

Fundamentación académica para la elaboración de un plan de estudios de medicina en México¹

Enrique Piña-Garza, Eleuterio González-Carbajal, Joaquín J. López-Bárcena,* Sara Morales-López, María Cristina Márquez-Orozco, José Moisés Álvarez-Rueda, Juan José Mazón-Ramírez, Juan Soriano-Rosas y Ramón Vázquez-Ortega

Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, México D. F., México

Recibido en su versión modificada: 5 de febrero de 2008

Aceptado: 12 de marzo de 2008

RESUMEN

Los planes de estudio para la formación de médicos se encuentran en continua transformación. El presente trabajo es un ejercicio para el análisis y modificación de dichos planes. Se fundamenta en información de fuentes oficiales demográficas y de salud, encuestas de opinión de alumnos y profesores, lineamientos de organismos acreditadores, así como en el análisis de la situación de la formación de médicos en México y las tendencias internacionales en la educación médica. Se analizan demandas del contexto, el estado actual y las tendencias futuras de las disciplinas biológicas, sociomédicas y clínicas, situación de la docencia e investigación, planes de estudios afines, características actuales y tendencias de la formación profesional en el país y retos que enfrentan los planes estudio. La propuesta se basa en un currículo esencial, con congruencia horizontal y vertical, por competencias fundamentadas en problemas prioritarios de salud. Propicia el razonamiento científico, estrategias educativas centradas en el alumno y aprendizaje significativo. Incorpora tempranamente actividades clínicas, habilidades de comunicación y empleo de recursos tecnológicos. Define el perfil docente y programas de formación de profesores. Integra expertos en tecnología y pedagogía modernas. Establece mecanismos de evaluación permanente y para incentivar al personal académico y administrativo.

Palabras clave:

Plan de estudios, educación médica

SUMMARY

Medical training curricula is a constantly evolving field. The objective of the present study is to analyze the changes the field has undergone. Our sources of information include demographic and health surveys, surveys carried out with students and faculty members and medical school guidelines from prestigious teaching centers. We compared medical curricula offered in Mexico as well as international trends. We analyzed context requirements, current status and future trends in biological, sociomedical and clinical disciplines; research and teaching methods; adequate academic programs. We describe the state of affairs in medical teaching in Mexico and the challenges that academic programs are currently facing. We propose a curricula with horizontal and vertical planning according to skills and competences that focus on health problems to foster scientific reasoning. Teaching strategies that are student-focused and foster significant/long-lasting learning. We suggest the need to include early clinical activities, communication skills and training in technological resources. Finally, there is a need to define a teaching profile that is consistent with training programs, to include experts in technology and modern teaching methods in order to establish permanent monitoring mechanisms, and to offer incentives to academics and administrative personnel.

Key words:

Medical school curricula, medical education

El presente documento fue llevado a cabo por un grupo de profesores de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), a quienes su consejo técnico comisionó para el análisis del plan de estudios vigente con la intención de plantear un plan actualizado para la formación de los futuros médicos. La propues-

ta se ajustó al esquema de la guía para la elaboración o modificación de planes de estudio que se utiliza en la UNAM. La parte medular de un renovado plan de estudios se centra en la fundamentación. Aquí se presenta como una posible contribución que facilite en el futuro el análisis y la elaboración de planes de estudio en el área de la salud.

* Correspondencia y solicitud de sobretiros: Joaquín J. López-Bárcena. Secretaría General, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, edificio "B", primer piso, Ciudad Universitaria, Av. Universidad 3000, Col. Copilco, Del. Coyoacán, 04510 México D. F., México. Correo electrónico: joalob@servidor.unam.mx

Introducción

Las tareas fundamentales de la docencia, investigación y extensión de la cultura de las instituciones públicas de educación superior en México deben considerar las necesidades nacionales, para que sus acciones repercutan favorablemente en el desarrollo del país. En consecuencia, la función docente de las escuelas y facultades de medicina públicas debe permanecer estrechamente vinculada con las inquietudes y problemas de salud de la sociedad mexicana y las propuestas de solución a los mismos mediante la instrucción, educación y formación de individuos que respondan en ese campo. Para lograrlo, deben preparar profesionales competentes e informados, dotados de sentido social y conciencia nacional, que actúen con convicción, responsabilidad, y que sin egoísmo busquen un futuro mejor, en lo individual y lo colectivo. Estos propósitos solo se logran en un ambiente de libertad, sin prejuicios, dogmas o hegemónicas ideológicas.

El punto de convergencia del espíritu de las instituciones públicas de educación superior, y por lo tanto, de las escuelas y facultades de medicina, se halla en el afán por alcanzar la excelencia académica que reclama el país y que se consigue a través de la constancia y el esfuerzo de profesores y alumnos, elevados niveles de docencia e investigación, métodos pedagógicos eficaces y progresistas y, en general, la mejoría de las condiciones académicas en las que se lleva a efecto el proceso docente, que no se circunscribe a las aulas sino que se amplía a través de programas en distintos escenarios, los cuales buscan del futuro médico la inserción en la vida productiva del país y en programas de servicio social.

La instrumentación de la docencia incluye las metas y competencias a lograr, los sistemas, métodos y técnicas de las tareas, organización académica eficiente, investigación educativa, planeación estratégica, evaluación curricular y aseguramiento de la calidad de los recursos físicos y materiales disponibles.

Apoiados en esas consideraciones se derivan en lo metodológico, los criterios didácticos, los medios por utilizar, la integración de contenidos académicos y profesionales acordes con las formas de la práctica social actual y futura de los egresados.

Una evaluación de los planes de estudios vigentes y su comparación con las tendencias nacionales e internacionales en educación médica, llevarán a proponer cambios en el diseño curricular sustentados en las condiciones del entorno correspondiente que incluya paradigmas educativos actualizados, basados en competencias, con programas integrados e integradores y estrategias educativas más centradas en el aprendizaje que en la enseñanza.

Demandas del contexto

Demanda inalienable de los seres humanos es mantener la salud. En el México de finales del siglo XX, dicha demanda se incorporó a la Constitución Política, lo que le dio el rango

de derecho a la salud, que obliga al Estado a darle cumplimiento para la totalidad de la población. El médico, miembro fundamental del equipo de salud, es el profesional en el que el Estado mexicano se apoya primordialmente para satisfacer ese derecho. Corresponde a las escuelas y facultades de medicina, la responsabilidad de formar a los médicos, ofrecer cursos de educación médica continua, de especialización, de maestría y doctorado. Estas instituciones, a partir de la fundación de la Facultad de Medicina de la UNAM hace más de 425 años, se han ocupado de la formación de los profesionales de la medicina del país.

Todas las culturas han tenido una figura equiparable a la del médico y le han concedido un elevado estatus social. En el México de la primera mitad del siglo XX, el médico ocupó un lugar de privilegio. Se formó bajo la influencia del modelo francés, ejercía su profesión de manera liberal, atendía partos, niños, mujeres, hombres y ancianos; realizaba intervenciones quirúrgicas y fungía como consejero para todo tipo de problemas. Esta misión se ejerció a pesar de que los apoyos tecnológicos para el diagnóstico y la terapéutica eran limitados; la cirugía era más riesgosa, los periodos posoperatorios largos y dolorosos, y las medidas de rehabilitación poco eficientes. La cobertura de servicios a la población era a todas luces insuficiente.

La medicina ha cambiado más en los últimos cincuenta años que en todos los siglos previos de su historia. De la disponibilidad de las primeras vacunas en 1900 y el surgimiento de los antimicrobianos en 1940, se ha pasado a la medicina biónica, la genómica y la proteómica en la primera década del siglo XXI. Los servicios auxiliares de diagnóstico y terapéutica se han multiplicado, algunos con una complejidad extrema; los costos se han elevado, y la selectividad y variedad de fármacos se acrecienta continuamente. Todo ello requiere del médico una permanente actualización que le capacite para normar los criterios de empleo de estos recursos. Por otra parte, las intervenciones médicas y quirúrgicas, así como la rehabilitación y la salud pública, tienden a ser realizadas por equipos especializados. En este contexto, las oportunidades de trabajo para el médico recién egresado son escasas y existe una oferta prácticamente nula, en especial dentro del sector público.

En la actualidad se dispone de un Sistema Nacional de Salud en vías de consolidación en el que participan los sectores público, social y privado. El primero ofrece servicios de salud a toda la población y ha mostrado su eficiencia en programas preventivos como los de vacunación universal, en cuya aplicación participa un gran contingente de profesionales de la salud; posee una extensa red de servicios de primer, segundo y tercer nivel de atención médica. El sector social proporciona servicios principalmente a la población en estado de abandono, con el fin de contribuir al bienestar familiar y de las comunidades. El privado se regula por la oferta y la demanda y está vinculado a un sistema de aseguramiento que resulta limitado y disponible solo para una pequeña proporción de la población.^{1,2}

La cobertura de los servicios gubernamentales de atención a la salud de la población abierta es insuficiente y la seguridad social se limita a un sector. La calidad de ambos

sufre deterioro paulatino y profundo, producto de crisis recurrentes cada vez más frecuentes e intensas.

En cuanto a los recursos humanos para la salud, puede considerarse en cantidad suficiente el número de médicos, pero insuficiente el de otros profesionales del área.³ Su distribución es desequilibrada, tanto geográfica como institucionalmente. Los recursos económicos siempre han sido insuficientes, particularmente para la asistencia social, y comparativamente privilegiados para la seguridad social. En la práctica se desatienden los aspectos que coadyuvan al mantenimiento de la salud, como la protección del ambiente ecológico, la prevención de la contaminación ambiental, el control sanitario, la educación para la salud, el deporte recreativo y el fomento del esparcimiento saludable.

Puede concluirse que, en lo cuantitativo, la educación médica actual produce una elevada cantidad de médicos que el sector correspondiente es incapaz de absorber, y, en lo cualitativo, reproduce un modelo fundamentalmente curativo, individualista y poco integrador. Se orienta hacia la especialización y contiene escaso contenido relacionado con aspectos psicológicos y sociales; es insuficiente el enfoque preventivo y el sentido humanístico es cada vez más limitado y casi carente de sentido social. Esto hace que sus contenidos estén alejados de las verdaderas necesidades que se han planteado en párrafos previos.

Históricamente la atención a la salud transcurrió de la caridad a la beneficencia, y de ésta hacia una orientación sanitaria en las primeras décadas del siglo pasado; pasó a la seguridad social para continuar con un enfoque comunitario, y en los últimos decenios, con base en el derecho a la salud, a un intento de establecer un Sistema Nacional de Salud. Si el escenario nacional se mantuviera como hasta el momento, esto es, bajo el postulado de que todos los factores y sus interrelaciones continuarán con la tendencia observada, cabría pronosticar una mejoría tan lenta como la apreciada a lo largo de los últimos decenios. Por otro lado, si las ciencias médicas y sanitarias ejercieran el efecto impulsor del crecimiento de los recursos y de modificaciones profundas en la política sanitaria, el ritmo de mejoría podría incrementarse ostensiblemente.

El análisis de las causas de esta situación permite asegurar que la cadena se inicia en la estructura económica, social y cultural del país, que establece diferencias y distancias entre los que se enferman por la abundancia y los que se enferman por carecer de lo fundamental. Dicha cadena se enlaza con la organización y destino que se impone a los recursos disponibles; se prolonga en los aspectos ambientales físicos, químicos y biológicos a los que se ve sometida la población como producto de la misma actividad económica general; se extiende hasta las condiciones particulares en que trabajan y viven los distintos grupos sociales de México para, finalmente, culminar con la influencia que se da a nivel de las familias y de la propia actitud y conducta de los individuos que las integran.

En resumen, la situación económica, ecológica y de políticas de salud del país, así como los cambios significativos en la sociedad y en los conocimientos médicos, deben reflejarse en una redefinición del ejercicio de la medicina

para lograr el consiguiente ajuste de los planes y programas de enseñanza, y una nueva actitud entre los profesores gracias a la cual los alumnos tengan acceso al máximo de oportunidades, tanto en el momento de su formación como en su ulterior actuación como médicos, para que sean capaces de contribuir a mejorar el complejo entorno social que dificulta el apropiado ejercicio de la medicina en México.

Estado actual y tendencias futuras de las disciplinas en los planes de estudios

Las disciplinas médicas han aumentado en número, pero, sobre todo, en amplitud y profundidad. Los avances experimentados en el área son espectaculares, las publicaciones con nuevos hallazgos son más numerosas que nunca y se requieren diversos grados de especialización para analizarlas y comprenderlas. Los libros de texto se han vuelto voluminosos y demandan la participación de varios autores expertos para incluir los avances continuos de cada una de las disciplinas que abarcan los planes de estudios. Para los profesores resulta materialmente imposible mantenerse actualizados en todos los campos de las mismas.

Las disciplinas de la carrera de medicina se pueden analizar mejor si se revisan por separado los aspectos biológicos, los clínicos y los sociomédicos. En el área biológica, el crecimiento es enorme como consecuencia de varios factores, entre otros, la multiplicación de los sitios donde se realiza investigación, los avances tecnológicos en los instrumentos empleados, y la difusión y globalización de la información a través de medios electrónicos. La tendencia universal para definir los avances del área biológica es molecular, incluso al explicar la enfermedad como cambios en la interacción de las moléculas que inciden en las estructuras y en las funciones del organismo. Lo mismo sucede en el diseño de los fármacos.

Las disciplinas clínicas abrevan de los conocimientos generados en las áreas biológica y sociomédica, que les dan mayor sustento científico a las actividades relacionadas con la práctica clínica; su enfoque es predominantemente curativo y dirigido al individuo y con insuficiente orientación hacia lo preventivo y colectivo. El avance tecnológico ha sido determinante en el progreso de la ciencia y en el aprovechamiento para aplicarlo al ejercicio de la medicina. Sin embargo, ha interferido en la relación humana entre el enfermo y el médico, generando una práctica médica defensiva y carente de empatía. Se tiende hacia un mejor uso de la tecnología para obtener, ordenar y seleccionar el conocimiento con mayor precisión y fundamentar con evidencias las decisiones diagnósticas y terapéuticas, no solamente en lo individual y curativo, sino también las orientadas hacia el fomento de la salud con acciones de prevención individual y colectiva basadas en información epidemiológica. Se pretende recobrar el humanismo en la relación médico-paciente mediante el desarrollo de habilidades de comunicación interpersonal.

El área sociomédica incluye aspectos de Salud Pública, Psicología Médica e Historia y Filosofía de la Medicina. La

Salud Pública aboga porque en el análisis del proceso salud-enfermedad humano se reconozca la influencia de las condiciones materiales de la vida y del contexto social en las que se producen, con base en la evidencia científica de que en ellas se agrupan indicadores del nivel de vida tales como elementos de naturaleza social, cultural, económica, ecológica y política, así como las características del sistema de salud que los atiende. La Psicología Médica proporciona conceptos y técnicas aplicables a la práctica cotidiana de la medicina general, sustentados en el hecho de que la mente influye en el funcionamiento corporal al condicionar o determinar disfunciones y enfermedades de órganos y sistemas, o influir en la evolución de procesos patológicos. Es particularmente importante el énfasis que pone en el estudio de la relación médico-paciente. La Historia y Filosofía de la Medicina aportan conocimientos y actitudes humanísticas que permiten apreciar la evolución de la medicina en su devenir histórico, su conceptualización filosófica y antropológica, así como las normas de ética en la práctica médica actual y sus perspectivas. Con base en lo mencionado, la tendencia del ejercicio de la medicina es hacia la inclusión equilibrada de los componentes de estas áreas con el fin de lograr una práctica médica integral.⁴⁻⁶

El número creciente de especialidades y subespecialidades ha complicado la enseñanza de la medicina general: los programas académicos de las asignaturas han crecido y se han vuelto impracticables en función de los periodos previstos para su aplicación. Ante esto, surge la ingente necesidad de que los profesores y expertos en docencia se coordinen y acepten que los conocimientos, habilidades y destrezas que habrán de dominar los futuros médicos estarán restringidos a lo que razonablemente se pueda exigir de ellos. Por lo tanto, será labor de los maestros seleccionar los contenidos y definir lo que se ha llamado currículo esencial,⁷⁻¹² que incluya los contenidos que deberá dominar el alumno en cada área. Resulta antipedagógico exigir la memorización de los extensos contenidos de la mayoría de los programas de estudio de las actuales asignaturas.

Situación de la docencia y la investigación

La actividad docente se debe apegar a las normas, principios, criterios y políticas que rigen la vida académica de cada institución, particularmente en lo referente a la presentación, aprobación y modificación de los planes de estudios.¹³ En este inciso se toma como ejemplo particular el caso de la Facultad de Medicina de la UNAM, cuyo proceso de enseñanza-aprendizaje es continuo, complejo y dinámico, parte de la definición de qué es lo que se debe enseñar y cómo se debe enseñar, implica la planeación, programación, ejecución, evaluación del proceso y, sobre todo, de lo aprendido en la educación formal y no formal. A partir de esos planteamientos, se derivan en el ámbito metodológico los criterios didácticos, los relacionados con la adquisición de competencias que incluyen habilidades, conocimientos y actitudes, así como los que se refieren a los medios por utilizar, la relación entre la enseñanza teórica y práctica, y la vinculación con las formas de la práctica social del egresado.

En el ejemplo seleccionado se cuenta con una población de alrededor de 15 mil alumnos, atendidos por una planta docente de 3180 para estudios de licenciatura y posgrado. En la Licenciatura de Médico Cirujano hay 7 mil alumnos y 1950 profesores, de los cuales 303 son de carrera y el resto son profesores de asignatura, que en su mayoría se ubican en las áreas clínicas.¹⁴

La concepción de la docencia está definida en el actual Plan Único de Estudios (1993)⁴ de donde se toman las siguientes ideas:

Un método educativo organizado en tres apartados:

- A) *Criterios educacionales*
 1. Integrar el aprendizaje científico con la adquisición de habilidades y destrezas.
 2. Desarrollar el hábito del estudio individual para el aprendizaje activo, autodirigido e independiente.
 3. Estimular las habilidades para la comunicación.
 4. Adecuar los temas de estudio con el perfil epidemiológico; preparar a los estudiantes en el fomento a la salud.
 5. Propiciar de manera paralela la adquisición de habilidades, valores, actitudes y conocimientos.
 6. Diseñar métodos apropiados para la evaluación del aprendizaje independiente y autodirigido.
 7. Disminuir el tiempo de estancia en el salón de clases.
 8. Orientar intensivamente al estudiante en el estudio y la solución de problemas.
 9. Especificar tareas, responsabilidades y metas por alcanzar durante las distintas etapas del adiestramiento.
 10. Definir características de la supervisión y de la actividad tutorial.
 11. Estimular al estudiante para proseguir su formación.
- B) *Áreas de énfasis de la enseñanza médica*
 1. Desarrollo de juicio crítico para identificar problemas relevantes en la práctica de la medicina y evitar el aprendizaje memorista.
 2. Capacidad para aplicar el método científico en la actividad clínica.
 3. Capacidad para sistematizar la práctica clínica y establecer esquemas hacia la prevención, tratamiento y rehabilitación del enfermo y de la comunidad.
 4. Manejo integral y con calidad de los problemas de salud del paciente, incluyendo aspectos científicos, humanísticos, curativos, preventivos y de interacción con el medio físico y social.
- C) *Estrategias docentes*
 1. Solución de problemas en las disciplinas...
 - Básicas: experimentación en el laboratorio orientada a la búsqueda de explicaciones de los fenómenos y el logro de evidencias comprobables; facilitar la formación científica del médico, así como el abordaje del quehacer clínico con un enfoque científico.
 - Clínicas: reforzar el estudio de casos en los cuales el alumno analice y solucione problemas con diagnóstico correcto y el tratamiento adecuado.

- Sociomédicas: desarrollo de ejercicios ajustados a la naturaleza de cada materia abarcando desde problemas epidemiológicos hasta situaciones de carácter social y ético.
2. Enseñanza tutorial
Hacer esfuerzos para que los alumnos tengan esta oportunidad con un método específico que supere el carácter empírico y subjetivo que caracteriza la función del tutor y que lo convierta en una actividad cuantificable y evaluable.
 3. Aprendizaje de carácter interdisciplinario
Brindar a los estudiantes diversos escenarios y experiencias integradas, no con el dominio de otros campos por el especialista, sino señalando interrelaciones con otras disciplinas para que el profesor realice las referencias correspondientes.

Si bien el plan seleccionado para su análisis trata de ser un modelo ideal, la realidad en la aplicación ha sido distinta. Al revisar con detalle los criterios educacionales anotados se observa que se satisfacen en forma incompleta, lo que pudo deberse a falla en la instrumentación de estrategias educativas idóneas y a las diferentes actitudes y motivaciones de los docentes sobre los aspectos de enseñanza-aprendizaje.

El panorama de la docencia es complejo por varias razones, entre ellas:

1. La investigación docente es insuficiente a pesar de las múltiples oportunidades para realizarla.
2. Las publicaciones al respecto son escasas en las revistas especializadas.
3. El nivel de discusión sobre los temas de docencia es pobre y limitado; con frecuencia se refiere a aspectos y vivencias anecdóticas.
4. Se ha perdido la mística para hacer una mejor docencia.
5. La prioridad de los académicos es realizar investigación biomédica que repercuta en su currículo.
6. Los profesores demandan siempre mayor tiempo para impartir las asignaturas, sin considerar que lo importante es aprender a pensar, en lugar de memorizar contenidos interminables de poca aplicación en la práctica profesional del médico general.

En cuanto a la investigación no hay duda de que la UNAM¹⁵⁻¹⁷ es líder en la actividad científica en México. En el área biológica relacionada con la medicina cuenta con institutos de prestigio internacional donde se realiza excelente investigación y docencia. Algunos de los investigadores y alumnos de posgrado de dichos institutos colaboran en la docencia. La investigación clínica y la sociomédica son indispensables en la formación del médico. Este tipo de investigación se realiza de manera predominante en los campos clínicos en congruencia con los escenarios donde el estudiante permanece el mayor tiempo durante el proceso educativo. En este sentido, una dificultad es que las líneas de investigación son muy especializadas y están ubicadas en la frontera del conocimiento y, por tanto, en limitadas ocasiones son útiles para la enseñanza de las bases concep-

tuales y generalidades de los contenidos de los planes de estudios. Sin embargo, el contacto de los alumnos con los investigadores, que identifican como modelos a seguir, es importante para la óptima adquisición del pensamiento científico de la medicina y de su correcto ejercicio.

Análisis de planes de estudios afines

Un análisis general de los planes de estudio de la carrera de médico cirujano en la República Mexicana,¹⁸⁻²⁹ permite las siguientes conclusiones:

La mayoría están diseñados para formar médicos generales, en periodos de cinco a siete años, con plantas docentes en las que predominan profesores de tiempo parcial; con una primera etapa dedicada a las ciencias biológicas y una segunda orientada hacia la clínica; con enfoque curativo más que preventivo y organizado por asignaturas, con programas de estudio no integrados ni integradores, amplios y ambiciosos, carentes de un criterio que represente el currículo esencial.

- El protagonista central en el proceso enseñanza-aprendizaje es el profesor, lo que significa mayor énfasis en la enseñanza que en el aprendizaje. No facilita la adquisición de competencias para el análisis y la solución de problemas. No favorece el trabajo en equipo ni promueve el desarrollo de juicio crítico, ni el uso intensivo de la tecnología informática.
- Predominan las evaluaciones de corte memorista; solo en contadas ocasiones rebasan los objetivos cognoscitivos y en general no se aplican técnicas educativas actualmente recomendadas a nivel mundial.
- Predominan los planes basados en objetivos sobre los basados en competencias y es frecuente que pretendan metas difíciles de alcanzar.
- Los perfiles de egreso son similares.

Sin embargo, se reconoce que existen planes de estudio que ofrecen aspectos pedagógicos y didácticos modernos, con organización modular, integradores y con estrategias educativas basadas en el estudio y la solución de problemas.

El análisis realizado en planes de estudio de otros países muestra una gama amplia de opciones; muchos de esos planes están en permanente proceso de revisión y cambio.³⁰⁻³⁶ Dependiendo de los estudios previos a los de la licenciatura, los médicos generales se forman en periodos que varían entre cuatro a siete años. Existen también planes de estudio organizados por asignaturas, centrados en el profesor y que han tenido ligeros cambios en los últimos cincuenta años. A su lado aparecen planes revolucionarios, integradores, donde se inicia el estudio con contenidos clínicos y contacto de los alumnos con pacientes desde el primer año de la carrera; organizados por módulos, con currículo esencial, basados en competencias, con evaluaciones en las que predomina el razonamiento, centrados en el alumno, con estrategias educativas innovadoras, con énfasis en la comunicación y la creatividad. En la Unión Europea, los planes y programas tienden a ser flexibles con acuerdos que facilitan

el intercambio de alumnos entre las universidades de los países que la integran.

