimentos que favorecen su absorción y proporcionan otros fotoquímicos, lo más prudente y científicamente apoyado sería consumir una dieta con alto contenido en tocoferoles. Es importante mencionar, sin embargo, que existen individuos que pueden requerir cantidades mayores de esta vitamina para prevenir deficiencias. Dentro de este grupo se encuentran pacientes con síndrome de mala absorción de grasas, como aquellos con enfermedad de

Crohn o fibrosis quística, y otros con desórdenes hereditarios como la abetalipoproteinemia y ataxia.

Por otra parte, una situación que puede ayudar a decidir la prescripción sabia del suplemento de vitamina E es la deficiencia en sangre periférica, estimada en el laboratorio por concentraciones disminuidas. Las futuras investigaciones en esta área serán bien justificadas toda vez que en nuestro país tenemos cifras elevadas de deficiencia de esta vitamina en la población femenina e infantil de acuerdo con la Encuesta de Nutrición de 1999.⁶⁸

Referencias

1. Evans HM, Bishop KS. On the existence of a hitherto unrecognized dietary factor essential for reproduction. *Science* 1922;56:650-651.
2. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium and carotenoids. Washington, DC: National Academy Press; 2000.
3. Halliwell B, Gutteridge JMC. Free radicals in biology and medicine. 2nd edition. New York: Oxford University Press; 1999.
4. Traber MG, Sies H. Vitamin E in humans: demand and delivery. *Annu Rev Nutr* 1996; 16:321-347.
5. Bauernfeind JB. Tocopherols in food. Vitamin E. A comprehensive treatise. New York: Marcel Dekker I; 1980 pp. 99-167.
6. Catignani GL, Bieri JG. Rat liver alpha-tocopherol binding protein. *Biochim Biophys Acta* 1977; 497:349-357.
7. Hosomi A, Arita M, Sato Y, Kiyose C, Ueda T, Igarashi O, et al. Affinity for alpha-tocopherol transfer protein as a determinant of the biological activities of vitamin E analogs. *FEBS. Lett* 1997; 409:105-158.
8. Goti D, Reicher H, Malle E, Kostner GM, Panzenboeck U, Sattler W. High-density lipoprotein (HDL3)-associated alpha-tocopherol is taken up by HepG2 cells via the selective uptake pathway and resecreted with endogenously synthesized apo-lipoprotein B-rich lipoprotein particles. *Biochem J* 1998; 332:57-65.
9. Fechner H, Schlame M, Guthmann F, Stevens PA, Rustow B. Alpha and delta-tocopherol induce expression of hepatic alpha-tocopherol-transfer-protein mRNA. *Biochem J* 1998;331:577-581.
10. Yokota T, Shiojiri T, Gotoda T, Arita M, Arai H, Ohga T, et al. Friedreich-like ataxia with retinitis pigmentosa caused by the His101Gln mutation of the alpha-tocopherol transfer protein gene. *Ann Neurol* 1997; 41:826-832.
11. Terasawa Y, Ladha Z, Leonard SW, Morrow JD, Newland D, Sanan D, et al. Increased atherosclerosis in hyperlipidemic mice deficient in alpha-tocopherol transfer protein and vitamin E. *Proc Natl Acad Sci* 2000;97:13830-13834.
12. Munteanu A, Zingg JM, Azzi A. Anti-atherosclerotic effects of vitamin E-myth or reality? *J Cell Mol Med* 2004; 8:59-76.
13. Drevon CA. Absorption, transport and metabolism of vitamin E. *Free Radic Res Commun* 1991;14:229-246.
14. Kempná P, Zingg JM, Ricciarelli R, Hierl M, Saxena S, Azzi A. Cloning of novel human SEC14p-like proteins: cellular localization, ligand binding and functional properties. *Free Rad Biol Med* 2003;34:1458-1472.
15. Dutta-Roy AK, Leishman DJ, Gordon MJ, Campbell FM, Duthie GG. Identification of a low molecular mass (14.2 kDa) alpha-tocopherol-binding protein in the cytosol of rat liver and heart. *Biochem Biophys Res Commun* 1993;196:1108-1112.
16. Simon EJ, Gross CS, Milhorat AT. The metabolism of vitamin E. The absorption and excretion of d- α -tocopheryl-5-methyl-C14-succinate. *J Biol Chem* 1956;221:797-805.
17. Schultz M, Leist M, Petrzika M, Gassmann B, Brigelius-Flohe R. Novel urinary metabolite of alpha-tocopherol, 2,5,7,8-tetramethyl-2(2'-carboxyethyl)-6-hydroxychroman as an indicator of an adequate vitamin E supply? *Am J Clin Nutr* 1995; 62:1527-1534.
18. Ramsey BW, Farell PM, Pencharz P. Committee C. Nutritional assessment and management in cystic fibrosis: a consensus report. *Am J Clin Nutr* 1992; 55:108-116.
19. Boaz M, Smetana S, Weinstein T, Matas Z, Gafter U, Laina A, et al. Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in endstage renal disease (SPACE): randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2000;356:1213-1218.
20. Chappell LC, Seed PT, Briley AL, Kelly FJ, Lee R, Hunt BJ, et al. Effect of antioxidants on the occurrence of pre-eclampsia in women at increased risk: a randomized trial. *Lancet* 1999;354:810-816.
21. Ceriello A, Giugliano D, Quatraro A, Donzella C, Dipalo G, Lefebvre PJ. Vitamin E reduction of protein glycosylation in diabetes. New prospect for

- prevention of diabetes complications? *Diabetes Care* 1991;14:68-72.
22. **Paolisso G, D'Amore A, Galzerano D, Balbi V, Gliugliano D, Varricchio M, et al.** Daily vitamin E supplements improve metabolic control but not insulin secretion in elderly type II diabetic patients. *Diabetes Care* 1993;16:1433-1437.
 23. **Blot WJ, Li JY, Taylor PR.** Nutrition intervention trials in Linxian, China: supplementation with specific vitamin/mineral combination, cancer incidence and disease-specific mortality in the general population. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:1483-1492.
 24. **Steinberg D.** Antioxidants and atherosclerosis: a current assessment. *Circulation* 1991;84:1420-1425.
 25. **Ross R.** The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993;362:801-809.
 26. **Quinn MT, Parthasarathy S, Fong LG, Steinberg D.** Oxidatively modified low density lipoproteins: a potential role in recruitment and retention of monocyte/macrophages during atherogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:2995-2998.
 27. **Regnstrom J, Nilsson J, Tornvall P, Landou C, Hamsten A.** Susceptibility to low-density lipoprotein oxidation and coronary atherosclerosis in man. *Lancet* 1992;339:1183-1186.
 28. **Verlangieri AJ, Bush MU.** Effects of d- α -tocopherol supplementation on experimentally induced primate atherosclerosis. *J Am Coll Nutr* 1992;11:131-138.
 29. **Pratico D, Tangirala RK, Rader DJ, Rokach J, FitzGerald GA.** Vitamin E suppresses isoprostane generation in vivo and reduces atherosclerosis in apoE-deficient mice. *Nat Med* 1998; 4:1189-1192.
 30. **Jha P, Flather M, Lonn E, Farkouh M, Yusuf S.** The antioxidant vitamins and cardiovascular disease: a critical review of epidemiological and clinical trial data. *Ann Intern Med* 1995;123:860-872.
 31. **Meydani M.** Vitamin E. *Lancet* 1995;345:170-175.
 32. **Steiner M.** Influence of vitamin E on platelet function in humans. *J Am Coll Nutr* 1991;10:466-473.
 33. **Bursell SE, King GL.** Can protein kinase C inhibition and vitamin E prevent the development of diabetic vascular complications? *Diabetes Res Clin Pract* 1999;45:169-182.
 34. **Wu D, Hayek MG, Meydani SN.** Vitamin E and macrophage cyclooxygenase regulation in the aged. *J Nutr* 2001;131:382-388.
 35. **Susuki YJ, Packer L.** Inhibition of NF-kappa B activation by vitamin E derivatives. *Biochem Biophys Res Commun* 1993;193:277-283.
 36. **Yoshikawa T, Yoshida N, Manabe H, Terasawa Y, Takemura T, Kondo M.** Alpha tocopherol protects against expression of adhesion molecules on neutrophils and endothelial cells. *Biofactors* 1998;7:15-19.
 37. **De Nigris F, Franconi F, Maida I, Palumbo G, Anania V, Napoli C.** Modulation by alpha and gamma-tocopherol and oxidized low-density lipoprotein of apoptotic signaling in human coronary smooth muscle cells. *Biochem Pharmacol* 2000;59:1477-1487.
 38. **Azzi A, Gysin R, Kempna P, Ricciarelli R, Villacorta L, Visarius T, et al.** Regulation of gene and protein expression by vitamin E. *Free Radic Res* 2002; 36:30-35.
 39. **Blé-Castillo JL, Carmona-Díaz E, Méndez JD, Larios-Medina FJ, Medina-Santillán R, Cleve-Villanueva G, et al.** Effect of α -tocopherol on the metabolic control and oxidative stress in female type 2 diabetics. *Biomed Pharmacother* 2005;59:290-295.
 40. **Blé-Castillo JL, Larios-Medina FJ, Medina-Santillán R, Cleve-Villanueva G, Díaz-Zagoya JC, Méndez JD.** Effect of alpha-tocopherol on oxidative status and lipid profile in healthy perimenopausal women. *Eur J Clin Nutr* 2007. *Submitted*
 41. **Aguilar-Chávez Cruz L.** Efectos de la vitamina E y la pravastatina sobre la lipoperoxidación y el control metabólico de pacientes diabéticos con dislipidemia moderada. Tesis de Maestría en Ciencias Médicas, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, 2004.
 42. Council for Responsible Nutrition. Supplement usage patterns of U.S. adults: consumer survey conducted by Ipsos-Reid. Washington, DC: Council for Responsible Nutrition; 2001.
 43. **Muntwyler J, Hennekens CH, Manson JE, Buring JE, Gaziano JM.** Vitamin supplement use in a low-risk population of US male physicians and subsequent cardiovascular mortality. *Arch Intern Med* 2002;162:1472-1476.
 44. **Ford ES, Ajan UA, Mokdad AH.** Brief communication: the prevalence of high intake of vitamin E from the use of supplements among U.S. adults. *Ann Intern Med* 2005; 143:116-120.
 45. **Huang HY, Appel LJ.** Supplementation of diets with alpha-tocopherol reduces serum concentrations of gamma- and delta-tocopherol in humans. *J Nutr* 2003;133:3137-3140.
 46. **Van Haften RI, Haenen GR, van Bladeren PJ, Bogaards JJ, Evelo CT, Bast A.** Inhibition of various glutathione S-transferase isoenzymes by RRR-alpha-tocopherol. *Toxicol In Vitro* 2003;17:245-251.
 47. The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med* 1994;330:1029-1035.
 48. **Bieri JG.** Effect of excessive vitamins C and E on vitamin A status. *Am J Clin Nutr* 1973;26:382-383.
 49. **Dowd P, Zheng ZB.** On the mechanism of the anticlotting action of vitamin E quinone. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:8171-8175.
 50. **González-Correa JA, Arrebola MM, Guerrero A, Muñoz-Marín J, Ruiz-Villafraña D, Sánchez de la Cuesta F, et al.** Influence of vitamin E on the antiplatelet effect of acetylsalicylic acid in human blood. *Platelets* 2005; 16:171-179.
 51. **Boskovic R, Gargaun L, Oren D, Djulus J, Koren G.** Pregnancy outcome following high doses of vitamin E supplementation. *Reprod Toxicol* 2005; 20:85-88.
 52. **Stocker R.** The ambivalence of vitamin E in atherogenesis. *Trends Biochem Sci* 1999;24:219-223.
 53. **Brown KM, Morrice PC, Duthie GG.** Erythrocyte vitamin E and plasma ascorbate concentrations in relation to erythrocyte peroxidation in smokers and nonsmokers. Dose response to vitamin E supplementation. *Am J Clin Nutr* 1997; 65:496-502.
 54. **Weinberg RB, VanderWerken BS, Anderson RA, Stegner JE, Thomas MJ.** Pro-oxidant effect of vitamin E in cigarette smokers consuming a high polyunsaturated fat diet. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1029-1033.
 55. **Bjelakovic G, Nikolova D, Simonetti RG, Gluud C.** Antioxidant supplements for prevention of gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2004;364:1219-1228.
 56. **Lonn E, Bosch J, Yusuf S, Sheridan P, Pogue J, Arnold JM.** Effects of long-term vitamin E supplementation on cardiovascular events and cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:1338-1347.
 57. **Miller ER, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E.** Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med* 2005;142:37-46.
 58. **Blatt DH, Pryor WA, Jialal I, Devaraj S, Carter T, Baggott JE, et al.** High-dosage vitamin E supplementation and all-cause mortality. *Ann Intern Med* 2005 Jul 19;143:150-155.
 59. **Jialal I, Devaraj S.** Antioxidants and atherosclerosis: don't throw out the baby with the bath water (editorial). *Circulation* 2003;107:926-928.
 60. **Jialal I, Devaraj S.** Scientific evidence to support a vitamin E and heart disease health claim: research needs. *J Nutr* 2005;135:348-353.
 61. **Stephens NG, Parsons A, Schofield PM, et al.** Randomized controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). *Lancet* 1996; 347:781-786.
 62. **Hatchcock JN, Azzi A, Blumberg J, Bray T, Dickinson A, Frei B, et al.** Vitamin E and C are safe across a broad range of intakes. *Am J Clin Nutr* 2005;81:736-745.
 63. **Gillilan RE, Mondell B, Warbasse JR.** Quantitative evaluation of vitamin E in the treatment of angina pectoris. *Am Heart J* 1977;93:444-449.
 64. **Meydani SN, Meydani M, Blumberg JB.** Assessment of the safety of supplementation of different amounts of vitamin E in healthy older adults. *Am J Clin Nutr* 1998; 63:311-318.
 65. **Lonn E, Bosch J, Yusuf S, Sheridan P, Pogue J, Arnold JM et al.** Effects of long-term vitamin E supplementation on cardiovascular events and cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:1338-1347.
 66. The Parkinson Study Group. Effects of tocopherol and deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1993;328:176-183.
 67. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids. A report of the Panel on Dietary Antioxidants and Related Compounds, Subcommittees on Upper Reference Levels of Nutrients and Interpretation and Uses of Dietary Reference Intakes, and the Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. Washington, DC: National Academy Press; 2000.
 68. Secretaría de Salud. Encuesta Nacional de Nutrición 1999. Estado nutricional de niños y mujeres en México. Disponible en <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/documentos/nutricion.pdf>

Múltiples tumores pardos maxilofaciales como manifestación de hiperparatiroidismo primario

Jaime Alonso Reséndiz-Colosia,^{a,*} Isabel Alvarado-Cabrero,^b Rutilio Flores-Díaz,^a
Martín Hernández-San Juan,^a Sinuhé Barroso-Bravo,^a
Fernando Gómez-Acosta^a y Sergio Arturo Rodríguez-Cuevas^a

^aServicio de Tumores de Cabeza, Cuello y Piel y ^bServicio de Anatomía Patológica, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, México D. F., México

Recibido en su versión modificada: 24 de enero de 2008

Aceptado: 25 de enero de 2008

RESUMEN

Objetivo: Con el fin de analizar el diagnóstico diferencial de las lesiones óseas con células gigantes en los huesos faciales, presentamos un caso con hiperparatiroidismo primario no diagnosticado previamente, que presentó múltiples tumores pardos maxilofaciales como primera manifestación clínica de la enfermedad.

Caso clínico: Mujer de 70 años de edad con tumor en el arco anterior de la mandíbula de un año de evolución. Una biopsia confirmó la presencia de una lesión con células gigantes. Radiológicamente se corroboró la presencia de otras dos lesiones líticas en la región maxilofacial. Durante la evaluación bioquímica previa a la cirugía se consideró la posibilidad de hiperparatiroidismo. Por tomografía computarizada se localizó tumor de paratiroides en una posición atípica. La resección quirúrgica confirmó adenoma de paratiroides. La paciente cursó con hipocalcemia sintomática, siendo manejada con suplementos de calcio y calcitriol. Al cuarto mes de la cirugía, persistía con cifras normales de calcio sérico y el tumor mandibular se había reducido parcialmente.

Conclusiones: La detección de una lesión ósea con células gigantes en la región maxilofacial es un elemento diagnóstico primordial puesto que varias entidades, entre ellas el tumor pardo del hiperparatiroidismo, pueden tener una imagen histológica similar. Sólo una evaluación clínica, radiológica y bioquímica sistemática puede permitir un diagnóstico definitivo. La presencia de múltiples tumores pardos maxilofaciales simultáneos en el hiperparatiroidismo primario es poco común, y en raras ocasiones puede ser el primer signo de la enfermedad.

Palabras clave:

Hiperparatiroidismo primario, osteítis fibrosa quística, tumor pardo

SUMMARY

Objective: In order to analyze the differential diagnosis of giant-cell lesion in facial bones, we present a case of a patient without a previously diagnosed primary hyperparathyroidism that displayed multiple maxillofacial brown tumors as the initial clinical manifestation of the disease.

Case description: A 70 year-old female with a mandible tumor and one year of disease progression. Tumor biopsy confirmed the presence of a giant-cell lesion. Radiologically, we confirmed the presence of another two lytic lesions in the maxillofacial region. During biochemical evaluation prior to surgery, the possibility of hyperparathyroidism was considered. Using computed tomography, we noted a parathyroid tumor in an atypical location. Surgical resection confirmed the presence of an adenoma. Post-operatively, the patient developed symptomatic hypocalcemia and was managed with calcium supplementation in addition to calcitriol. At 4 months after surgery mandibular swelling had regressed partially and serum calcium levels returned to normal levels.

Conclusion: The detection of giant-cell bone lesions in the maxillofacial region is a strategic diagnostic finding as several entities, among these brown tumor hyperparathyroidism can display similar histologic imaging findings. Only systematic clinical, radiologic, and biochemical evaluation can allow for a definitive diagnosis. The presence of multiple simultaneous maxillofacial brown tumors in primary hyperparathyroidism is an infrequent occurrence, and only on rare occasions can this be the first sign of the disease.

Key words:

Primary hyperparathyroidism, osteitis fibrosa cystica, brown tumor

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Jaime Alonso Reséndiz-Colosia. Servicio de Tumores de Cabeza, Cuello y Piel, Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, 06725 México D. F., México. Tel.: (55) 5627 6900, extensión 22670. Fax: (55) 5575 3714. Correo electrónico: resendizjaime@aol.mx; jaimearc@cablevision.com.mx

Introducción

Históricamente, el hiperparatiroidismo primario (HPTP) era diagnosticado casi exclusivamente en pacientes con los síntomas más avanzados de la enfermedad.¹ Era común que tuvieran múltiples signos y síntomas somáticos como nefrolitiasis, intensa resorción ósea, debilidad muscular proximal, alteraciones mentales, pancreatitis y crisis hipercalcémicas.² Desde el inicio de la década de los setenta, el advenimiento de la determinación rutinaria de calcio sérico permitió identificar pacientes con hipercalcemia asintomática.¹ La incidencia del HPTP se quintuplicó en las siguientes dos décadas.³ Hoy día es común que el primer signo de HPTP sea la detección del valor de calcio sérico elevado durante alguna evaluación bioquímica rutinaria; es por esto que más de 80% de los pacientes con HPTP contemporáneo se encuentran asintomáticos al momento del diagnóstico.¹⁻³

Sin embargo, en algunos países la presencia de los síntomas clásicos del HPTP sigue dominando la manifestación clínica de la enfermedad.⁴ Las alteraciones óseas del HPTP representan la morbilidad más severa asociada a esta entidad. La osteítis fibrosa quística se caracteriza por intensa desmineralización ósea, resorción subperiosteal de las falanges distales y clavículas, así como la formación de quistes y tumores pardos en los huesos largos.² Los tumores pardos pueden presentarse en cualquier parte del esqueleto, pero son más comunes en tibia, fémur, clavículas, arcos costales y pelvis.⁴⁻⁷ Cuando se encuentran en la región facial frecuentemente afectan la mandíbula y sólo rara vez la maxila.^{8,9}

En el siguiente reporte se describe un caso con HPTP con múltiples tumores pardos simultáneos en la mandíbula y la maxila, lo cual es infrecuente incluso en pacientes con

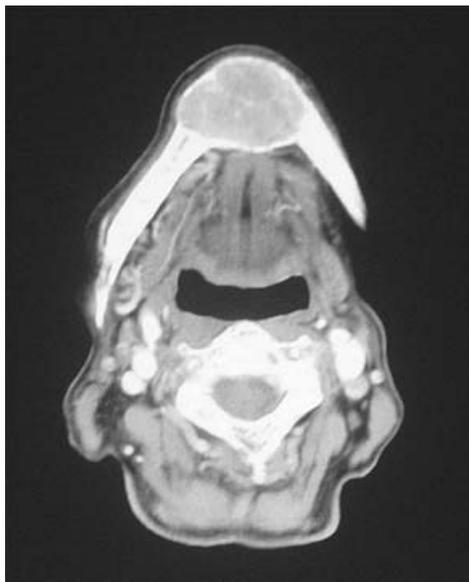


Figura 1. Tomografía computarizada con lesión lítica localizada en la sínfisis mandibular, la cual tiene un aspecto expansivo, bordes bien delimitados y cortical adelgazada.

HPTP avanzado, y se analiza el diagnóstico diferencial de las lesiones con células gigantes en la región maxilofacial.

Caso clínico

Mujer de 70 años de edad con antecedente de hipertensión arterial de seis años de evolución, tratada con antidepresivos por dos años y que presentaba cardiopatía con fibrilación auricular. Un año antes, la paciente había identificado aumento progresivo de volumen a nivel de la sínfisis mandibular (mentón) totalmente asintomático. Sin embargo, tenía historia de varios años con intenso cansancio, dolor osteomuscular difuso y datos compatibles con enfermedad ácido-péptica. Clínicamente presentaba aumento de volumen a nivel de la sínfisis mandibular de 6 x 5 cm, la mucosa intraoral era normal y no había adenopatías o crecimientos anormales en cuello.

En la tomografía fue evidente una lesión lítica de 4 x 3.5 cm localizada a nivel de sínfisis mandibular, la cual era expansiva, unilocular, con cortical adelgazada y con bordes bien delimitados (Figura 1). También se detectó otra lesión lítica de 2 cm en la rama horizontal derecha de la mandíbula y una más en la infraestructura de la maxila derecha (Figura 2). La biopsia de la mandíbula mostró lesión constituida por numerosas células gigantes mezcladas con macrófagos cargados de hemosiderina y células estromales con escaso citoplasma. El diagnóstico definitivo fue lesión de células gigantes (Figura 3).

El perfil hematológico fue normal, en cambio el perfil óseo demostró importante elevación de fosfatasa alcalina con 475 UI/l (normal 35-110 UI/l), leve hipofosfatemia de 2.4 mg/dl (normal 2.7-4.5 mg/dl) y grave hipercalcemia de 14.1 mg/dl (normal 8.4-10.2 mg/dl).

La serie ósea metabólica demostró osteoporosis generalizada y múltiples lesiones líticas en cráneo, arcos costales y ambos fémures. Se realizó gammagrafía de paratiroides con 20 mCi de Tc^{99m}-MIBI (sestamibi) y en la imagen inmediata se observaron dos zonas hipercaptantes, ambas localizadas en línea media, la primera en mentón y la segunda a nivel del polo inferior derecho de la glándula tiroidea. Ambas persistieron en la imagen tardía (Figura 4). Sin embargo, el ultrasonido de cuello sólo detectó en ambos lóbulos tiroideos, de predo-

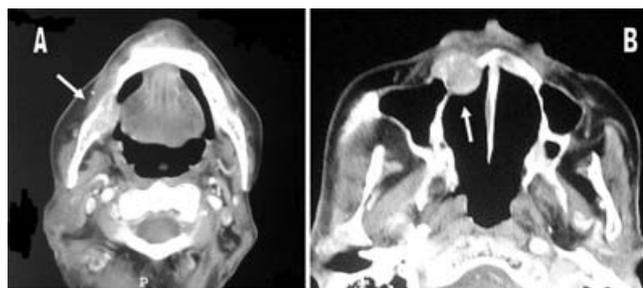


Figura 2. Tomografía computarizada que muestra lesiones líticas que corresponden a tumores pardos. A) Rama mandibular derecha (flecha). B) Infraestructura de la maxila derecha (flecha).

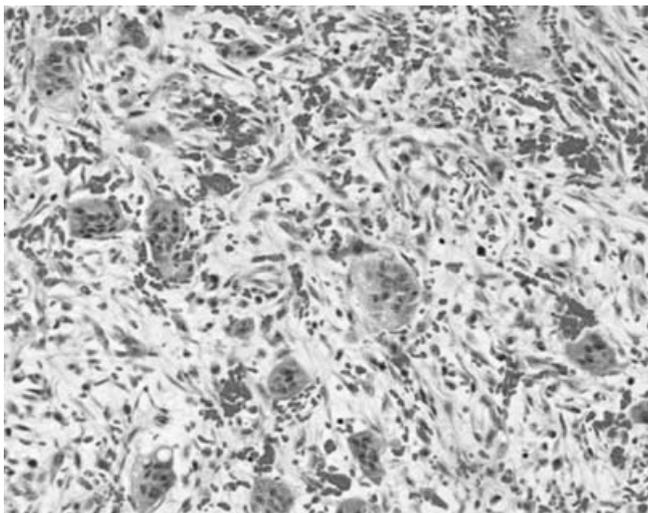


Figura 3. Fotomicrografía que ilustra una lesión compuesta por numerosas células gigantes inmersas en un estroma edematoso.

minio izquierdo, algunas lesiones redondeadas, heterogéneas y de aspecto quístico, pero no se logró visualizar imagen sugestiva de tumor paratiroideo. Se realizó tomografía cervical, la cual demostró a nivel del mediastino superior, en situación posterior e inferior a lóbulo tiroideo derecho y posterior a la tráquea, una lesión tumoral quística, bilobulada, con diámetro de 3.5×2 cm, con densidad heterogénea por áreas hipodensas, la cual comprimía y desplazaba al esófago (Figura 5). La determinación de parathormona se encontró anormalmente elevada con 534 pg/ml (normal 7-53 pg/ml).

La paciente fue sometida a exploración cervical detectando un tumor localizado posterior al lóbulo tiroideo derecho, con extensión retrotraqueal y adherido al esófago cervical pero sin infiltrarlo. Al departamento de patología se envió un espécimen ovoideo de 3.5 cm de diámetro mayor, que al corte era parcialmente quístico, con áreas sólidas de color café claro. En los cortes histológicos se observó una neoplasia bien circunscrita y encapsulada que comprimía el



Figura 5. Tomografía que evidencia lesión tumoral bilobulada (flecha) en posición retrotraqueal, que desplazaba parcialmente al esófago cervical.

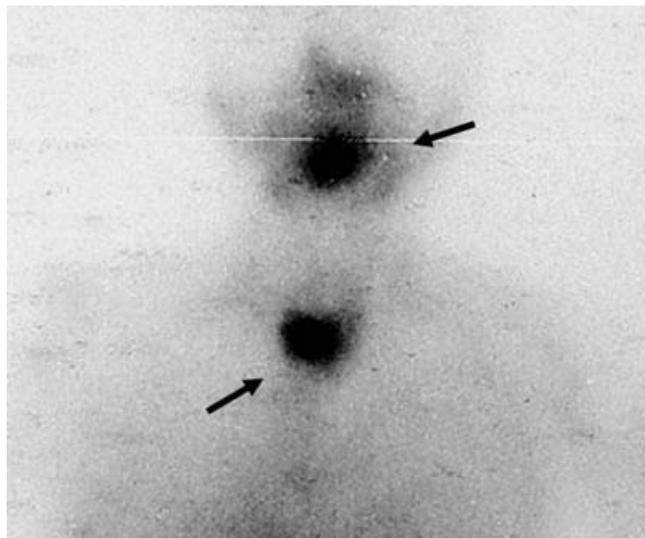


Figura 4. Gammagrama con ^{99m}Tc -MIBI que muestra dos zonas anormales de intensa captación. Una en cuello sobre línea media, la cual parece corresponder a la topografía de la paratiroides inferior derecha (cabeza de flecha) y otra a nivel de la sínfisis mandibular (flecha).

tejido paratiroideo residual. Las células de la neoplasia se disponían en mantos, eran de tipo oncocítico y tenían un aspecto monótono. El diagnóstico definitivo fue de adenoma de paratiroides (Figura 6).

Después de la cirugía, la paciente desarrolló hipocalcemia sintomática con calcio sérico total de 7.1 mg/dl y fósforo de 2 mg/dl; fue manejada con suplementos de calcio intravenoso, calcio oral y calcitriol. Al cuarto mes de la cirugía, persistía con cifras normales de calcio sérico y el tumor mandibular se había reducido parcialmente.

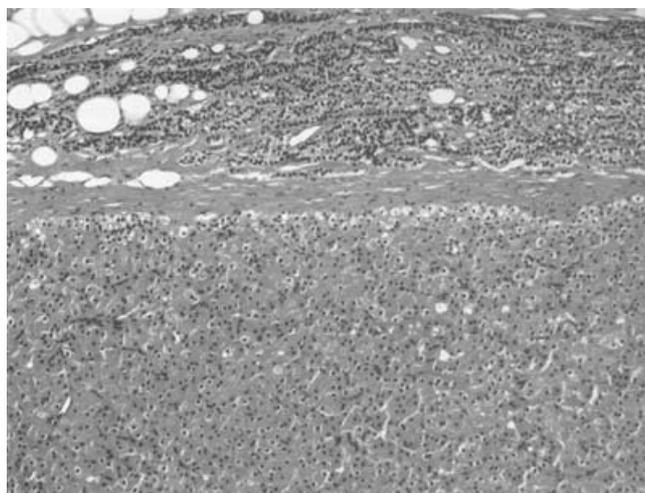


Figura 6. Adenoma de paratiroides. Una cápsula bien formada separa a la neoplasia del parénquima paratiroideo adyacente. Las células de la neoplasia son de tipo oncocítico.

Discusión

En la actualidad, la mayoría de los pacientes con HPTP se presentan asintomáticos y sólo tienen hipercalcemia moderada.¹⁻³ La osteítis fibrosa quística, enfermedad ósea "clásica" del HPTP, actualmente sólo se observa en <5% de los casos.² Debido a que las manifestaciones óseas "típicas" del HPTP son tan poco comunes, en ocasiones pueden implicar grandes dificultades diagnósticas, sobre todo cuando se convierten en la primera manifestación de la enfermedad.

En los pacientes con una o más lesiones óseas de aspecto lítico en la región maxilofacial, el diagnóstico diferencial resulta sumamente complejo. Un importante elemento diagnóstico es la confirmación histológica de una lesión con células gigantes. En la región maxilofacial, la presencia de estas células gigantes se convierte en un componente diagnóstico esencial, ya que en esta zona es posible encontrar diversas lesiones óseas que histológicamente se caracterizan por células gigantes¹⁰ (Cuadro I). Todas estas lesiones tienen características clínicas, radiológicas e histológi-

cas similares. El examen histológico es necesario para su clasificación, aunque el diagnóstico definitivo sólo es posible después de una cuidadosa evaluación clínica, radiológica y bioquímica.¹⁰

En este caso, las lesiones líticas óseas múltiples detectadas en los estudios radiológicos simples y la hipercaptación de MIBI en la mandíbula contribuyeron al diagnóstico de osteítis fibrosa quística. En el HPTP severo, la hipercaptación de MIBI en las estructuras óseas indica osteítis fibrosa quística. El mecanismo preciso de este incremento en la captación del MIBI en los tumores pardos aún no ha sido plenamente dilucidado, pero es probable que se deba a incremento en el metabolismo, en la actividad de los osteoclastos o a mayor perfusión en la zona afectada.⁵

La presencia de múltiples tumores pardos simultáneos en los huesos faciales es extraordinaria. Yamazaki⁹ afirmó que en pacientes adultos sólo se habían reportado en la literatura cuatro con tumores pardos simultáneos en la mandíbula y en la maxila.^{8,11,12} Recientemente, Pinar y colaboradores han reportado un caso más¹³ (Cuadro II).

Los cambios en la osteítis fibrosa quística se deben a incremento del efecto de los osteoclastos sobre el hueso debido al aumento de los niveles de paratohormona.¹ Los tumores pardos se consideran una forma localizada de la osteítis fibrosa quística, son lesiones no neoplásicas que se producen como resultado de un metabolismo óseo anormal y representan uno de los efectos macroscópicos del HPTP en el hueso.⁶ La médula ósea es reemplazada por tejido fibroso y por células gigantes similares a osteoclastos. Estas lesiones son muy vascularizadas y pueden tener centros necróticos. Debido a la pigmentación por la hemosiderina tienen un aspecto macroscópico de color ocre, por lo que históricamente se les conoce como tumores pardos u osteoclastomas.⁷ Además, en la osteítis fibrosa quística también existe una resorción ósea excesiva con destrucción de la cortical y la creación de quistes fibrosos.⁸

Cuadro I. Diagnóstico diferencial de las lesiones óseas con células gigantes en la región maxilofacial

Tumor óseo de células gigantes
 Granuloma reparativo de células gigantes
 Enfermedad de Paget
 Quiste óseo aneurismático
 Quiste óseo solitario
 Displasia fibrosa
 Querubismo
 Tumor pardo del hiperparatiroidismo
 Síndrome de hiperparatiroidismo-tumor mandibular

Cuadro II. Múltiples tumores pardos maxilofaciales sincrónicos. Revisión de la literatura

Autor	Edad (años)	Género	Tipo Hiperparatiroidismo	PTH sérico (pg/ml)	Calcio (mg/dl)	Fósforo sérico (mg/dl)	Fosfatasa alcalina (UI/L)	Tratamiento tumor paratiroides	Histología tumor Paratiroides	Tratamiento tumor Pardo
Kar y cols. ⁸	35	F	Primario	105	11.2	1.4	505	Paratiroidectomía	Adenoma	Regresión espontánea
Yamazaki y cols. ⁹	72	F	Primario	5,507	11.8	2.3	235	Paratiroidectomía	Adenoma	Resección tumoral
Nathan y cols. ¹¹	59	F	Secundario	765	9.8	4.7	632	Paratiroidectomía subtotal	Hiperplasia	Resección tumoral
Michiwaky y cols. ¹²	42	M	Secundario	139	9.1	4.9	27	Paratiroidectomía subtotal	Hiperplasia	Remodelación ósea
Pinar y cols. ¹³	41	F	Primario	1,250	10.4	2.7	2,427	Rechazado	Desconocido	Rechazado
Presente reporte	70	F	Primario	534	14.2	2.4	475	Paratiroidectomía	Adenoma	Regresión espontánea

F. Femenino; M. Masculino; PTH. Paratohormona.

Es poco común encontrar un tumor pardo como primera manifestación del HPTP antes del inicio de las manifestaciones generales. Aunque en algunos casos, como en el nuestro, se puede presentar como el signo inicial de la enfermedad. Es común que en estos pacientes precedan diversos síntomas neurocognitivos como depresión, irritabilidad, ansiedad, fatiga fácil, debilidad muscular proximal, letargo, somnolencia y alteraciones en el sueño.^{1,3} Sin embargo, la naturaleza subjetiva de estas molestias las hace difíciles de evaluar. A pesar de esto, es evidente que todos estos signos y síntomas "no clásicos" tienen un impacto negativo en la calidad de vida. Debido a que el HPTP afecta más frecuente a mujeres mayores de 50 años, estas molestias fácilmente pueden ser atribuidas a diversas situaciones como fibromialgia, al proceso normal de envejecimiento o a la menopausia.¹

La presencia de tejido paratiroideo ectópico está relacionado con los patrones de migración embrionaria del tejido paratiroideo procedente de la tercera y cuarta bolsas faríngeas. El descenso de las glándulas paratiroides inferiores se asocia al descenso del timo hacia el mediastino anterior. Dentro de estas vías de migración del tejido paratiroideo pueden existir localizaciones inusuales, desde la bifurcación carotídea (glándulas no descendidas) hasta el pericardio.¹⁴ Esto puede explicar la infrecuente localización anatómica del tumor descrito en este caso.