Algunas de las siguientes características se identifican en los planes de estudio innovadores:

- Recogen las recomendaciones de pedagogos y de las reuniones internacionales de educación médica.
- Propician actividades de raciocinio y juicio sobre la memorización.
- Incorporan el uso de medios electrónicos indicados para el aprendizaje.
- Insisten más en el aprendizaje que en la enseñanza, en la modificación sustancial de la evaluación de los alumnos, facilitan la adquisición de criterios para solucionar problemas.
- Consideran la preparación y formación de sus profesores
- Sustituyen los planes organizados por objetivos con los planes por competencias.

En suma, han sido sometidos a una reingeniería de la educación médica. Existen otros ingredientes cuidadosamente considerados en los planes de estudio innovadores que incluyen la adopción de estrategias educativas muy activas cuyo desempeño facilita la adquisición de una amplia gama de competencias indispensables. La que hasta ahora ha resultado mejor estrategia es el aprendizaje basado en problemas. Su aplicación moderna y correcta se adapta particularmente para el aprendizaje, favorece el razonamiento de los estudiantes, es ideal para lograr competencias de comunicación, permite el control del conocimiento por parte del alumno, lo acostumbra a estudiar antes de proponer soluciones y le facilita el trabajo en equipo.

Características actuales y tendencias futuras de la formación profesional en México

La población mexicana se encuentra en transición demográfica con la disminución de las cifras de natalidad y aumento en la esperanza de vida de todos los grupos de edad, lo que se refleja con claridad al comparar las pirámides poblacionales de las últimas décadas del siglo XX y su tendencia hacia el año 2025, de acuerdo a las proyecciones de la Comisión Nacional de Población, fecha en la cual los alumnos que ahora ingresen estarán en pleno ejercicio profesional.³⁷

De acuerdo con la información actual sobre daños a la salud, proporcionada por el Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática, el mayor riesgo se presenta en las poblaciones infantil, preescolar y adultos mayores. Por lo que hace a las causas de enfermedad y de muerte el panorama es complejo. En la morbilidad predominan los problemas infecciosos, a los que se han agregado los padecimientos crónico-degenerativos. La salud mental se deteriora cada vez más, particularmente en las áreas urbanas, donde se ve afectado 75% de la población. Existen altos índices de discapacidad física temporal o permanente, además del aumento de las cifras de los desvalidos sociales.

Como causas de muerte, las enfermedades infecciosas han sido desplazadas de los primeros lugares para ser ocupados por trastornos degenerativos, metabólicos y neoplásicos, así como por los derivados de violencias y accidentes de todo tipo. A esta situación se ha denominado transición epidemiológica en su modalidad prolongada y polarizada.³⁸

Aunque la población reside principalmente en los medios urbanos, la tendencia es al incremento acelerado y caótico, lo que genera el contraste de áreas de riqueza con grandes zonas de miseria y abandono. En el medio rural, la población vive dispersa, con carencias importantes de servicios municipales y sanitarios y con malas condiciones generales de vida. Múltiples factores, en particular el desequilibrio socioeconómico de la población, determinan las diferencias epidemiológicas señaladas y complica la atención a la salud.

Los recursos y acciones utilizados para resolver esta compleja situación de salud se han orientado hacia un sistema de atención médica costoso, insuficiente, heterogéneo, duplicado, desarticulado, inequitativo y dependiente en alto grado del extranjero en lo científico y en lo técnico. Las medidas adoptadas por este sistema han hipertrofiado los programas de atención a los daños, centrando el interés en los individuos y relegando los programas de promoción de la salud, los preventivos de enfermedades crónicas no transmisibles, así como los de rehabilitación y de atención a factores sociales condicionantes y determinantes de la salud. La tendencia es hacia la atención individual más que a la familiar o de colectividades.

Los estilos de vida del mexicano han cambiado en las últimas décadas, lo que ha repercutido en su salud. Cuando menos tres factores se han conjuntado: un mayor consumo de alimentos "chatarra" carentes de factores necesarios para generar tejidos (aminoácidos esenciales y vitaminas); una disminución notable en la práctica del ejercicio físico; este binomio se manifiesta en que más de la mitad de la población tiene sobrepeso o es obesa. A lo anterior se suma la creciente contaminación: por un lado, la del ambiente que incluye los suelos, la atmósfera y el agua, y, por otro, la que genera el ruido, las condiciones de trabajo y las aglomeraciones, que conducen a estrés continuo y prolongado.

El debate de fondo sobre el tipo de médico que debe formarse en México a lo largo de la primera década del siglo XXI trasciende al proyecto de modificación de los planes de estudios para su formación. Sin desconocer que el debate persiste, se propone considerar la aplicación del concepto renovado de la atención primaria de salud, que destaca la atención integral e integrada. Esta atención es integral porque responde a las necesidades de salud de la población ya que incluye la prestación de servicios de promoción, prevención, diagnóstico temprano, curación, rehabilitación, atención paliativa y apoyo para el autocuidado, todo aplicado según las etapas del ciclo de vida, las consideraciones de género y las particularidades culturales; es integrada al considerar la coordinación entre las diversas partes del sistema de salud para garantizar la satisfacción de las necesidades individuales familiares y de la colectividad (Renovación de la Atención de la Salud en las Américas, agosto de 2005, OPS/OMS).

Esta propuesta postula que el médico general en su ejercicio profesional:

- Sea el contacto inicial, puerta de entrada al sistema de salud.
- Esté capacitado para responsabilizarse de la atención médica integral, primaria y continua del individuo, independientemente de sus condiciones de salud, edad, género, socioeconómicas y culturales.
- Coordine los recursos disponibles en el primer nivel de atención médica.
- Realice la referencia y contrarreferencia con los médicos especialistas.
- Tenga la preparación necesaria para poner en práctica las acciones preventivas, atender y resolver 80% de las enfermedades y los problemas de salud más comunes en el ámbito del primer nivel de atención médica.

En la actualidad, en México existen más de 90 escuelas de medicina que reciben al año unos 15 mil alumnos de primer ingreso, que con los ya inscritos alcanzan una matrícula de 80 mil.³⁹ Después de los seis a ocho años de estudio egresan cada año aproximadamente 12 mil alumnos, de los cuales se titulan más de 8 mil. De estos últimos, cerca de 5500 pueden optar por especialidades médicas, con duración variable de tres a ocho años, para obtener un título de especialista.^{40,41}

Por otro lado, la demanda educativa de ingreso a las licenciaturas de la carrera en las escuelas y facultades de medicina del país no está satisfecha. El número de alumnos que aspira a iniciar sus estudios es superior al número de las plazas disponibles. No obstante, a pesar de la información proporcionada y la del mercado de trabajo saturado, no parece conveniente continuar con el ingreso de más alumnos. Es más, si alguna recomendación tuviera que hacerse al respecto, sería la de orientar a la sociedad mexicana en general sobre las dificultades para encontrar una respuesta en el mercado de trabajo de la medicina y a proponer la disminución progresiva en el número de alumnos aceptados para estudiar medicina, hasta lograr el equilibrio oferta-demanda.

El tema incluye, al menos, dos aspectos: uno relativo al exceso de médicos formados en función de la capacidad de la sociedad y el sistema nacional de salud del país para emplearlos; y, el otro, a los nuevos empleadores identificados genéricamente con el término de "aseguradoras". El problema en su conjunto es complejo y la solución de fondo no depende del plan de estudios. Sin embargo, es de elemental respeto para los alumnos que se inician en el estudio de la medicina y para sus familiares que los apoyan, que se les informe con oportunidad y veracidad de que solo una tercera parte de los estudiantes de medicina que egresan podrá incorporarse a un competido mercado de trabajo.

Retos que enfrentan los planes de estudio

Generales

- Mantenerlos a la altura de los cambios en el mundo contemporáneo, particularmente en sus aspectos científicos, tecnológicos, pedagógicos y didácticos.

- Adecuarlos a las condiciones económicas y sociales y los problemas relevantes de salud de la población.
- Establecer y cumplir indicadores de calidad en la educación médica.
- Lograr la congruencia entre el perfil de egreso y el profesional.
- Reestructurar la organización y funcionamiento escolar acorde con los cambios requeridos.
- Modificar actitudes de todos los participantes del proceso educativo orientadas hacia los principios del plan propuesto.
- Evaluar continuamente su implantación y desarrollo, para garantizar el cumplimiento de los compromisos educacionales.
- Mantener una relación permanente de las instituciones formadoras con el Sector Salud, para actualizar el perfil profesional del médico general acorde con las necesidades de salud y establecer acuerdos que propicien su incorporación en el ámbito laboral.
- Acordar con el sistema de educación media superior para mejorar la formación de los alumnos y que desempeñen con éxito sus estudios de licenciatura.
- Incluir un órgano integrado por expertos en pedagogía y en educación médica, para la vigilancia del cumplimiento del plan de estudios.
- Actualizar y poner en práctica los criterios de ingreso y permanencia del personal académico.
- Utilizar estrategias para enfrentar las resistencias naturales al cambio.
- Fortalecer el programa institucional de tutorías.

Particulares

1. Estructura

- Que sean más formativos que informativos.
- Que las prácticas favorezcan la adquisición de la metodología científica y propicien la integración.
- Que incorporen las actividades clínicas lo más temprano posible.
- Que contengan actividades de libre elección que le den flexibilidad.
- Incluir actividades con tiempo suficiente para crear el hábito del autoaprendizaje y la actualización continua.
- Seleccionar conocimientos esenciales para evitar la sobrecarga informativa.
- Revalorar los programas de estímulo a favor de las actividades docentes y de difusión.

2. Metodología educativa

- Centrar el proceso educacional en el estudiante.
- Incluir métodos educacionales activos, solución de problemas y manejo de información crítica, relevante y basada en la evidencia.
- Poner énfasis correspondiente en las competencias más que en conocimientos, destrezas y actitudes aisladas.
- Incrementar actividades de tutoría a grupos pequeños que fomenten la autoenseñanza.

- Integrar en forma constante las ciencias básicas con las clínicas y las sociomédicas que favorezcan aprendizajes significativos.
- Evitar la fragmentación de contenidos y su impartición por profesores especialistas, para no perder los fines del médico a formar.

3. Evaluación

- Evaluar a los alumnos con métodos formativos integrales que mejoren su desempeño académico, personal y profesional.
- Fundamentar el sistema de evaluación de los alumnos con criterios pedagógicos y válidos relacionados con el perfil del egreso.
- Elaborar evaluaciones que comprendan la visión integral de los problemas.

4. Profesores

- Lograr que todos los profesores conozcan los principios del plan, para su óptima aplicación.
- Evitar una visión fragmentada del conocimiento de los contenidos por impartir.
- Mantener su interés en la adquisición y actualización en pedagogía y didáctica.
- Actualizar el perfil del docente y establecer programas de formación de profesores.
- Investigar las causas y establecer acciones preventivas y correctivas oportunas que eviten la deserción y los índices de reprobación, a fin de lograr la eficiencia terminal en el tiempo regular.
- Concientizar e incentivar en los profesores el ejercicio de la actividad tutorial orientada hacia la formación integral del alumno.
- Favorecer la investigación educativa.

5. Alumnos

- Lograr que todos los alumnos conozcan el plan de estudios.
- Orientar su actitud hacia el aprendizaje autodirigido y autorregulado.
- Desarrollar la capacidad que les permita conocer sus limitaciones y fortalezas para el mejor aprendizaje y la superación continua.
- Concientizar sobre el beneficio que aporta la actividad de tutoría en la formación integral.

En síntesis, para la modificación de un plan de estudios se propone:

- Generar un plan de estudios basado en competencias, fundamentado en los problemas prioritarios sociales y de salud del país.
- Redefinir el perfil del egresado.
- Integrar una nueva estructura curricular en la que los programas posean congruencia horizontal y vertical en los contenidos esenciales.
- Establecer mecanismos de evaluación permanente de la aplicación del plan de estudios.
- Favorecer las habilidades de comunicación y el empleo de recursos tecnológicos.

- Establecer estrategias educativas centradas en el alumno, basadas en el aprendizaje significativo y que propicien el proceso de razonamiento.
- Reestructurar los ejercicios prácticos para que favorezcan el razonamiento científico y faciliten experiencias integradoras.
- Definir el perfil de los docentes y establecer programas de formación de profesores.
- Incorporar al alumno a las actividades clínicas desde el inicio de su formación profesional.
- Integrar un grupo de expertos en tecnología y pedagogía modernas y en la elaboración de instrumentos de evaluación para que sirvan de guía y conduzcan a la más adecuada aplicación del plan.
- Crear una estructura académica responsable de establecer los mecanismos de aplicación y evaluación del plan de estudios.
- Definir, organizar y aplicar estrategias idóneas para incentivar a los profesores y al personal académico administrativo de manera que hagan suyas las acciones recomendadas.

Finalmente, vale la pena considerar que una reingeniería a los planes de estudio para la formación de médicos, como la aquí propuesta, requiere un convencimiento franco y una voluntad decidida por parte de las autoridades promotoras del cambio. Nótese que habrá de propiciarse una modificación en la actitud de los profesores participantes; solo su esfuerzo decidido podrá influir para adquirir la mística indispensable para la íntegra aplicación del proyecto innovador, que realmente formará líderes del ejercicio profesional, la docencia, la investigación, la administración de los servicios y del sistema de salud en México.

Referencias

1. Secretaría de Salud. Programa Nacional de Salud 2001-2006. México: Secretaría de Salud.
2. **Wolpert E.** El médico general en el Sistema Nacional de Salud. En: El médico general en México: presente y futuro. *Gac Med Mex* 1998;134(1):63-65.
3. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática. Principales indicadores de recursos humanos en Instituciones del Sistema Nacional de Salud, 1996-2005. Disponible en <http://www.inegi.gob.mx/est/contenidos/espanol/rutinas>
4. Facultad de Medicina, UNAM. Plan Único de Estudios de la Carrera de Médico Cirujano 1993. Disponible en www.facmed.unam.mx/plan/index.php?pla_ver=1
5. Facultad de Medicina, UNAM. Plan de Desarrollo 2004-2013. Disponible en www.facmed.unam.mx/servicios/index.php?voy=10
6. Facultad de Medicina, UNAM. Comisión Revisora del Plan Único de Estudios. Disponible en http://www.facmed.unam.mx/plan/index.php?pla_ver=6
7. Educación Internacional (IIME). Requisitos globales mínimos esenciales en educación médica. *Educ Med* (online). Disponible en http://scielo.isciii.php?sci_arttext&pid=S1575_18132007000300004&lng=cn&nrm=iso. ISSN 1575-1813
8. Massachusetts Department of Education. Núcleo básico de Aprendizaje Massachusetts. Disponible en <http://www.doe.mass.edu/edreform/core/spanish/spacc2.html>
9. **O'Neill PA, Metcalfe D, David TJ.** The core content of the undergraduate curriculum in Manchester. *Medical Education* 1999;33:121-129.
10. **Lafuente J V, Escanero JF, Manso JM, et al.** Curricular design by competences in medical education: impact on the professional training. *Educ Med* [online]. 2007;10:86-92. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1575_18132007000300004&lng=cn&nrm=iso. ISSN 1575-1813
11. **Harden RM, Davis MH.** AMEE Medical Education Guide No. 5. The core curriculum with options or special study modules. *Medical Teacher* 1995;17:125-148.
12. **Miller GE.** The Assessment of Clinical Skills/Competence/Performance. *Academic Medicine* 1990;65(September Suppl).

13. Universidad Nacional Autónoma de México. Marco institucional de la docencia. Disponible en <http://info4.juridicas.unam.mx/unijus/cmp/leguniv/242.pdf>; <http://pavlov.psicol.unam.mx:8080/site/servcom/>
14. Secretaría de Servicios Escolares, Facultad de Medicina, UNAM. La Facultad de Medicina en Cifras. Disponible en http://www.facmed.unam.mx/dirige/index.php?dir_ver=16
15. **Ruiz-Gutiérrez R, Argueta-Villamar A.** La investigación en facultades y escuelas de la Universidad Nacional Autónoma de México. México: UNAM; 2007.
16. **De la Fuente JR, Martuscelli J, Alarcón-Segovia D.** El futuro de la investigación médica en México. *Gac Med Mex* 2004;140:519-524.
17. **Martínez RF, Palomares A, Piña E.** Los estándares científicos de productividad en la Facultad de Medicina de la UNAM. *Gac Med Mex* 2004;140:599-606.
18. Facultad de Estudios Superiores Iztacala, UNAM. Planes de Estudio, Médico cirujano. Disponible en <http://www.dgae.unam.mx/planes/iztacala/Med-Cir-Izt.pdf>
19. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM. Planes de Estudio, Médico cirujano. Disponible en <http://www.dgae.unam.mx/planes/zaragoza/Med-Cir-Zar.pdf>
20. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de San Luis Potosí. <http://www.uasp.mx/Plantilla.aspx?padre=642>
21. Facultad Mexicana de Medicina: Universidad La Salle. Disponible en <http://www.uls.edu.mx/oferta/cirujano/>
22. Facultad de Medicina. Universidad de Guadalajara. Disponible en http://www.udg.mx/secfija2/giacarre/2006/salud/sal_7.pdf
23. Escuela Superior de Medicina. IPN: Disponible en <http://www.esm.ipn.mx/>
24. Escuela de Medicina. Universidad Autónoma de Guadalajara. Disponible en <http://www.uag.mx/204/med-cir.htm>
25. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Querétaro. Disponible en <http://www.uaq.mx/medicina/licenciatura/medico.html>
26. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma Metropolitana Xochimilco. Disponible en <http://www.admision.uam.mx/indexp.html>
27. Facultad de Medicina. Universidad de Guanajuato. Disponible en <http://www.ugto.mx/sitioug/espanol/licenciaturas/licmedicocirujano.asp>
28. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Nuevo León. Disponible en http://www.uanl.mx/oferta/licenciatura/facultades/fm/medico_cirujano_partero.html
29. Escuela de Medicina Ignacio Santos. ITESM. Disponible en http://www.itesm.edu/wps/portal?WCM_GLOBAL_CONTEXT=
30. Facultad de Medicina. Universidad de Barcelona. Disponible en <http://www.ub.edu/medicina/medicina/plaestudis.htm>
31. Medical School. Harvard. Disponible en <http://hms.harvard.edu/pme/mdprogram.asp>
32. McGill University Canadá. Disponible en <http://www.mcgill.ca/medicine>
33. Universidad de McMaster. Disponible en <http://fhs.mcmaster.ca/main/index.html>
34. Universidad de Nottingham. Disponible en <http://www.nottingham.ac.uk/>
35. Brown Medical School. Disponible en <http://bms.brown.edu/>
36. Universidad de Ottawa. Disponible en <http://www.medecine.uottawa.ca/Students/MD/eng/>
37. Consejo Nacional de Población. Secretaría de Gobernación. Disponible en <http://www.conapo.gob.mx/00cifras/proy/RM.xls>
38. Asociación Mexicana de Facultades y Escuelas de Medicina. Disponible en <http://amfem.edu.mx>
39. Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, UNAM. Diagnóstico colectivo de salud de México (síntesis). Tríptico. México: UNAM; 2007.
40. **Narro-Robles J, Ruiz-Ruisánchez A.** El papel del médico general en la atención médica en el México actual. *Gac Med Mex* 2004;140(Supl 1):13-20.
41. Comisión Interinstitucional de Formación de Recursos Humanos para la Salud. Informe. Disponible en http://www.cifrhs.org.mx/descargas/pdf/esp_sust_selec_2005.pdf

Actividad del factor VIII en jóvenes mexicanos con infarto agudo del miocardio

Abraham Majluf-Cruz,^{a*} Manuel Moreno-Hernández,^a Noemí Martínez-Esquivel,^a
Adriana Aurelia Ruiz de Chávez-Ochoa,^a Érika Coria-Ramírez,^a
Rosario Monroy-García,^a Jorge Vela-Ojeda,^b Jaime García-Chávez,^b
Marcelo Basave-Rojas^c y Miguel Ángel Villasís-Keever^d

^aUnidad de Investigación Médica en Trombosis, Hemostasia y Aterogénesis, Hospital General Regional 1 "Gabriel Mancera", IMSS, México D.F., México, ^bDepartamento de Hematología, ^cDepartamento de Hemodinamia, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, México D.F., México, ^dUnidad de Investigación en Epidemiología Clínica, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, México D.F., México

Recibido en su versión modificada: 28 de septiembre de 2007

Aceptado: 7 de marzo de 2008

RESUMEN

Antecedentes: La enfermedad aterotrombótica es la causa de muerte más frecuente y la mayoría corresponde a infarto agudo del miocardio (IAM). Los menores de 45 años representan 5 a 10% de los IAM y es común que no sean portadores de factores de riesgo aterotrombótico clásicos.

Métodos: Este estudio transversal analítico incluyó pacientes menores de 45 años con IAM, de uno y otro sexo, pareados por edad, sexo y grupo sanguíneo con sus respectivos controles, para analizar el impacto de diferentes factores de riesgo aterotrombótico sobre el IAM. Incluimos 160 casos y controles, 77 hombres y 83 mujeres.

Resultados: El 25% de los pacientes tuvo aumento del factor VIII de la hemostasia (FVIII) vs. 8.8% en los controles. El FVIII promedio para pacientes y controles fue 134 mg/dl (IC 95%=114) vs. 118 mg/dl (IC 95%=128-140), respectivamente ($p=0.001$). La prevalencia de actividad alta del FVIII fue mayor que la de diabetes mellitus o hipertensión arterial. Paradójicamente, el colesterol HDL fue mayor en los pacientes que en los controles. Las únicas variables cuantitativas asociadas a IAM fueron la actividad alta del FVIII, la cuenta de monocitos en sangre periférica y el colesterol HDL.

Conclusiones: Los factores de riesgo aterotrombótico clásicos no explican totalmente el IAM en jóvenes. El aumento de FVIII es un factor de riesgo moderado pero frecuente en la población joven con IAM.

Palabras clave:

Factor VIII, infarto agudo de miocardio, trombofilia

SUMMARY

Background: Atherothrombotic disease is the leading cause of death worldwide. Most casualties are due to acute myocardial infarction (AMI). Patients younger than 45 years account for 5-10% of AMI cases. These patients generally do not display typical atherothrombotic risk factors.

Methods: Our cross-sectional study included adult patients under 45; men and women with AMI were included. A control group of healthy individuals matched for age, sex, and blood group was included to determine the role of several atherothrombotic risk factors on AMI. One hundred and sixty patients were included, the control group was comprised by 77 males (m) and 83 females (f)

Results: Our results indicate that 25% of patients (23 m and 18 f) had increased FVIII compared with 8.8% of control subjects. Mean FVIII activity for patients and controls was 134 mg/dl (95%CI=114) vs. 118 mg/dl (95%CI=128-140), respectively ($p=0.001$). Prevalence of elevated FVIII was higher than the one found for hypertension or diabetes mellitus. HDL cholesterol was higher among patients than controls. Quantitative variables associated with AMI were high FVIII activity, blood monocyte count and HDL cholesterol.

Conclusions: Classical atherothrombotic risk factors do not fully explain AMI events in the young. High levels of FVIII activity is a moderate but common risk factor in young people suffering AMI.