Los tumores pardos son lesiones benignas, aunque en ocasiones pueden presentar un comportamiento agresivo.⁹ Es probable que en este caso la severidad del cuadro clínico y bioquímico tenga un origen multifactorial. La investigación de diversas variaciones genéticas que pueden predisponer o influir en el curso de las enfermedades en las glándulas paratiroides ha ganado gran interés en la última década. La pérdida de heterocigocidad del cromosoma 11q ha sido descrita como la anomalía genética más frecuente en los adenomas de paratiroides, aunque la pérdida de heterocigocidad en los cromosomas 13q12 14 ha sido asociada a características histopatológicas y a cuadros clínicos más agresivos de la enfermedad.¹⁵

Por otro lado, la deficiencia coexistente de vitamina D ha sido asociada a un fenotipo clínico más severo del HPTP. La vitamina D puede promover la proliferación celular e incrementar la probabilidad de mutaciones somáticas que pueden iniciar o modificar el curso clínico de tumores clonales en las glándulas paratiroides. Los pacientes con HPTP y deficiencia de vitamina D tienen significativamente niveles séricos más altos de calcio, de paratohormona y de fosfatasa alcalina, así como tumores de mayor tamaño que los pacientes con niveles de vitamina D en límites normales. El sexo femenino y la menopausia claramente son factores de riesgo para un curso más agresivo del HPTP, sin embargo, los mecanismos fisiopatológicos subyacentes no han sido determinados.¹⁶

La mayoría de los tumores en paratiroides son esporádicos, sin embargo, cerca de 5% de estos casos están asociados a diversos síndromes endocrinos hereditarios.¹⁶ Los síndromes inherentes incluyen la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 y 2a, la hipercalcemia, hipocalciúrica benigna

familiar y el síndrome de hiperparatiroidismo-tumor mandibular (SHPT-TM).¹⁶⁻²⁰ El SHPT-TM es un trastorno autosómico dominante caracterizado por tumores en las glándulas paratiroides asociados a lesiones fibro-óseas (fibroma osificante) de la mandíbula y la maxila, hemartomas o quistes renales y al tumor de Wilms.¹⁶⁻²⁰ Su incidencia es desconocida debido a que se trata de una entidad recientemente descrita.¹⁷ El gen causante del SHPT-TM, el cual es referido como HRPT2, está localizado en el cromosoma 1q31.2, consta de 17 exones y codifica a una proteína de 531 aminoácidos llamada parafibromina.^{18,19} Comparado con el HPTP esporádico, estos pacientes presentan un curso clínico más agresivo, con hipercalcemia severa que incluso puede llegar a crisis hipercalcémica.¹⁷ Cerca de un tercio de estos pacientes tiene fibromas osificantes de la mandíbula y generalmente estas lesiones aparecen en la adolescencia.¹⁸ Los fibromas osificantes son histológicamente distintos a los tumores pardos osteoclasticos del HPTP. Mientras que en los tumores pardos predominan las células gigantes, en las lesiones óseas del HPT-TM estas células son escasas. Además, a diferencia de la osteítis fibrosa quística, las lesiones óseas en estos individuos normalmente no desaparecen al reseca la glándula paratiroides afectada.^{17,18} Este síndrome puede afectar una o más glándulas paratiroides (adenoma o adenoma doble) que pueden o no presentarse de manera sincrónica. El carcinoma de paratiroides puede afectar a 10-15% de estos individuos.¹⁶⁻²⁰ Las glándulas resecaadas se caracterizan por importantes cambios quísticos en su estructura; estos cambios pueden variar de algunas dilataciones glandulares en forma de criptas, hasta grandes quistes que distorsionan la arquitectura general de la glándula.¹⁸ Este síndrome debe ser incluido en el diagnóstico diferencial de los pacientes con HPTP con alguna lesión lítica en la región maxilofacial, sobre todo en aquellos con más de 40 años de edad, con adenoma atípico o carcinoma de paratiroides, y en aquellos con historia familiar o personal de algunos de los síndromes endocrinos hereditarios señalados.¹⁶

El tratamiento de los tumores pardos debe dirigirse inicialmente a la curación del HPTP.^{4,6-9} Después de la paratiroidectomía, cuando los valores bioquímicos se normalizan, las lesiones en la región maxilofacial tienden a involucionar espontáneamente de manera parcial o total,⁸ sin embargo, algunos autores recomiendan la resección inmediata del tumor si la lesión condiciona alteraciones físicas o estéticas importantes, si hay riesgo de fractura o si no se presenta la involución espontánea de la lesión.^{6,7}

En conclusión, es posible sugerir que toda lesión ósea en la región maxilofacial que histológicamente muestre células gigantes debe alertar al clínico sobre el posible diagnóstico de HPTP. El reto estriba en diferenciar el tumor pardo del HPTP del resto de las lesiones con células gigantes en los huesos faciales. El diagnóstico y tratamiento adecuado proporciona un control endocrinológico apropiado y permite aliviar los síntomas típicos de la enfermedad y los síntomas subjetivos que afectan significativamente la calidad de vida en estos pacientes.

Referencias

1. **Suliburk JW, Terrier ND.** Primary hyperparathyroidism. *Oncologist* 2007;12:644-653.
2. **Bilezikian JP, Brandi ML, Rubin M, Silverberg SJ.** Primary hyperparathyroidism: new concepts in clinical, densitometric and biochemical features. *J Intern Med* 2005;257:6-17.
3. **Coker LH, Rorie K, Cantley L, Kirkland K, Stump D, Burbank N, et al.** Primary hyperparathyroidism, cognition, and health-related quality of life. *Ann Surg* 2005;242:642-650.
4. **Agarwal G, Mishra SK, Kar DK, Singh AK, Arya V, Gupta SK, et al.** Recovery pattern of patients with osteitis fibrosa cystica in primary hyperparathyroidism after successful parathyroidectomy. *Surgery* 2002;132:1075-1085.
5. **Rubin MR, Livolsi VA, Bandeira F, Caldas G, Bilezikian JP.** Tc^{99m}-sestamibi uptake in osteitis fibrosa cystica simulating metastatic bone disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5138-5141.
6. **Daniels JS.** Primary hyperparathyroidism presenting as a palatal brown tumor. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004;98:409-413.
7. **Lessa MM, Sakae FA, Tsuji RK, Araújo BC, Voegels RL, Butugan O.** Brown tumor of the facial bones: case report and literature review. *Ear Nose Throat J* 2005;84:432-434.
8. **Kar DK, Gupta SK, Agarwal A, Mishra SK.** Brown tumor of the palate and mandible in association with primary hyperparathyroidism. *J Oral Maxillofac Surg* 2001;59:1352-1354.
9. **Yamazaki H, Ota Y, Aoki T, Karakida K.** Brown tumor of the maxilla and mandible: progressive mandibular brown tumor after removal of parathyroid adenoma. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:719-722.
10. **Gleason BC, Kleinman PK, Debelenko LV, Rahbar R, Gebhardt MC, Pérez-Atayde AR.** Novel karyotypes in giant cell-rich lesions of bone. *Am J Surg Pathol* 2007;31:926-932.
11. **Nathan AS, Traiger J, Berman SA.** Secondary hyperparathyroidism as a cause of generalized enlargement of the maxilla and mandible. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1966;21:724-725.
12. **Michiway Y, Michi K, Yamaguchi A.** Marked enlargement of the jaws in secondary hyperparathyroidism. A case report. *Int J Oral Maxillofac* 1996;25:54-56.
13. **Pinar SA, Arik N, Sumer M, Karagoz F.** A rare complication of secondary hyperparathyroidism. Brown tumor of the maxilla and mandible. *Saudi Med J* 2004;25:2010-2012.
14. **Corvera CU, Jablons D, Morita E, Clark OH.** Retrocardiac parathyroid tumor: a rare mediastinal site. *Surgery* 2004;135:104-107.
15. **Correa P, Juhlin C, Rastad J, Akerström G, Westin G, Carling T.** Allelic loss in clinical and screening-detected primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol* 2002;56:113-117.
16. **Miedlich S, Krohn K, Paschke R.** Update on genetic and clinical aspect of primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol* 2003;59:539-554.
17. **Chen JD, Morrison C, Zhang C, Kahnoski K, Carpten JD, Teh T.** Hyperparathyroidism-jaw tumour syndrome. *J Intern Med* 2003;253:634-642.
18. **Bradley KJ, Hobbs MR, Buley ID, Carpten JD, Cavaco BM, Fares JE, et al.** Uterine tumours are a phenotypic manifestation of the hyperparathyroidism-jaw tumour syndrome. *J Intern Med* 2005;257:18-26.
19. **Gill AJ, Clarkson A, Gimm O, Keil J, Dralle H, Howell VM, et al.** Loss of nuclear expression of parafibromin distinguishes parathyroid carcinomas and hyperparathyroidism-jaw tumour (HPT-JT) syndrome-related adenomas from sporadic parathyroid adenomas and hyperplasias. *Am J Surg Pathol* 2006;30:1140-1149.
20. **Yamashita Y, Akiyama T, Mizusawa N, Yoshimoto K, Goto M.** A case of hyperparathyroidism-jaw tumour syndrome found in the treatment of a ossifying fibroma in the maxillary bone. *Int J Maxillofac Surg* 2007;36:365-369.

Sección duodenal total. Indicador confiable de maltrato físico severo

Carlos Baeza-Herrera,* Arturo Arcos-Aponte, Alín Villalobos-Castillejos,
Javier López-Castellanos y Ricardo Cortés-García

Departamento de Cirugía, Hospital Pediátrico Moctezuma, México D.F., México

Recibido en su versión modificada: 11 de enero de 2008

Aceptado: 22 de febrero de 2008

RESUMEN

Antecedentes: No es común que como consecuencia de abuso físico haya perforación de víscera hueca y mucho menos que la rotura sea de magnitud tal que seccione el duodeno en la totalidad de su circunferencia. De acuerdo con la literatura, se ha establecido que es poco probable que una lesión visceral sea causada por maltrato. El objetivo de este análisis es investigar si la sección duodenal total puede ser un indicador seguro de agresión física intencional. Las variables fueron sometidas a χ^2 , probabilidad de riesgo y prueba de homogeneidad de Cochran-Mantel-Haenzel.

Casos clínicos: Fueron estudiados cuatro niños que sufrieron maltrato físico y cuya complicación más importante fue la sección duodenal completa.

Resultados: Los niños fueron operados y la evolución fue satisfactoria; el análisis estadístico mostró $p < 0.0001$ y probabilidad de riesgo de 18.7.

Conclusiones: De acuerdo con los resultados estadísticos, la rotura duodenal en toda su circunferencia debe ser considerada un indicador de maltrato físico severo.

Palabras clave:

Síndrome del niño maltratado,
rotura duodenal, peritonitis, abdomen agudo

SUMMARY

Background: Rupture of the hollow viscera due to battered child syndrome is an unusual clinical finding and it is even less likely when we encounter total duodenum section. The literature on child abuse does not include visceral lesions as part of the spectrum. The aim of this study was to analyze if complete duodenal section is a reliable indicator of severe physical abuse. Data were statistically analyzed using chi-square tests, likelihood ratios and the Cochran-Mantel-Haenzel test.

Clinical cases: Four children were admitted with a battered child syndrome diagnosis.

Results: All participants were surgically treated and the finding was total section of the duodenum. The postoperative course was normal. Statistical tests were $p < 0.0001$ and the likelihood ratio 18.7.

Conclusion: Duodenal rupture is a statistically reliable indicator of a severe form of physical abuse in children.

Key words:

Battered child syndrome,
duodenal rupture, peritonitis, acute abdomen

Introducción

La lesión visceral es un hallazgo pocas veces observado como resultado del síndrome del niño maltratado. Sin embargo, cuando existe contusión de alguna víscera maciza, perforación de víscera hueca u otra condición como hematoma retroperitoneal, se asocia a 50% de mortalidad. Se acepta que todas las vísceras abdominales son susceptibles de sufrir lesión por este fenómeno, pero el duodeno y el yeyuno son los más comúnmente afectados.¹ Respecto a la perforación duodenal, ésta es una complicación cuyos mecanismos de producción son muy variados, pero la mayoría de las veces el

impacto es contundente, siendo en la actualidad el maltrato físico la causa conocida más frecuente.

El abuso físico de los niños continúa siendo un problema muy serio de salud pública y es causa importante de morbilidad en niños pequeños en casi todas las naciones del mundo. En Reino Unido se informa un caso de lesión muy grave por cada mil niños, y muere uno por cada diez mil como consecuencia del maltrato físico,² pero factiblemente puede ser mucho mayor el número de víctimas.

Presentamos nuestra experiencia relacionada con la lesión duodenal como efecto del maltrato físico, en la que proponemos que la variable sección duodenal total sea utilizada como indicador de maltrato.

* Correspondencia y solicitud de sobretiros: Carlos Baeza-Herrera. Oriente 158-189, Col. Moctezuma Segunda Sección, Deleg. Venustiano Carranza, 15500 México D. F., México. Tels.: (55) 5571 4057, (55) 5784 2808. Correo electrónico: hpmoctezuma@yahoo.com

Análisis estadístico

Efectuamos una revisión de la literatura de 1989 a 2004, donde observamos que de 9809 pacientes traumatizados fueron informados 260 casos de lesión del duodeno, de los cuales 46 fueron perforación secundaria a una causa distinta al abuso, 29 fueron perforación debida a maltrato físico y 11 tenían sección duodenal total o subtotal por esa misma razón. Al total estratificado se aplicó χ^2 de Pearson y la prueba de corrección por continuidad; la probabilidad de riesgo y prueba de homogeneidad de *odds* a través de la prueba de Cochran-Mantel-Haenzel, asumiendo una condición de independencia con un grado de libertad de 1. De manera relevante encontramos que la probabilidad de riesgo resultó ser de 18.7 y el resto de pruebas de validación estadística tuvo $p < 0.0001$, lo que determina que la sección duodenal total es un indicador seguro y sugiere fuertemente la existencia de maltrato físico severo (Cuadros I y II).

Presentamos cuatro pacientes que tuvimos la oportunidad de tratar, que son el propósito de este análisis y en quienes hubo gran similitud, no sólo en los hallazgos operatorios sino también en el mecanismo de producción de la lesión.

Descripción de casos

Caso 1

Niño de cuatro años de edad enviado a nuestra unidad hospitalaria procedente del Estado de México, con el antecedente de haber iniciado su padecimiento tres días antes al sufrir caída de 1.20 metros de altura lo que le provocó golpe contundente sobre el abdomen. Posteriormente presentó distensión y dolor abdominal intenso, náusea, vómito y letargo. Por lo anterior fue llevado a un hospital pediátrico del norte de la ciudad de donde nos fue referido. A su ingreso, se le encontró postrado, consciente, orientado, pálido y bien

Cuadro I

Estadísticas	χ^2 cuadrada	Grado libertad	Signos asintom
Condicionales de Cochran	14.505	1	0.000
Independiente de Mantel-H	12.004	1	0.001

Cuadro II

Estadísticas	Valor	Grado libertad	Signos asintom
χ^2 cuadrada de Pearson	14.505	1	0.000
Continuidad correcta	12.145	1	0.000
Probabilidad de riesgo	18.717	1	0.000

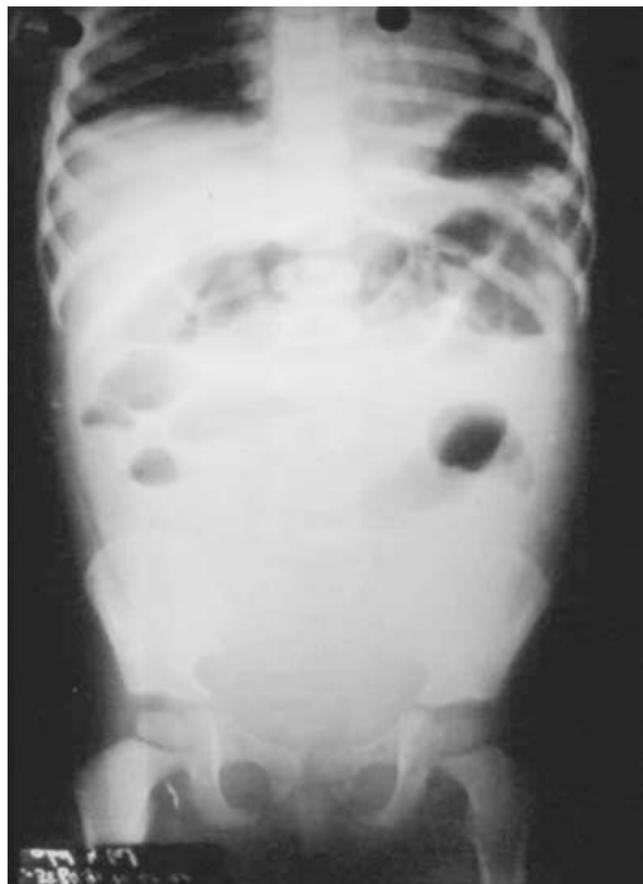


Figura 1. Estudio radiológico simple de abdomen que revela la presencia de íleo discreto y opacificación del abdomen.

hidratado. Tórax y área precordial sin problema, pero mostraba equimosis diseminadas a todo el cuerpo. El abdomen tenía signos evidentes de irritación peritoneal por lo que se inició preparación para ser llevado a sala de operaciones. Los estudios de laboratorio eran normales, excepto por leucocitosis de 11 mil; el estudio radiológico no mostró aire libre intraperitoneal (Figura 1). El PTS (*Pediatric Trauma Score*)³ fue de 10. En la sala de operaciones y mediante incisión paramediana derecha se encontró 1200 ml de sangre y sección completa de la tercera porción del duodeno. La hemorragia procedía de un ramo de la arteria gastroduodenal, a la que se hizo hemostasia mediante ligadura selectiva. Se efectuó anastomosis término-terminal.

Pasó a sala de terapia intensiva donde se confirmó que la lesión había sido por maltrato propinado por el padrastro. Permaneció durante 10 días, periodo en el que la mejoría permitió el alta sin complicaciones. Fue puesto a disposición del Ministerio Público.

Caso 2

Niño de 3 años de edad oriundo de la Ciudad de México que ingresó con antecedente de caída de 1 m de altura, con



Figura 2. Transoperatorio que muestra la totalidad de la circunferencia duodenal seccionada. Hay signos evidentes de peritonitis.

impacto sobre el abdomen que aparentemente no tuvo mayor repercusión clínica, accidente que se repitió en otra ocasión días después, habiendo entonces vómito biliar, dolor abdominal intenso, mal estado general y datos de irritación peritoneal, motivo por el cual fue llevado a un hospital pediátrico del sur de la ciudad de donde se trasladó al Hospital Pediátrico Moctezuma.

A su ingreso lo encontramos neurológicamente íntegro y con aumento de volumen en región temporal derecha, reflejos pupilares normales y hematoma y equimosis auricular bilateral, así como dermoexcoriaciones no recientes en cara. La sonda gástrica que traía drenaba líquido biliar abundante. Los exámenes de laboratorio mostraban leucocitosis de 23 mil. En el tórax se observó equimosis circular en la región costal derecha. El abdomen estaba dilatado, sin peristalsis, doloroso y sobre el epimesogastrio se apreciaba gran equimosis. Extremidades pélvicas con múltiples equimosis. Genitales normales. Los exámenes de laboratorio no sufrieron alteraciones y no se practicó estudio radiológico. El PTS fue de 12. Casi de inmediato fue llevado a sala de operaciones donde se le efectuó laparotomía exploradora, encontrando sección duodenal total de la tercera porción del duodeno (Figura 2), hematomas del epiplón mayor y del mesenterio y peritonitis generalizada; se efectuó gastroyeyunoanastomosis en asa de Braun, aislamiento duodenal con sonda posvateriana, omentectomía parcial y colocación de drenajes. Por lo encontrado en el estudio físico, se investigó y se demostró que las lesiones habían sido causadas por agresión intencional reiterada sufrida en el interior del hogar.