Key words:

Factor VIII, acute myocardial infarction, thrombophilia

Introducción

La enfermedad aterotrombótica es la causa de muerte más frecuente en todo el mundo. La mayor parte corresponde a la cardiopatía isquémica y, de ésta, el infarto agudo del miocardio (IAM) es la manifestación más común. En 1990, de 50 millones de defunciones en el mundo, 24%

fue por enfermedad aterotrombótica, y de 10.9 millones de muertes, 48% correspondió a esta misma causa en los países desarrollados.¹ En Estados Unidos de Norteamérica, el IAM es responsable de casi 1.5 millones de muertes/año, constituyendo la principal causa de muerte. Aunque la mortalidad por IAM bajó en casi 50% en los últimos 30 años, en los pacientes mayores de 35 años la disminución fue solo

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Abraham Majluf-Cruz. Apartado Postal 12-1100, México D.F., México. Tel. y fax: (55) 5639 5822, extensión1911. Correo electrónico: amajlufc@gmail.com

de 10%.²⁻⁴ En México, la enfermedad aterotrombótica también es la primera causa de muerte: en 1980 la tasa de mortalidad por IAM era de 55/100 mil habitantes pero para 1990 aumentó a 70/100 mil habitantes; en 1999 se informaron 42 mil decesos por IAM en nuestro país. Tan solo el IAM genera pérdida de la productividad, deteriora la calidad de vida y consume grandes recursos sanitarios.^{5,6}

Los enfermos menores de 45 años sufren entre 5 y 10% de los IAM, siendo estos eventos isquémicos más frecuentes en hombres de raza blanca. Casi 12% de los menores de 45 años que sufren IAM tienen coronarias normales o lesiones aterosclerosas no significativas,^{7,8} sin embargo, tienen una tendencia a que su aterosclerosis progrese rápidamente.⁹ En las últimas décadas se ha avanzado notablemente en el conocimiento y prevención de los factores de riesgo aterotrombótico clásicos: tabaquismo, hipertensión arterial sistémica, colesterol total elevado, concentración baja del colesterol de alta densidad (C-HDL), diabetes mellitus, historia familiar prematura de IAM, hipertrigliceridemia y aumento del colesterol de baja densidad (C-LDL).¹⁰ No obstante, estos factores de riesgo aterotrombótico no explican totalmente la prevalencia de IAM, ya que 25% de las enfermedades aterotrombóticas prematuras no tiene un factor de riesgo claro.¹ Por esta razón, la Vigésima Séptima Conferencia Bethesda definió los nuevos factores de riesgo aterotrombótico: hipertrofia ventricular izquierda, aumento de lipoproteína (α) y del estrés oxidativo, hiperfibrinogenemia e hiperhomocisteinemia.^{11,12}

Recientemente se describió un nuevo factor aterotrombótico: el aumento de la concentración plasmática del factor VIII de la hemostasia (FVIII), del cual sabemos que su concentración plasmática es persistente e independiente de la reacción de fase aguda.¹³ Stormorken y colaboradores encontraron concentraciones altas de FVIII en sujetos con cardiopatía isquémica.¹⁴ De 272 pacientes con IAM, 68 murieron en el primer año de seguimiento y tenían aumento del FVIII y del fibrinógeno.¹⁵ El Grupo Park Northwick analizó el FVIII en una cohorte entre 40 y 64 años de edad, identificando que el aumento de una desviación estándar de este factor plasmático elevaba el riesgo de IAM en 28%.¹⁶ El estudio PLAT, encontró en pacientes con IAM que el FVIII es un factor predictor independiente de enfermedad aterotrombótica.¹⁷ Finalmente, en otro estudio de enfermos con IAM entre 49 a 65 años de edad, 8.9% de ellos tuvo FVIII >123 UI/dl, equivalente a un riesgo relativo asociado de 1.9.¹⁸

Debido a que es común que los sujetos con IAM menores de 45 años no tengan antecedentes familiares de cardiopatía isquémica prematura ni factores de riesgo clásicos para enfermedad aterotrombótica, y ya que hasta 12% de ellos no tiene aterosclerosis coronaria, es importante determinar con qué frecuencia son portadores de otros factores de riesgo susceptibles de ser identificados, para poder prevenir eventos isquémicos nuevos o recurrentes. Este conocimiento permitirá disminuir la morbilidad y mortalidad por enfermedad aterotrombótica. Ya que el aumento en la actividad del FVIII se asocia con IAM en otras poblaciones, el objetivo de este trabajo fue conocer la prevalencia del aumento de este factor y su relación con los factores de riesgo aterotrombótico clásicos en pacientes mexicanos jóvenes con IAM.

Material y métodos

En este estudio transversal analítico incluimos pacientes adultos de uno y otro sexo con IAM. Los pacientes debían tener 45 años o menos al momento de haber sufrido el IAM y al menos seis meses de seguimiento luego del evento isquémico coronario; el diagnóstico debió sustentarse clínica, enzimática, electrocardiográfica y coronariográficamente. En caso de tomar hipolipemiantes, éstos fueron suspendidos un mes antes de la toma de las muestras sanguíneas y reanudados inmediatamente después. Excluimos a los portadores de algunas de las causas que pueden incrementar la actividad del FVIII: enfermedad hepática o renal, tratamiento con anticoagulantes orales, cáncer, enfermedad autoinmune, infecciosa, crónica o aguda, embarazo, ser usuario de medicamentos hormonales al momento del ingreso al estudio. Una vez reunidos los pacientes, procedimos a buscar igual número de controles pareados por edad, sexo y grupo sanguíneo y sin enfermedad aparente. Estos sujetos fueron seleccionados entre los familiares de pacientes que acuden a consulta externa de nuestras unidades y entre el personal que labora en las mismas.

Cuando un paciente o control era candidato para ingresar al estudio, se le citó para elaborar historia clínica completa y para la medición de la presión arterial, peso, talla, circunferencia abdominal e índice de masa corporal. Clasificamos a un paciente o control como portador de hipertensión arterial sistémica cuando reunía los criterios del *Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*,¹⁹ o si ya recibía tratamiento antihipertensivo. Consideramos a un paciente diabético si en los estudios de laboratorio reunía los criterios diagnósticos de la *American Diabetes Association*,²⁰ o si ya tomaba algún tipo de medicamento para este problema. A las mujeres se les interrogó acerca del uso de anticonceptivos orales. Se estableció el estado del hábito de tabaquismo en los cinco años previos a la presentación del IAM,¹⁰ y su intensidad se graduó con base en el número de cigarrillos consumidos por día (uno, dos, tres, cuatro o más).

Posteriormente a todos los pacientes y controles se les tomó sangre en ayuno de la vena antecubital para determinar las variables de laboratorio que permitirían establecer la presencia de los factores de riesgo aterotrombótico clásicos (glucosa en ayuno, colesterol total, C-HDL, triglicéridos, C-LDL calculado por el método de Friedwald) o de síndrome metabólico.²¹ Además, se hicieron las pruebas de laboratorio necesarias para descartar las entidades clínicas consideradas como criterios de exclusión: proteínas totales, albúmina, transaminasas, bilirrubinas, fosfatasa alcalina y tiempos de coagulación (para descartar insuficiencia hepática); creatinina y urea (para descartar insuficiencia renal); así como algunas variables generales como el grupo sanguíneo, fibrinógeno, biometría hemática completa y la velocidad de sedimentación globular. Obtuvimos 20 ml de sangre que se colectaron en dos tubos al vacío que contenían citrato de sodio; 2 ml más se colectaron en tubos sin anticoagulante y 1 ml se colectó en un tubo con EDTA (Vacutainer, Beckton Dickinson, Rutherford, NJ, USA). Las muestras se centrifu-

garon a 2500 g durante 10 minutos para separar el plasma del paquete celular.

La determinación del grupo sanguíneo se hizo mediante un método de aglutinación utilizando antisueros comerciales y de acuerdo con la técnica ampliamente validada en la literatura. Los estudios de química sanguínea se realizaron el mismo día de la toma de la muestra con un equipo comercial que emplea un método de espectrofotometría enzimática (Synchron LX20 Chemistry Analyzer, Beckman Coulter, USA). Para la determinación del tiempo de protrombina (TP) y del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) se utilizó un método coagulométrico en un equipo STA-Compaq Coagulation Analyzer (Diagnostica Stago, France). La biometría hemática se practicó en un equipo Celdyn 3000 (Abbott, USA) inmediatamente después de la recolección de la sangre. Los plasmas para cuantificar la actividad del FVIII se congelaron en tubos Eppendorf a -80 °C hasta su procesamiento. Para cuantificar la actividad del FVIII se utilizó un método coagulométrico automatizado perfectamente validado en la literatura, que emplea una prueba modificada del TTPA con plasma deficiente de este mismo factor (Stago-Roché, Asniers, Francia). El valor de referencia se determina con una mezcla de plasmas de donadores de sangre que se obtienen y almacenan bajo la misma estrategia que los de los pacientes. Idealmente se considera que esta mezcla tiene 100% de actividad de FVIII. Las muestras fueron estudiadas por duplicado. La actividad del FVIII se expresó en porcentaje de actividad en relación al plasma normal, siendo los rangos de referencia normal entre 75 y 150%.²² El valor normal del fibrinógeno se estableció entre 150 y 450 mg/dl.¹⁰

Para el análisis de los resultados clasificamos a las variables estudiadas como factores de riesgo aterotrombótico. Consideramos factores de riesgo aterotrombótico clásicos a los asociados tradicionalmente a IAM: diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, concentración sérica baja de C-HDL, concentración sérica alta de C-LDL y tabaquismo. Para el tamaño de la muestra calculamos que se requerían 158 pacientes, tomando en cuenta una prevalencia de 15%, alfa de 0.05 y un intervalo de confianza a 95% (IC 95%).²³

El protocolo fue sometido a consideración y aprobación del Comité Local de Investigación del Hospital General Regional 1 "Gabriel Mancera". Los pacientes y los controles fueron informados acerca de la naturaleza del estudio y firmaron una carta de consentimiento antes de que se les realizara cualquier maniobra o interrogatorio.

Análisis estadístico

Las variables cualitativas se expresan en frecuencias simples y porcentajes; las cuantitativas en promedio e IC 95%. Para la comparación entre grupos se utilizaron *t* y chi cuadrada. Se calculó la razón de momios (RM) y sus IC 95%. Se llevó a cabo un análisis multivarido tipo regresión logística. Se consideraron como significativos valores de $p < 0.05$. Todos los análisis se realizaron con el paquete estadístico SPSS versión 10.0.

Resultados

Incluimos a 171 pacientes, de los cuales 11 tenían alguno de los criterios de exclusión o coronarias normales. Estudiamos 160 pacientes y sus controles (Cuadro I). En cada grupo fueron 77 hombres (promedio de edad de 35 años, rango de 23 a 45 años) y 83 mujeres (promedio de edad 36.5 años y rango de 23 a 45 años). Todos tenían al menos una lesión aterosclerosa coronaria en el estudio coronariográfico; 148 tenían antecedente de un IAM; 10 de dos; y dos de tres, para un total de 174 eventos isquémicos coronarios. La localización de los IAM fue anterior en 71 sujetos (40.8%), anterolateral extenso en 59 (33.9%), anteroseptal en 21 (12%), de cara diafragmática en 20 (11.5%) y de ventrículo derecho en tres (1.7%). No hubo diferencias entre los pacientes y los controles en términos del grupo sanguíneo. Esto fue importante ya que se sabe que los sujetos con el grupo sanguíneo O positivo tienen fisiológicamente menor concentración del FVIII.

En el cuadro II se muestra la comparación de las frecuencias de los antecedentes clínicos considerados factores de riesgo aterotrombótico, correspondientes a ambos grupos. Los pacientes con IAM tuvieron significativamente mayor proporción de historia familiar de enfermedad aterotrombótica prematura y trombosis en otros sitios extracardiacos, tanto venosas como arteriales. La presencia de hipertensión arterial sistémica, alteraciones del metabolismo de la glucosa, tabaquismo (en todos sus grados), obesidad y sobrepeso fue significativamente mayor en el grupo problema, no así de síndrome metabólico o uso de anticonceptivos en las mujeres.

Algunas variables de laboratorio fueron significativamente diferentes entre ambos grupos (Cuadro III). La concentración de colesterol total y de triglicéridos, así como el porcentaje y número total de monocitos fueron mayores en los pacientes con IAM y, sorpresivamente, la concentración de C-HDL en los pacientes con IAM.

Cuadro I. Características generales de 160 pacientes jóvenes con IAM y de sus controles

Característica	Grupo		p	
	Sin IAM (n=160)	Con IAM (n=160)		
	n	(%)		
Edad (años)	35.6	(34.5-36.8)*	35.7 (34.5-36.9)*	0.9
Sexo				
Masculino	77	(48.1%)	77 (48.1%)	0.54
Femenino	83	(51.9%)	83 (51.9%)	
Grupo sanguíneo				
O positivo	97	(60.6%)	97 (60.6%)	1.0
A positivo	38	(22.3%)	38 (22.3%)	
B positivo	20	(12.5%)	20 (12.5%)	
AB positivo	4	(2.5%)	4 (2.5%)	
AB negativo	1	(0.6%)	1 (0.6%)	

IAM=infarto agudo de miocardio

*Promedio (IC 95%)

Cuadro II. Comparación de los antecedentes personales entre el grupo de pacientes jóvenes con IAM y el control

Característica	Grupo		OR	IC 95%	p
	Sin IAM (n=160) n (%)	Con IAM (n=160) n (%)			
Historia de ECV prematura	0	13 (8.1)	2.08	1.85-2.34	<0.001
Historia familiar de trombosis	0	24 (15.0)	2.17	1.92-2.46	<0.001
HAS	9 (5.6)	20 (12.5)	1.67	0.96-2.9	0.025
Diabetes mellitus*					
Intolerancia a la glucosa	11 (6.9)	28 (17.5)			0.003
Diabetes mellitus	3 (1.9)	8 (5.0)			
Síndrome metabólico	70 (43.8)	81 (50.6)	1.14	0.92-1.43	0.13
Tabaquismo**					
1 cigarrillo/día	14 (8.8)	9 (5.6)			
2 cigarrillos/día	11 (6.9)	6 (3.8)			<0.001
3 cigarrillos/día	9 (5.6)	9 (5.6)			
≥ 4 cigarrillos/día	11 (6.9)	40 (25.0)			
Obesidad***					
Sobrepeso	41 (25.6)	48 (30.0)			0.001
Obesidad	7 (4.4)	30 (18.8)			
Obesidad mórbida	4 (2.5)	2 (1.3)			
Uso anticonceptivos	7 (4.4)	6 (3.8)	1.08	0.55-1.55	0.5

IAM=infarto agudo de miocárdio, ECV=enfermedad cardiovascular, HAS=hipertensión arterial sistémica.

*Diabetes "agrupada", 14 (8.7) vs. 36 (22.5), OR 3.02, IC95% 1.56-5.87, p=0.001

**Tabaquismo "agrupado": 45 (28.1) vs. 64 (40), OR 1.70, IC 95% 1.06- 2.72, p=0.026

***Obesidad "agrupada" 52 (32.5) vs. 80 (50), OR 2.07, IC95% 1.32-3.26, p=0.002

La actividad del FVIII fue significativamente mayor en los enfermos con IAM (Figura 1). El incremento en la actividad del FVIII ocurrió en 41 pacientes con IAM y en 14 pacientes del grupo control (p=0.001). En el grupo de pacientes con IAM y elevación de la actividad del FVIII se encontraron 18 mujeres y 23 hombres. La edad en el grupo de hombres fue menor: mediana de 36 años (rango de 39 a 44) vs. 42.5 años (rango de 33 a 44 años) (p=0.052). En este grupo, la actividad promedio de FVIII elevado en las mujeres fue de 192% (rango de 151 a 393%) y para los hombres de 181% (rango de 151 a 290%) (p=0.07). Dos mujeres y dos hombres del grupo con IAM y aumento en la actividad del FVIII tenían dos eventos isquémicos. En cuanto a los 14 sujetos del grupo control con aumento de la actividad del FVIII, ocho eran mujeres (mediana de edad de 37.5 años, rango de 21 a 45 años) y seis hombres (mediana de edad de 37 años, rango de 37 a 45 años). En estas mujeres, el aumento en la actividad del FVIII tuvo un promedio de 179% (rango de 152 a 220%), mientras que en los hombres fue de 169.5% (rango de 152 a 190%) (p=0.06). No encontramos asociación entre la actividad de FVIII y la localización anatómica del IAM.

El cuadro IV muestra la distribución de las frecuencias de los factores de riesgo aterotrombótico clásicos y la distribución de las frecuencias de todos los factores de riesgo analizados, sin tomar en cuenta el aumento en la actividad del FVIII. Como se aprecia, 19 pacientes (11.9%) y 18 controles (11.3%) no tenían factores de riesgo aterotrombótico clásicos. Por otra parte, considerando todos los factores

de riesgo, siete pacientes (4.4%) y 10 controles (6.3%) no tenían ninguno de los factores de riesgo aterotrombótico analizados. La distribución de las frecuencias de los factores de riesgo entre pacientes y controles no fue significativamente diferente cuando solo analizamos los factores de riesgo clásicos. Cuando tomamos en cuenta todos los factores de riesgo, incluyendo a los clásicos, encontramos que la distribu-

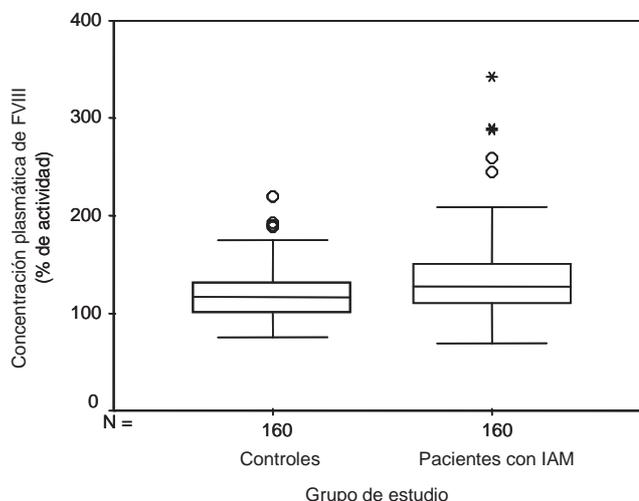


Figura 1. Concentración plasmática de FVIII.

Cuadro III. Comparación de los exámenes laboratorio entre el grupo de pacientes jóvenes con IAM y el grupo control

Característica	Grupo				p
	Sin IAM (n=160)		Con IAM (n=160)		
	Promedio	(IC 95%)	Promedio	(IC 95%)	
Hemoglobina (g/dl)	14.7	(14.4-15.0)	4.7	(14.4-15.1)	0.82
Hematócrito (%)	45	(44-46)	45	(44-46)	0.86
Leucocitos (x 10 ⁹ /l)	6.158	(5.836-6.480)	6.178	(5.901-6.473)	0.89
Plaquetas (x 10 ⁹ /l)	244	(231-257)	256	(243-268)	0.19
Neutrófilos (%)	57	(56-59)	58	(56-59)	0.81
Neutrófilos totales (x 10 ⁹ /l)	3.591	(3.326-3.857)	3.617	(3.387-3.848)	0.88
Linfocitos (%)	33	(31-35)	32	(31-34)	0.52
Linfocitos totales (x 10 ⁹ /l)	1.983	(1.853-2.112)	1.953	(1.84-2.067)	0.73
Monocitos (%)	5.6	(5.2-6.0)	6.2	(5.9-6.6)	0.03
Monocitos totales (x 10 ⁹ /l)	0.341	(0.314-0.368)	0.374	(0.350-0.398)	0.07
FVIII (% actividad)	118	(114)	134	(128-140)	<0.001
VSG (mm/hora)	19	(18-20)	19	(18-20)	0.90
TP (segundos)	12.1	(12.0-12.0)	12.1	(11.8-12.3)	0.74
TTPA (segundos)	32.2	(29.6-34.8)	32.1	(29.5-34.8)	0.95
Fibrinógeno (mg/dl)	366	(337-345)	334	(319-349)	0.07
CT (mg/dl)	183	(176-189)	198	(191-204)	0.002
Triglicéridos (mg/dl)	183	(166-199)	222	(204-240)	0.002
C-HDL (mg/dl)	28.4	(27.1-29.7)	36.0	(34.4-37.6)	<0.001
C-LDL (mg/dl)	118	(112-124)	117	(110-124)	0.90
Índice aterogénico	6.9	(6.5-7.3)	6.1	(5.6-6.6)	0.80

IAM=infarto agudo de miocardio, VSG=velocidad de sedimentación globular, TP=tiempo de protrombina, TTPA=tiempo de tromboplastina parcial activada, CT=colesterol total, C-HDL=colesterol de alta densidad, C-LDL=colesterol de baja densidad

ción de las frecuencias entre pacientes y controles no fueron significativamente diferentes, excepto cuando eran portadores de dos o tres factores de riesgo. Analizando estos grupos con dos o tres factores de riesgo, encontramos que las frecuencias fueron significativamente mayores en el de pacientes ($p=0.05$). De los 19 pacientes sin factores de riesgo clásicos, 16 (84.2%) tuvieron aumento de la actividad del FVIII mientras que de los 18 controles sin factores de riesgo clásicos solo ocho (44.4%) tuvieron actividad del FVIII anormalmente elevada ($p=0.01$).

Finalmente, realizamos un análisis multivariado para establecer qué factores de riesgo se asociaban con el riesgo de IAM. Desarrollamos diversos modelos y, como se muestra en los cuadros V y VI, encontramos que algunos factores de riesgo aterotrombótico clásicos y otros como el aumento en la actividad del FVIII se asociaron en forma independiente al desarrollo de IAM en adultos jóvenes.

Discusión

En la fisiopatología de la enfermedad coronaria aguda se han caracterizado tres componentes fundamentales: el daño endotelial, la formación del trombo oclusivo y la generación e inestabilidad de la placa aterosclerosa. Hasta hace poco tiempo solo se consideraban trascendentes los últimos; hoy sabemos que los fenómenos asociados a los tres compo-

nentes son importantes. Por ejemplo, aunque el motivo más frecuente de IAM es la aterosclerosis coronaria, el proceso isquémico se precipita en más de 80% de los casos por un trombo oclusivo.^{24,25} Más aún, en jóvenes con arterias coronarias normales existen otros motivos entre los que se encuentran los factores de riesgo trombogénico (trombofilias), los cuales incluyen anomalías del flujo sanguíneo, hiperreactividad plaquetaria, hipofibrinólisis o incremento en la concentración plasmática de fibrinógeno, de FVIII, del factor de von Willebrand o del inhibidor del activador tisular del plasminógeno.^{26,27} Otras causas de IAM sin aterosclerosis coronaria son el espasmo coronario secundario a disfunción endotelial, la enfermedad de pequeños vasos,²⁸ la embolia coronaria, el aumento de la demanda de oxígeno, la hipotensión arterial o las alteraciones anatómicas coronarias.²⁹ Además, el IAM también se asocia a otras hemopatías que provocan trombosis, tales como púrpura trombocitopénica trombótica, leucemia, policitemia, anemia falciforme y trombocitemia esencial.³⁰⁻³²

El paciente joven con un IAM es un modelo de causalidad isquémica poco estudiado en el que la etiología difiere notablemente de la del enfermo de edad más avanzada. El paciente joven representa un reto especial para los sistemas de salud ya que, por su edad, el grado de incapacidad física y laboral que el IAM puede generar es mayor que en los individuos de edad más avanzada. Es un hecho que el IAM se presenta cada vez con mayor frecuencia en sujetos más

Cuadro IV. Distribución de la frecuencia de factores de riesgo cardiovascular

FRCV	Clásicos			Todos		
	Pacientes	Controles	p	Pacientes	Controles	p
0	19	18	ns	7	10	ns
1	50	56	ns	18	20	ns
2	61	64	ns	39	31	0.05
3	25	19	ns	37	29	0.05
4	5	3	ns	30	27	ns
5	0	0		28	20	ns
6				9	7	ns
7				7	6	ns
8				2	1	ns
9				1	1	ns
10				1	1	ns

FRCV=factores de riesgo cardiovascular, ns=no significativa

jóvenes, sin embargo, nuestro conocimiento acerca de los factores involucrados aún es incompleto. Por esto debemos buscar nuevas etiologías que permitan personalizar y hacer más efectiva la prevención de los enfermos isquémicos jóvenes. Una de las áreas que puede generar mayor conocimiento en este sentido es la del sistema de coagulación, debido a su posición clave entre los procesos de aterogénesis y trombosis.