Caso 3

Niña de dos años cuatro meses de edad, con antecedente de fractura supracondílea izquierda al año de edad por la que requirió tratamiento quirúrgico. Inició el padecimiento que motivó su hospitalización, según refirió la madre, posterior a



Figura 3. Construcción del muñón duodenal, nótese el grado de inflamación peritoneal.

una caída de su propia altura golpeándose sobre el abdomen, lo que le condicionó dolor abdominal y vómito biliar. Casi de inmediato, refirió la interrogada, la observó en mal estado general e hiporreactiva, por lo que fue llevada a consulta a un hospital de su colonia de donde se nos remitió. En el estudio físico se la encontró consciente, pálida y ligeramente deshidratada, con cráneo y tórax sin problema. El abdomen mostraba equimosis epigástrica, distensión abdominal, sin peristalsis y signos francos de irritación peritoneal. Genitales aparentemente normales. Portaba una sonda gástrica por donde drenaba abundante líquido biliar. Los estudios de laboratorio fueron normales. El PTS fue de 10. Se le dieron las primeras medidas asistenciales y fue llevada a sala de operaciones, donde se efectuó laparotomía exploradora encontrando 400 ml de sangre, sección completa de la tercera porción del duodeno (Figura 3) y laceración de la raíz del mesenterio. Se le efectuó aislamiento del muñón duodenal y drenaje posvateriano, gastroyeyunoanastomosis en asa de Braun y colocación de drenajes intraperitoneales.

Fue enviada a sala de terapia intensiva donde evolucionó de manera desfavorable ya que continuaba con signos de irritación peritoneal, por lo que fue reoperada 10 días más tarde encontrando perforación de colon, la cual fue reparada. La evolución fue satisfactoria. Sufrió varicela durante su estancia. Se demostró que el padrastro la golpeaba. Fue puesta a disposición del Ministerio Público.

Caso 4

Niña de 3 años de edad procedente de la Ciudad de México que ingresó a sala de urgencias con el antecedente de haber iniciado su padecimiento tres días antes de la hospitalización con vómito biliar, fiebre y ausencia de evacuaciones. Era paciente ya identificada previamente como maltratada. A su ingreso se la encontró en malas condiciones generales, pálida, deshidratada y en el abdomen indicios de perforación de víscera hueca. Se le practicó estudio radiológico simple de abdomen que mostró niveles hidroaéreos y opacidad pélvica (Figura 4). Se le practicaron estudios de laboratorio hallando hemoglobina de 10 g/dl, leucocitos de 19 mil y tiempos de tendencia hemorrágica normales. Química sanguínea normal. El PTS fue de 10. Se le dieron las primeras medidas terapéuticas y fue llevada a quirófano donde, mediante laparotomía media supra e infraumbilical, se encontró sección duodenal total de la tercera porción del duodeno, así como peritonitis generalizada. El páncreas estaba contundido. Se le efectuó anastomosis término-terminal siendo dada de alta 15 días después. El padrastro fue el agresor y la madre biológica intentó sobornar a los cirujanos a fin de que el padrastro quedara exonerado. La niña fue dada de alta tres semanas después y puesta a disposición del Ministerio Público.

Discusión

Los mecanismos mediante los cuales el duodeno es roto, además de las heridas penetrantes, están relacionados con fenómenos bien conocidos. El más frecuente sin duda alguna es cuando el duodeno queda atrapado entre un golpe sobre el mesogastrio y la columna vertebral. Otra causa es cuando estando cerrado el píloro, una fuerza contundente, repentina y violenta hace que la presión intraluminal aumente y perfora el intestino; y finalmente, eventos de desaceleración o compresión bruscos como el síndrome del cinturón de seguridad, que puede conducir a un aumento de la presión transmural y la ruptura.⁴ Se menciona que la fractura por distracción-flexión de las vértebras L1 y L2 conocida como fractura de Chance, puede estar asociada.

En el pasado, esta complicación era producto casi siempre de golpes contundentes, generalmente atropellamientos, en los que podía haber además de la lesión del tubo digestivo, participación del páncreas y la vía biliar con o sin necrosis o avulsión periampular.^{5,6} Sin embargo, en la literatura reciente se ha observado que esta complicación es frecuentemente el resultado de maltrato, que se ha incrementado en asiduidad debido a que la identificación del fenómeno es más ágil quizá por las nuevas regulaciones legales al respecto.⁷

Por otro lado, la amplia gama de manifestaciones clínicas que se observan se debe a que la perforación del duodeno se acompaña de salida de su contenido hacia la cavidad peritoneal, lo que hace que parezca una gran quemadura dada la liberación de líquido y enzimas irritantes vertidas hacia la cavidad.⁸



Figura 4. Estudio radiológico simple de abdomen que evidencia signos más notorios de peritonitis. La cantidad de aire es escasa y las opacidades distal y pélvica son notorias.

Con relación al diagnóstico clínico, los datos son inespecíficos si la ruptura es retroperitoneal, pero se ha referido que el vómito biliar y el dolor abdominal son una constante;⁹ por otro lado, si no existe neumoperitoneo en el estudio radiológico simple de abdomen, es extraordinariamente difícil identificar la lesión en las primeras horas. Shilyansky y colaboradores,¹⁰ estudiando la capacidad de discernimiento de los recursos de diagnóstico disponibles, encontraron que en nueve pacientes perforados la tomografía axial computarizada identificó aire libre en todos, y en ninguno de los que no lo estaban. No obstante, otros autores¹¹ advierten que tiene limitaciones aún en casos de perforación, ya que de cinco pacientes sólo en tres fue de utilidad. La duodenografía¹² suele coadyuvar.

Respecto al diagnóstico de maltrato, son muchos los indicios que contribuyen a identificar el fenómeno: la presencia de lesiones típicas como quemaduras de cigarrillo, huellas de la plancha o de cables metálicos en la piel del niño, quemaduras denominadas en "calcetín" y las perineales, vestigios específicos cuando existe abuso sexual, fracturas en distinta fase de cicatrización y las helicoidales, un niño con retraso psicomotor o alguna otra discapacidad, perforación de intestino proximal, presencia de síndromes como el del "niño sacudido" o de las "orejas de latón" y proceder de una familia desintegrada donde existe sustitución de la figura paterna por la de "padrastro", entre otros (Loredo).

La razón para ponderar que la sección duodenal es marcador útil de agravio físico intencional es porque es un hallazgo común. Gaines y colaboradores,¹³ en un estudio de

30 casos de lesión duodenal, encontraron que la segunda causa después del atropellamiento fue el maltrato físico. Otra investigación establece que de siete casos referidos como consecuencia de maltrato, cuatro fueron por abuso y de ellos, dos tuvieron sección completa del duodeno y en el resto la ruptura alcanzó las dos terceras partes de la circunferencia. En dos de ellos, además, hubo avulsión e isquemia proximal a la ruptura.¹⁴ De acuerdo con la serie de Clendenon y colaboradores,¹⁵ de 42 niños que sufrían lesión duodenal, 33 fueron por impacto contundente y de ellos, ocho fueron por maltrato, pero no refieren cuántos sufrieron perforación.

El manejo de la ruptura duodenal es decisión última de quien opera. Sin embargo, se ha recomendado que a esos enfermos se les efectúe anastomosis en primera intención, reparación primaria, colocación de un tubo de duodenostomía lateral o de yeyunostomía retrógrada, exclusión pilórica o, incluso, diverticulización.^{16,17}

Los casos que presentamos son muy representativos y llama la atención que todos los pacientes aquí descritos sufrieron sección completa del duodeno, que corresponde a la variedad IV de Moore,¹⁸ y significa que el golpe debió haber sido de gran fuerza, dejando como nula la posibilidad de que la caída fuera el posible factor desencadenante. Al respecto, se ha demostrado en forma fehaciente que las caídas, y menos de poca altura, estadísticamente hablando, no explican una lesión de esta magnitud.¹⁹

Con el análisis de los casos de la literatura¹⁻²³ queda establecido que cuando un niño menor de cuatro años de edad sufre sección completa o casi completa del duodeno, es muy elevada la posibilidad de que haya sido maltratado físicamente.

Por lo anterior, es válido lo que algunos autores afirman¹³ que "siendo el maltrato casi universal, qué de raro tiene que haya ese tipo de lesión duodenal por abuso en hospitales generales, hospitales de niños, en Estados Unidos, Islas Británicas, Nueva Zelanda, Bélgica y Canadá". Por lo tanto, es congruente pensar que esta complicación puede suceder como consecuencia de abuso físico.

Una vez que se ha resuelto el problema médico-quirúrgico, deberá atenderse de manera igualmente cuidadosa el aspecto legal de esos niños que tienen la desgracia de ser maltratados. Además de avisar en forma oportuna al Ministerio Público, la institución asistencial debe tener la capacidad educacional adecuada a fin de que su personal esté actualizado en todos los aspectos que se requieren cuando los niños son agredidos físicamente. Cuando el problema se

atiende a nivel de un consultorio privado, el médico tiene la obligación legal de dar aviso a las autoridades competentes y promulgar la necesidad de que le sean resueltos al niño maltratado los problemas de salud, de convivencia, legales y asistenciales, de manera simultánea y eficiente.

Referencias

1. Kleinman KP, Brill WP, Winchester P. Resolving duodenal-jejunal hematoma in abused children. *Radiology* 1986;160:741-742.
2. Champion M, Richards CA, Boddy SA. Duodenal perforation: a diagnostic pitfall in non-accidental injury. *Arch Dis Child* 2002;87:432-433.
3. Tepas, JJ, Mollit DL, Talbert JL. The Pediatric Trauma Score as a predictor of injury severity in the injured child. *J Pediatr Surg* 1987;22:14-18.
4. Carrillo HE, Richardson DJ, Miller BF. Evolution in the management of duodenal injuries. *J Trauma* 1996;40:1037-1040.
5. Khelif K, De Laet HC. Traumatic duodenal necrosis with avulsion of Vater's papilla in a child. *J Pediatr Surg* 2006;41:E21-E23.
6. Champault A, Roudie J, Smadja C. Traumatic duodenal necrosis with periampullary duodenal detachment. *J Pediatr Surg* 2004;39:1136-1137.
7. Perea AM, Loredó AA. Aspectos legales del maltrato infantil: Perspectiva pediátrica en un centro hospitalario de tercer nivel de atención. En: Loredó AA, editor. *Maltrato en niños y adolescentes*. México: Editores de Textos Mexicanos; 2004. pp. 317-332.
8. Degiannis E, Boffard K. Duodenal injuries. *Br J Surg* 2000;87:1473-1479.
9. Baeza CH, Ortiz Alz, Osorio CDA, García LMC, Nájera HMG, Domínguez STP. Enfermedad quirúrgica por maltrato. En: Loredó AA, editor. *Maltrato en niños y adolescentes*. México: Editores de Textos Mexicanos; 2004. pp. 120-142.
10. Shilyansky J, Pearl RH, Kreller M, Sena ML, Babyn SS. Diagnosis and management of duodenal injuries in children. *J Pediatr Surg* 1997;32:880-886.
11. Desai KM, Dorward GI, Minkes KR, Dillon AP. Blunt duodenal injuries in children. *J Trauma* 2003;54:640-646.
12. Timaran HC, Daley JB, Enderson LB. Role of duodenography in the diagnosis of blunt duodenal injuries. *J Trauma* 2001;51:648-651.
13. Gaines AB, Shultz SB, Morrison K, Ford H. Duodenal injuries in children: Beware of child abuse. *J Pediatr Surg* 2004;39:600-602.
14. Bowkett B, Kolbe A. Traumatic duodenal perforation in children: child abuse a frequent cause. *Austr NZJ Surg* 1998;68:380-382.
15. Clendenon JN, Meyers RL, Nance ML, Scaife ER. Management of duodenal injuries in children. *J Pediatr Surg* 2004;39:964-968.
16. Ladd PA, West WK, Rouse MT, Scherer LR, Rescorla JF, Engum AS, Grosfeld LJ. Surgical management of duodenal injuries in children. *Surgery* 2002;132:748-753.
17. Boffard ED. Duodenal injuries. *Surgery* 2000;87:1473-1479.
18. Moore EE, Cogbill TH, Malangoni MA. Organ injury scaling. Pancreas, duodenum, small bowel, colon and rectum. *J Trauma* 1990;30:1427-1429.
19. Huntimer CM, Muret-WS, Leland NL. Can falls on stairs result in small intestine perforation due to child abuse? *Pediatrics* 2000;106:301-305.
20. Jamieson DH, Babyn DH, Pearl R. Imaging gastrointestinal perforation in pediatric blunt abdominal trauma. *Pediatr Radiol* 1996;26:188-194.
21. Grosfeld LJ, Rescorla JF, West WK, Vane WV. Gastrointestinal injuries in childhood: analysis of 53 patients. *J Pediatr Surg* 1989;24:580-583.
22. Bulas ID, Taylor AG, Eichelberger RM. The value of CT detecting bowel perforation in children after blunt abdominal trauma. *AJR* 1989;153:561-564.
23. Kunin RJ, Korobkin M, Ellis HJ, Francis RI, Kane MN, Siegel ES. Duodenal injuries caused by blunt abdominal trauma: value of CT in differentiating perforation from hematoma. *AJR* 1993;160:1221-1223.

Coordinador: Dr. Manuel de la Llata-Romero
Colaboradores: Dr. Juan Urrusti-Sanz
Dr. Jesús Aguirre-García
Dr. Adalberto Poblano-Ordóñez

Paciente masculino de 1 año un mes de edad con disminución del tono muscular en extremidades y falta de sedestación

Carlos Javier Arnaiz-Toledo* y Luis Rodolfo Rodríguez-Villalobos

Hospital Pediátrico de Tacubaya, Secretaría de Salud, México D.F., México

Presentación del caso

Niño de un año y un mes de edad, con antecedentes de ser producto de la gesta 3, parto 3, de madre de 25 años de edad, embarazo normoevolutivo, con control prenatal, obtenido por vía vaginal, por medio de conducción de trabajo de parto por ruptura de membranas de seis horas de evolución. Refiere la madre que al nacimiento no lloró, presentando cianosis generalizada, hipotonía y flacidez. La madre desconoce si requirió maniobras de reanimación, así como resultados de la valoración Apgar. El niño fue egresado inmediatamente con la madre. En cuanto al desarrollo psicomotriz, sostén cefálico a los cuatro meses, sedestación a los nueve meses por periodos cortos no mayores de cinco minutos, no gateó, balbuceó al año, aún no camina, no controla esfínteres y está iniciando bipedestación.

Comenzó con sintomatología dos meses antes con periodos de cianosis peribucal intermitente, sin predominio de horario ni factores desencadenantes. No recibió tratamiento por resolución espontánea. Continuó con astenia, adinamia, apatía e indiferencia al medio, somnolencia e irritabilidad fácil, así como periodos de disnea que llegó a ser de pequeños esfuerzos, incluso en reposo, por lo que fue internado en unidad hospitalaria para descartar cardiopatía. El día previo a su ingreso presentó cianosis peribucal, sin datos de disnea o dificultad respiratoria, que remitió espontáneamente sin tratamiento médico.

El día del ingreso presentó pausas respiratorias de aproximadamente ocho segundos, acompañadas de flacidez generalizada, palidez++, pérdida del estado de alerta, desviación de la mirada hacia arriba, sin respuesta a estímulos físicos ni verbales; hiporreactividad fotomotora y consensual, con soplo holosistólico audible en foco pulmonar irradiado a cuello IV/VI. Tórax de forma piramidal, movimientos de amplexión y amplexación conservados, con entrada y

salida de aire sin fenómenos agregados aparentes. Ruidos cardiacos rítmicos de buena intensidad, con caracteres normales, abdomen globoso, blando, depresible, sin hepato ni esplenomegalias, peristalsis presente; extremidades con hipotonía e hipotrofia muscular, reflejos osteotendinosos ausentes, llenado capilar distal de 2 a 3 segundos.

Signos vitales: Frecuencia cardiaca de 136 por minuto, frecuencia respiratoria de 24 por minuto, saturación de oxígeno de 100%, temperatura de 35.9 °C, peso de 8.600 kg.

Estudios de laboratorio: Leucocitos 11 000 K/ μ l, neutrófilos 48.8%, linfocitos 49.9%, hemoglobina 13.6 g/dl, hematócrito 42.6%, plaquetas 198 000 K/ μ l, segmentados 36%, grupo sanguíneo A positivo, VSG 1 mm/h, sodio 142 mmol/l, potasio 4.6 mmol/l, calcio 1.18 mmol/l, glucosa 62 mg/dl, BUN 11 mg/dl, creatinina 0.5 mg/dl, BUN/creatinina 22, total CK 113 UI, CK-Mb 74 U/l.

El manejo inicial se realizó manteniendo ayuno, con soluciones parenterales a requerimiento, aporte de oxígeno a flujo libre de 4 litros por minuto, logrando saturación de oxígeno de 90 a 97%; prosiguió el control de gasometría, equilibrio ácido-base y la vigilancia del patrón respiratorio.

La evolución fue tórpida, mostrando el paciente respiración pausada y superficial progresiva durante los siguientes cinco días, bradipnea, tiro intercostal, retracción xifoidea, cianosis periférica y saturación de oxígeno menor de 80%; la gasometría reveló acidosis respiratoria descompensada, por lo que se decidió practicar intubación endotraqueal y manejo ventilatorio asistido (fase III de ventilación), con los siguientes parámetros: PEEP 7, tiempo inspiratorio 0.55, VT 0.095, oxígeno 75 mV, presión pico 27, FIO₂ 76%. Se recurrió a la sedorrelajación con midazolam (100 mcg/kg/día) más ketamina (1 mg/kg/día) por vía intravenosa para el manejo dinámico, presentando estabilización respiratoria. Durante los siguientes días y sin datos de descompensación, se disminuyó la medicación para sedorrelajación hasta

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Carlos Javier Arnaiz-Toledo. Hospital Pediátrico de Tacubaya, Av. Carlos Lazo 25, Col. Tacubaya, 11870 México D.F., México. Tels.: (55) 5515 7920, (55) 5515 7987. Correo electrónico: hptacubaya@salud.gob.mx

la suspensión completa. Se realizaron dos intentos de retirar el apoyo ventilatorio sin éxito, persistiendo la respiración pausada y superficial, así como acrocianosis y saturación por debajo de 75%.

Ante la disminución del tono muscular en las extremidades y la falta de sedestación total a pesar de la edad, se solicitó valoración por parte de los servicios de ortopedia pediátrica, descartando displasia acetabular, por lo que se acordó el seguimiento del caso, así como valoración para el manejo mediante estimulación muscular y rehabilitación por parte del servicio de terapia física.

El estudio de neuroconducción sensorial indicó latencias, amplitudes y velocidades en parámetros normales. Los estudios de neuroconducción motora tampoco mostraron alteraciones. La electromiografía bilateral del músculo deltoides, primer interóseo derecho, bíceps derecho, vasto lateral bilateral, tibial izquierdo y extensor corto derecho, con actividad de inserción disminuida, fibrilación de músculo vasto lateral derecho y bíceps derecho; la contracción mostró potenciales bifásicos de unidad motora de baja amplitud, duración normal y patrón de interferencia completa.

El Servicio de Neurología refiere que de acuerdo con sus antecedentes y a la presencia de hipotonía muscular, arreflexia, hipotrofia muscular generalizada, así como de fasciculaciones en la lengua, se trata de un síndrome hipotónico, a descartar atrofia espinal progresiva.

La valoración cardiológica posterior a EKGf indicó ritmo sinusal con frecuencia cardíaca de 120 por minuto, *situs solitus*, eje P a +45°, eje QRS a +130°, leve crecimiento de cavidades derechas compatible con la edad. En el rastreo ecocardiográfico no se observan cortocircuitos intracardiacos, extracardiacos ni dilatación de cavidades. Hay concordancia venoatrial, atrioventricular y ventriculoarterial, así como de la arteria pulmonar; la aorta es trivalva y el arco aórtico izquierdo es de características normales. Por lo tanto, el corazón es estructuralmente sano.

No se realizó biopsia muscular al no disponer la unidad médica de este tipo de estudios.

Impresión diagnóstica: Probable atrofia muscular espinal infantil (Werdnig-Hoffmann) tipo II.

Discusión clínica

Hace mucho tiempo que se conocen la atrofia espinal pediátrica¹⁻⁵ definida por "atrofia muscular debida a degeneración de las alfontoneuronas de las astas anteriores de la médula espinal, etiológicamente de origen genético". Su incidencia es de 1 en 10 mil a 15 mil neonatos, es decir, sigue en frecuencia a la distrofia muscular de Duchenne. Aunque los avances en genética permitirán una mejor delimitación, por ahora sigue siendo válida la clasificación en tres grandes grupos, según su comienzo y gravedad evolutiva:

- Tipo I, enfermedad de Werdnig-Hoffman, a la que se consagra el presente apartado. Las primeras descripciones corresponden a Werdnig (1891) y Hoffman (1893).
- Tipo II, enfermedad de Fried-Emery.
- Tipo III, enfermedad de Kugelberg-Welander.

La tipo II, de Fried y Emery (1971), se corresponde con la de Dubowitz (1978). En el tipo I, forma grave, el lactante no consigue la sedestación. En el tipo II, forma intermedia, el niño puede sentarse pero no consigue la bipedestación y deambulación. En el tipo III, forma leve, es posible que camine.

Etiopatogenia

Se hereda con carácter autosómico recesivo por mutaciones alélicas del gen localizado en la región 5q1 1.2-13.3, lo que justifica la heterogeneidad clínica. La alteración génica produce pérdida progresiva de las neuronas del asta anterior de la médula y en ocasiones de los núcleos de los pares craneales. Son posiblemente dos los genes implicados en el origen de la enfermedad: NAIP (proteína inhibidora de la apoptosis neuronal) y SMN (supervivencia de la motoneurona), localizados en la región 13.1 del cromosoma 5.

Sintomatología

Inspección general: Puede comenzar en el periodo prenatal, ya que la gestante refiere a veces disminución de los movimientos fetales. En el periodo neonatal no hay síntomas, puede llamar la atención la hipotonía y la escasez de movimientos, comprobando durante la exploración clínica debilidad muscular que hace adoptar al lactante una posición característica con las extremidades inferiores abiertas y totalmente apoyadas sobre la cuna; brazos unas veces levantados en forma de asa por encima de la cabeza y otras, más precozmente, extendidos en forma paralela al tronco. *Fascies* hipomímica, ojos brillantes de mirada alerta, piel sudorosa o con grasa. *Tórax:* Forma de campana y signos de debilidad de los músculos intercostales, respiración de predominio diafragmático. *Extremidades:* Flexión de los dedos medio y anular, con extensión de los restantes por mayor afectación parética de los músculos extensores, mayor debilidad en brazos y piernas de la musculatura proximal, fibrilaciones musculares sólo en la lengua; reflejos osteotendinosos abolidos y atrofia muscular. Al avanzar inexorablemente el proceso pueden aparecer retracciones, con equinismo, flexión del codo, contractura en aproximación de la cadera. *Sistema nervioso:* Sensibilidad conservada, no hay alteración de los esfínteres ni signos de retraso mental o afectación sensorial.

Evolución

Es siempre fatal, con presencia de infecciones respiratorias o neumonía de aspiración, muchas veces antes de los 12 meses de edad.

Diagnóstico

El cuadro es tan característico que permite el diagnóstico clínico directo, pero su gravedad obliga a distinguir otros procesos paréticos, congénitos o de aparición precoz como la distrofia muscular congénita, miopatía congénita, miaste-

nia *gravis*, distrofia miotónica, poliomielitis precoz, síndrome de Pena-Shokeir, esclerosis lateral amiotrófica y polineuropatía o polirradiculopatía, Guillain-Barré, acrodinia, metabulopatía, enfermedad degenerativa sensitiva y sensitivomotora.

Para cumplir este objetivo y distinguir los otros tipos de atrofia muscular espinal, especialmente el II, son obligados exámenes complementarios: enzimas en suero musculares normales, electromiografía con patrón neurógeno de lesión de neurona del asta anterior, biopsia muscular, hallazgos propios de la atrofia muscular neurógena. La resonancia magnética puede mostrar disminución del grosor de la médula, descartando así otros trastornos como la hidromelia y la siringomelia. Los estudios genéticos permiten analizar los marcadores del *locus* génico citado.

Medidas preventivas

Ante un hijo con enfermedad de Werdnig-Hoffman el 25% de los hermanos tiene riesgo de padecerla. Con los beneficios de la genética molecular será cada vez más fácil predecir a los portadores y, en su caso, los fetos afectados, precisando mejor el consejo genético.

Perspectivas terapéuticas

Por lo ya expuesto, la respuesta al tratamiento es muy pesimista, limitándose a los cuidados sintomáticos y a la discusión en términos de bioética sobre la aplicación de los cuidados intensivos que prolongan la vida.

Referencias

1. **Dubowitz V.** Muscle disorders in children. Londres: WB Saunders; 1991.
2. **Freid K, Emery AEH.** Spinal muscular atrophy type II. A separate genetic and clinical entity from type I (Werdnig-Hoffmann disease) and type III (Kugelberg-Welander disease). *Clin Genet* 1971;2:203.
3. **Gómez-Barrena V, Degaldo-Rubio A, González-Pérez Yarza E, González-Pascual E.** Perspectivas actuales de la atrofia muscular espinal infantil. A propósito de 24 casos. *Acta Pediatr Esp* 1990;48:419.
4. **Hernández-Chico C, Loureiro-González B, Justa-Roldán ML, Rita-García S, Marco-Tella A, Calvo-González M.** Diagnóstico prenatal de la atrofia muscular espinal. *An Esp Pediatr* 1995;42:429.
5. **Lefebvre S, Buralen L, Reboullet S, Clermant O, Burlet P, Viollet L, et al.** Identification and characterization for a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell* 1995;80:155.

Evaluación del patrón de inactivación del cromosoma X en portadoras sintomáticas y mujeres con hemofilia

Jessica Noemi Mundo-Ayala^a y Ana Rebeca Jaloma-Cruz^{b,*}

^aUniversidad de las Américas, Puebla, Puebla, México

^bDivisión de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Centro Médico de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco, México

Recibido en su versión modificada: 19 de noviembre de 2007

Aceptado: 23 de noviembre de 2007

RESUMEN

La inactivación del cromosoma X es un fenómeno estocástico que ocurre en la embriogénesis temprana femenina para lograr una compensación de dosis génica respecto a los varones. Ciertos mecanismos genéticos afectan el proceso normal, propiciando una inactivación sesgada con efectos clínicos relevantes en portadoras de trastornos recesivos ligados al cromosoma X, como la hemofilia. La herramienta molecular mayormente utilizada para la evaluación del patrón de inactivación del cromosoma X es la amplificación por PCR del gen del receptor de andrógenos humano (HUMARA). El empleo de esta técnica en portadoras sintomáticas y mujeres con hemofilia permite esclarecer si las manifestaciones de la enfermedad se deben a una lyonización desfavorable. Estos estudios, además, son importantes para la comprensión del proceso de inactivación del cromosoma X en humanos.

Palabras clave:

Inactivación del cromosoma X, hemofilia, gen del receptor de andrógenos humano

SUMMARY

X chromosome inactivation is a stochastic event that occurs early in female embryo development to achieve dosage compensation with males. Certain genetic mechanisms affect the normal process causing a skewed X inactivation pattern which has clinical relevance in female carriers of X-linked recessive disorders, like haemophilia. The most commonly used assay to evaluate the X inactivation pattern is the PCR amplification of the human androgen receptor gene (HUMARA). The use of this technique in bleeding carriers and women with haemophilia allows identifying if their hemorrhagic symptoms are due to an unfavourable lyonization. Furthermore, these studies are important for understanding the X chromosome inactivation process in humans.

Key words:

X chromosome inactivation, haemophilia, human androgen receptor gene

Las hemofilias A y B son trastornos de la coagulación que ocasionan manifestaciones hemorrágicas debidas a la deficiencia de los factores VIII y IX, respectivamente.¹ La frecuencia de la hemofilia A es de 1 a 2 en 10 mil varones nacidos vivos, y la de hemofilia B de 1 en 30 mil varones.² La hemofilia se clasifica como leve, moderada o grave de acuerdo al nivel de factor coagulante plasmático de los pacientes^{1,2} y siendo una enfermedad recesiva ligada al cromosoma X, la hemofilia se manifiesta en el varón hemicígote, mientras que la mujer heterocigota es portadora y generalmente asintomática;² esto se debe a la inactivación al azar de uno de los dos cromosomas X en las células somáticas femeninas, lo que se conoce como fenómeno de lionización. Por lo tanto, las portadoras de un trastorno recesivo ligado al cromosoma X tendrán en promedio 50% de células que expresan el alelo normal en el cromosoma X activo (y el alelo mutado en el cromosoma X inactivo). Estas

células con el alelo normal activo son suficientes para que las mujeres portadoras no expresen las manifestaciones clínicas de la enfermedad.² Ciertos mecanismos genéticos afectan el proceso normal de inactivación del cromosoma X, propiciando una inactivación sesgada sin consecuencias funcionales en individuos sin alteraciones genéticas, pero con efectos clínicos relevantes en portadoras de trastornos recesivos ligados al cromosoma X, como la hemofilia.^{2,3}

Inactivación del cromosoma X y su implicación en portadoras de hemofilia

La inactivación del cromosoma X es un evento estocástico que comienza en las primeras etapas del desarrollo embrionario con un mecanismo de conteo y selección de cromosomas X. Este proceso está controlado por un *locus* conocido

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Ana Rebeca Jaloma-Cruz. Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Sierra Mojada 800, Col. Independencia, 44340 Guadalajara, Jalisco, México. Apdo. Postal 31310. Tel.: (52 33) 3668 3000, extensión 31929. Fax: (52 33) 3618 1756. Correo electrónico: jessica_mundo@hotmail.com; arjaloma@gmail.com

como centro de inactivación del cromosoma X (*Xic*), localizado en el brazo largo proximal (Xq13.2).^{4,5} *Xic* contiene múltiples elementos reguladores, incluyendo el gen *XIST* (*X Inactive Specific Transcript*).^{4,5} Una vez que se ha seleccionado un cromosoma X para inactivarse, el ARN de *XIST* se incrementa, se acumula y comienza el silenciamiento.^{4,5} El transcrito de *XIST* se propaga hacia arriba y abajo del cromosoma X donde reside, como una señal de inactivación (inactivación *cis*), y a pesar de que *XIST* participa en el inicio de la inactivación del cromosoma X tiene un papel menor en el mantenimiento de la misma.^{4,5} El estado de represión de un cromosoma X se mantiene a través de las divisiones celulares y esto se logra mediante modificaciones epigenéticas como la metilación de residuos de citosina en el ADN, replicación tardía e hipacetilación de histona H4.⁴

Existen casos donde la ionización no ocurre al azar y se presenta inactivación extrema, 0:100, donde el mismo cromosoma X se encuentra activo en todas las células.³ Esta situación puede deberse a un sesgo en la decisión inicial de la inactivación o por presiones selectivas subsecuentes sobre un linaje celular específico, como se observa en ciertos trastornos linfoproliferativos ligados al cromosoma X.^{5,6} En este caso, ciertas mutaciones pueden proporcionar ventajas o desventajas a una célula, ocasionando una competencia entre los linajes celulares, provocando que uno supere al otro y como resultado se genera un sesgo en la proporción celular que originalmente presentaba ionización al azar.^{5,6} Por otro lado, si el sesgo es ocasionado por mutaciones que afectan la decisión inicial, es posible que el centro de inactivación del cromosoma X que involucra al gen *XIST* se encuentre afectado.⁵

Un cromosoma X no puede inactivarse sin un gen *XIST* funcional.⁵ Deleciones completas del *locus* evitan la inactivación en *cis* del cromosoma X.⁵ Mutaciones que decrecientan la actividad de *XIST* interfieren con la habilidad del cromosoma X para inactivarse.⁵ Además, algunos elementos reguladores que se encuentran presentes en el centro de inactivación del cromosoma X son necesarios para recibir la señal de represión mediada por *XIST*, por lo que mutaciones que interfieran con la respuesta a esta señal o incrementen la probabilidad de que *XIST* sea reprimido, pueden resultar en inactivación sesgada del cromosoma X.⁵ Asimismo, existe evidencia de que una mutación puntual en el promotor del gen *XIST* provoca la inactivación preferencial del cromosoma X que la porta.^{2,5}

En mujeres no afectadas o sin alteraciones, la evaluación del patrón de inactivación del cromosoma X puede no tener importancia clínica, sin embargo, un patrón de inactivación con sesgo extremo en portadoras de algún trastorno mendeliano recesivo ligado al cromosoma X, como la distrofia muscular de Duchenne y la hemofilia, puede explicar la expresión de la enfermedad.^{2,5,7} En hemofilia existen ciertos mecanismos genéticos que pueden llevar a la expresión fenotípica de un nivel de factor coagulante disminuido y manifestaciones hemorrágicas en mujeres:^{1,2}

1. Anormalidades numéricas y estructurales del cromosoma X.
2. Homocigocidad para la mutación del *FVIII* o *FIX* que se presenta generalmente cuando hay consanguinidad.

3. Ocurrencia concomitante de dos mutaciones de *novi* en los genes del *FVIII* o del *FIX*.
4. Isodisomía uniparental del cromosoma X.
5. En deficiencia de factor VIII, la presentación de enfermedad de Von Willebrand variedad Normandía.
6. Inactivación extrema del cromosoma X normal en una mujer heterocigota.

Esta última es la causa más frecuentemente descrita en la literatura, como el caso reportado por Favier R y colaboradores (2000): paciente femenina con nivel de *FVIII* <1% (hemofilia grave) y manifestaciones hemorrágicas, quien que presentó niveles normales de factor von Willebrand y cariotipo 46, XX sin anomalías estructurales visibles.² Se pudo confirmar el origen del cromosoma X paterno y materno mediante el análisis de polimorfismos intragénicos y cercanos al gen del *FVIII*. Finalmente se evaluó el patrón de inactivación del cromosoma X en el caso índice, el cual se encontraba extremadamente sesgado.² Se concluyó que la hemofilia grave en esta mujer se debía a una mutación de *novi* en el gen del *FVIII* asociada a una inactivación con sesgo extremo del cromosoma X materno que porta el alelo del gen del *FVIII* silvestre.²

El estudio anterior y otros como el de Casey G y colaboradores (2004) —donde se encontró la expresión fenotípica de hemofilia A en mujeres portadoras en las que existía la expresión de un solo alelo del *FVIII* debido a una inactivación no balanceada del cromosoma X—⁷ y el de Biccocchi MP y colaboradores (2005) — caso familiar con inactivación sesgada ligada al *Xic* en mujeres heterocigotas con manifestaciones de hemofilia A—,⁵ ponen de manifiesto la importancia del análisis del patrón de inactivación del cromosoma X para explicar la expresión fenotípica de hemofilia A y B en portadoras.^{2,5,7}

También se ha observado que no en todos los casos la expresión fenotípica de hemofilia en portadoras sintomáticas tiene una correlación con un sesgo extremo en la inactivación del cromosoma X.⁸ Esta discordancia puede ser explicada por un mosaicismo tejido-específico, con inactivación sesgada no presente en tejido sanguíneo pero sí en tejido hepático donde se producen los factores de coagulación.⁸

Marcadores para estudio del patrón de inactivación del cromosoma X

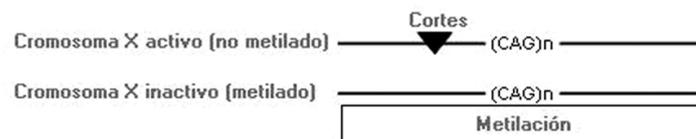
Para evaluar el patrón de inactivación del cromosoma X es necesario distinguir entre ambos cromosomas y determinar si se encuentran equitativamente activos.⁶ La replicación tardía es un procedimiento cuantitativo excelente pero únicamente aplicable cuando existe una diferencia estructural entre los cromosomas X, como translocaciones X; autosoma.⁶ La expresión de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) ha sido utilizada pero es limitada porque el polimorfismo es relativamente raro en la población caucásica (~1% heterocigocidad).⁶ Finalmente, la mejor opción para la evaluación del patrón de inactivación del X ha sido la detección de las diferencias en la metilación entre los cromosomas X activo e inactivo.⁶

La disponibilidad de sondas moleculares para la región 5' de genes polimórficos ligados al X, como el gen de la hipoxantina fosforibosiltransferasa (*HPRT*) y el gen de la fosfoglicerato cinasa (*PGK*), permiten la evaluación del patrón de inactivación en una gran proporción de mujeres, sin embargo, sólo 35 a 40% de las mujeres son heterocigotas para este polimorfismo.^{6,9,10} En 1992, Allen y colaboradores desarrollaron una técnica que utiliza un polimorfismo de repeticiones cortas o STR en el gen del receptor de andrógenos humano (*HUMARA*),¹⁰ gen que en el primer exón contiene una repetición altamente polimórfica (~90%) de trinucleótidos CAG, lo cual permite establecer el origen parental de los cromosomas X en mujeres informativas para este *locus*.^{2,5,6,9,10} La proximidad del STR a cuatro sitios de restricción sensibles a metilación, dos *HpaII* y dos *HhaI* (Figura 1),¹⁰ hace posible el análisis basado en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), puesto que se ha demostrado que la metilación de estos sitios se correlaciona con la inactivación del cromosoma X.^{2,5,6,9,10}

Metodología del análisis por PCR del gen *HUMARA*

El ADN es digerido primeramente con una enzima sensible a metilación, ya sea *HpaII* o *HhaI*, de manera que los alelos no metilados (activos) son cortados y consecuentemente los iniciadores no podrán acoplarse a su sitio de unión, con lo cual no habrá amplificación, mientras que los alelos metilados (inactivos) no son cortados y sí son amplificados (Figura 1).¹⁰ Ya que la metilación de los sitios *HpaII* o *HhaI* se correlaciona con la inactivación del X, el producto que es visualizado en un gel de poliacrilamida a 9% en condiciones no desnaturalizantes y teñido con nitrato de plata, es únicamente el correspondiente al cromosoma X metilado o inactivo.⁵ Por lo tanto, cuando ocurre una inactivación sesgada, el alelo inactivo será preferentemente amplificado, lo cual podrá ser identificado con una banda de mayor intensidad en el gel o como única banda cuando se trate de un sesgo extremo.^{5,9}

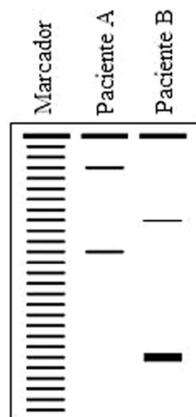
La enzima de restricción sensible a metilación (*Hpa II*) corta los alelos no metilados o activos, mientras que los alelos metilados o inactivos no serán cortados.