La enfermedad trombótica es una de las principales causas de muerte en el mundo y representa un problema grave de salud pública por su alta morbilidad y mortalidad. La trombofilia o la hipercoagulabilidad definen un estado fisiopatológico en el que la resistencia a la trombosis está disminuida y que se caracteriza por una o más alteraciones que afectan los sistemas procoagulantes o anticoagulantes.³³ La trombofilia puede ser primaria (afección directa del sistema de coagulación) y ocurre casi siempre como consecuencia de defectos hereditarios en los factores anticoagulantes, fibrinolíticos o procoagulantes; en estos casos, la trombosis generalmente se presenta antes de los 45 años de edad.³⁴ La trombofilia secundaria es resultado de alteraciones externas al sistema de coagulación que aparecen después de un procedimiento diagnóstico, terapéutico (quirúrgico o

Cuadro VI. Análisis multivariado de los factores independientes analizados cuantitativamente y su relación con el IAM en jóvenes

Factor	OR	IC 95%	p
Monocitos	1.13	1.006-1.27	0.039
C-HDL	1.10	1.06-1.14	<0.001
Triglicéridos	1.003	1.0-1.006	0.06
FVIII	1.014	1.004-1.024	0.007

IAM=infarto agudo de miocardio, C-HDL=colesterol de alta densidad, FVIII=porcentaje de actividad del factor VIII

Cuadro V. Análisis multivariado de los factores independientes analizados cualitativamente y su relación con IAM en jóvenes

Factor	OR	IC 95%	p
Diabetes mellitus (agrupada)	3.04	1.32-6.99	0.009
Tabaquismo (agrupado)	2.39	1.32-4.33	0.004
Obesidad (agrupada)	2.19	1.22-3.93	0.009
Monocitos	1.11	1.0-1.25	0.05
C-HDL	1.10	1.06-1.13	<0.001
CT	1.08	1.0-1.015	0.039
Triglicéridos	1.004	1.001-1.007	0.004
FVIII	1.01	1.006-1.025	0.002

IAM=infarto agudo de miocardio, C-HDL=colesterol de alta densidad, CT=colesterol total, FVIII=porcentaje de actividad del factor VIII

médico) o durante el curso de padecimientos neoplásicos, infecciosos, autoinmunes, en el embarazo o por el uso de anticonceptivos orales. Un ejemplo de trombofilia secundaria es el aumento de la actividad simpática, el cual eleva el riesgo de ruptura de la placa aterosclerosa, la agregabilidad plaquetaria y el tono coronario, eventos todos que pueden desencadenar un evento isquémico coronario agudo.³⁵

Aunque en la mayoría de los eventos trombóticos coronarios la formación del trombo es el proceso desencadenante del problema isquémico, no fue sino hasta hace poco tiempo que se inició el análisis de las alteraciones del sistema de coagulación como factores asociados directamente al IAM. El ejemplo más notable es el de la hiperfibrinogenemia, sin embargo, también influyen el aumento en la generación y actividad de la trombina o la deficiencia o resistencia al efecto de los anticoagulantes naturales.³⁶⁻³⁸ Recientemente a la lista de estados trombofílicos primarios se sumó la elevación de la concentración del FVIII.³⁴ El FVIII es una glucoproteína compleja sintetizada en hígado, bazo y nódulos linfáticos.³⁹ Su vida media y concentración plasmática dependen, en gran medida, de la concentración del factor de von Willebrand, el cual lo transporta y estabiliza en el plasma. La función principal del FVIII es servir como cofactor del FIX activado en el complejo "diezasa" en presencia de fosfolípidos y calcio para convertir al FX en FXa. Tanto el FV como el FVIII aceleran la fase fluida de la hemostasia. La posición específica del FVIII en la fisiología del sistema de coagulación lo convierte en un punto crítico para generar trombina y, por lo tanto, para producir una trombosis.

Desde 1989 conocemos el efecto protector de la hemofilia A para la aparición de cardiopatía isquémica,⁴⁰ lo que abrió la hipótesis de que el FVIII tuviera algún papel etiológico en la trombosis arterial. Más aún, se han informado casos en los que la reposición de FVIII en pacientes hemofílicos condiciona IAM.⁴¹ Otros estudios demostraron que la caída en la concentración del factor de von Willebrand, el transportador del FVIII, protege contra los fenómenos aterotrombóticos.⁴²⁻⁴⁴ Posteriormente, múltiples estudios de casos y controles confirmaron la asociación entre enfermedad aterotrombótica y FVIII elevado.⁴⁵⁻⁵⁰

En este trabajo incluimos solo sujetos con IAM en presencia de lesiones coronarias ateroscleróticas. No observamos diferencias en términos de la localización de la lesión isquémica en comparación a lo descrito para poblaciones de edad más avanzada. Encontramos algunos datos importantes relacionados con el aumento de la actividad del FVIII y de otros factores de riesgo aterotrombótico. Por ejemplo, fue evidente que la historia familiar de enfermedad aterotrombótica prematura o de trombosis constituyó un antecedente importante, lo que permite suponer la posibilidad de una tendencia protrombótica hereditaria.

Por otra parte, aunque la prevalencia de algunos de los factores de riesgo aterotrombótico clásicos fue significativamente mayor en los pacientes con IAM, llama la atención que al agrupar estas alteraciones en la definición actual de síndrome metabólico, las diferencias dejaron de ser significativas. Un hecho interesante en este análisis es la concentración de C-HDL, la cual resultó significativamente menor en el grupo control que en el grupo con IAM. Este hallazgo es importante por la aparente paradoja que representa, sin embargo, si atendemos a los resultados globales podemos observar que el comportamiento del grupo de pacientes con IAM no es el que habitualmente siguen las poblaciones de mayor edad. Por ejemplo, un porcentaje alto de los enfermos con IAM en este estudio no tenía ningún factor de riesgo aterotrombótico clásico, además de que la distribución de estos mismos factores no fue diferente entre la población con IAM y los controles. Estos hallazgos robustecen más la posibilidad de una etiología diferente para los eventos isquémicos aterotrombóticos en los pacientes jóvenes en comparación con los de edad más avanzada.

La prevalencia del aumento de la actividad del FVIII en los pacientes con IAM fue alta. Aunque la actividad del FVIII no fue extremadamente elevada, el aumento fue suficiente para marcar una diferencia significativa entre los grupos. Más aún, el porcentaje de pacientes con IAM y aumento simultáneo de la actividad del FVIII (25.6%) fue mayor que la de otros factores de riesgo aterotrombótico clásicos importantes, por ejemplo, diabetes mellitus (5%) o hipertensión arterial sistémica (12.5%). Además, en el análisis de los datos, un porcentaje importante de pacientes sin factores de riesgo aterotrombótico clásicos tenía elevación de la actividad del FVIII plasmático. Resalta que otros factores de riesgo aterotrombótico clásicos no tuvieron una prevalencia importante, como la elevación del C-LDL o la presencia de síndrome metabólico, una entidad frecuente en la población mexicana.

Cabe resaltar que en el análisis de los resultados de la actividad del FVIII no encontramos diferencias entre hombres y mujeres, lo que sugiere que la elevación de este factor tiene una regulación independiente del sexo. Esto concuerda con la información publicada en la que se señala que la concentración está controlada y predeterminada genéticamente.⁵¹

En resumen, en los pacientes mexicanos jóvenes con IAM existe aumento significativo de la actividad del FVIII. El análisis de los resultados muestra que el aumento de la actividad de este factor hemostático representa un factor de riesgo aterotrombótico moderado para la aparición de IAM en sujetos menores de 45 años. Otros factores de riesgo

aterotrombótico clásicos no se asocian tan fuertemente con el IAM en este grupo etario. Para prevenir de manera más efectiva la aparición de la enfermedad aterotrombótica en nuestra población, deben realizarse más estudios que caractericen mejor los nuevos factores de riesgo aterotrombótico que están incidiendo no solo sobre la génesis de la aterosclerosis sino también sobre los demás componentes de la fisiopatología del fenómeno arterial isquémico.

Referencias

1. Organización Panamericana de la Salud. Las condiciones de la salud en las Américas. Enfermedades y daños a la salud. Washington, DC: OPS; 1994;vol. 1.
2. National Heart, Lung and Blood Institute. NHLBI Fact Book, Fiscal Year 1995. US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health; 1996.
3. **Tavazzi L.** Clinical epidemiology of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1999;138:S48-S54.
4. **Miettinen H, Salomaa V, Ketonen M, Niemela M, Immonen-Räihä P, Mähönen M.** Trends in the treatment of patients with myocardial infarction and coronary revascularization procedures in Finland during 1986-92: the FINMONICA Myocardial Infarction Register Study. *J Intern Med* 1999;245:11-20.
5. **Rosamond WD, Chambless LE, Folsom AR, Cooper LS, Conwill DE, Clegg L, et al.** Trends in the incidence of myocardial infarction and in mortality due to coronary heart disease, 1987 to 1994. *N Engl J Med* 1998;339:861-867.
6. National Heart, Lung and Blood Institute. Morbidity and mortality hartbook on cardiovascular, lung and blood diseases/1996. US Department of Health and Human Services; 1996.
7. **Alpert JS.** Myocardial infarction with angiographically normal coronary arteries. *Arch Intern Med* 1994;154:265-269.
8. **Kyriakidis M, Androulakis A, Triposkiadis P, Tentolouris K, Vardinoyannis V, Copsari C, et al.** Lack of a thrombotic tendency in patients with acute myocardial infarction and angiographically normal coronary arteries. *Cardiology* 1995;86:22-24.
9. **Ericsson CG, Hamsten A, Nilsson J, Grip L, Svane B, de Faire U.** Angiographic assessment of effects of bezafibrate on progression of coronary artery disease in young male postinfarction patients. *Lancet* 1996;347:849-853.
10. **Grundey SM, Balady GJ, Criqui MH, Fletcher G, Greenland P, Hiratka LF, et al.** Primary prevention of coronary heart disease: guidance from Framingham. Statement for healthcare professionals from the AHA Task Force on Risk Reduction. American Heart Association. *Circulation* 1998;97:1876-1887.
11. **Pasternak RC, Grundey SM, Levy D, Thompson PD.** 27th Bethesda Conference: matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events. Task Force 3. Spectrum of risk factors for coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:978-990.
12. **Harjai KJ.** Potential new cardiovascular risk factors: left ventricular hypertrophy, homocysteine, lipoprotein (α), triglycerides, oxidative stress, and fibrinogen. *Ann Intern Med* 1999;131:376-386.
13. **O'Donnell J, Mumford AD, Maninng RA, Laffan M.** Elevation of factor VIII: C in venous thromboembolism is persistent and independent of acute phase response. *Thromb Haemost* 2000;83:10-13.
14. **Stormorken H, Erikssen J.** Plasma antithrombin III and factor VIII antigen in relation to angiographic findings angina and blood groups in middle aged men. *Thromb Haemost* 1977;38:874-880.
15. **Haines AP, Howarth D, North WRS, Goldenberg E, Stirling Y, Meade TW, et al.** Haemostatic variables and the outcome of myocardial infarction. *Thromb Haemost* 1983;50:800-803.
16. **Meade TW, Cooper JA, Stirling DJ, Howarth DJ, Ruddock V, Miller GJ.** Factor VIII ABO blood group and the incidence of ischaemic heart disease. *Br J Haematol* 1994;88:601-607.
17. **Cortellano M, Boschetti C, Cifrancesco E.** The PLAT Study: a multidisciplinary study of hemostatic function and conventional risk factors in vascular disease patients. *Atherosclerosis* 1991;90:109-118.
18. **Rumley A, Lowe GDO, Sweetnam PM, Yarnell JW, Ford RP.** Factor VIII, von Willebrand factor and the risk of major ischaemic heart disease in the Caerphilly Heart Study. *Br J Haematol* 1999;105:110-116.
19. US Department of Health and Human Services. National High Blood Pressure Education Program. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. NIH Publication No. 03-5233. NIH; 2003.
20. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2005;28(Suppl 1):S37-S42.
21. International Diabetes Federation. The IDF Consensus Worldwide definition of the metabolic syndrome. April 14th, 2005.

22. **Marder VJ, Mannucci PM, Firkin BG, Hoger LW.** Standard nomenclature for factor VIII and von Willebrand factor: a recommendation by the International Committee on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 1985;54:871-872.
23. **Mejía-Aguirre JM, Fajardo-Gutiérrez A, Gómez-Delgado A, Cuevas-Urióstegui ML, Hernández-Hernández DM, Garduño-Espinoza J.** El tamaño de muestra: un enfoque práctico en la investigación clínica pediátrica. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1995;52:381-391.
24. **Libby P.** Molecular bases of the acute coronary syndrome. *Circulation* 1995;91:2844-2850.
25. **Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH.** The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992;326:242-250, 310-318.
26. **Koenig W.** Haemostatic risk factors for cardiovascular diseases. *Eur Heart J* 1998;19 (Suppl C):C39-C43.
27. **Wirtz PH, Ehler U, Emini L, Rüdüsüli K, Groessbauer S, von Känel R.** Procoagulant stress reactivity and recovery in apparently healthy men with systolic and diastolic hypertension. *J Psychosom Res* 2007;63:51-58.
28. **Braunwald E.** Coronary spasm and acute myocardial infarction: new possibility for treatment and prevention. *N Engl* 1978;299:1301-1303.
29. **Bergeron G, Goldsmith R, Schiller N.** Myocardial infarction, severe, reversible ischemia and shock following excess thyroid administration in women with normal coronary arteries. *Arch Intern Med* 1988;148:1450-1453.
30. **Kopelson G, Herwing K.** The etiologies of coronary artery disease in cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1978;4:895-906.
31. **Yeager S, Freed M.** Myocardial infarction as a manifestation of polycythemia vera in cyanotic heart disease. *Am J Cardiol* 1984;53:952-953.
32. **Waller B.** Cardiopatía coronaria no aterosclerosa. En: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, eds. *El corazón*. 10a. edición. Madrid, España: McGraw Hill-Interamericana; 2002. pp. 1195-1239.
33. **Lobato-Mendizabal E, Majluf-Cruz A.** Trombofilia, tromboembolia y el uso de las heparinas no fraccionadas y de bajo peso molecular. *Rev Invest Clin* 2000;56:346-365.
34. **Rao AK, Kaplan R, Sheth S.** Inherited thrombophilic states. *Semin Thromb Hemost* 1998;24:3-12.
35. **Willich SN, Maclure M, Mittleman M, Arntz HR, Muller JE.** Sudden cardiac death. Support for a role of triggering in causation. *Circulation* 1993;87:1442-1450.
36. **Fibrinogen Studies Collaboration.** Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular disease and nonvascular mortality. *JAMA* 2005;294:1799-1809.
37. **Merlini P, Bauer K, Oltrona L, Ardissimo D, Cattaneo M.** Persistent activation of coagulation mechanism in unstable angina and myocardial infarction. *Circulation* 1994;90:61-68.
38. **Rosendaal FR.** Risk factors for venous thromboembolic disease. *Thromb Haemost* 1999;82:610-619.
39. **Hernández-Jerónimo J, Maradamas-Zárate C, Pérez-Campos E, Majluf-Cruz A.** Un nuevo factor de riesgo trombofílico. El incremento en el FVIII de la coagulación. *Rev Invest Clin* 2003;55:448-457.
40. **Rosendaal FR, Vrekeam I, Smith C, Brocker-Vriends HJT, Van Dijck H.** Mortality and causes of death in Dutch haemophiliacs A, 1973-86. *Br J Haematol* 1989;71:71-76.
41. **Lickfett L, Hagendorff A, Jung W, Pizzulli L, Brackmann HH, Luderitz B.** Acute posterior wall infarct after factor VIII concentrate administration to patient with severe hemophilia A. *Deutsche Med Woch* 1998;123:658-662.
42. **Kernoff LM, Rose AG, Hughes J, Jacobs P.** Autopsy findings in an elderly man suffering from severe von Willebrand's disease. *Thromb Haemost* 1981;46:714-716.
43. **Federici AB, Mannucci PM, Fogato E, Ghidoni P, Maturri L.** Autopsy findings in three patients with von Willebrand disease type IIB and type III: presence of atherosclerotic lesions without occlusive arterial thrombi. *Thromb Haemost* 1993;70:758-761.
44. **Nichols TC, Bellinger DA, Reddick RL, Smith SV, Koch GC, Davis K, et al.** The roles of von Willebrand factor and factor VIII in arterial thrombosis: studies in canine von Willebrand disease and hemophilia A. *Blood* 1993;81:2644-2651.
45. **Rice GI, Grant PJ.** Factor VIII coagulant activity and antigen in subjects with ischaemic heart disease. *Thromb Haemost* 1998;80:757-762.
46. **Mettinger KL.** A study of hemostasis in ischemic cerebrovascular disease I: Abnormalities in factor VIII and antithrombin. *Thromb Res* 1982;26:183-192.
47. **Haines AP, Howarth D, North WRS.** Haemostatic variables and the outcome of myocardial infarction. *Thromb Haemost* 1983;50:800-803.
48. **Stringer MD, Kakkar W.** Markers of disease severity in peripheral atherosclerosis. *Eur J Vasc Surg* 1990;4:513-518.
49. **Catto AJ, Carter AM, Barrett JH, Bamford J, Rice PJ, Grant PJ.** von Willebrand factor and factor VIII:C in acute cerebrovascular disease: relationship to stroke subtype and mortality. *Thromb Haemost* 1997;77:1104-1108.
50. **Jager A, van Hinsbergh VWM, Kostense PJ, Emeis JJ, Yudkin JS, Nijpels G, et al.** von Willebrand factor, C-reactive protein, and 5-year mortality in diabetic and non-diabetic subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:3071-3078.
51. **Orstavik KH, Magnus P, Reisner H, Berg K, Graham JB, Nance W.** Factor VIII and factor IX in a twin population: evidence for a major effect of ABO locus on factor VIII level. *Am J Hum Genet* 1985;37:89-101.

Saturación periférica de oxígeno por oximetría de pulso en recién nacidos clínicamente sanos a la altitud de la Ciudad de México (2240 m)

Carlos Antonio Tapia-Rombo,^{a*} María Guadalupe Isabel Rosales-Cervantes,^a Víctor Joel Saucedo-Zavala,^a Julio César Ballesteros-del Olmo,^a Luisa Sánchez-García^b e Isela Santos-Vera^b

^aServicio de Neonatología, Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE),

^bHospital de Ginecoobstetricia 3 UMAE, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, México D.F., México

Recibido en su versión modificada: 24 de agosto de 2007

Aceptado: 1 de febrero de 2008

RESUMEN

Antecedentes: La saturación periférica de oxígeno (SpO_2) es importante para monitorizar al recién nacido (RN) críticamente enfermo. Se llevó a cabo un estudio prolectivo, observacional, transversal y comparativo para determinar la SpO_2 por oximetría de pulso en RN de término y pretérmino clínicamente sanos a una altitud sobre el nivel del mar de 2240 m.

Métodos: Se estudiaron de enero a abril de 2004, 218 RN, 89 de término y 128 pretérmino. Se consideró zona de significancia a una $p < 0.05$.

Resultados: La SpO_2 más baja registrada fue de 88% y la máxima de 99%. Hubo diferencia de la SpO_2 entre los RN de término ($93.5 \pm 2\%$) y los pretérmino ($92.9 \pm 2\%$), con $p = 0.01$.

Conclusiones: La SpO_2 a la altitud de la Ciudad de México se encuentra en promedio menor respecto a la hallada a nivel del mar, pero en general con un mínimo y máximo similar a esa altitud. La SpO_2 para mantener a un RN críticamente enfermo con O_2 suplementario se sugiere debe de ser igual a lo ya conocido, entre 88 y 94 %, para evitar hipoxemia e hiperoxemia a la altitud estudiada.

Palabras clave:

Oximetría de pulso, recién nacido sano, recién nacido pretérmino, oxígeno, saturación periférica

SUMMARY

Background: Oxygen peripheral saturation (SpO_2) is crucial for an adequate management of critically-ill newborns infants (NB). The objective of the present study was to determine SpO_2 by pulse oxymetry among healthy term and preterm NBs at an altitude of 2240 m above sea level.

Methods: Observational, cross-sectional and comparative. 218 NBs were prospectively studied between January to April 2004. Eighty nine were term and 128 were preterm. Alpha levels were set at $p < 0.05$.

Results: The recorded lower value for SpO_2 was 88%, and the maximum was 99%. We observed a significant SpO_2 difference among the term NB ($93.5 \pm 2\%$) and preterm NBs ($92.9 \pm 2\%$), $p = 0.01$.

Conclusions: SpO_2 in Mexico City's altitude is on average lower when compared to that observed at sea level. In general with a minimum and maximum values found in our study the SpO_2 needed to maintain a critically sick NB with supplementary O_2 , is suggested. Values should be kept at between 88% and 94% to avoid hypoxemia and hyperoxemia.

Key words:

Pulse oximetry, healthy newborn, preterm newborn, oxygen, peripheral saturation

Introducción

La oximetría de pulso fue desarrollada en 1974 pero se introdujo en la práctica clínica 10 años después. Se basa en los principios fisiológicos de que la hemoglobina oxigenada y desoxigenada tiene diferente espectro de absorción.

La hemoglobina desoxigenada absorbe más luz en la banda roja (600 a 750 nm) y la oxigenada absorbe más luz en la banda infrarroja (850 a 1000 nm). La prueba del oxímetro emite luz a diferentes longitudes de onda, abarcando los dos

espectros mencionados, la cual se transmite a través de la piel y es medida por un fotodetector; de acuerdo con el radio de la absorbancia de la luz, se correlaciona con la proporción de hemoglobina saturada y desaturada en el tejido. Se considera que aproximadamente una saturación periférica de oxígeno (SpO_2) de 85% corresponde a una presión arterial de oxígeno (PaO_2) mayor de 50 mm Hg. Los valores mínimo y máximo normal de saturación medida por oximetría de pulso durante la respiración regular de los recién nacidos (RN) de término a nivel del mar son de 97 a 100%, y en los RN pretérmino de 95 a 100%.¹

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

La confiabilidad del oxímetro de pulso de acuerdo con diferentes estudios ha mostrado una sensibilidad de 100% aunque una especificidad baja, ambas para detectar PaO_2 mayor de 90 mm Hg.² Algunos autores han encontrado que la hiperoxemia (definida como $\text{PaO}_2 > 80$ mm Hg) se detectó en 95% de las mediciones de pacientes pediátricos con SpO_2 de 95%, de éstos, 11 eran pretérmino con patología relacionada a su prematuridad, y en todos la PaO_2 estaba por arriba de 60 mm Hg, es decir, no hubo episodios de hipoxemia.³ En un consenso del Comité de Estudios de la SAP para el control de SpO_2 óptima en prematuros con O_2 suplementario en las primeras ocho semanas de vida extrauterina, se recomienda una SpO_2 de 88 a 92% en prematuros menores de 32 semanas de edad gestacional o menores de 1200 g de peso; de 88 a 94% en niños mayores de 1200 g de peso o mayores de 32 semanas; y de hasta 93% en niños con displasia broncopulmonar.⁴

Cuando la SpO_2 es mayor de 94% se pierde la correlación con el valor de la PaO_2 , ya que ésta puede oscilar entre 80 y 400 mm Hg.⁴ En lactantes con displasia broncopulmonar de 30 días a ocho meses de edad con O_2 suplementario y con SpO_2 hasta de 95% no se observó hiperoxemia.⁵

Valores de PaO_2 menores de 45 a 50 mm Hg están relacionados con vasoconstricción directa del lecho pulmonar y vasodilatación del ducto arterioso; por otro lado, valores de PaO_2 mayores de 100 mm Hg se han relacionado con daño vascular retiniano y otras formas de toxicidad por el oxígeno, por lo que se considera importante el monitoreo de este dato mediante un método no agresivo, como la SpO_2 medida con el oxímetro de pulso. Algunos autores han correlacionado los valores así obtenidos con la saturación por punción, encontrando que una SpO_2 de 89 a 95% traduce valores de PaO_2 entre 45 mm Hg a 100 mm Hg a nivel del mar.⁶

O'Brien y colaboradores encontraron en el año 2000 que la SpO_2 media en las primeras 24 horas de vida era de 98.3%, con un mínimo de 88.7% y un máximo de 100%, concluyendo que es semejante a la encontrada en el primer mes de vida.⁷

Brockway y Hay comunicaron en 1998 que la oximetría de pulso es un método útil para predecir los niveles de PaO_2 , después de estudiar 22 RN con edades gestacionales entre 26 y 40 semanas, de los cuales 17 estaban con asistencia mecánica a la ventilación por síndrome de dificultad respiratoria (SDR) principalmente, considerando que se debe mantener una SpO_2 entre 90 y 98% con dicho oxímetro.⁸

En el año 2000, Levesque y colaboradores determinaron la SpO_2 en un grupo de 780 RN sanos, siendo el promedio de 97.2%; encontraron que esta cifra se incrementa durante el sueño y disminuye con el llanto y la actividad.⁹ Poets, en una revisión de la literatura, halló como valores de referencia normales una SpO_2 en RN de término y pretérmino entre 93 y 97% dependiendo de la edad.¹⁰

En los niños RN pretérmino sanos se puede considerar como normal una saturación de 88.7% a 100% sin oxígeno suplementario.¹¹

Entre los estudios donde se mide la SpO_2 por oximetría de pulso a alturas mayores que al nivel del mar está el de Saleu y colaboradores, en Nueva Guinea, a una altitud de 1584 metros, quienes examinaron a 302 niños sanos meno-

res de tres meses, encontrando una SpO_2 media de 96%, sin embargo también identificaron que la saturación fue significativamente más baja durante el primer mes de vida con valores menores a 92%.¹² González y colaboradores,¹³ en Perú, compararon las SpO_2 por oxímetro de pulso desde el primer minuto de vida extrauterina hasta las primeras 24 horas en dos altitudes diferentes (150 metros sobre el nivel del mar y a 4340 metros), encontrando que desde los 30 minutos en adelante ya se mantenía estable la SpO_2 en ambos grupos de RN de término estudiados, pero con diferencia significativamente mayor a la identificada a nivel del mar ($91.1\% \pm 0.5$ contra $87.5\% \pm 1.19$).