Los alelos cortados no podrán ser amplificados



Visualización de los productos en gel de poliacrilamida



Paciente A
Inactivación aleatoria del cromosoma X - Las bandas son de proporciones semejantes.

Paciente B
Inactivación sesgada del cromosoma X - Una de las bandas es más intensa que la otra.
Predominio de un alelo con respecto al otro.

Figura 1. Esquema de la evaluación del patrón de inactivación del cromosoma X mediante el análisis por PCR del gen *HUMARA*.¹⁰

Para la optimación del análisis por PCR del gen *HUMARA* se deben tener en cuenta dos consideraciones importantes:

1. Los resultados obtenidos de la digestión utilizando *HpaII* se correlacionan completamente con el patrón de inactivación del cromosoma X, pero los resultados obtenidos de la digestión con la enzima *HhaI* deben ser tratados con mayor precaución, debido a que pueden existir valores discordantes con la inactivación, lo que no sucede cuando se emplea la enzima *HpaII*.⁹
2. Es necesario limitar el número de ciclos de la PCR a 20, pues de esta manera se reduce la amplificación preferencial de los alelos menores evitando una interpretación errónea del sesgo debida a un artefacto de la amplificación del polimorfismo tipo STR.⁹

De cualquier forma, es necesario realizar el mismo ensayo sin previa digestión, el cual servirá como control de la reacción.⁹

Los resultados del ensayo obtenidos a partir de geles de poli-acrilamida se deben confirmar con una evaluación semi-cuantitativa de las bandas de la electroforesis, por medio de un programa de densitometría, lo que permitirá establecer la relación entre alelos, tanto para el ensayo sometido a la digestión enzimática como para el control sin digestión.⁹ Se esperará un valor cercano a uno cuando las bandas sean semejantes en los casos de inactivación al azar y habrá diferencia en la relación entre alelos cuando alguno de los valores de los alelos se reduzca considerablemente o sea igual a cero, lo cual reflejará el efecto de un sesgo parcial o extremo en el patrón de inactivación, respectivamente.⁹

Recientemente esta técnica se ha optimado con el empleo de métodos automatizados, utilizando iniciadores marcados con moléculas fluorescentes para analizar los productos de PCR con y sin digestión, en un secuenciador de ADN,^{2,3} permitiendo que el ensayo sea más sensible y cuantitativo.

Conclusiones

Varios estudios han demostrado la importancia de analizar el patrón de inactivación del cromosoma X en portadoras sintomáticas y mujeres con hemofilia, ya que es posible que

las manifestaciones hemorrágicas puedan explicarse por un patrón de inactivación sesgado del cromosoma X. En nuestro país existen casos de portadoras sintomáticas y mujeres con hemofilia, y aunque estas últimas son excepcionales, todas requieren un manejo hematológico muy cuidadoso con tratamiento eficiente, sobre todo en eventos ginecológicos o intervenciones quirúrgicas mediante regímenes profilácticos, que eviten complicaciones hemorrágicas.

La identificación de un sesgo en el patrón de inactivación del cromosoma X es de suma importancia y debe ser considerada para el seguimiento y asesoramiento genético por el riesgo de recurrencia en otras portadoras de la familia de presentar manifestaciones hemorrágicas. Además, el registro de dichos casos clínicos inusuales es de valiosa importancia para la comprensión del proceso de inactivación del cromosoma X en humanos.

Referencias

1. **McKusick VA.** Mendelian inheritance in man. Catalog of autosomal dominant, autosomal recessive and X-linked phenotypes. 11th edition. Baltimore, EUA: Johns Hopkins University Press; 2001.
2. **Favier R, Lavergne JM, Costa JM, Caron C, Mazurier C, Viéumont M, et al.** Unbalanced X-chromosome inactivation with a novel FVIII gene mutation resulting in severe hemophilia A in a female. *Blood* 2000;96:4373-4375.
3. **Amos-Landgraf JM, Cottle A, Plenge RM, Friez M, Schwartz Ch, Longshore J, et al.** X chromosome inactivation patterns of 1005 phenotypically unaffected females. *Am J Hum Genet* 2006;79:493-499.
4. **Ng Karen, Pullirsch D, Leeb M, Wutz A.** Xist and the order of silencing. *EMBO Rep* 2007;8:34-39.
5. **Bicocchi M, Migeon B, Pasino M, Lanza T, Bottini F, Boeri E, et al.** Familial nonrandom inactivation linked to the X inactivation centre in heterozygotes manifesting haemophilia A. *Eur J Hum Genet* 2005;13:635-640.
6. **Belmont JW.** Genetic control of X inactivation and processes leading to X-inactivation skewing. *Am J Hum Genet* 1996;58:1101-1108.
7. **Casey G, Rodgers S, Hall J, Lloyd J, Rudzki Z.** Phenotypic expression of hemophilia A in female carriers. *Haemophilia* 2004;10(Suppl 3):2.
8. **Orstavik KH, Scheibel E, Ingerslev J, Schwartz M.** Absence of correlation between X chromosome inactivation pattern and plasma concentration of factor VIII and factor IX in carriers of haemophilia A and B. *Thromb Haemost* 2000;83:433-437.
9. **Gale RE, Mein CA, Linch DC.** Quantification of X-chromosome inactivation patterns in haematological samples using the DNA PCR-based HUMARA assay. *Leukemia* 1996;10:362-367.
10. **Allen C, Zoghbi H, Moseley A, Rosenblatt H, Belmont JW.** Methylation of HpaII and HhaI sites near the polymorphic CAG repeat in the human androgen-receptor gene correlates with X chromosome inactivation. *Am J Hum Genet* 1992;51:1229-1239.

Dermatología: Ciencia y arte de mirar

Daniela Gutiérrez-Mendoza*

Hospital General "Dr. Manuel Gea González", Departamento de Dermatología, México D.F., México

Recibido en su versión modificada: 16 de octubre de 2007

Aceptado: 8 de febrero de 2008

RESUMEN

El arte es belleza, razonamiento, ciencia y oficio. La medicina es un arte porque combina todas estas destrezas. Pero en la práctica de la medicina se requiere experiencia y esta se obtiene sólo por la práctica. La dermatología es un arte; se aprende viendo. Ver es el acto de percibir con los ojos el color y la forma de las cosas. El dermatólogo utiliza el arte para aprender; usa la observación, el conocimiento y el razonamiento para observar obras de arte. A través de la este acto ve figuras, colores y, finalmente, establece patrones. Después de repetir este acto se forma la experiencia, y es cuando el dermatólogo aprende el verdadero arte de la dermatología: el arte de mirar.

Palabras clave:

Arte, ciencia, dermatología

SUMMARY

Art is beauty, reasoning, science and profession. Medicine is an art because it combines all these skills. But in the practice of medicine, experience is required and it can only be obtained through practice. Dermatology is also an art; it is learned through looking. To look is the act of perceiving the color and form of things through the eyes. The dermatologist utilizes art to learn, he uses observation, knowledge, reasoning to observe artwork. And through these acts he starts to observe figures, colors, and finally forms a pattern. After repeating this act, he establishes experience, and that is when the dermatologist learns the true art of dermatology, the art of seeing.

Key words:

Art, science, dermatology

Cuando vemos un objeto lo analizamos, desarrollamos una teoría sobre ese objeto en nuestra mente, y por último llegamos al aprendizaje... ese es el arte de mirar. Al repetir este acto llega la experiencia; ese instante de ver nos lleva algunos segundos, y son esos segundos los que hacen al dermatólogo un artista.

¿Qué es el arte?

El arte puede tener muchos significados. La definición más simple es que es la aplicación de la habilidad y el gusto para producir una obra según los principios estéticos.¹

Cuando nos referimos al arte es común hacer referencia a las bellas artes, esas artes que tienen como objetivo expresar la belleza.²

Leonardo Da Vinci, en su libro *Tratado de la Pintura*, escribió en la primera página: "No lea mis principios quien no sea matemático", enfatizando que el arte involucra a la ciencia. El arte se basa en técnicas, destrezas y aplicación de reglas. Todo arte tiene reglas establecidas que dictan cómo debe ser ese arte. Es una transformación producida no sólo por la mano del hombre sino por el pensamiento y conocimiento.³

"Si tan solo supiéramos usar nuestros ojos..." *Philostratus*

El arte conlleva razonamiento.⁴ Según Aristóteles, el arte es "la capacidad para hacer, involucrando el razonamiento". El arte como la ciencia pertenece a la mente, involucra la experiencia, el aprendizaje, la imaginación y el pensamiento, pero se distingue de todos éstos en que tiene el propósito de producir, es el conocimiento de cómo hacer algo para obtener un efecto deseado. Kant dice: "sólo la producción de un acto que pone la razón como base de la acción debe ser llamado arte".³

En ocasiones la palabra arte es usada para nombrar un objeto producido por el trabajo humano. Es la raíz de las palabras artista y artesano, es un acto útil, productivo; es un oficio o una profesión.⁵ En *Diálogos*, Platón propone que las labores de la vida diaria son arte. Sócrates, en su obra *Gorgias*, se refiere a los oficios de los zapateros, los costureros, los alfareros, los campesinos y los médicos como arte.³

Arte es lo que no puede existir sin la intervención humana. Los animales son productivos, pero la pregunta es si realmente pueden ser llamados artistas. Una abeja es constructora igual que un arquitecto, pero según Marx, lo que distingue al peor arquitecto de la mejor de las abejas es que el arquitecto levanta su estructura en la imaginación antes de

* Correspondencia y solicitud de sobretiros: Daniela Gutiérrez-Mendoza. Calz. Tlalpan 4800, Col. Toriello Guerra, Deleg. Tlalpan, 14080 México D.F., México. Correo electrónico: dra_danielag@yahoo.com



Figura 1. La catedral de Ruan de Calude Monet (1893). Museo d'Orsay, Paris.

hacerla realidad.³

Pero entonces... ¿quién es un artista? ¿El creador de lo bello, el científico o el artesano?

Un artista es el que combina todas estas destrezas. El crítico del arte Ernst Gombrich opina que "no hay arte, sólo hay artistas". Artista es ese que identifica, conoce y le da utilidad a lo que es bello.³

Hipócrates, un filósofo y artista que también era médico,



Figura 2. La muerte de Chatterton, de Henry Wallis (1856). Galería Tate, Londres.

escribió... "la medicina es un arte, una ciencia y una profesión aprendida, y sus miembros son expertos en esas ciencias y experimentados en la práctica de ese arte".⁶ La medicina es un arte basado en una ciencia,⁷ un arte que combina la belleza, el conocimiento de la ciencia, y el razonamiento produciendo un oficio útil.³

Pero la práctica de la medicina requiere más que el conocimiento científico, y más que el arte. Pues aunque tiene reglas generales, no siempre se pueden aplicar. La medicina requiere experiencia que se obtiene sólo por medio de la práctica.⁶ El arte de la medicina debe basarse en la ciencia, pero esto no implica que un individuo no pueda adquirir el hábito del arte o aprender por medio de la práctica; la destreza se puede formar por actos repetidos.⁴ Las artes son producto de "genio" según Kant.³

La dermatología, el estudio de la piel, trata con el órgano más extenso del cuerpo y es por su extensión que participa en la patología de todo el organismo. Es un órgano de expresión, una cubierta que marca la individualidad de los seres humanos, una membrana aislante que protege al hombre del medio externo.⁸ Su red de terminaciones nerviosas hacen posible el sentido del tacto, y sirve de órgano receptor a numerosos mensajes del mundo que nos rodea.⁹ Es el órgano más superficial, está a la vista y es accesible a todos, pero a pesar de eso, es muy profundo. Es un indicador importante de la salud general, y a través de la simple observación se obtienen señales de enfermedades internas. Su accesibilidad hace que todos puedan ver la piel, pero se requiere un artista para mirarla.

En la dermatología, el aprendizaje se realiza viendo. El acto de ver es percibir con los ojos el color y la forma de las cosas. Con el sentido de la vista se puede aprender la dermatología a través del arte.^{10,11}

En La Catedral de Rouen de Claude Monet (Figura 1), vemos que un edificio gris no siempre es gris; dependiendo de las condiciones de la luz, el edificio puede tener todos los colores del arco iris, si se ve sin preconcepciones. Igualmente al ver de manera atenta una pintura cubista, el mismo objeto se puede ver desde diferente punto de vista en un mismo momento. Ver pinturas nos enseña a observar a pacientes con todos nuestros sentidos.¹²

El profesor Braverman, dermatólogo de la Universidad de Yale¹¹ usa el arte para enseñar a sus alumnos. Les enseña obras de arte (Figura 2),^{11,13} y les pide que las observen. Les enseña que al ver la postura rígida, el color de piel azulada, observan detalles que los ayudan a darse cuenta que el personaje está muerto y no dormido; el techo inclinado y la posición de las casas en el horizonte les indica que es un ático; que es de madrugada por la vela a medio apagar y por el ángulo de la luz. El recipiente vacío podría indicar que la muerte no fue accidental, y por el papel arrugado en el piso deducen que fue un suicidio.

Así, los dermatólogos jóvenes ven en las obras de arte lo real, lo esperado, pero también más allá de lo esperado: lo surrealista, lo escondido, el significado detrás de las sombras; aprenden a ser profundos y escépticos a las primeras impresiones. Así, pueden observar y ver las cosas desde diferentes puntos de vista. Aprenden a identificar los

detalles y resaltar lo importante en cada imagen. Ven los gestos, las expresiones faciales, y así perciben el dolor, el aburrimiento, la angustia o la decepción. Es a través de este arte que los médicos jóvenes se estimulan y aumentan la capacidad de observación.^{4,10,14} Entre más observa el médico, aumenta las probabilidades de que sus conclusiones sean correctas y solamente así su pericia diagnóstica.¹¹

En septiembre de 1983, un comerciante de arte llamado Gianfranco Becchina se acercó al Museo J. Paul Getty, en California, para venderle un kouros, una escultura griega preciada ya que sólo hay 200 en existencia, y la mayoría se ha recuperado de sitios arqueológicos con daños severos. Este kouros estaba casi completamente conservado. Los directores del Museo Getty financiaron una investigación exhaustiva para determinar la autenticidad de la pieza. Un geólogo de la universidad de California pasó dos días examinando la superficie de la estatua con estereomicroscopía de alta resolución, rayos X y microscopía electrónica; decidió que la estatua era auténtica. Después de 14 meses de análisis, el museo compró la estatua. En otoño de 1986 la pusieron en exposición por primera vez y fue cuando Federico Zeri, un historiador italiano vio por primera vez al kouros. No pudo evitar ver sus uñas; se veían de una extraña manera que no podía especificar: no se “veían bien”. Otros expertos que visitaron al museo notaron lo mismo. El director del museo metropolitano de Nueva York al ver al kouros por primera vez lo describió como “fresco”, un adjetivo no indicado para una estatua de más de 2000 años. Los directivos del museo se preocuparon y convocaron un simposio de expertos en kouros, y después de un consenso los expertos determinaron que era falso.¹⁵

El Museo Getty, con sus abogados y científicos y meses de investigación, había llegado a una conclusión, pero los expertos sólo por mirar la escultura detectaron la falsedad. Cuando los expertos observaron la estatua y reaccionaron a su intuición no estaban equivocados. Con sólo unos segundos de mirar fueron capaces de entender más de la esencia de la estatua que un equipo entero del museo en 14 meses.¹⁵

La historia del kouros ejemplifica poderosamente el



Figura 3. *El Doctor*, de Sir Luke Fildes (1891). Galería Tate, Londres.

concepto de mirar. Y no hay ninguna profesión mejor que la dermatología para demostrar la importancia de este arte.

En una obra de arte cada objeto y detalle tienen un significado que debe ser descifrado;⁴ así como los artistas tocan un instrumento o pintan de una manera y se hacen expertos,¹⁶ los dermatólogos se hacen expertos en ver. Y con esto aumenta la empatía, la sensibilidad, y la conciencia, para ser mejores médicos (Figura 3).^{4,10,14} Un dermatólogo, como el pintor, usa la forma, el color, la luz y el detalle para ver, pero a través de su entrenamiento se convierte en experto y aprende a mirar las imágenes en su vida diaria. Mirar es fijar la vista en un objeto aplicando la atención. Mirar implica observación y determinar el significado de las cosas.¹⁴

El arte de conocer la piel se lleva a cabo mirando. El diagnóstico clínico involucra la observación, la descripción y la interpretación de la información visual.¹⁰ El dermatólogo ve imágenes en la gente que estudia, y detecta las formas, los colores, las texturas de los objetos y es a través de este ejercicio, que con el tiempo y la repetición aprende a reconocer pápulas, nódulos, vesículas, lesiones verrugosas, costrosas, ulceradas y, con esto, a reconocer patrones (Figuras 4a, 4b y 5).

Según Willan el método diagnóstico en la dermatología resalta la importancia de la observación clínica y es la única manera de lograr el diagnóstico correcto. Laënnec, el médico que inventó el estetoscopio en 1816 dijo: “aquel que admita que la medicina no puede existir sin la observación,



Figura 4a. El tronco de un árbol y una pierna con ictiosis.



Figura 4b. Acercamiento a las escamas de la piel y el tronco de un árbol.