A nivel de la Ciudad de México se han realizado dos estudios por medio de gasometría arterial (punción arterial): uno en RN sanos de término, en los primeros días de vida extrauterina, encontrando que la saturación de oxígeno central osciló entre 86 y 96.5%, con un promedio de 92.3%.¹⁴ El otro (de Tapia y colaboradores) fue realizado en 47 RN, tanto de término como pretérmino, cuatro con hiperbilirrubinemia, dos con antecedente de SDR leve, uno con enterocolitis necrosante estadio IIA, uno con conjuntivitis y otro con síndrome Down sin cardiopatía; el resto era sano. La gasometría mostró un mínimo de 83.4% y un máximo de 95.2%, con un promedio de $90.5 \pm 2.7\%$; en ese estudio dos casos se desaturaron probablemente por llanto sostenido, los demás estaban por arriba de 50 mm Hg de PaO_2 y con saturaciones por arriba de la más baja mencionada previamente.¹⁵

En la literatura no existen investigaciones que midan la SpO_2 por oximetría de pulso en RN de término y pretérmino clínicamente sanos a una altitud similar a la de la Ciudad de México. Cuando se requiere, manejamos valores obtenidos en su mayoría a nivel del mar; tampoco tenemos valores de referencia, sobre todo mínimos aceptables a este nivel, de ahí la necesidad de disponer de ellos para precisar mejor el manejo de RN críticamente enfermos, tanto de término como pretérmino.

Nuestra hipótesis de trabajo fue que la SpO_2 a nivel de la Ciudad de México era menor, tanto en los valores mínimos como máximos aceptados a nivel del mar, y que los valores de ella entre el RN de término y pretérmino eran similares. El objetivo de este estudio fue determinar la SpO_2 de los RN de término y pretérmino clínicamente sanos de los cuñeros del Hospital de Ginecoobstetricia 3 del Centro Médico Nacional La Raza, para conocer las cifras promedio a la altitud de la Ciudad de México (2240 metros sobre el nivel del mar) después de las primeras 24 horas de vida extrauterina y hasta los primeros siete días.

Material y métodos

Se realizó un estudio prolectivo, observacional, transversal y comparativo donde se estudiaron 218 RN de enero a abril de 2004, del Hospital de Ginecoobstetricia 3; 89 fueron de término y 129 pretérmino, de acuerdo con los criterios de inclusión, siendo 123 del sexo femenino y 95 del sexo masculino. A cada paciente se le realizó exploración clínica completa incluyendo inspección general, revisión de fontanelas, ojos,

labios y paladar, cuello, amplitud de movimientos respiratorios, auscultación del área cardíaca y pulmonar; se buscaron visceromegalias y datos clínicos de malformaciones mayores o menores; así mismo, se corroboró la edad gestacional a través de la valoración de Ballard¹⁶ emitida en el expediente (solo en los primeros cuatro días de vida extrauterina).

Los criterios de inclusión fueron RN de más de 24 horas hasta siete días de vida extrauterina, con edad gestacional de 28 a 42 semanas, sin necesidad de O₂ suplementario, clínicamente sanos; aceptación de uno de los padres o representante legal para que el RN ingresara al estudio. Los criterios de exclusión fueron patología pulmonar, infecciosa, gastrointestinal, cardiopatía, error innato del metabolismo, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, cianosis central o periférica, o cualquier otra situación que dejara al RN fuera del rubro de "clínicamente sano".

Metodología

La saturación de oxígeno se midió colocando un saturómetro tipo 53050-SN 12028917, Internal Electrical CE 0123, cuyo sensor similar a una pinza se colocó en el pie izquierdo del RN por espacio de un minuto, dejando la parte del sensor de luz sobre la planta del pie y la otra sobre el dorso; la medición se repitió a los cinco y 10 minutos para obtener un promedio, estando el RN en reposo, una hora posterior a la alimentación o al baño. Las mediciones de la SpO₂ se efectuaron cinco minutos posteriores a la toma de los signos vitales y se llevaron a cabo bajo la luz artificial propia de los cuneros, los cuales disponen además con una ventana por la cual llega luz natural.

En las mismas condiciones se midieron la frecuencia cardíaca colocando un estetoscopio neonatal marca Littmann® Pediatric sobre el precordio del RN, por espacio de un minuto; la frecuencia respiratoria por observación directa durante un minuto; y la temperatura rectal introduciendo un termómetro de mercurio previamente lubricado con aceite de bebé a una distancia de 1 a 1.5 cm desde el ano hasta el recto, durante tres minutos. La información se registró en una hoja especial de recolección de datos.

En el hospital referido nacen aproximadamente 4700 RN al año, de los cuales 2800 son de término y otros 1900 son pretérmino; de los primeros, 1120 (40 %) tienen alguna patología, con falla de uno o más órganos. Aproximadamente 950 pacientes prematuros (50% de los RN pretérmino) también tienen patologías respiratorias, infecciosas, metabólicas, etcétera, hasta falla de uno o más órganos. De lo anterior se desprende que anualmente se cuenta con una cantidad aproximada de 1680 RN de término sanos clínicamente y 950 de RN pretérmino. Por mes nacen unos 140 RN de término y 79 pretérmino en el mismo lapso. De lo anterior se deduce que en cuatro meses la muestra total aproximada de los RN de término a los que se pudo tener acceso fue de 560 pacientes, y en el caso de los pretérmino de 316. Prácticamente en esos nacimientos no hubo pacientes postérmino.

El tamaño de la muestra se obtuvo de acuerdo a Young¹⁷ para variables continuas, tomando en cuenta un nivel alfa de dos colas de 0.05, un nivel beta de 0.20 y la desviación estándar

de 2.7 % de acuerdo a los resultados de un trabajo previo,¹⁵ lo que resultó en un total de 89 pacientes por lo menos en cada grupo. El muestreo fue sistemático, es decir, se incluyeron los pacientes conforme fueron ingresando al servicio.

Se usó estadística descriptiva (promedio, desviación estándar, moda, mediana) e inferencial mediante *t* de Student para muestras independientes; cuando la población no tenía una distribución normal, la U de Mann-Whitney. Se consideró zona de significancia cuando la *p* era <0.05. Para el análisis de los resultados se utilizó el programa estadístico SPSS versión 14.0.

Resultados

Las características de la población estudiada se pueden apreciar en el cuadro I, donde se observa que el promedio de la edad gestacional fue menor de 37 semanas, es decir, dentro del rango de prematuros porque gran parte de la población correspondió a ese grupo de pacientes, sin embargo, otra parte estuvo constituida por RN de término; el total de la muestra fue de 218 pacientes. El promedio de la edad gestacional del grupo de término fue de 38.4±1.1 semanas, con una mediana de 38 semanas; el peso al momento de la toma de las SpO₂ fue de 2866±572.3 g, con una mediana de 2962.5 g. En los RN pretérmino el promedio de la edad gestacional fue de 33.±1.8 semanas, y la mediana de 33 semanas; el promedio del peso fue de 1776±480 g, con una mediana de 1750 g.

En todas las variables hubo diferencia significativa entre los dos grupos, con *p*<0.0001. La mediana de la vida

Cuadro I. Características de la población estudiada (n=218)

Parámetro estudiado	Valores obtenidos
Edad extrauterina (días)	
Mediana	3
Mínimo-máximo	1-7
Moda	2
Edad gestacional (semanas)	
Promedio±DE	35.4±3
Mínimo-máximo	29-41
Moda	33, 38
Peso al nacimiento (gramos)	
Promedio±DE	2237.1±742.2
Mínimo-máximo	975-4250
Moda	2000, 3000
Apgar 1 minuto	
Mediana	8
Mínimo-máximo	5-9
Moda	8
Apgar 5 minutos	
Mediana	9
Mínimo-máximo	7-9
Moda	9

DE=desviación estándar.

Cuadro II. Valor de la saturación periférica de oxígeno por oximetría de pulso (SpO₂) obtenida en diferentes momentos a la población estudiada (n=218)

Parámetro estudiado	Valores obtenidos
SpO ₂ a los 0* minutos (%)	
Promedio±DE	93.1±2.0
Mínimo-máximo	89-99
Moda	94
Mediana	93
SpO ₂ a los 5 minutos (%)	
Promedio±DE	93±2.1
Mínimo-máximo	88-99
Moda	93
Mediana	93
SpO ₂ a los 10 minutos (%)	
Promedio±DE	93.1±2.2
Mínimo-máximo	88-98
Moda	93
Mediana	93
SpO ₂ promedio de los valores obtenidos (%)	
Promedio±DE	93.1±2.0
Mínimo-máximo	88.7-98.3
Moda	93
Mediana	93

*0 minutos=es la primera saturación obtenida al momento del estudio
DE=desviación estándar

extrauterina de los RN de término fue de 2.5 días y en los pretérmino de tres días, con una U de 8395 y una diferencia significativa a favor de los pretérmino, con $p < 0.001$. En relación a los RN de término, 86 (96.6%) estaban dentro de los primeros cuatro días de vida extrauterina, y tres (3.4 %) de los cinco a siete días debido a que sus madres no habían sido egresadas por complicación infecciosa poscesárea, sin que ellos se vieran afectados.

Cuadro III. Valor de los signos vitales obtenidos previos a la medición de la saturación periférica de oxígeno (SpO₂) en la población estudiada (n=218)

Parámetro estudiado	Valores obtenidos
Frecuencia cardiaca por minuto	
Promedio±DE	143.4±8.7
Mínimo-máximo	122-158
Moda	146
Frecuencia respiratoria por minuto	
Promedio±DE	48.3±4.4
Mínimo-máximo	40-58
Moda	48, 52
Temperatura rectal (°C)	
Promedio±DE	36.9±0.2
Mínimo-máximo	36.4-37.4
Moda	36.8

DE=desviación estándar

Dentro de los RN pretérmino, 115 (79.3 %) estaban dentro de los primeros cuatro días de vida extrauterina, y 14 (20.7%) después de esa edad porque no alcanzaban el peso adecuado para su alta.

Los valores de la SpO₂ se pueden observar en el cuadro II, donde se aprecia que la cifra más baja en las diferentes mediciones fue hasta de 88%, obteniendo saturaciones máximas de 99%.

En el cuadro III se puede ver que en todos los pacientes los signos vitales se encontraron normales, lo cual se debe a que solo se incluyeron RN sanos.

En el cuadro IV se aprecia que la SpO₂ entre los RN de término y los pretérmino mostró diferencia significativa, con un valor de $p=0.01$ a favor de los primeros.

Discusión

En este estudio de RN en los primeros siete días de vida extrauterina pero mayor de 24 horas, sanos, se encontró SpO₂ mínima por oximetría de pulso de 88% y máxima de 99%, que no concuerda con los valores obtenidos a nivel del mar durante la respiración regular en niños RN de término, que oscila entre 97 y 100%, ni con la de pretérminos, de 95 a 100%.¹ Aunque algunos autores^{7,11} han encontrado cifras mínimas y máximas de SpO₂ a nivel de mar similares a las nuestras, no así en los promedios que son más elevados que los identificados en este estudio. Se sabe que en la Ciudad de México la presión barométrica es de 580 mm de Hg (unidades Torr), a diferencia de la del nivel del mar, de 760 mm Hg (unidades Torr); la presión alveolar de O₂ (PA O₂) es de 78 y en sangre arterial de 68 mm Hg, menores respecto a las obtenidas en las personas a nivel del mar (105 y 95 mm Hg respectivamente).¹⁸ Por ello, la SpO₂ se espera un poco más baja a la altitud de la Ciudad de México que en otras menores y mayor que en altitudes más elevadas.¹³

Por el tipo de población que se recibe y egresa del Hospital de Ginecoobstetricia 3, la mayoría de los RN de término sanos son dados de alta en las primeras 48 a 96 horas de vida extrauterina, y los RN pretérmino hasta que alcanzan alrededor de 1800 g de peso, lo que hace que muchos permanezcan por más tiempo en los cuneros; esto dio la oportunidad de la exploración de la SpO₂ en ese lapso con el O₂ al medio ambiente (21% o 0.21).

Cuadro IV. Comparación de la saturación periférica de oxígeno (SpO₂) promedio entre los RN de término y los pretérmino

	RN de término (n=89)	RN pretérmino (n=129)	p*
Promedio±DE	93.5±2.0	92.9±2.0	0.01
Mínimo-máximo	88.7-98.3	89-97.7	
Moda	93	93	

* t de Student para muestras independientes
DE=desviación estándar

Los hallazgos de O'Brien y colaboradores en el año 2000 tienen gran similitud con nuestros resultados, tomando en cuenta que la mayor parte de los RN estaba en los primeros días de vida extrauterina ya que la SpO₂ promedio en las primeras 24 horas de vida encontrada por ellos fue de 98.3%, con un mínimo de 88.7% y un máximo de 100%, concluyendo que era similar a la encontrada en el primer mes de vida,⁷ a pesar de que ese estudio fue realizado a nivel del mar y el nuestro a una altitud de 2240 m.

Nuestras cifras también son similares a las registradas por Brockway y Hay en 1998, al considerar que se debe mantener una SpO₂ entre 90 y 98% en los neonatos,⁸ aunque en dos de nuestros pacientes se encontró una SpO₂ de 88% como mínima. En ese estudio, los pacientes estaban con O₂ suplementario por diferentes patologías respiratorias y muchos con asistencia mecánica a la ventilación, sin embargo, con el oxímetro utilizado se demostró que los niveles mencionados eran de seguridad. Esa investigación difiere de lo encontrado en el consenso del Comité de Estudios de la SAP, donde se recomiendan SpO₂ más bajas.⁴ Por otro lado, es importante mencionar que los RN pretérmino tienen más cantidad de hemoglobina fetal que los de término, la cual muestra mayor afinidad por el O₂, sin embargo, unos y otros presentan buena capacidad de adaptación al medio ambiente¹⁹⁻²² y la anemia fisiológica está presente a partir del primer mes de vida extrauterina pero es de mayor intensidad en los pretérmino,²³ por lo que esa situación no pudo haber intervenido en los pacientes estudiados, que estaban en los primeros días de vida extrauterina.

Dos de nuestros pacientes clínicamente sanos con SpO₂ mínima de 88 % y máxima en algún momento de 91% en uno y de 89 % en otro, uno pretérmino y otro de término, ambos con dos días de vida extrauterina, en ningún momento requirieron la administración de O₂ dado que no presentaban cianosis ni palidez; tampoco encontramos alteración clínica al momento de las mediciones de la SpO₂ ni hasta sus egresos del hospital, probablemente porque hubo una rápida adaptación a una altitud de más de 2000 m sobre el nivel del mar. En estos pacientes no medimos la presión pulmonar porque el diseño del estudio no consideraba este aspecto.

En el estudio de Gonzáles y colaboradores,¹³ la medición de la SpO₂ en dos altitudes diferentes fue desde el primer minuto de vida extrauterina hasta las primeras 24 horas, únicamente en RN de término, alcanzando su meseta a partir de los primeros 30 minutos de su primera respiración, momento a partir del cual se estabilizó el valor de la SpO₂; a diferencia del presente trabajo, en que las mediciones se hicieron después de las primeras 24 horas de vida extrauterina hasta los primeros siete días de vida, esperando que todas fueran el reflejo de una SpO₂ estable porque es conocido que los RN se adaptan en gran parte al medio ambiente después de las primeras 24 horas de vida extrauterina.²⁴ Sin embargo, también se sabe que la hemoglobina fetal desempeña un papel importante para que se alcance esa SpO₂ dado que tiene mayor afinidad por el O₂, desviando la curva de disociación de la hemoglobina hacia la izquierda, lo que hace que exista menor liberación de dicho gas a los tejidos, pero esto a su vez origina una SpO₂ mayor. Esta situación cambia

al paso de los meses al aumentar paulatinamente los niveles de hemoglobina A (adulto).^{19,25} A pesar de esos ajustes fisiológicos, en el estudio de Gonzáles los pacientes que se encontraban a mayor altitud (4340 m) tuvieron un promedio mucho menor que el obtenido por nosotros. Otra diferencia fue que nosotros también incluimos a RN pretérmino.

A la altitud de la Ciudad de México, los dos estudios previos ya mencionados^{14,15} tuvieron valores parecidos a los obtenidos en este trabajo, lo que era esperado ya que fueron realizados a la misma altitud; aunque es conocido que durante la punción arterial (cuando no hay línea arterial) los pacientes por el dolor pueden presentar desaturación con mayor facilidad. Cabe mencionar que nosotros tomamos las mediciones a RN sanos en tres momentos diferentes pero consecutivos, encontrando valor mínimo de 88% y máximo de 99% en las diferentes tomas. Cuando se compararon las saturaciones obtenidas entre los RN de término y pretérmino, hubo una diferencia estadísticamente significativa no así clínicamente, porque para fines prácticos valores alrededor de 92 y 93% son similares y ambos son aceptados como normales.

Aunque no usamos la ecografía para descartar hipertensión pulmonar, clínicamente los pacientes no la presentaban porque no tenían cianosis central ni periférica y el segundo ruido en foco pulmonar era de timbre normal.

Es interesante comentar que nuestro estudio se realizó sin O₂ suplementario a una altitud de 2240 metros en RN tanto de término como pretérmino, clínicamente sanos, en quienes la SpO₂ máxima fue muy cercana a 100% en muchos, pero con un promedio menor al conocido, sin embargo, en el manejo del RN críticamente enfermo pretérmino ya con O₂ suplementario de acuerdo a nuestros resultados y a lo ya aceptado,^{3,4} la SpO₂ debe oscilar entre 88 y 94% ya que después de ese valor máximo se pierde la correlación respecto a la PaO₂ obtenida por punción arterial.⁴ Igualmente en el RN de término críticamente enfermo con O₂ suplementario debe manejarse un mínimo de SpO₂ de 88% y un máximo de 94%; ambos niveles aceptados como mínimo y máximo en la literatura para manejo con O₂ suplementario del RN críticamente enfermo, de esta manera se evita la hipoxemia e hiperoxemia, respectivamente.

Lo más importante de este trabajo era determinar la SpO₂ en RN después de las 24 horas primeras de vida extrauterina hasta el día siete, para conocer los valores de referencia a nuestra altitud.

Nuestra hipótesis de trabajo se apoyó parcialmente en que el promedio de la SpO₂ efectivamente era menor respecto a lo publicado a nivel del mar en la literatura mundial, aunque los mínimos y máximos fueron similares. Por otro lado, no se apoyó encontrar diferencia estadística entre los RN de término y pretérmino, pero, como ya se mencionó, para fines clínicos son valores similares.

Concluimos que la SpO₂ de acuerdo a lo informado en la literatura mundial, en realidad no sufre variaciones importantes en cuanto a los valores mínimos y máximos se refiere, pero se encuentra una SpO₂ promedio menor a la altitud de la Ciudad de México y superior que a altitudes mayores.¹³

Consideramos que para RN de término y pretérmino clínicamente sanos, sin aporte suplementario de oxígeno,

de las 24 horas de vida extrauterina hasta los primeros siete días de edad, la SpO₂ normal medida por oximetría de pulso a una altitud de 2240 m sobre el nivel del mar va de 88 a 99%, con un promedio entre 92 y 93%, y en el RN pretérmino a la misma altitud pero con O₂ suplementario, de 88 a 92% y hasta 94% de SpO₂; y en el RN de término igualmente de 88 a 94% de SpO₂, para evitar hipoxemia e hiperoxemia. Sin embargo, habrá que valorar clínicamente y en forma individual a cada paciente.

Referencias

1. **Poets CF, Southall PD.** Noninvasive monitoring of oxygenation in infants and children: practical considerations and areas of concern. *Pediatrics* 1994;93:737-746.
2. **Hans-Ulrich Bucher, Fanconi D, Baeckert P, Duc G.** Hyperoxemia in newborn infants: detection by pulse oximetry. *Padiatrics* 1989;84:226-230.
3. **Poets CF, Wilken M, Seindenberg J, Southall DP, Vonder Hardt H.** Reliability of a pulse oximeter in the detection of hyperoxemia. *J Pediatr* 1993;122:87-90.
4. **Goldsmid G, Bellani P, Giudice L, et al.** Recomendaciones para el control de la saturación de oxígeno óptima en prematuros. *Arch Argent Pediatr* 2004;102:308-311.
5. **Solimano AJ, Smyth JA, Mann TK, Albersheim SG; Lockitch G.** Pulse oximetry advantages in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1986;78:844-849.
6. **Hay WW, Brockway JM, Eyzaguirre M.** Neonatal pulse oximetry: Accuracy and reliability. *Pediatrics* 1989;83:717-722.
7. **O'Brien LM, Stebbens VA, Poets CF, et al.** Oxygen saturation during the first 24 hours life. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000;83:F35-F38.
8. **Brockway J, Hay WW Jr.** Prediction of arterial partial pressure of oxygen with pulse oxygen saturation measurements. *J Pediatr* 1998;133:63-66.
9. **Levesque BM, Pollack P, Griffin BE, Nielsen HC.** Pulse oximetry: What's normal in the newborn nursery? *Pediatr Pulmonol* 2000;30:406-412.
10. **Poets CF.** When do infants need additional inspired oxygen? A review of the current literature. *Pediatr Pulmonol* 1998;26:424-428.
11. **Poets CF, Stebbens VA, Alexander JR, Arrowsmith WA, Salfield SA, Southau DP.** Arterial oxygen saturation in preterm infants at discharge from the hospital and six weeks later. *J Pediatr* 1992;120:447-454.
12. **Saleu G, Lupiwa S, Javati A, Namvigi P, Lehmann D.** Arterial oxygen saturation in healthy young infants in the highlands of Papua New Guinea. *PNG Med J* 1999;42:90-93.
13. **Gonzales GF, Salirrosas A.** Arterial oxygen saturation in healthy newborns delivered at term in Cerro de Pasco (4340 m) and Lima (150 m). *Reprod Biol Endocrinol* 2005;3:46.
14. **Jasso L.** Fisiología del recién nacido. En: Jasso L, ed. *Neonatología práctica*. 6ª edición. México: El Manual Moderno; 2005. pp. 73-100.
15. **Tapia-Rombo CA, Munayer-Calderón J, Salazar-Acuña AH, Alvarez-Vazquez E, de los Santos-Soriano H, et al.** Hemodynamic indexes in newborns using arteriovenous oxygen content difference. *Rev Invest Clin* 1998;50:191-196.
16. **Ballard JL, Khoury JC, Wedig K.** New Ballard Score expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr* 1991;119:417-423.
17. **Young MJ, Bresnitz EA, Strom BL.** Sample size nomograms for interpreting negative clinical studies. *Ann Intern Med* 1983;99:248-251.
18. **Noguez PFJ.** La insuficiencia respiratoria en la sala de cuidados intensivos. En: M. Arellano, ed. *Cuidados intensivos en pediatría*. 2a. edición. México: Nueva Editorial Interamericana; 1981. pp. 43-96.
19. **Tapia-Rombo CA, Rodríguez-Jiménez G, Saucedo-Zavala VJ, Cuevas-Uróstegui ML.** Comparison of available oxygen before and after red blood cell transfusion in critically-ill premature newborns infants of 28-36 weeks gestational age, to asses its possible usefulness in clinical practice. *Rev Invest Clin* 2004;56:737-747.
20. **Cohen A, Manno C.** Transfusion practices in infants receiving assisted ventilation. *Clin Perinatol* 1998;25:97-111.
21. **Ranney HM, Rapaport SI.** El eritrocito. En: West JB, ed. *Bases fisiológicas de la práctica médica*. 12a. edición. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1993. pp. 454-473.
22. **Guyton. AC, Hall JE.** Transporte de oxígeno y dióxido de carbono en la sangre y los líquidos corporales. En: Guyton, ed. *Tratado de fisiología médica*. 10a. edición. México: McGraw-Hill Interamericana; 2000. pp. 561-573.
23. **Stockman JA.** Anemia of prematurity. Current concepts in the issue of when to transfuse. *Pediatr Clin North Am* 1986;33:111-128. (Review).
24. **Caldeyro-Barcia R, Duhagon P.** Circulación fetal y adaptación posnatal del sistema circulatorio. En: Sánchez PA, ed. *Cardiología pediátrica, clínica y cirugía*. Barcelona: Salvat Editores; 1986. pp. 76-87.
25. **Wardrop CAJ, Holland BM, Veale KEA, Jones JG, Gray OP.** Nonphysiological anemia of prematurity. *Arch Dis Child* 1978;53:855-860.