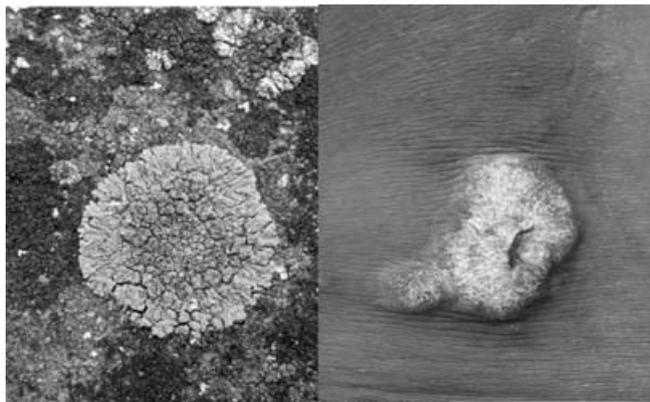


Figura 5. La similitud entre un líquen de la naturaleza y el líquen plano hipertrófico de la espalda.

es seguidor del método hipocrático”. Biett, un dermatólogo francés del siglo XVII, afirmó: “la clave es reconocer la lesión elemental. Una vez obtenido este objetivo, uno debe comparar la enfermedad que se observa con aquellos que tienen la misma lesión elemental. Después se deben observar algunos elementos secundarios como la localización de la lesión, la forma, evolución, que permiten saber a qué especie de lesión elemental pertenece”.¹⁷ Y en un momento el dermatólogo no requiere más que mirar para que a través de la visión íntegra enfermedades. Cuando llega a ese momento, no necesita analizar, simplemente aplica la ciencia y el razonamiento de su arte de una manera inconsciente. Un dermatólogo observa, reconoce un patrón y utiliza su experiencia para dar sentido y llegar a un diagnóstico.¹⁸⁻²⁰ Con este proceso complejo, los clínicos cosechan información, llegan a conclusiones y deciden manejos. Aunque no hay modelo aceptado del proceso de decisiones médicas, hay un acuerdo de que el proceso inicia con la observación.¹⁴

Los dermatólogos recogen información viendo al paciente, a través de la observación meticulosa de la piel. Después usan su experiencia para dar sentido a la información y así llegan a un diagnóstico.¹⁹ Esa es la visión de segundos que lo hace un experto, y lo que convierte a su oficio en un verdadero arte. Y esto puede transformar el casual verbo de “ver” a un “mirar” más profundo a través de la educación de la atención.²¹

Como en la historia del Museo Getty, el arte de la dermatología se realiza mirando. Esta historia ilustra perfectamente cómo funciona nuestra mente. Se puede ver un objeto con la tecnología más sofisticada—como los directores del Museo Getty cuando analizaron la estatua— y equivocarse. El dermatólogo usa la observación, el conoci-

miento de una ciencia y el razonamiento para dar al mundo un arte útil. La dermatología es un arte, se aprende viendo; después de repetir este acto se forma la experiencia, y es cuando el dermatólogo aprende el verdadero arte de la dermatología, el arte de mirar.

Agradecimientos

Dedicado al doctor Elías Gutiérrez Navarro, quien me inspiró a practicar el arte de la medicina. A los doctores Luciano Domínguez Soto, María Teresa Hoyjo Tomoka, María Elisa Vega Memije, Roberto Arenas Guzmán, Judith Domínguez Cherit, Sonia Toussaint Caire, Verónica Fonte Ávalos, José Contreras Ruiz, Marcia Karma Orantes y Celia Ríos Romero, quienes diariamente me enseñan el arte de la dermatología.

Referencias

1. Bellas artes. En: Wikipedia, la enciclopedia libre [serial online] 2007. Disponible en http://es.wikipedia.org/wiki/Bellas_Artes
2. Arts. In: Gwinn RP, Norton PB, editors. The New Encyclopedia Britannica. 15th ed. Chicago: Encyclopedia Britannica; 1988. p. 594.
3. Arts. In: Adler MJ, Gorman W, eds. The great ideas. A syntopticon of great books of the Western World. 13th edition. Chicago: William Benton, Encyclopedia Britannica; 1988. pp. 46-53.
4. Reilly JM, Ring J, Duke L. Visual thinking strategies: a new role for art in medical education. *Fam Med* 2005;37:250-252.
5. Arte. En: Wikipedia, la enciclopedia libre [serial online] 2006. Disponible en <http://es.wikipedia.org/wiki/Arte>
6. Medicine. In: Adler MJ, Gorman W, eds. The great ideas. A syntopticon of great books of the Western World. 13th ed. Chicago: William Benton, Encyclopedia Britannica; 1988. pp. 82-89.
7. Caplan RM. Osler's legacies to dermatologists. *Int J Dermatol* 1998;37:72-75.
8. Saúl A, Peniche J. La piel. En: Méndez, editor. Lecciones de dermatología. 13th edition. México: Méndez Editores; 1998. pp. 1-28.
9. Rondón-Lugo A. El arte de la dermatología. III Congreso Venezolano de Dermatología, XV Reunión Anual [serial online] 2006.
10. Bardes CL, Gillers D, Herman AE. Learning to look: developing clinical observational skills at an art museum. *Med Educ* 2001;35:1157-1161.
11. Dolev JC, Friedlaender LK, Braverman IM. Use of fine art to enhance visual diagnostic skills. *JAMA* 2001;286:1020-1021.
12. Sweeney B. Postcard 7 ...Is art the finest teacher? Fine art and medicine. *Br J Gen Pract* 2004;54:70-71.
13. Dolev JC, Friedlaender LK, Braverman IM. Use of fine art to enhance visual diagnostic skills. Disponible en <http://info.med.yale.edu/dermatology> [serial online] 2001.
14. Shapiro J, Rucker L, Beck J. Training the clinical eye and mind: using the arts to develop medical students' observational and pattern recognition skills. *Med Educ* 2006;40:263-268.
15. Gladwell M, Blink. 1 ed. New York: Little Brown and Company; 2007.
16. Woolliscroft JO, Phillips R. Medicine as a performing art: a Worthy metaphor. *Med Educ* 2003;37:934-939.
17. Tilles G, Wallach D. Robert William and the French Willanists. *Br J Dermatol* 1999;140:1122-1126.
18. Bowen JL. Educational strategies to promote clinical diagnostic reasoning. *N Engl J Med* 2006;355:2217-2225.
19. Burge SM. Learning dermatology. *Clin Exp Dermatol* 2004;29:337-340.
20. Norman G. Building on experience—the development of clinical reasoning. *N Engl J Med* 2006; 355:2251-2252.
21. Bleakley A, Farrow R, Gould D, Marshall R. Making sense of clinical reasoning: judgement and the evidence of the senses. *Med Educ* 2003;37:544-552.

Ceremonia Inaugural del CXLV Año Académico de la Academia Nacional de Medicina

Emilio García-Procel*

Academia Nacional de Medicina México

La Academia cumple con este ceremonial, de manera incesante desde el año de 1864 y con nueva sensibilidad, un nuevo año académico. Esta institución fue inicialmente fundada como una comisión científica con la misión de construir un inventario del país que se debía gobernar y administrar. Pocos meses después introdujo un arreglo de sociedad médica interesada en la patología propia del país, para finalmente buscar la configuración de una academia de medicina.

Con estos pasos se materializaba el sueño, fallido en dos momentos anteriores, de instituir y custodiar con esmero el surgimiento de una academia de medicina, misma que llega hasta nosotros en toda plenitud intelectual. Afrontó los obstáculos para abrazar las ideas positivistas, la creación de instituciones de salud, los cambios en la educación, el inicio de las especialidades y el establecimiento de estructuras médicas con profundo interés social.

Ahora impulsa, con la participación de la Academia de Cirugía, el ordenamiento y la organización de los Consejos de 47 Especialidades médico-quirúrgicas, favorece el agrupamiento de los médicos generales en el Comité Normativo Nacional de Medicina General (Conamege) e impulsa, en colaboración con las escuelas y facultades de medicina, convenios de educación médica continua. Las interrelaciones con otras organizaciones como las diferentes instancias de la Secretaría de Salud y toda la ilustre red de institutos y hospitales del gobierno federal y los estados, el Consejo de Medicina Superior, la Suprema Corte de Justicia, las instituciones como el IMSS y el ISSSTE y Funsalud, se han multiplicado con el consiguiente enriquecimiento multidisciplinario.

La difusión del material se logra mediante las sesiones reglamentarias y extraordinarias, foros especializados, la *Gaceta Médica de México*, el *Boletín Clínico-Terapéutico*, *Vox Medica* y el boletín interior de la Academia, además de la difusión por su portal y otras formas de difusión electrónica.

El ejercicio médico fragmentado y jerarquizado ha llevado a la Academia a concebir la imagen y la estructura del hospital moderno amalgamado mediante la estructuración de equipos de salud multidisciplinarios; la introducción de los mismos constituye uno de los cambios fundamentales de la asistencia.

A través de sus nuevas relaciones de interdependencia con todos estos organismos, la Academia reasume su liderazgo educativo dirigido a los profesionales de la salud, con programas de enseñanza y haciendo uso de los más útiles procedimientos e intervenciones. En este papel educativo del siglo XXI, deberá desarrollar y estimular, al lado de los centros de educación superior, la ciencia y la tecnología, a los profesionales y la difusión a través de distintos medios en papel, electrónicos y digitales. Aun cuando todas sus actividades se registran y distribuyen en DVD, me es grato informar que la Mesa Directiva ofrece a todos sus miembros la colección completa de la *Gaceta Médica* en forma electrónica y que tendrán en el siguiente envío de correspondencia.

La Academia está lista para establecer y fincar los medios requeridos para establecer la moderna difusión de la enseñanza que incluye no sólo las ciencias básicas, como puede ser la genómica, sino también los aspectos sociales y del comportamiento incluyendo los aspectos relativos e importantes para el mejoramiento de la salud.

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Emilio García-Procel. Academia Nacional de Medicina, Av. Cuautémoc 330, bloque B, primer piso, Col. Doctores, Deleg. Cuautémoc, 06725 México D.F., México

Mensaje del Secretario de Salud, José Ángel Córdova Villalobos, al inaugurar el CXLV Año Académico de la Academia Nacional de Medicina

José Ángel Córdova-Villalobos*

Señores académicos honorarios, distinguidas personalidades que nos acompañan en el presidium, distinguidos académicos, señoras y señores. Amigos todos.

Decía Jean de la Fontaine: "Cualquier poder si no se basa en la unión es débil". Quiero agradecer la amable invitación que el doctor Emilio García Procel, presidente de esta centenaria organización médica, formulara al ciudadano presidente de la República, licenciado Felipe Calderón Hinojosa, para contar con su presencia en la Centésima Cuadragésima Quinta Sesión Solemne en la que se inaugura el año académico que habrá de llevarse a cabo durante 2008.

Acudo con gran satisfacción y agrado a esta sesión, no sólo por contar con la representación presidencial y el saludo afectuoso de nuestro señor presidente, sino porque esta ocasión tiene particular importancia y un especial significado para todos los que conforman el valioso capital intelectual y académico que en materia de salud se ha venido consolidando, y gracias a ellos se han podido impulsar múltiples acciones y propuestas en beneficio de nuestro país.

Permítaseme reflexionar un poco al respecto. En primer lugar, el conferencista de esta noche, Juan Ramón de la Fuente, reconocido por todos nosotros como un gran académico distinguido por su notable trayectoria como investigador y docente, quien fuera Secretario de Salud durante el sexenio del presidente Zedillo, Rector de la Universidad Nacional Autónoma de México por dos periodos y presidente de esta Academia Nacional de Medicina, por mencionar algunos de los cargos públicos, y que el día de hoy ha dictado una brillante conferencia, la cual, estoy seguro, debemos tomar en cuenta porque a lo largo de los años el doctor De la Fuente ha construido un extenso ideario que ha pasado de lo técnico-académico a lo político, mostrándonos ahora una notable visión de largo plazo. A nombre del gobierno de México, felicito muy cumplidamente al doctor De la Fuente por la brillante exposición que esta noche ha tenido a bien dictar.

En segundo lugar, quiero referirme a mi estimado amigo el doctor José Narro Robles, querido y distinguido miembro también de esta Academia Nacional de Medicina, quien ha sabido combinar la Academia con la gestión gubernamental, la cual es de todos conocida y que durante la infinidad de cargos que ha ocupado se ha distinguido por su profundo

amor a la patria y su capacidad de resolver problemas. El Dr. Narro, quien está en importantes acuerdos para formar cuadros de profesionales responsables tanto en el campo de la salud como en el educativo y político, fue recientemente designado Rector de la máxima casa de estudios de nuestro país. Con él, hace unas semanas hemos refrendado un compromiso de trabajo conjunto a favor de la salud.

Y tercera, estimados académicos, como sabemos, los médicos trabajamos por y para la gente, atendemos sus necesidades, nos mantenemos cerca y tratamos de influir para que su calidad de vida mejore y, gracias a ello, los individuos desarrollen plenamente sus capacidades. En suma, los médicos, como operativos o como autoridades, contribuimos al desarrollo de nuestro país con una presencia permanente y muchas veces silenciosa, sin embargo, debemos apreciar que este grupo especial de gran talento tiene y ha tenido también voz y manera de influir en la gestión de gobierno de nuestro país.

No es casualidad. Muchos de ustedes distinguidos profesionales han construido las bases y la plataforma para hacer avanzar la salud de México. El hecho de que a manera de ejemplo haga alusión a dos distinguidas personalidades que sirven de testimonio de que lo que les he referido es una realidad. Estamos frente a una gran responsabilidad pero también una oportunidad frente a la nación; frente a cambios transicionales de tipo demográfico, epidemiológico o social; estamos frente a población aún desprotegida; frente a grandes variaciones regionales y todavía brechas y desequilibrios existentes. Sin embargo, estamos frente a un formidable momento para redoblar esfuerzos y consolidar cada vez más a esta Academia como órgano consultivo activo.

En este mismo sentido, en el cierre de los trabajos del año académico de la Academia Mexicana de Cirugía el pasado mes de noviembre de 2007, expresé que es un privilegio para todos nosotros el que muchos de los aquí presentes, que además de tener un cargo gubernamental de responsabilidad y toma de decisiones para lograr una buena gestión pública y de gobierno, formen parte de este distinguido grupo de académicos, situación que hoy es una realidad. Por ello, he comentado que requerimos el máximo esfuerzo de todos para avanzar en la consolidación de una nueva cultura de salud, educación y desarrollo de nuestro país.

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: José Ángel Córdova-Villalobos. Secretaría de Salud, Lieja 7, segundo piso, Col. Juárez, Deleg. Cuauhtémoc, México D.F., México. Tels.: (55) 5062 1758, (55) 5553 7340. Fax: (55) 5553 7049.

No podemos soslayar que en cada uno de ustedes hay un profesional del área de la salud egresado y seguramente también maestro de alguna de las importantes universidades públicas o privadas de México. Este hecho es bastante trascendente porque es una gran oportunidad para trabajar unidos con un mismo fin llamado México.

Este recinto académico, como el de otras instancias hermanas, debe retomar el espacio y el derrotero que a través de la revisión de los grandes temas, programas o acciones se exprese frente a la sociedad con una conciencia colectiva plena en conocimientos libres, en búsqueda de la verdad objetiva y científica. Hacer esto nos permitirá lograr de manera natural los consensos y compromisos que requerimos para promover acciones y estrategias acordes a las necesidades actuales y futuras, modificar o replantear aquellas que no han servido, o retomar algunas exitosas que es necesario rescatar.

Este año pusimos a disposición de la opinión pública el Programa Sectorial de Salud 2007-2012 "Por un México Sano: Construyendo Alianzas para una Mejor Salud", producto de un amplio consenso en el que participaron múltiples y relevantes actores del sector público, social y privado de nuestro país, entre ellos evidentemente la Academia Nacional de Medicina.

Las acciones son operadas a través de todas las instituciones del Sistema Nacional de Salud. Requerimos evitar la atención segmentada o inequitativa, ése es el reto, sólo de esa manera habremos de avanzar en la integración funcional de un solo sistema de salud en nuestro país, que logre una utilización óptima de los recursos disponibles, mejore los estándares de calidad en la prestación de los servicios y, en suma, con la participación de todos los actores involucrados, en especial la sociedad, se avance en la consolidación de una cultura de protección a la salud, en el marco del artículo 4º Constitucional.

Señoras y señores académicos, podemos afirmar que durante el año 2007 los avances obtenidos en salud han sido muchos, como lo han sido también grandes pendientes, incluyendo aquellos que a pesar de nuestros esfuerzos no han progresado como quisiéramos; sin embargo, considero que estamos en el rumbo correcto y habremos de cumplir con las responsabilidades que nos han sido encomendadas. Quiero reconocer y agradecer el apoyo recibido por muchos de los distinguidos académicos.

Podría numerar varios avances en cada una de las áreas, programas o responsabilidades, sin embargo, déjenme comentar algunos hechos que reflejan el interés gubernamental en materia de desarrollo social, salud y educación.

En efecto, haciendo un comparativo del presupuesto de egresos de la Federación para el ejercicio 2008 aprobado por la Cámara de Diputados, entre los actores de desarrollo social, es decir, las Secretarías de Salud, Educación y Desarrollo Social, destaca una tasa media de crecimiento anual en el periodo 2001-2008 de 16.4% para Salud, contra 8.2% y 14.8% para Educación y Desarrollo Social, respectivamente.

La Secretaría de Salud recibe este año un presupuesto de 113.4 mil millones de pesos, cifra mayor en 16.7% de lo autorizado en 2007, que fue de 97 mil millones de pesos. Del

total de recursos aprobados a Salud, al ramo 12 se asignaron 31 mil 709 millones de pesos; al Seguro Popular, 37 mil millones; y al ramo 33, 44 mil millones. Sobresale el Seguro Popular respecto al 2007 con un incremento de 44.8%.