Efecto del tamaño de la incisión en la gravedad de la lesión de la vía biliar iatrogénica posterior a colecistectomía abierta

Jacqueline Osuna-Rubio,^a José Manuel Hermosillo-Sandoval,^b Germán López-Guillén,^b Alejandro Maciel-Miranda,^b Clotilde Fuentes-Orozco,^a Andrea Socorro Álvarez-Villaseñor, Alejandro González-Ojeda^a y Alejandro López-Ortega^{a*}

^aUnidad de Investigación en Epidemiología Clínica y ^bDepartamento de Cirugía General, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente-IMSS, Guadalajara, Jal., México

Recibido en su versión modificada: 16 de octubre de 2007

Aceptado: 8 de febrero de 2008

RESUMEN

Antecedentes: La lesión transoperatoria de la vía biliar durante la colecistectomía abierta y laparoscópica es un evento catastrófico que se asocia con morbilidad y mortalidad significativas. El objetivo fue documentar si el tamaño de la incisión en colecistectomía abierta está asociado a lesiones más complejas de la vía biliar.

Métodos: Estudio de cohorte prospectivo de marzo de 2006 a febrero de 2007. Se incluyeron 66 pacientes con lesiones de la vía biliar posterior a colecistectomía abierta. Se analizó el tamaño de la incisión.

Resultados: Se incluyeron 66 pacientes, 70% del sexo femenino, con un promedio de edad de 44 años. El 70% fue tratado por colecistitis aguda. La mayoría tuvo sobrepeso o sufría diferentes grados de obesidad. En 76% de los casos, la lesión no fue advertida durante el procedimiento quirúrgico primario. Todos los pacientes con lesión de vía biliar grave (Strasberg E-3 y E-4) tuvieron incisiones menores a 10 cm de longitud. El tamaño de la incisión se asoció con lesiones inadvertidas ($p=0.000$), así como con el grado de lesión ($p=0.000$). No pudo demostrarse asociación estadísticamente significativa entre lesiones de la vía biliar y colecistectomía electiva o urgente, e incisión quirúrgica media o subcostal para la colecistectomía.

Conclusiones: Nuestros hallazgos sugieren que el acceso quirúrgico menor durante la colecistectomía abierta puede ser un factor de riesgo, ya que incisiones pequeñas se asociaron con lesiones de la vía biliar más graves e imposibilidad para reconocer este daño durante el procedimiento. Sugerimos cumplir estrictamente los principios quirúrgicos de una adecuada exposición durante la colecistectomía abierta como medida para prevenir lesiones de la vía biliar.

Palabras clave:

Lesión de vía biliar, grado de lesión, tamaño de la herida

SUMMARY

Background: Transoperative biliary tract injury during open or laparoscopic cholecystectomy is a catastrophic event associated with significant morbidity and mortality. Our objective was to determine if wound size during open cholecystectomy is associated with more complex biliary tract injuries.

Methods: Prospective cohort study performed between March 2006 and February 2007. Sixty-six patients with biliary tract injuries after open cholecystectomy were included. Wound size was analyzed.

Results: Sixty six patients were included, 70% were female with a median age of 44. Seventy four percent were treated for acute cholecystitis. Most participants were overweight or had various degrees of obesity. Biliary tract injuries were not recognized during the primary surgical procedure in 76% of cases. All patients with severe biliary tract injuries (Strasberg E-3 and E-4) had a wound size less than 10 cm in length. Wound size was associated with unrecognized injuries ($p=0.000$), as well as with injury severity ($p=0.000$). We were not able to demonstrate a statistically significant association between biliary tract injuries and elective or emergency surgical procedures and midline or subcostal surgical incision for cholecystectomy.

Conclusions: Our findings suggest that minor surgical access during open cholecystectomy may constitute a risk factor since smaller incisions were associated with more severe biliary tract injuries and an inability to observe this damage during the surgical procedure. We suggest to adhere strictly to the guidelines of an adequate surgical exposure during open cholecystectomy to prevent biliary tract injuries.

Key words:

Biliary tract injury, recognizable injury, degree of injury, wound size

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Alejandro López-Ortega. Dante Alighieri 695, Vallarta Universidad, Zapopan, Jalisco. Tel: (33) 3673 8985. Correo electrónico: drlopezortega@hotmail.com

Introducción

La enfermedad por cálculos biliares es una condición común en Estados Unidos, que afecta a más de 30 millones de pobladores.¹ La colecistectomía es la cirugía electiva más efectuada en este país (750 mil por año),² convirtiendo esta enfermedad en uno de los problemas más comunes de salud del aparato digestivo.¹

En México constituye un padecimiento frecuente ya que la prevalencia global es de 14%, lo que ubica a nuestro país entre los 10 primeros con más alta prevalencia mundial.^{3,4} Los factores de riesgo más comunes para el desarrollo de la enfermedad son la obesidad y el síndrome metabólico, condiciones que aumentan dramáticamente en nuestro país, por lo que la colelitiasis en cualquiera de las formas de presentación es y será más común.⁵⁻⁷

La resección quirúrgica de la vesícula es el estándar de oro para la litiasis sintomática. Los procedimientos de invasión mínima se han posicionado definitivamente como el abordaje de elección. No obstante, la vertiginosa aplicación de la colecistectomía laparoscópica provocó incremento en la incidencia de las lesiones de vías biliares debido a la curva de aprendizaje y a otros factores relacionados con el abordaje, como la falta de orientación anatómica, mala interpretación de las estructuras y, en general, las dificultades por la limitación de la visualización bidimensional.⁸⁻¹³

Algunos informes estiman que la incidencia de estas lesiones se ha elevado de 0.1 a 0.6% entre la era de la colecistectomía abierta^{14,15} y la era de la colecistectomía laparoscópica; aunque con el paso del tiempo ha tendido a invertirse a favor de la primera.^{12,13,16-18}

Las lesiones de la vía biliar ocurren en uno de cada 200 colecistectomías y es una fuente significativa de morbilidad después de la cirugía de vesícula biliar,^{2,19} tal como lo describen Strasberg y colaboradores.¹⁴

En un metaanálisis reciente se describe una inversión en la proporción de lesiones de vía biliar ocasionadas en cirugía abierta contra laparoscópica, como lo demuestran Olayo y colaboradores, quienes al revisar 41 artículos publicados entre 1990 y 2003 encontraron un significativo aumento en el número de lesiones en pacientes operados mediante colecistectomía abierta (riesgo relativo de 0.45).²⁰

En nuestro medio, el abordaje abierto se emplea más que el laparoscópico debido a los costos del equipo y la necesidad de entrenamiento apropiado. Con el afán de propocionar al paciente el beneficio y las bondades de la cirugía mínimamente invasiva, se ha popularizado el uso de incisiones pequeñas para el abordaje abierto de la colecistectomía. Esto provoca disminución en la visión del campo operatorio aumentando el riesgo de lesionar estructuras durante la cirugía, más aún en los casos complicados con hemorragia, inflamación y variantes anatómicas.²¹ Los libros de texto clásicos también describen que se puede ocasionar mayor gravedad de la lesión.²²

El objetivo de este estudio es informar una serie de pacientes sujetos a colecistectomía abierta y lesión iatrogénica de la vía biliar, y la posible repercusión del tamaño de la incisión sobre el tipo y extensión de la misma.

Material y métodos

Los pacientes fueron captados entre marzo de 2006 y febrero de 2007. Todos fueron derivados a la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente del IMSS, de diferentes hospitales pertenecientes al mismo instituto, dentro y fuera del estado de Jalisco.

Ante el diagnóstico clínico de lesión de la vía biliar posterior a colecistectomía abierta, todos los pacientes se sometieron al protocolo para establecer la localización y magnitud de la lesión, que incluyó uno o más de los siguientes procedimientos: ultrasonido de abdomen, tomografía computarizada, colangiografía retrógrada endoscópica, colangiografía por sonda y colangiorresonancia magnética nuclear. Establecido el diagnóstico y gravedad de la lesión, todos los pacientes fueron quirúrgica o endoscópicamente tratados. El diagnóstico de precisión del grado de lesión de la vía biliar se estableció durante la reconstrucción o los procedimientos contrastados directos hacia la vía biliar.

Para la clasificación de las lesiones se utilizó la clasificación de Strasberg (Figura 1),²³ que divide las lesiones en cinco grupos: en el primero (A), hay una fuga biliar del muñón del conducto cístico o de un conducto accesorio proveniente del lecho vesicular donde puede haber desembocado el conducto cístico. En ambas situaciones, el conducto conserva continuidad con la vía biliar. En el segundo grupo (B), el conducto accesorio se encuentra dividido y sin continuidad con la vía biliar. En el tercer grupo (C) se incluyen lesiones donde hay fuga de un conducto que no mantiene comunicación con la vía biliar; el cuarto grupo (D) se refiere a lesiones laterales del conducto, y en el quinto grupo se encuentran las lesiones con sección completa de la vía biliar, que a su vez se subclasifican en diferentes niveles de acuerdo con la longitud del muñón.

Las variables analizadas fueron edad, sexo, tiempo entre el evento quirúrgico inicial y reparación de la lesión, intentos de reconstrucción previos a su ingreso a esta unidad, tipo de incisión y longitud de la misma, lugar de procedencia, hallazgos transoperatorios y tipo de reconstrucción. Se evaluó morbilidad y mortalidad posoperatoria.

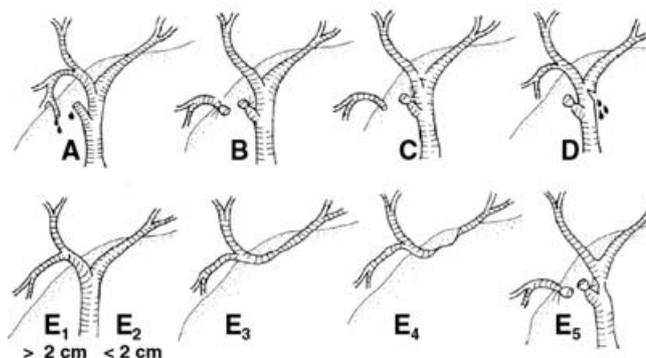


Figura 1. Clasificación de Strasberg para lesiones benignas de la vía biliar.

Cuadro I. Variables de estudio

Variable	Resultados
Sexo femenino/masculino	70/30 %
Edad promedio	44 años
Procedencia del estado de Jalisco/otro estado	52/48 %
IMC<20	5 (7.6%)
IMC 20 a 25	14 (21.2 %)
IMC 26 a 29.9	19 (28.8 %)
IMC 30 a 35	16 (24.2%)
IMC>35.1	12 (18.2%)
Colecistectomía de urgencia/electiva	74/26 %
Lesión advertida/no advertida en el transoperatorio	24/76 %
Diagnóstico entre 1 y 30 días	54 %
Tamaño promedio de la incisión	8 cm
Incisión menor a 10 y mayor de 10 cm	62/38 %
Incisión media/subcostal	73/27 %

*IMC=índice de masa corporal en kg/m²

Para la presentación de los resultados se utilizó estadística descriptiva con proporciones y medidas de tendencia central y dispersión. En la fase inferencial se realizó χ^2 o prueba exacta de Fisher para contrastar proporciones considerando si el procedimiento fue electivo o urgente, el tipo de abordaje y el tamaño de la incisión contra la percepción transoperatoria de la lesión de la vía biliar, la presencia de lesión independientemente de su extensión y la magnitud o gravedad de la lesión de la vía biliar. A fin de establecer la correlación entre estas variables se obtuvo el coeficiente de Spearman. Todo valor de p menor o igual a 0.05 se consideró estadísticamente significativo. El protocolo fue debidamente registrado ante el Comité Local de Investigación en Salud con el registro 2006/1301/041. El estudio no requirió apoyo financiero y se realizó con recursos propios del Departamento y Unidad de Investigación participantes. Fue auspiciado por el Programa "Seminario de Metodología Aplicada a la Investigación en Salud (Lectura Crítica Aplicada a la Literatura Médica)" de la Coordinación de Investigación en Salud, Delegación Jalisco del IMSS.

Resultados

Se incluyeron 66 pacientes, de las cuales 70% fue del sexo femenino y 30% del masculino. El rango para la edad fue de 17-85 años, con un promedio de edad de 44 años (Cuadro I).

El 48% fue enviado de estados vecinos a Jalisco y 52% se generó en éste. Solo 21.2% de los pacientes tuvo peso ideal (índice de masa corporal entre 20 y 25 kg/m²), 7.5% por debajo de éste, 28.8% mostró sobrepeso y 42.2% tuvo obesidad grados 1, 2 o 3.

La colecistectomía fue electiva en 26% y urgente en 74%. En 76% la lesión no fue advertida durante la colecistectomía comparado con 24% en el cual la lesión se advirtió durante el evento quirúrgico. De los casos no advertidos, el diagnóstico se realizó entre 1 y 30 días en 54% y después de un mes de la cirugía inicial en 22%.

Cuadro II. Número de pacientes según la clasificación de Strasberg

Clasificación Strasberg	Número de casos	Porcentaje
A	3	4.5
B	0	0
C	0	0
D	3	4.5
E-1	1	2
E-2	21	31
E-3	36	55
E-4	2	3
E-5	0	0

Clínicamente los pacientes se manifestaron con ictericia obstructiva en 50% (n=33) y 50% estuvo dividido de la siguiente manera: fístula y biloma en 18 pacientes (27.3%), fístula en 10 (15.2%) y colección biliar sin fístula en cinco (7.6%).

El diagnóstico se hizo por colangiografía retrógrada endoscópica en 53% de los casos, combinación de colangiografía retrógrada endoscópica y magnética nuclear en 12%, por colangiorresonancia magnética nuclear en 11% y durante la exploración quirúrgica en 24%. Cuatro pacientes se sometieron a drenaje percutáneo guiado por tomografía computarizada antes del manejo definitivo.

El tamaño de la incisión osciló entre 3 y 13 cm, con un promedio de 8 cm. Las incisiones fueron menores de 10 cm en 62% de los casos y en 38% mayor de ese tamaño.

El 9% de las lesiones de vía biliar se clasificaron en lesiones Strasberg A y D, las cuales no requirieron tratamiento quirúrgico para el control de la lesión y se manejaron de manera conservadora con drenaje percutáneo y colocación de endoprótesis mediante colangiografía retrógrada endoscópica; 2% de las lesiones de vía biliar se clasificaron como Strasberg E-1, 31% como lesión tipo E-2, 55% como lesión E-3 y 3% como E-4 (Cuadro II).

El abordaje para la colecistectomía fue por línea media en 73% y 27% fue abordado por incisión subcostal derecha. Los pacientes con lesión de vía biliar E-3 y E-4 tuvieron un tamaño promedio de la incisión de 5.3 cm (rango 4 a 9 cm). Al correlacionar el tamaño de la incisión con el grado de lesión de vía biliar se encontró $r=0.81$ y $p=0.000$. La incapacidad para la identificación de la lesión en el transoperatorio obtuvo un coeficiente de correlación de $r=0.65$ y $p=0.000$. En conclusión, si la incisión fue pequeña existió mayor riesgo de lesión de la vía biliar y entre más pequeña, mayor grado de lesión e imposibilidad o incapacidad del cirujano de identificarla en el momento de la colecistectomía. Por otro lado, para el sitio anatómico de abordaje (línea media y subcostal) no tuvo fuerte asociación; tampoco lo hubo si el procedimiento se realizó de manera urgente o electivo (Cuadro III).

La reconstrucción se realizó con hepatoyeyuno anastomosis en Y de Roux en 48 pacientes (Figura 2), y en un caso colédoco-colédoco anastomosis. Seis pacientes fueron manejados a través de colangiografía retrógrada endoscópica con esfinterotomía y colocación de endoprótesis. En los

Cuadro III. Análisis de las variables mediante la prueba de correlación de Spearman

	Advertencia de la lesión transoperatoria	Strasberg agrupados	Strasberg E-3 y E-4	Tiempo de lesión y reconstrucción
Urgencia o electiva	r=0.15 p=0.22	r=0.05 p=0.66	r=0.001 p=0.82	r=0.06 p=0.63
Abordaje subcostal o línea media	r=0.05 p=0.68	r=0.04 p=0.72	r=0.02 p=0.86	r=0.059 p=0.63
Tamaño de incisión	r=0.65 p=0.000	r=0.91 p=0.000	r=0.81 p=0.000	r=0.23 p=0.054

11 pacientes restantes se reconstruyó la vía biliar durante la colecistectomía, dos de los cuales requirieron nueva reconstrucción y los otros fueron tratados por vía endoscópica o percutánea por fístula o colección biliar.

Discusión

En nuestros días, la técnica clásica de colecistectomía abierta se considera un factor de riesgo para lesión de la vía biliar, tal como lo describe Olayo y colaboradores, con un riesgo relativo de 0.45 a favor de la abierta contra la laparoscópica para lesión de la vía biliar.²⁰ Dentro de todos los factores de riesgo, Mercado y colaboradores han informado asociación para la hemorragia, la obesidad, las variantes anatómicas y la enfermedad biliar,²² mientras otros autores refieren controversia en cuanto a la colecistitis aguda como factor de riesgo para lesión de vía biliar.²⁴ En nuestra serie, 74% de los pacientes con lesiones de vía biliar tuvo antecedente de cirugía de urgencia, comparado con 26% correspondiente a cirugía electiva. Sin embargo, al correlacionarla con la lesión advertida y el grado de lesión de vía biliar no fue significativo, aunque definitivamente un mayor número de

lesiones se generó como producto de procedimientos llevados a cabo por patología vesicular aguda.

Siendo el tamaño de la incisión un factor de riesgo no estudiado metodológicamente, el cual solo se describe como una de las causas de que el cirujano disminuya el campo de visión y aumente la probabilidad de lesionar la vía biliar, así como una relación inversamente proporcional entre el tamaño de la incisión y el grado de lesión (Figura 3); en nuestro estudio quedó claro que la lesión de la vía biliar es más grave (Strasberg E-3 y E-4) a menor tamaño de la incisión, y la identificación en el procedimiento inicial se alcanzó en un menor número de casos cuando la incisión fue menor a 10 cm.

La lesiones (70%) ocurren principalmente como consecuencia de una interpretación errónea de la anatomía.²¹⁻²⁴ La identificación incorrecta del cístico, que en realidad es el hepatocolédoco, constituye una de las causas más frecuentes de lesión. Al realizar hemostasia o disecar se puede provocar devascularización, lo que puede producir lesión térmica o isquemia, que quizá se manifieste por estenosis tardía o necrosis y fístula biliar en los primeros días del posoperatorio, en caso de que el conducto no haya sido seccionado.²²

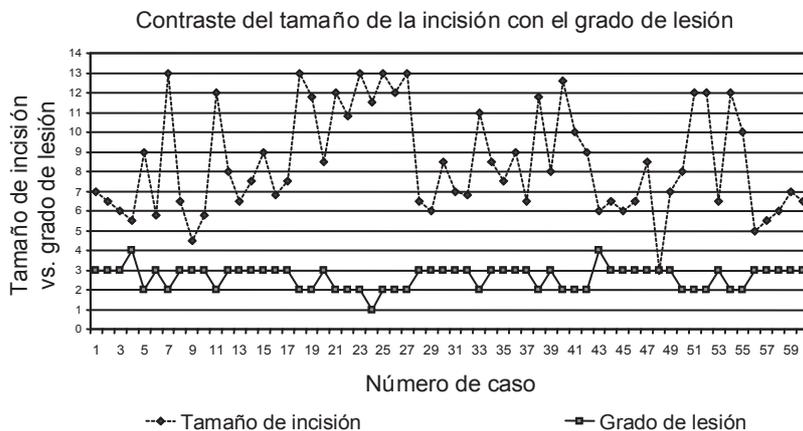


Figura 2. Estudio endoscópico contrastado (CPRE) que muestra el conducto colédoco y el conducto pancreático. La lesión se ubicó a nivel de la carina (Strasberg E-3), requiriendo reconstrucción con hepatoyeyuno anastomosis.



Figura 3. Correlación positiva entre el tamaño de la incisión y el grado de lesión de la vía biliar según la clasificación de Strasberg.

La obesidad se ha involucrado en estos factores, debido a que la infiltración grasa del hilio dificulta la disección a la presencia de abundante tejido adiposo intraabdominal y al propio panículo adiposo.²² El grosor de éste impone al cirujano la necesidad de hacer una incisión de acuerdo con su planeación para la colecistectomía. Se puede reconocer que a mayor peso se requiere mayor incisión para mejorar la visión del campo operatorio, y aunque no constituyen mayoría, también pacientes con peso ideal o incluso con un índice de masa corporal por debajo del ideal sufrieron lesión iatrogénica de la vía biliar (Figura 4), por lo que suponemos que la obesidad no es por sí sola factor de riesgo para lesionar la vía biliar.

Otro aspecto relevante es la variante anatómica de las vías biliares que se observa en 10 a 15% de los pacientes. La enfermedad biliar como el síndrome de Mirizzi y las fístulas colecistobiliares, duodenales o la vesícula escleroatrófica, pueden ser un factor de riesgo.^{22,24} En colecistitis aguda existen informes controvertidos sobre si esta enfermedad predispone a lesión.²⁵ En nuestro estudio, el diagnóstico de colecistitis aguda no correlacionó con la presencia de lesión, gravedad y advertencia de la misma.

Independientemente de la causa, es un hecho que las lesiones de la vía biliar requieren un diagnóstico temprano para disminuir al máximo la morbimortalidad.²⁶ Se ha demostrado en modelos experimentales que inmediatamente posterior a la lesión se evidencian cambios morfológicos, ultraestructurales y bioquímicos. La ligadura de la vía biliar determina hiperplasia ductal, pericolangítica y colangitis. Desde la segunda semana se observan depósitos de colágena, así como actividad de la hidroxilasa formando filamentos fibrosos con formación de cicatriz. Al mes, el espesor de la pared de los conductos biliares alcanza cinco veces el espesor normal con reducción de la mucosa.²⁶ La obstrucción crónica determina la dilatación de canalículos centrolobulillares, sumada a exudado inflamatorio con depósito de

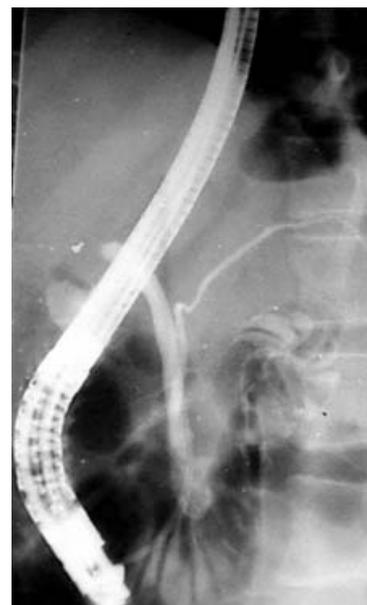


Figura 4. Paciente de 33 años con un índice de masa corporal de $<20\text{ Kg/m}^2$ sometida a colecistectomía con una incisión de 3 cm, que desde el posoperatorio inmediato presentó fuga de bilis por sistema de drenaje abierto.

colágeno y fibrosis periductal. Esto se acompaña de hiperplasia celular hepática, lo que lleva a la hipertensión portal que se observa ya a los dos años de obstrucción, llevando a un porcentaje significativo de pacientes a la necesidad de trasplante hepático.²⁷⁻³¹

Existen evidencias que hacen suponer que si bien la reconstrucción se realiza de manera inmediata, la falla de la misma con reestenosis de la anastomosis o complicación derivada del manejo inicial conducen a reducción en la sobrevida a mediano y largo plazo, sugiriendo que los pacientes sean tratados por grupos quirúrgicos con experiencia en el manejo de la patología hepatobiliar.³²⁻³⁶

En nuestra serie, el diagnóstico fue transquirúrgico en 24% y las lesiones fueron diagnosticadas más frecuentemente entre uno y 30 días después de la colecistectomía (54%). El tamaño de la incisión fue determinante para advertir o no la lesión durante la cirugía, así como para ocasionarla. A menor tamaño existió 65% de posibilidad de no detectar la lesión y 81% de probabilidad de que la lesión fuera grave (Strasberg E-3 y E-4).

Una vez identificados los factores de riesgo para lesión de la vía biliar, es de suma importancia evitarlos en la medida de lo posible. En nuestro medio, la colecistectomía abierta clásica se realiza con gran frecuencia por la falta de recursos materiales, por la percepción de incremento en los costos y por falta de entrenamiento apropiado. Por lo anterior, es importante reconocer que las incisiones pequeñas pueden aumentar el riesgo de lesión del conducto biliar. Por otro lado, el cirujano debe estar consciente que los abordajes pequeños pueden convertirse a incisiones mayores para facilitar la exposición y definición anatómica. Si bien no hubo mortalidad, la reconstrucción exitosa más temprana ofrece

la posibilidad de menor daño hepatocelular y colangiolar. Ante la duda de lesión biliar, el cirujano también puede utilizar la colangiografía transoperatoria para alcanzar definición. No obstante, la disposición de este recurso no se evaluó con este proyecto y en muchas unidades hospitalarias públicas éste es limitado o no se cuenta con él. No se exploró la sobrevivencia de los pacientes tratados por el cirujano que produjo la lesión y la reparó, contra quienes fueron tratados por un equipo multidisciplinario conformado por personal capacitado y comprometido con el manejo de la patología hepatobiliar, como el conformado en la unidad médica donde se realizó este estudio.

Referencias

1. Sicklick JK, Camp MS, Lillemoe KD, Melton GB, Yeo CJ, Campbell KA. Surgical management of bile duct injuries sustained during laparoscopic cholecystectomy: perioperative results in 200 patients. *Ann Surg* 2005;241:786-795.
2. Flum DR, Cheadle A, Prael C, Dellinger EP, Chan L. Bile duct injury during cholecystectomy and survival in medicare beneficiaries. *JAMA* 2003;290:2168-2173.
3. Méndez-Sánchez N, Jessurun J, Ponciano-Rodríguez G, Alonso-de-Ruiz P, Uribe M, Hernández-Ávila M. Prevalence of gallstone disease in Mexico. A necropsy study. *Dig Dis Sci* 1993;38:680-683.
4. González-Villalpando C, Rivera-Martínez D, Arredondo-Pérez B, Martínez-Díaz S, González-Villalpando ME, Haffner SM, Stern MP. High prevalence of cholelithiasis in a low income Mexican population: an ultrasonographic survey. *Arch Med Res* 1997;28:543-547.
5. Méndez-Sánchez N, Chávez-Tapia NC, Uribe-Esquivel M. Obesidad y litiasis. *Gac Med Mex* 2004;140:s59-s66.
6. Méndez-Sánchez N, Chávez-Tapia NC, Uribe M. The role of dietary fats in the pathogenesis of gallstones. *Front Biosci* 2003;8:e420-e427.
7. Méndez-Sánchez N, Chávez-Tapia NC, Motola-Kuba D, et al. Metabolic syndrome is strongly associated with gallstone disease. *Liver Int* 2003;24:23.
8. A prospective analysis of 1518 laparoscopic cholecystectomies: the Southern Surgeons Club. *N Engl J Med* 1991; 324:1073-1078.
9. Ponsky JL. Complications of laparoscopic cholecystectomy. *Am J Surg* 1991;161:393-395.
10. Voyles CR, Petro AB, Meena AL, Haick AJ, Koury AM. A practical approach to laparoscopic cholecystectomy. *Am J Surg* 1991;161:365-370.
11. Lepsien G, Ludtke FE, Neufang T, et al. Treatment of iatrogenic common bile duct injury during laparoscopic cholecystectomy through the laparoscopic insertion of a T-tube stent. *Surg Endosc* 1991;5:119-122.
12. Deziel DJ, Millikan KW, Economou SG. Complications of laparoscopic cholecystectomy: a national survey of 4292 hospitals and an analysis of 77 604 cases. *Am J Surg* 1993;165:9-14.
13. Wherry DC, Marohn MR, Malanoski MP. An external audit of laparoscopic cholecystectomy in the steady state performed in medical treatment facilities of the Department of Defense. *Ann Surg* 1996;224:145-154.
14. Strasberg SM, Hertl M, Soper NJ. An analysis of the problem of biliary injury during laparoscopic cholecystectomy. *J Am Coll Surg* 1995;180:101-125.
15. Roslyn JJ, Binns GS, Hughes EF. Open cholecystectomy: a contemporary analysis of 42 474 patients. *Ann Surg* 1993;218:129-137.
16. Orlando R 3rd, Russell JC, Lynch J. Laparoscopic cholecystectomy: a statewide experience: the Connecticut Laparoscopic Cholecystectomy Registry. *Arch Surg* 1993; 128:494-498.
17. Wherry DC, Rob CG, Marohn MR. An external audit of laparoscopic cholecystectomy performed in medical treatment facilities of the Department of Defense. *Ann Surg* 1994;220:626-634.
18. Go PM, Schol F, Gouma DJ. Laparoscopic cholecystectomy in The Netherlands. *Br J Surg* 1993;80:1180-1183.
19. Adamsen S, Hensen OH, Funch-Jensen P, Schulze S, Stage JG, Wara P. Bile duct injury during laparoscopic cholecystectomy. A prospective nationwide series. *J Am Coll Surg* 1997;184:571-578.
20. Olayo-Pardo C, Carrasquillas-Gutiérrez G. Metaanálisis de efectividad de la colecistectomía laparoscópica frente a la abierta. *Rev Col Cir* 2006;21:104-115.
21. Olsen DO. Mini-lap cholecystectomy. *Am J Surg* 1993;165:400-403.
22. Mercado MA, Chan C, Moreno M, Barreto C. Mecanismos de lesión y papel de la colangiografía. En: Mercado MA. Lesiones en vías biliares. 1a. edición. México: Editores de Textos Mexicanos; 2005. pp. 29-36.
23. Mercado MA, Argote M, Zendejas I, López F. Clasificación de las lesiones. En: Mercado MA. Lesiones de la vía biliar. 1a. edición. México: Editores de Textos Mexicanos; 2005. p. 37-42.
24. Lillemoe KD, Melton GB, Cameron JL, Pitt HA, Campbell KA, Talamini MA, et al. Postoperative bile duct strictures: management and outcome in the 1990s. *Ann Surg* 2000; 232:430-441.
25. Mercado MA, Chan C, Orozco H, Tielve M, Hinojosa CA. Acute bile duct injury. *Surg Endosc* 2003;17:1351-1355.
26. Mirza DF, Narsimhan KL, Neto BH, Ferraz, Mayer AD, McMaster P, Buckels JAC. Bile duct injury following laparoscopic cholecystectomy: referral pattern and management. *Br J Surg* 1997;84:786-790.
27. Melton GB, Lillemoe KD. Choledochal cyst and biliary strictures. En: Maingot's abdominal operations. 11a. edición. México: McGraw-Hill; 2007. pp. 889-920.
28. Melton GB, Lillemoe KD. The current management of postoperative bile duct strictures. *Adv Surg* 2002;36:193-221.
29. Moore MJ, Bennett CL. The learning curve for laparoscopic cholecystectomy. The Southern Surgeons Club. *Am J Surg* 1995;170:55-59.
30. Asociación Mexicana de Cirugía General. Consejo Mexicano de Cirugía General. Tratado de cirugía general. México: El Manual Moderno.
31. Negi SS, Sakhuja P, Malhotra V, Chaudhary A. Factors predicting advanced hepatic fibrosis in patient with postcholecystectomy bile duct strictures. *Arch Surg* 2004;139:299-303.
32. Shah SR, Mirza DF, Afonso R, Mayer AD, McMaster P, Buckels JA. Changing referral pattern of biliary injuries sustained during laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 2000;87:890-891.
33. Hugh TB. New strategies to prevent laparoscopic bile duct injury – surgeons can learn from pilots. *Surgery* 2002;132:826-835.
34. Francoeur JR, Wiseman K, Buczkowski AK, Chung SW, Scudamore CH. Surgeons' anonymous response after bile duct injury during cholecystectomy. *Am J Surg* 2003;185:468-475.
35. Connor S, Garden OJ. Bile duct injury in the era of laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 2006;93:158-168.
36. Domínguez EP, Giammar D, Baumert J, Ruiz O. A prospective study of bile leaks after laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Am Surg* 2006;72:265-268.

Características clínicas e histopatológicas del melanoma maligno en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González”

Marcia Káram-Orantes,^a Sonia Toussaint-Caire,^b Judith Domínguez-Cherit^{c*} y Elisa Veja-Memije^a

Departamentos de ^aDermatología, ^bDermatopatología y ^cCirugía, Hospital General “Dr. Manuel Gea González”, Secretaría de Salud, México D.F., México

Recibido en su versión modificada: 6 de agosto de 2007

Aceptado: 8 de febrero de 2008

RESUMEN

Antecedentes: El melanoma maligno es una neoplasia derivada de los melanocitos que suelen localizarse en la unión dermoepidérmica. A pesar de que su incidencia es baja, menor de 10%, 75% de las muertes por cáncer cutáneo se debe a esta neoplasia. Existen cuatro variantes: de extensión superficial, léntigo melanoma maligno, acral lentiginoso y nodular. En la población caucásica predomina el melanoma de extensión superficial; en series mexicanas se ha encontrado que prevalece el nodular. El objetivo de este estudio fue describir los casos de melanoma maligno del Hospital General “Dr. Manuel Gea González” para establecer la frecuencia de presentación y el subtipo clínico.

Métodos: Se realizó estudio retrospectivo, descriptivo y transversal, de marzo de 1981 a diciembre del 2006, de los pacientes con melanoma; se registró sexo, edad, residencia, ocupación, evolución de la lesión, topografía y manifestaciones clínicas. Histológicamente se valoró el índice de Breslow y el nivel de Clark.

Resultados: Se incluyeron 165 pacientes, de los cuales 112 fueron del sexo femenino y 53 del masculino. La localización más frecuente fue la extremidad inferior. El melanoma acral lentiginoso fue el que mostró mayor prevalencia.

Conclusiones: En esta serie los subtipos con mayor prevalencia fueron el melanoma acral lentiginoso y el léntigo maligno melanoma, a diferencia de otras series donde se informa el nodular y el de extensión superficial. La proporción mujer:hombre fue de 2.1:1, mayor a la indicada en otras series.

Palabras clave:

Melanoma, melanoma acral lentiginoso, melanoma nodular, melanoma de extensión superficial

SUMMARY

Background: Melanoma is a type of tumor that arises from melanocytes generally located in the dermoepidermal junction. Although melanoma is found in less than 10% of cases, mortality is high representing 75% of deaths attributed to cutaneous cancer. There are four major subtypes: Superficial spreading melanoma, lentigo malignant melanoma, acral lentiginous melanoma and nodular melanoma. Superficial spreading melanoma is the most common type among Caucasians. In a Mexican case series, the nodular type is the most common type reported. The aim of this study was to determine the most common type seen at our medical facility.

Methods: We analyzed patient's medical records from March 1981 to December 2006. Demographic data included sex, age, place of residence, occupation, tumor progression, location and clinical description. Histologically we evaluated tumor thickness using the Breslow scale; invasion was measured using the Clark scale. This is a descriptive, cross-sectional and retrospective study.

Results: 165 patients were studied, 112 were females and 53 males. The most common location was the lower limb. Acral lentiginous melanoma was the most common subtype.

Conclusions: Our findings differ from the other series where they report nodular and superficial spreading melanoma as the most common types. The most common subtypes in our study were acral lentiginous melanoma and lentigo malignant melanoma among females, with a ratio of female-male of 2.1:1

Key words:

Melanoma, acral lentiginous melanoma, nodular melanoma, superficial spreading melanoma.

Introducción

El cáncer de piel en nuestro país ocupa el segundo lugar de las neoplasias malignas, con una frecuencia de 13.6%.¹

El melanoma es una neoplasia derivada de melanocitos, los cuales se localizan mayormente en la unión dermoepidérmica pero también se encuentran en matriz del pelo, epitelio de la retina, úvea y oído interno.

Es el tercer cáncer de piel después del carcinoma basocelular y del epidermoide, con frecuencia menor a 10%, no obstante 75% de las muertes por cáncer cutáneo se debe a esta neoplasia.²

El aumento de la incidencia anual en la raza blanca de Estados Unidos, Australia y Europa, de 4 a 8%, es un dato epidemiológico relevante; sin embargo, no debe extrapolarse a nuestra población por tener genotipo y fototipo diferentes.

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Judith Domínguez-Cherit. Departamento de Dermatología, Hospital General “Dr. Manuel Gea González”, Calz. de Tlalpan 4800, Col. Sección XVI, Deleg. Tlalpan, 14080 México D.F., México. Tel.: (55) 5606 2989. Correo electrónico: magica_karam@yahoo.com

A pesar de que la consulta por melanoma ha aumentado en algunos centros dermatológicos y oncológicos, el Registro Nacional del Cáncer y el Registro Histopatológico de Neoplasias en México de la Secretaría de Salud no reflejan un aumento en la incidencia anual de esta patología, que se mantiene alrededor de uno por 100 mil habitantes.³

Los agentes que más contribuyen al desarrollo de melanoma son los factores asociados a transmisión genética y, principalmente, la exposición a los rayos ultravioleta,⁴ particularmente las exposiciones intermitentes asociadas a quemaduras solares, sobre todo durante la niñez. Aun cuando se ha comprobado el desarrollo de melanoma maligno en animales por exposición solar,⁵ no se conoce el mecanismo exacto por el cual las ondas solares producen este tumor.

También se sabe que no sólo los rayos ultravioleta B contribuyen a su desarrollo sino también los rayos ultravioleta A, ya que su frecuencia ha aumentado con el uso de camas bronceadoras que emiten exclusivamente este tipo de rayos.⁴ Sin embargo, los rayos ultravioleta B siguen siendo los iniciadores de las lesiones precursoras.

En la población mexicana el fototipo más frecuente es el IV/V debido al aumento del pigmento y de la dispersión de los melanosomas, por lo tanto tiene mayor protección contra los rayos ultravioleta y menor riesgo de padecer cáncer de piel.

Se ha visto que el riesgo de melanoma en la raza negra es 5 a 18 veces menor que en los caucásicos (fototipo I/II), mientras que en los hispanos es 3.5 a 4.5 veces menor.⁶

Existen cuatro variantes clinicopatológicas: melanoma de extensión superficial, nodular, léntigo maligno y acral lentiginoso. La forma clínica más frecuente en anglosajones es el melanoma de extensión superficial, que se presenta en 60 a 70% de los casos, siendo el acral lentiginoso el de más baja frecuencia, con 5 a 10% de los casos. Sin embargo, en los asiáticos e hispanos este último tiene mayor incidencia,⁷ llamando la atención que no abarca áreas fotoexpuestas.

En cuanto a los pacientes hispanos se ha visto que generalmente acuden a consulta en estadios muy avanzados, ya que suelen creer que su fototipo los protege del sol y que tienen poca probabilidad de desarrollar cáncer,⁸ así como por la falta de cultura o educación en el cuidado de la piel.

En un estudio realizado por Feun y colaboradores en el Hospital Jackson Memorial de Miami,⁹ se estableció que la mayoría de los hispanos presenta melanoma en tronco, extremidades superiores e inferiores, y que la sobrevida y el tratamiento fueron más favorables que para los no hispanos. También se comparó la incidencia entre individuos hispanos de Puerto Rico y Nuevo México y sujetos de raza negra; los primeros tuvieron 1.6 a 3.7 más riesgo que los segundos. En este estudio, la topografía más frecuente fue la pierna, tanto en raza negra como en hispanos.¹⁰ Sin embargo, en un estudio realizado por Vázquez y colaboradores,¹¹ la topografía más común fueron las plantas, como se observa en los asiáticos. En este mismo estudio, el tipo más común fue el melanoma de extensión superficial seguido del acral lentiginoso, el nodular y el léntigo maligno.

Kazuyuki y colaboradores analizaron 1174 pacientes japoneses con melanoma; encontraron la misma frecuencia en ambos sexos, con mejor sobrevida para el sexo femenino.

El tipo de melanoma más frecuente en ambos sexos fue el acral lentiginoso, comprendiendo 50% de los casos. El subtipo que mostró peor pronóstico fue el nodular, y tanto la profundidad (índice de Breslow) y el nivel de invasión (nivel de Clark) fueron factores importantes para el pronóstico.¹² En México se han realizado algunas investigaciones en pacientes con melanoma, las cuales han señalado al melanoma nodular como el tipo más frecuente.¹³⁻¹⁵

El diagnóstico de melanoma maligno es clínico e histopatológico. Para el primero, además de la observación de las lesiones se utiliza el dermatoscopio, que permite ver la lesión a mayor aumento y los patrones pigmentarios. Sin embargo, el diagnóstico definitivo se hace con el estudio histopatológico, con el cual se puede medir la profundidad y el nivel de invasión, importantes para el tratamiento y sobrevida del paciente.

El objetivo del estudio fue describir los casos de melanoma maligno para establecer la frecuencia de presentación y subtipo clínico.

Material y métodos

Se realizó un análisis de los registros de melanoma maligno del Departamento de Dermatopatología, Servicio de Dermatología, Hospital General "Dr. Manuel Gea González", del 1 de marzo de 1981 al 31 de diciembre de 2006. Las variables estudiadas fueron sexo, edad, residencia, ocupación, descripción clínica, tiempo de evolución y diagnóstico.

Se revisaron además las laminillas correspondientes a cada caso para establecer el índice de Breslow y nivel de Clark, así como la invasión vascular, micrometástasis, regresión e invasión neural.

Los datos fueron analizados con estadística descriptiva, cálculo de proporciones y medidas de tendencia central.

Resultados

Se analizaron 165 pacientes, de los cuales 112 (67.8%) fueron del sexo femenino y 53 (31.9%) del masculino, con una proporción mujer:hombre de 2.1:1; la edad promedio fue de 59 años (rango 18 a 98 años). Las décadas más afectadas fueron entre los 60 a 69 años y entre los 70 y 79 años, con un total de 73 pacientes (44.2%) (Figura 1).

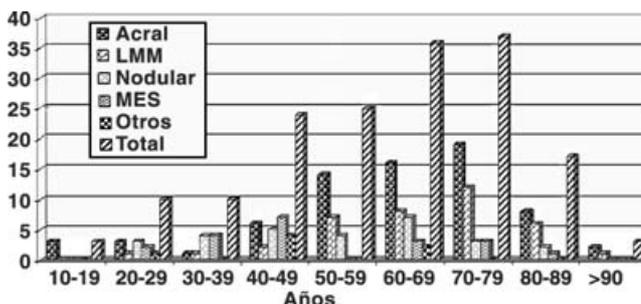


Figura 1. Subtipos de melanoma maligno por grupo de edad. LMM=léntigo melanoma maligno, MES=melanoma de extensión superficial.

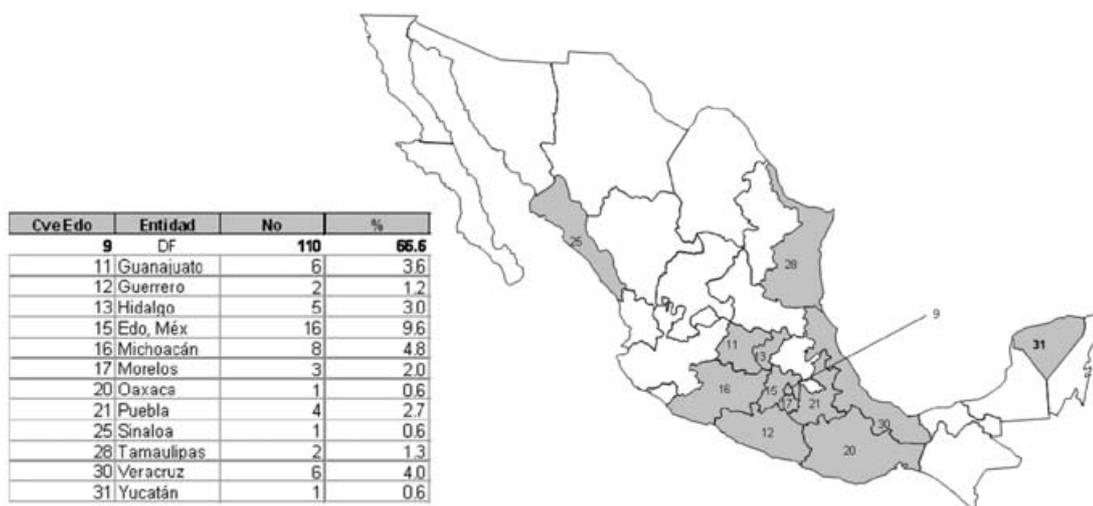


Figura 2. Región geográfica de procedencia.

El lugar de procedencia más frecuente fue el Distrito Federal, con 110 pacientes (66.6%) (Figura 2). La mayoría de los pacientes tenía entre uno y tres años de evolución de la enfermedad, representando 50.9%. La distribución de las lesiones por frecuencia fue de la siguiente forma: extremidad inferior, cabeza y cuello, extremidad superior y tronco (Figuras 3 y 4). De los localizados en extremidad inferior, 58 fueron acrales.

Se describió el tamaño de 113 lesiones; la mayor parte midió entre 2 y 3.9 cm (32.3%).

El subtipo clínico más común en esta serie fue el melanoma acral lentiginoso, seguido del léntigo melanoma maligno, nodular y el melanoma de extensión superficial (Figura 5). Todos los subtipos predominaron en las mujeres, de las cuales 67.3% se dedicaba al hogar.

El melanoma acral lentiginoso se presentó en 71 pacientes (43%), en 26 fue subungueal y en 44 acral lentiginoso (27 con patrón de crecimiento vertical que indica invasión).

Hubo predominio de presentación en la planta del pie (talón) respecto a la palma. La forma ungueal afectó de

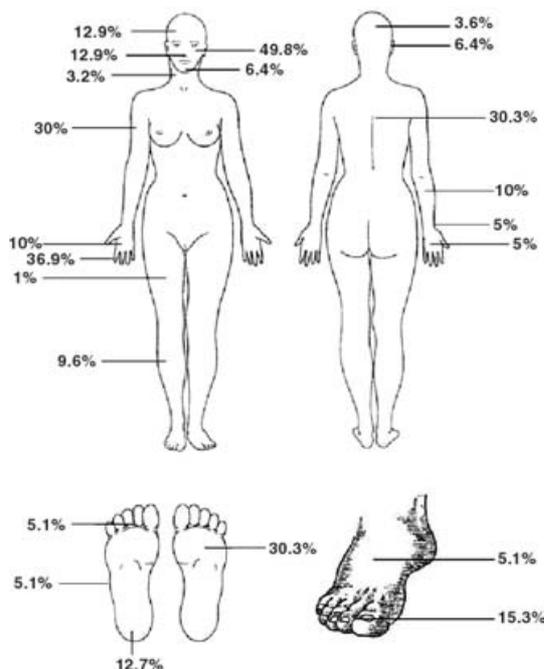


Figura 3. Distribución de los casos de melanoma en el sexo femenino.

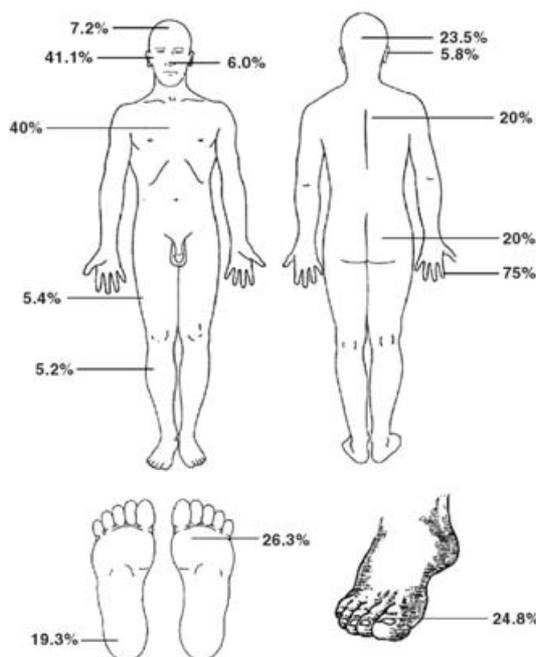


Figura 4. Distribución de los casos de melanoma en el sexo masculino.

forma equivalente uñas de pie y mano, con predominio en el aparato ungueal del primer dedo del pie y del dedo índice. El segundo en frecuencia fue el léntigo melanoma maligno con 39 pacientes (23.6%); la localización más frecuente fue la mejilla, con 23 casos (Figura 5).