En este sentido se observa cómo opera el Seguro Popular: como un esquema de financiamiento de los servicios de salud al contribuir con 34.7% del presupuesto total. Con los recursos federales en 2007 se avanzó, entre otros, en los siguientes programas:

- Se inició el Programa del Seguro Médico para una nueva Generación, que protege a los niños desde el momento de su nacimiento y actualmente tenemos más de 800 mil de ellos inscritos.
- Se puso en marcha el Programa de Caravanas para la Salud, con acciones de prevención y promoción de la salud e intervenciones de primer nivel de atención en poco más de 7 mil 650 localidades de los 125 municipios con menores índices de desarrollo humano y de otros municipios con localidades que no cuentan con cobertura de unidades fijas en 23 entidades federativas.
- Se firmó el compromiso para establecer una política nacional para garantizar la suficiencia, disponibilidad y precio justo de los medicamentos, en el que participan diversas dependencias y entidades federales y la industria farmacéutica.
- Se amplió la oferta de servicios de atención médica de alta especialidad en las entidades federativas, con la puesta en operación plena de Hospitales Regionales de Alta Especialidad en el estado de Guanajuato y muy pronto en Yucatán. En apoyo de la zona norte se inició la construcción del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ciudad Victoria, Tamaulipas.
- Para atender los principales problemas de salud se diseñaron nuevas modalidades de atención y prevención clínica. Para tal fin se programaron recursos para la construcción de 403 unidades médicas especializadas, de las cuales 310 son para la atención de problemas de adicciones, 51 para enfermedades crónicas como diabetes, obesidad e hipertensión, 33 para la atención de salud mental, ocho para la atención integral del VIH-sida y una para la atención oncológica.
- Se reforzó el Programa de Vacunación, universalizando la vacunación contra rotavirus en los niños de dos a seis meses de edad. Se cambió la vacuna pentavalente por la pentavalente acelular con polio inactivada, separándola de la de hepatitis B. Inició Birmex el proceso de desarrollo de la planta de producción de vacuna contra la influenza.
- Estamos trabajando en el establecimiento de la Estrategia Nacional de Prevención y Promoción para una Mejor Salud, concertada con todas las instituciones públicas del Sistema Nacional para el desarrollo de la política pública de salud que propicie mejores condiciones de vida para los mexicanos.
- Los mensajes de difusión institucional del IMSS y del ISSSTE se han sumado a la alianza. No omito destacar la respuesta coordinada por la Secretaría de Salud Federal

con las Secretarías de Salud de los estados de Tabasco y Chiapas, así como las de otros estados que lograron la contención de brotes y epidemias en las recientes inundaciones, con una respuesta eficaz e incansable del personal de salud. Aún continuamos en alerta para atender a la población afectada en Chiapas.

Este año ha sido muy productivo gracias al trabajo de todo el personal de la Secretaría de Salud, con el acompañamiento del sindicato y de sus líderes, que no tiene precedente. Con la voluntad y apoyo de la Secretaría de Hacienda logramos muy importantes avances en materia laboral en beneficio de los trabajadores, entre los que se destacan la creación de 2 mil 188 plazas nuevas y dentro de ellas, 100 plazas para investigadores en salud para apoyo de hospitales e institutos, adicionales a las casi seis mil que se crearon en el último mes del año pasado para dotar de personal a los nuevos hospitales federales de alta especialidad.

Pero lo más importante ha sido el inicio de la regularización en la contratación, pago de salarios homologados y prestación de seguridad social para alrededor de 105 mil trabajadores de la salud a nivel nacional que habían venido prestando sus servicios sin contar con una certidumbre laboral integral, lo cual propiciará, sin duda, una mayor productividad. Esta acción trascendental se completará en el transcurso de los siguientes cinco años.

Para finalizar, déjenme plantearles los grandes desafíos, acciones y tareas que habremos de aplicar durante este 2008:

- Primero, avanzar en el proceso de afiliación de las familias al Sistema de Protección Social y al Seguro Médico para una Nueva Generación, para llegar a 1.8 millones de familias afiliadas adicionales, es decir, un total de 9 millones de familias, 28 millones de mexicanos en el Seguro Popular, que incluya el Seguro Médico para Una Nueva Generación a otros 700 mil niños que se estiman nacerán en el sector de población sin cobertura de la seguridad social.
- Segundo, avanzar en el posicionamiento y operación coordinada de los sistemas estatales de los hospitales regionales de alta especialidad y su interacción con las otras instituciones de seguridad social como el IMSS y el ISSSTE.
- Tercero, continuar con la construcción, puesta en marcha y evaluación de las nuevas unidades médicas especializadas para la atención de enfermedades y problemas

específicos, como hemos mencionado: adicciones, salud mental, obesidad, diabetes e hipertensión, entre otras.

- Cuarto, avanzar en la reducción y lograr efectos en el corto plazo de las tasas de mortalidad materna e infantil, y en la mortalidad registrada para el cáncer cervicouterino, entre otros, así como también disminuir la tendencia de la relación observada en el periodo 1996-2005 por diabetes mellitus.
- Quinto, reforzar las acciones federales y estatales en materia de enfermedades transmitidas por vector, en particular el dengue, buscando mayor participación de la sociedad y de las autoridades municipales, dado el comportamiento a la alza de este padecimiento.
- Sexto, poner en marcha plena el Programa Nacional de Caravanas de la Salud. Se tiene programada la adquisición de aproximadamente 400 nuevas unidades, completando 1239 con las ya existentes, lo cual permitirá cubrir a una población de más de un millón de personas adicionales.
- Séptimo, mantener la cobertura de vacunación y modernizar la red de frío, esperando lograr la cobertura universal de vacunación contra el neumococo en niños de dos a 23 meses, en particular los niños incorporados al Seguro Médico para una Nueva Generación.
- Octavo, consolidar los trabajos desarrollados en el marco de la política intersectorial para mejorar el desempeño del mercado farmacéutico y, en particular, poner en marcha la comisión coordinadora para la negociación de los precios de medicamentos y otros insumos para la salud, que permitirá grandes ahorros al Sector Público.
- Noveno, generar las sinergias necesarias al interior y con otras dependencias para cumplir con la estrategia comprometida por el Ejecutivo Federal de atender a los municipios con menor índice de desarrollo humano, que les permita incorporarse a la vida productiva del país.

Enhorabuena, felicito muy cumplidamente a todos los académicos; es un gran privilegio que estemos sesionando con 145 años de trabajos académicos. Felicito cumplidamente al presidente de la Academia y a su equipo de trabajo.

Señoras y señores integrantes de esta Academia Nacional de Medicina, muchas felicidades a todos. Trabajemos unidos para la construcción de una nueva generación de mexicanos y así avanzar para conformar un país más sano, próspero, incluyente y justo, en el que todos vivamos mejor.

Medicina y valores sociales

Conferencia Magistral “Ignacio Chávez” 2008

Juan Ramón de la Fuente

Académico titular y ex-presidente de la Academia Nacional de Medicina, México

Son tiempos estos por demás oportunos para revitalizar y reivindicar a la medicina académica. Sobre ello hablaré en los próximos minutos.

En los últimos años, quienes hemos trabajado en los ámbitos de la salud y de la educación, hemos podido observar con preocupación cómo ha ido decreciendo el entusiasmo de muchos colegas jóvenes, estudiantes brillantes y bien preparados, por la medicina académica. Esta forma de ejercer la medicina en nuestro país, al igual que en otros, se ha cultivado sobre todo —aunque no exclusivamente— en las instituciones públicas de salud. Me parece asimismo conveniente examinar el asunto, toda vez que es en la perspectiva de la medicina académica —por su rigor intelectual— desde donde pueden analizarse mejor y proyectarse con más autoridad, los valores sociales que permiten a nuestra profesión incidir con mayor fuerza en el bienestar individual y colectivo.

La medicina académica se sustenta sobre todo en la enseñanza y en la investigación, en el análisis documentado de los procesos que determinan la salud y la enfermedad. Estos elementos permiten ofrecer la mejor medicina asistencial posible sin prejuicios étnicos, religiosos, sociales o ideológicos. Pero habría que agregar que todo ello adquiere verdadera relevancia sólo si se desarrolla en estricto apego a la ética del trabajo médico y al respeto cabal a los derechos de los pacientes y de sus familiares.

La medicina académica es, sin duda, la que mejores posibilidades tiene de incorporar al ejercicio profesional los nuevos descubrimientos científicos; es la única que ofrece expectativas reales de formación rigurosa en los estudiantes, y la que precisamente —por el juicio crítico y el esfuerzo intelectual que demanda— puede ayudarnos a esclarecer con cierta sabiduría, muchos de los grandes problemas que hoy enfrenta la medicina, inmersa en la vorágine del desarrollo de nuevas tecnologías, el afán desmedido de lucro, la comercialización excesiva y, por si fuera poco, los fundamentalismos, que pretenden erigirse en poseedores de la verdad absoluta y normar la conducta social de todos con base en sus muy particulares puntos de vista.

La medicina académica debe expresar a través de los elementos que la nutren y los componentes que la definen, su peso moral y su relevancia social. Necesitamos mostrarle a la sociedad de manera contundente, que la inversión —sobre todo pública, pero también privada— en los centros de atención médica de excelencia, cada vez más sofisticados y

costosos, es una inversión con alto rendimiento social, es decir, es una inversión para el bienestar.

Es en el seno de la medicina académica donde deben surgir los lineamientos generales de las políticas públicas en salud, la regulación para el uso racional de las tecnologías, los nuevos códigos de ética, etc., para mostrar a plenitud las posibilidades —hasta hace poco tiempo insospechables— que hoy tenemos para mejorar la calidad de la vida. No es exagerado afirmar que la justicia social empieza al mejorar la calidad de la vida de las personas.

Uno de los cambios más importantes que hemos experimentado en los últimos años radica en la influencia creciente que otras instituciones, industrias y grupos sociales ejercen hoy en día sobre la medicina, tanto en el ámbito nacional como internacional. Es parte de la globalización: las agencias multinacionales, las organizaciones sociales y privadas de todo tipo, las fundaciones, la banca de desarrollo, la industria farmacéutica, las empresas biotecnológicas, los organismos gremiales, etc., constituyen la compleja trama, la multiplicidad de valores en los que hoy se desarrolla el trabajo del médico.

La Academia Nacional de Medicina ha sido desde hace 145 años la principal promotora de la medicina académica de nuestro país, con una perseverancia encomiable, con recursos muy limitados, pero con una gran autoridad ganada a pulso a lo largo de muchas generaciones, con el trabajo formidable de los médicos que le han dado cuerpo, estructura, doctrina, sentido, prestigio y misión a la medicina mexicana.

Decíamos que las posibilidades de servirle mejor a la sociedad de las que hoy dispone la medicina, se sustentan de manera fundamental en los avances de la investigación científica, la generación de nuevos conocimientos para enriquecer la práctica médica, para valorar objetivamente aquellos surgidos en otras latitudes, y adoptarlos o no en nuestras instituciones, o incorporarlos al ejercicio profesional. No hay duda, es a través de la investigación como vamos a poder resolver los principales problemas de salud que hoy nos agobian, y esa investigación se hace sobre todo en los hospitales públicos y de manera más relevante aún, en aquellos que están asociados a las universidades públicas, que son las que hacen investigación. Esos son nuestros centros de excelencia y algunos de ellos son de clase mundial. Son nuestra mejor apuesta de cara al futuro. Sin subestimar lo que se ha hecho y el esfuerzo que hoy se hace, no dudo en

reiterar que requieren de un mayor apoyo por parte del Estado. Sólo así frenaremos el deterioro en su infraestructura y más importante aún, la emigración de jóvenes talentosos, que en el campo de la biomedicina arroja ya pérdidas cuantiosas para el país; sólo así volveremos a ilusionar a los jóvenes. A los mejores los necesitamos en México.

En un estudio que presentamos en esta Academia en 2004 y publicamos después en *Gaceta Médica*, junto con Donato Alarcón Segovia y Jaime Martuscelli,¹ mostramos cómo cuando se incrementan las plazas de investigadores, se mejoran sus salarios —que mucha falta hace—, y se dedican más recursos a proyectos de investigación sobre temas relevantes como las enfermedades crónicas, las adicciones, la reemergencia de enfermedades infecciosas, los accidentes, etc., no sólo aumenta la productividad científica, sino que los resultados de muchas de esas investigaciones relevantes son los que mejor pueden nutrir las políticas públicas de salud, con resultados positivos, objetiva y rigurosamente evaluados.

Ésta es otra de las grandes posibilidades de la medicina académica, insuficientemente utilizada: evaluar con independencia, con objetividad, con rigor, las políticas públicas en materia de salud. El que la Academia Nacional de Medicina sea un órgano consultivo del Gobierno Federal, configura el marco jurídico idóneo para someter al escrutinio de los expertos aquí congregados, los diferentes programas de salud pública impulsados por este gobierno o por los anteriores. Algo se ha hecho, pero es mucho más lo que se puede hacer.

Otro aspecto de enorme relevancia social propio de la medicina académica tiene que ver con la formación de recursos humanos en salud, incluida una amplia gama de nuevas disciplinas que van desde las tecnologías más sofisticadas hasta la organización más eficiente de los servicios, y el enorme reto que representa la modificación de pautas conductuales para la instrumentación eficaz de estrategias preventivas. No basta con pensar que estamos haciendo las cosas bien, hay que demostrar que las estamos haciendo bien. Alguien tiene que evaluar, y se debe empezar por aceptar el veredicto de esas evaluaciones siempre que se hagan con la solidez metodológica que el caso amerite. La enseñanza de la medicina es cada día más compleja, más costosa y más dinámica. En el nuevo paradigma de la educación superior, la educación médica tiene —por necesidades inherentes a las áreas del conocimiento que son su objeto de estudio— un capítulo propio. Atrás quedó el modelo enciclopédico, la enseñanza memorista, y al médico, al igual que a la enfermera y a los técnicos cada vez más especializados necesarios para ofrecer una atención integral de calidad, hay que formarlos simultáneamente en las ciencias experimentales, que requieren de inversiones cuantiosas, y en las disciplinas sociales y humanísticas, sin olvidar por supuesto el delicado arte de la clínica, cuya enseñanza seguirá siendo fundamentalmente tutorial. Sin recursos humanos calificados no hay manera de que mejore la calidad de nuestro sistema de salud.

Médicos, enfermeros y técnicos formados en el rigor de la academia constituyen los recursos más atractivos para la industria y para las instituciones médicas y centros de investigación en prácticamente todo el mundo. Por eso han

sido de las áreas más afectadas por la fuga de cerebros. Despiertan tal interés estos recursos humanos que muchos países, empezando por nuestros vecinos del norte, modifican sin el menor titubeo sus rigurosísimas leyes migratorias, con tal de contratar a las enfermeras que requieren en ciertas regiones, a los investigadores jóvenes que tienen posibilidades de contribuir al desarrollo de las ciencias médicas y a todo aquél que esté técnicamente preparado para cumplir una función específica dentro de lo que erróneamente se ha dado en llamar *la industria de la salud*. No comparto este concepto por sus desbordadas implicaciones comerciales, pero reconozco que es parte de la compleja trama de la que hablábamos. Sigo pensando que en una sociedad más justa, la salud debe entenderse fundamentalmente como un bien público, al igual que la seguridad y la educación y, por ende, corresponde al Estado democrático la delicada pero ineludible tarea de preservarlos.

Permítaseme para concluir, dedicar los últimos minutos de esta conferencia que honra la memoria y el legado de uno de nuestros grandes maestros, rector egregio de nuestra Universidad y fundador de una institución emblemática de nuestra medicina, a uno de los valores sociales más controvertidos, trascendentes y sensibles de estos tiempos: me refiero a la ética médica.

El poder de la medicina se ha expandido en forma tal, que las decisiones que toman los médicos tienen un efecto como nunca antes lo habían tenido en la vida de las personas. Como es natural, el trabajo del médico se ajusta a la evolución de la sociedad, y la sociedad misma demanda, cada vez más, una ética sustentada en el principio que expresa el derecho inalienable de los individuos a la libertad. El centro de la discusión está pues, en el principio de la autonomía, el cual, a su vez, está indisolublemente ligado al de la autodeterminación. Es decir, en el análisis final, es el paciente debidamente informado y en pleno uso de sus facultades quien debe decidir lo que es mejor para él.

El asunto adquiere una mayor complejidad porque otro signo de nuestro tiempo es la creciente diversificación de los valores sociales. En una sociedad plural, es tan probable que los valores de los pacientes y de los médicos coincidan, como que discrepen. Entre los propios médicos hay criterios distintos acerca de asuntos tan sensibles como la eutanasia, el aborto, la prolongación de la vida, etc., pero no se trata de ver cuáles son las preferencias personales del médico, aunque éste, desde luego, puede dar su punto de vista y habrá pacientes que prefieran dejar estas decisiones en manos de sus médicos. Hay que entender que si estos temas no fueran polémicos y en no pocos casos también motivo de serios conflictos, la importancia de la ética sería bastante trivial. Ahora bien, si los polos del conflicto potencial se simplifican entre lo que es “bueno” y lo que es “malo”, corremos el riesgo de crear un conflicto moral insoluble. En mi opinión, el tema debe abordarse desde una perspectiva estrictamente laica.

En ningún ámbito de la esfera social, como en el de la medicina, hay una oportunidad más tangible para reivindicar al laicismo como la mejor forma de encontrar alternativas y soluciones ante problemas reales de interés general y cotidiana-

no: desde la fertilización *in vitro*, el uso de células madre con fines terapéuticos, la prevención e interrupción del embarazo en ciertas condiciones, el cuidado de las personas que están próximas a morir, los nuevos alcances de la genómica, etc. Pero ocurre, además, que el terreno ha dejado de ser propiedad exclusiva de los médicos. Legisladores, teólogos, filósofos y diversas voces de la sociedad civil se expresan de manera intensa y no siempre compatible. En el fondo los conflictos surgen porque se contraponen valores opuestos.

Se requiere analizar y discutir estos hechos con información y con serenidad para que se puedan obtener frutos. Los cambios y los consensos toman tiempo y, sin embargo, tanto el teólogo como el humanista secular van encontrando puntos de convergencia en México y en casi todos los países democráticos. Un buen ejemplo en nuestro país y que a mi juicio apunta en la dirección correcta, es la recientemente aprobada Ley de Voluntad Anticipada. Toca ahora a los médicos contribuir dentro de este marco jurídico general, a definir con la mayor precisión que sea posible las acciones más apropiadas, las que más beneficien al paciente próximo a morir. Creo que el médico debe conservar ante todo su compromiso de actuar de acuerdo con la voluntad del enfermo, en tanto que no implique afectar los derechos de otros. Cuando el médico defiende los derechos de sus enfermos, está defendiendo sus propios derechos. Médicos y pacientes pueden o no tener creencias religiosas, y es precisamente el laicismo lo único que realmente garantiza que así como no se puede impedir practicar religión alguna,

ésta tampoco se puede imponer a nadie. Pero si un médico priva a una persona de sus derechos civiles, no está actuando en su función de médico.

Colegas Académicos, son estos algunos de los temas que hoy nos toca analizar, discutir y debatir en el mejor de los espacios posibles, que es el de la Academia, para hacerlo con libertad y con respeto, pero, sobre todo, para poder transmitirlos después a la sociedad con claridad, con información objetiva, con serenidad, pero con firmeza y convicción. Se podrá así enriquecer con autoridad moral a una sociedad que quiere saber más de estos asuntos porque le atañen, y que quiere legítimamente opinar y decidir sobre ellos, como corresponde a una sociedad democrática, que precisamente por serlo no puede estar adscrita a un solo punto de vista. Muchos de estos temas no son nuevos para los médicos; en todo caso, lo novedoso para todos es el contexto social, el avance inexorable de la ciencia y la conciencia cada vez más generalizada y profunda de que sólo se progresa igualando derechos y que el derecho a la salud con todas sus implicaciones sigue, al lado de la educación, encabezando la lista.

Referencias

1. De la Fuente JR, Martuscelli J, Alarcón Segovia D. El futuro de la investigación médica en México. *Gac Med Mex* 2004;140:519-524.