La forma nodular representó 17%, con 28 pacientes, siendo la localización más común la extremidad superior y cara (Figura 5). El de menor frecuencia fue el melanoma de extensión superficial con 20 pacientes (12.1%), donde la principal localización fue el tronco (Figura 5).

Dentro de los otros tipos de melanoma se encontraron cuatro metastásicos, dos de origen conocido, uno meníngeo y el otro de melanoma cutáneo previo; dos melanomas de mucosas, ambos localizados en genitales, labios mayores, y un melanoma spitzoide (Figura 5).

El índice de Breslow más frecuente fue <0.76 mm y el nivel de Clark I, con 32 (19.3%) y 54 (32.7%) casos, respectivamente. Se catalogaron 52 (31.5%) casos *in situ*.

Otros parámetros que se determinaron histológicamente fueron ulceración, invasión neural, micrometástasis, invasión vascular, regresión y si el melanoma se originaba de un nevo; 36 casos presentaron ulceración (22 de tipo acral), dos invasión neural, seis micrometástasis, nueve se originaron de un nevo previo, siendo el congénito el más frecuente. Sólo dos presentaron regresión.

Discusión

De acuerdo con lo descrito,¹ la incidencia de melanoma maligno en México es aproximadamente de uno por 100 mil habitantes, sin embargo, la cifra seguramente es mayor ya que en el país existe un subregistro de los tumores.

Se sabe que el melanoma maligno es más frecuente en raza blanca y que en hispanos el riesgo de desarrollarlo es 3.5 a 4.5 menor que en los caucásicos.⁶

Esto se relaciona con el grado de pigmentación y la distribución de melanosomas, que confieren mayor protección a los de piel oscura.⁷

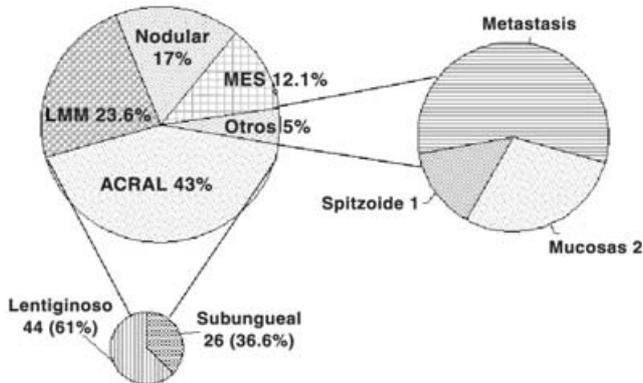


Figura 5. Subtipos de melanoma maligno.

La incidencia de melanoma en nuestro país es muy baja en relación con la de Estados Unidos, donde existen 16 casos por 100 mil habitantes, y menor aún comparándola con la de los países con mayor incidencia (Australia, Nueva Zelanda), donde hay 45 casos por cada 100 mil habitantes.³

Aunque en la mayoría de las series, tanto nacionales como internacionales, el melanoma es más frecuente en mujeres, en la nuestra se observó una proporción mucho mayor, de 2.1:1, a diferencia de las publicadas: 1:1, 1.2:1; 1.6:1; 1.8:1 y 1.5:1.^{2,12-14,16-18}

Cuarenta y tres por ciento de los pacientes correspondió al grupo de 60 a 80 años, siendo un poco más alta la edad de presentación que en las otras series, donde se informa mayor frecuencia en la quinta década.^{13,17,18}

La presentación en menores de 40 años fue de 14%, más alta que en las series mexicanas, donde se ha registrado 3%,¹³ sin embargo, muy por debajo de la señalada en Australia, donde el melanoma es la principal causa de cáncer en pacientes de 15 a 44 años.¹⁹

En cuanto a la topografía, en la literatura se indica que la región más afectada en las mujeres es la extremidad inferior, en lo cual coincidieron nuestros resultados, sin embargo, en hombres fue diferente, siendo la extremidad inferior la más afectada y no el tronco, como se informa generalmente.¹³ Probablemente esto se deba a que en nuestra población el melanoma acral tiene mayor incidencia en comparación con los otros subtipos.

El tipo de melanoma más observado fue el acral lentiginoso, con 43% de los casos, diferente a lo registrado en otras series mexicanas, donde el de mayor presentación fue el nodular^{13-15,18} (Figura 6), y a lo descrito en la literatura anglosajona, en la cual predomina el melanoma de exten-

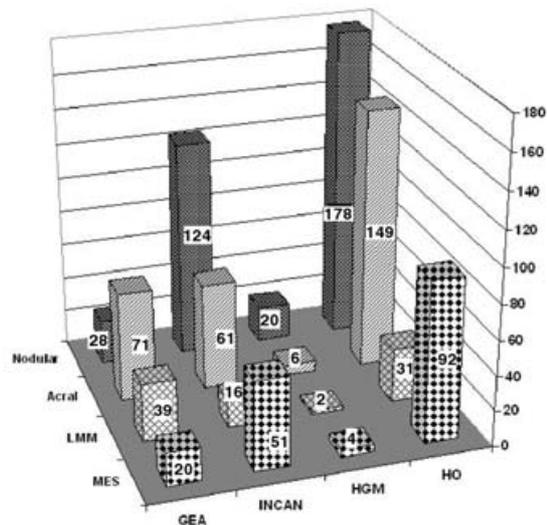


Figura 6. Variedad clinicopatológica en series mexicanas. HO=Hospital de Oncología, Instituto Mexicano del Seguro Social, HGM=Hospital General de México, Secretaría de Salud, INCAN=Instituto Nacional de Cancerología, Secretaría de Salud, GEA = Hospital General "Dr. Manuel Gea González", LMM=léntigo melanoma maligno, MES=melanoma de extensión superficial.

sión superficial; en nuestro estudio éste fue el de menor frecuencia, con 12.1%.

Se ha descrito que el melanoma acral representa de 39 a 60% de los casos en caucásicos,^{20,21} de 51 a 82% en asiáticos,²²⁻²⁴ de 71 a 72% en afroamericanos,^{21,25} y casi de 100% en hispanos.²⁶ A pesar de la alta prevalencia de melanoma acral en hispanos, se ha demostrado que la frecuencia en todas las razas es la misma, pero se observa en mayor proporción en pacientes de piel oscura ya que éstos presentan en menor cantidad los otros subtipos.²⁷

Dentro de los melanomas acrales, 26 (36.6%) fueron subungueales, más frecuentes en mujeres con una proporción de 1.6:1 respecto a los hombres, y equivalentes en uñas de mano y pie, con 13 casos respectivamente. La variación consistió en la localización, siendo el dedo índice el más afectado, a diferencia del dedo pulgar que es el más informado.²⁸ En la uña del pie el primer dedo fue el más común, como se refiere en la literatura.

De los 71 casos de melanoma acral lentiginoso, 27 presentaron patrón vertical que indica melanoma nodular, sin embargo, se incluyeron en aquel grupo ya que existía una lesión pigmentaria previa y no una lesión exofítica.

Otra diferencia fue que el léntigo maligno melanoma se presentó en segundo lugar de frecuencia, con 23.6% de casos, contrario a las series de otros autores mexicanos, en las cuales se encontró en 5 a 7%.^{13,18} Probablemente el aumento de este tipo sea la difusión que se ha dado en los últimos años a la importancia de acudir al médico ante cualquier lesión hiperpigmentada en cara.

En tercer lugar se encontró al subtipo nodular (17%), la mayoría localizado en extremidad superior; en las series mexicanas,^{13-15,18} este subtipo ha sido el predominante. Con probabilidad esta alta frecuencia se deba a que los centros de estudio son de concentración, a los cuales generalmente los pacientes llegan en etapas muy avanzadas con crecimiento vertical, y donde clínicamente es imposible determinar si iniciaron con una lesión hiperpigmentada.

Este subtipo de melanoma fue el segundo en frecuencia en presentar ulceración, antecedido por el acral lentiginoso. A pesar de encontrar estos casos en estadio avanzado, el nivel de Clark más prevalente fue el tipo I y el índice Breslow fue <0.76 mm, lo que nos muestra que la mayoría de nuestros pacientes recibió diagnóstico en fases tempranas. En resumen nuestro estudio mostró resultados diferentes a los informados en otras series mexicanas, siendo las presentaciones más frecuentes el melanoma acral lentiginoso y el léntigo melanoma maligno. También existió una proporción de casos femeninos mayor a la registrada en la literatura.

Debido a las diferencias en genotipo y fenotipo respecto a los otros países donde se estudia al melanoma, es importante realizar investigaciones enfocadas a nuestra población.

Al ser este el primer trabajo descriptivo de melanoma maligno cutáneo en nuestro hospital, permitirá establecer las bases para elaborar trabajos analíticos futuros.

Referencias

1. Secretaría de Salud, Dirección General de Epidemiología. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas. México: Secretaría de Salud; 2001.
2. NCI CancerNet Database.
3. PAC-MG "Programa de Actualización Continua para el Dermatólogo" Libro 9. Primera edición. México: 2000.
4. **Donawho C, Wolf P.** Sunburn, sunscreen, and melanoma. *Curr Opin Oncol* 1996;8:159-166.
5. **Noonan F, Recio J, Takayama H.** Neonatal sunburn and melanoma in mice. *Nature* 2001;413:271-172.
6. **Kalter Dc, Goldberg LH, Rosen T.** Darkly pigmented lesions in dark skinned patients. *J Dermatol Surg Oncol* 1984;10:876-881.
7. **Halder RM, Ara CJ.** Skin cancer and photoaging in ethnic skin. *Dermatol Clin* 2003;21:725-732.
8. **Pipitone M, Robinson JK, Camara C.** Skin cancer awareness in Suburban employees a Hispanic perspective. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:118-123.
9. **Feun LG, Raub WA, Duncan RC.** Melanoma in a Southeastern Hispanic population. *Cancer Detect Prev* 1994;18:145-123.
10. **Bergfelt L, Newell GR, Sider JG.** Incidence and anatomic distribution of cutaneous melanoma among United States Hispanics. *J Surg Oncol* 1989;40:222-226.
11. **Vázquez-Botet M, Latoni D, Sánchez JL.** Malignant melanoma in Puerto Rico. *Bol Assoc Med PR* 1990;128:251-253.
12. **Kazuyuki I, Toshiaki S, Akifunni Y.** Update statistical data for malignant melanoma in Japan. *Int J Clin Oncol* 2001;6:109-116.
13. **Alfeirán-Ruiz A, Escobar-Alfaro G.** Epidemiología del melanoma de piel en México. *Rev Inst Nal Cancerol* 1998;44:168-174.
14. **Magaña-García M.** Melanoma maligno: aspectos clínicos en la población mexicana. *Dermatología* 1991;35:313.
15. **Rodríguez CS, Labastida AS.** Aspectos epidemiológicos del melanoma en México. *Cir Cir* 1994;61:64.
16. **Peniche J, López-Sánchez M.** El melanoma maligno en la consulta dermatológica del Hospital General de México. *Rev Med Hosp Gral* 1977;40(9):593-597.
17. **Arellano I.** Melanoma maligno. Estudio epidemiológico de 214 casos observados en el Hospital General de México en los años de 1975 a 1985. Tesis UNAM; 1989.
18. **Montiel A, Herrera F.** Melanoma maligno. Estudio de 51 casos. *Cir Cir* 2000;68:114-119.
19. **Bevona C, Sober AJ.** Melanoma Incidence trends. *Dermatol Clin* 2002;20:589-595.
20. **Feibleman C, Stoll H, Maize J.** Melanomas of the palm, sole, and nailbed: a clinicopathologic study. *Cancer* 1980;46:2492-2504.
21. **Hudson D, Krige J.** Melanoma in black South Africans. *J Am Coll Surg* 1995;180:65-71.
22. **Jimbow K, Takahashi H, Miura S.** Biological behavior and natural course of acral malignant melanoma. *Am J Dermatopathol* 1984;6(Suppl 1):43-53.
23. **Kato T, Kumaaka N, Suetake T.** Clinicopathological study of acral melanoma in situ in 44 Japanese patients. *Dermatology* 1996;193:192-197.
24. **Takamatsu H, Obata M, Tomita Y.** Subungual melanoma: a clinicopathologic study of 19 Japanese cases. *Cancer* 1985;55:2725-2731.
25. **Hudson D, Krige J, Stubbings H.** Plantar melanoma: Results of treatment in three population groups. *Surgery* 1998;124:877-882.
26. **Vázquez M, Ramos F, Sánchez J.** Melanomas of volar and subungual skin in Puerto Ricans: a clinicopathologic study. *J Am Acad Dermatol* 1984;10:39-45.
27. **Stevens N, Liff J, Weiss N.** Plantar melanoma: is the incidence of melanoma of the sole of the foot really higher in blacks than whites? *Int J Cancer* 1990;45:691-693.
28. **Spencer J.** Nail-apparatus melanoma. *Lancet* 1999;353:84-85.

El costo de las principales enfermedades reumáticas inflamatorias desde la perspectiva del paciente en México

Joaquín Mould-Quevedo,^a Ingris Peláez-Ballestas,^b Janitzia Vázquez-Mellado,^{b,c} Leobardo Terán-Estrada,^d Jorge Esquivel-Valerio,^e Lucio Ventura-Ríos,^f Francisco J. Aceves-Ávila,^g Ana G. Bernard-Medina,^h María V. Goycochea-Robles,ⁱ Adolfo Hernández-Garduño,^b y Rubén Burgos-Vargas.^{b,c*}
 Grupo REUMAIMPACT: Clara Shumski,^j Mario Garza-Elizondo,^e César Ramos-Remus,^k Jesús Espinoza-Villalpando,^l Everardo Álvarez-Hernández,^e Diana Flores-Alvarado,^b Jaquelin Rodríguez-Amado,^b Julio Casasola-Vargas^b y Cassandra Skinner-Taylor^e

^aUnidad de Investigación en Economía de la Salud, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), México D.F., México

^bHospital General de México, Secretaría de Salud, México D.F., México, ^cUniversidad Nacional Autónoma de México, México D.F., México, ^dHospital General Regional 1, IMSS, Morelia, Mich., México, ^eHospital Universitario "José Eleuterio González", Monterrey, N.L., México, ^fHospital Central Sur Petróleos Mexicanos, México D.F., México, ^gHospital General Regional 46, IMSS, Guadalajara, Jal., México, ^hHospital Civil "Fray Antonio de Alcalde", Secretaría de Salud, Guadalajara, Jal., México, ⁱHospital General Regional 1 "Gabriel Mancera", IMSS, México D.F., México, REUMAIMPACT: ^jHospital Central Norte de Petróleos Mexicanos, México D.F., México ^kCentro Médico Nacional de Occidente, IMSS, Guadalajara, Jal., México ^lHospital Regional de Petróleos Mexicanos, Reynosa, Tamps., México

Recibido en su versión modificada: 17 de octubre de 2007

Aceptado: 15 de febrero de 2008

RESUMEN

Objetivo: Estimar el costo de la artritis reumatoide (AR), la espondilitis anquilosante (EA) y la gota, desde la perspectiva del paciente.

Métodos: Análisis transversal de los costos y utilización de recursos de 690 pacientes con AR, EA y gota, de 10 departamentos de centros hospitalarios y consultorios privados de cinco ciudades del país, al momento de ser incluidos en una cohorte dinámica. Se incluye una estimación de los gastos de bolsillo, los costos médicos directos institucionales y el costo médico directo real.

Resultados: El gasto de bolsillo promedio (SD) anual (en dólares) en pacientes con AR ascendió a \$610.0 (\$302.2), en EA a \$578.6 (\$220.5) y en gota a \$245.3 (\$124.0), lo que equivalió a 15, 9.6 y 2.5% del ingreso familiar, respectivamente. El gasto de bolsillo representó 26.1% del costo total anual por paciente con AR, 25.3% con EA y 24.4% con gota. Los costos directos institucionales esperados por paciente/año con AR fueron de \$1724.2, con EA de \$1710.8 y con gota de \$760.7. El costo total anual por paciente con AR fue de \$2334.3, con EA de \$2289.4 y con gota de \$1006.1. Los componentes del gasto de bolsillo de mayor cuantía fueron los medicamentos, exámenes de laboratorio y gabinete y las terapias alternativas.

Conclusiones: Se concluye que desde la perspectiva del paciente, el costo de la AR, EA y gota equivale a la cuarta parte del costo médico directo. La AR es la enfermedad que mayor gasto implica.

Palabra claves:

Gasto de bolsillo, espondilitis anquilosante, gota, artritis reumatoide

SUMMARY

Objective: To estimate the social costs of rheumatoid arthritis (RA), ankylosing spondylitis (AS), and gout from the patient's perspective.

Methods: We carried out a cross-sectional analysis of the cost and resource utilization of 690 RA, AS, and gout patients from 10 medical centers and private facilities in five cities of Mexico. The information was obtained from the baseline of a dynamic cohort. We estimated out-of-pocket expenses, institutional direct costs, and direct medical costs.

Results: The mean (SD) annual out-of-pocket expense (USD) was \$610.0 (\$302.2) for RA, \$578.6 (\$220.5) for AS, and \$245.3 (\$124.0) for gout. Figures correspond to 15%, 9.6%, and 2.5% of the family income. They also represented 26.1%, 25.3%, and 24.4% of the total annual cost per RA, AS, and gout patients, respectively. The expected direct institutional patient/year costs were 1,724.2 for RA, \$1,710.8 for AS, and \$760.7 for gout. The total patient annual costs were \$2,334.3 for RA, \$2,289.4 for AS, and \$1,006.1 for gout. Most out-of-pocket expenses were used to purchase drugs, pay for laboratory tests, imaging studies, and alternative therapies.

Conclusions: From the patient's perspective, the cost of RA, AS, and gout represents 25% of direct medical costs. The cost of RA is higher than that for AS and gout.

Key words:

Medical expenses, ankylosing spondylitis, gout, rheumatoid arthritis

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Rubén Burgos-Vargas. Servicio de Reumatología, Hospital General de México, Dr. Balmis 148, Col. Doctores, Del. Cuauhtémoc, 06720 México D.F., México. Correo electrónico: burgosv@prodigy.net.mx; r.burgos.vargas@gmail.com

Introducción

Las enfermedades reumáticas constituyen un grupo que reúne cerca de 200 padecimientos que afectan al sistema musculoesquelético y en algunos casos otros órganos y sistemas. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son dolor, rigidez, disminución de la movilidad articular y, consecuentemente, diversos grados de discapacidad. La importancia de las enfermedades reumáticas radica en la incidencia y prevalencia con que ocurren en la población general, la morbilidad y la mortalidad asociadas, y la discapacidad y la invalidez temporal y permanente que producen.

Las enfermedades reumáticas inflamatorias más frecuentes en la población general, principalmente adultos jóvenes, son la artritis reumatoide, la espondilitis anquilosante y la gota. La prevalencia de artritis reumatoide y gota en nuestro país es de aproximadamente 0.4% cada una,¹ y la estimación del número de enfermos con espondilitis anquilosante fue de 96 mil en 1990.²

Dado que la etiología de estas enfermedades es desconocida, los objetivos del tratamiento se enfocan a la reducción de la intensidad de las manifestaciones clínicas, la interrupción del deterioro y la inducción de la remisión. Además de la eficacia de los tratamientos para cada una de estas enfermedades, la eficiencia a mediano y largo plazo depende de factores como el apego al tratamiento, los recursos económicos, las redes de apoyo, el enfrentamiento de la enfermedad y el conocimiento de la patología.

Desde el punto de vista metodológico, la evaluación de los costos provocados por las enfermedades reumáticas ha sido variada y con resultados heterogéneos.³ La mayoría de los estudios se enfoca a los aspectos de la sociedad o del proveedor de los servicios de salud, y solo una minoría toma en cuenta la perspectiva del paciente (gastos de bolsillo) a pesar de que a través de este ángulo se pueden estimar los recursos médicos directos e indirectos que el paciente y su familia destinan al tratamiento de la enfermedad.^{4,5-8}

La perspectiva del paciente se refiere al estudio sistemático del costo de los recursos consumidos directa o indirectamente por el paciente o sus familiares/amigos para un tratamiento en específico.⁹ Por ejemplo, la carga para el paciente o su familia ocasionada por enfermedades crónicas en Estados Unidos corresponde a 20% del gasto total en salud.¹⁰

Los estudios del costo de las enfermedades reumáticas desde la perspectiva del paciente son escasos, pero ciertamente reveladores. En la artritis reumatoide se estima que 15.3 a 20% de los costos médicos directos en Estados Unidos y Alemania corresponde a los gastos de bolsillo,^{7,10} lo que equivale a 1063 dólares americanos anuales y en casos con poliartritis de aparición reciente, a 2594 dólares americanos semestrales.¹⁰ Respecto a los gastos de bolsillo por espondilitis anquilosante en Holanda, Francia y Bélgica, la cifra alcanzó 513.1 dólares americanos por paciente al año.¹¹

El impacto de los gastos de bolsillo depende de varios factores, entre los más importantes se encuentran el sistema de salud que cubre la atención del paciente (a mayor cobertura del sistema, menor gasto de bolsillo), el nivel de ingresos, el tipo de enfermedad y el porcentaje destinado a ciertos

rubros, por ejemplo medicamentos y cirugía.¹²⁻¹⁶ La definición de estos gastos incluye todas las contribuciones financieras al sistema de salud de los hogares a través de impuestos, seguridad social y el pago de bolsillo.¹⁷ El gasto de bolsillo total resulta de la suma de los conceptos antes mencionados. El pago de bolsillo incluye el pago de las primas por seguros privados y los pagos directos de bolsillo. Desafortunadamente, la información relacionada con el costo de las enfermedades reumáticas desde la perspectiva del paciente y el impacto socioeconómico que producen son escasos, y en nuestro país prácticamente nula. Por tal motivo, nos propusimos estimar los gastos directos anuales causados por las enfermedades reumáticas inflamatorias más importantes desde la perspectiva del propio paciente, en particular la artritis reumatoide, la espondilitis anquilosante y la gota, como parte de un estudio multicéntrico acerca del impacto socioeconómico de las enfermedades reumáticas. También, estimamos los costos médicos directos institucionales (perspectiva institucional) con el propósito de contrastar el peso que tiene cada perspectiva (institucional vs. paciente) en la atención médica de las enfermedades reumáticas en México. Finalmente, evaluamos las primas por seguros privados y los pagos directos de bolsillo.

Material y métodos

El presente es un análisis transversal de la información inicial de una cohorte dinámica constituida entre julio de 2004 y enero de 2005.

Población

Se incluyeron 694 pacientes con artritis reumatoide, espondilitis anquilosante y gota, que asistían a los servicios de reumatología integrados a cuatro hospitales de segundo y tercer nivel de atención en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), a dos hospitales generales de la Secretaría de Salud, a un hospital universitario y a tres hospitales de Petróleos Mexicanos, o bien, a la consulta privada de los investigadores principales (excepto uno) en el Distrito Federal, Guadalajara (Jalisco), Monterrey (Nuevo León), Morelia (Michoacán) y Reynosa (Tamaulipas).

Además del apego a los criterios para el diagnóstico y clasificación de cada una de las enfermedades,^{18,19} la inclusión de enfermos dependió de su disposición para participar en el seguimiento y la capacidad para leer, entender y contestar los cuestionarios.

Cuarenta y seis por ciento de los pacientes tenía cobertura médica subvencionada, 43% cobertura social de atención y 11% atención médica privada. La primera consiste en la subvención total de los gastos por enfermedad (consultas, estudios clínicos, terapia física, rehabilitación, hospitalización para estudio y tratamiento) y la segunda subvenciona solo una parte (consultas, estudios clínicos), que no incluye los gastos por los medicamentos prescritos en la consulta externa. En este estudio, el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) y Petróleos Mexicanos (Pemex) representaron el primer tipo de cobertura y la Secretaría de Salud (SSA), la segunda.

Finalmente, la atención médica privada provee servicio a cambio del pago directo del paciente o una aseguradora.

En este estudio, la selección de artritis reumatoide, espondilitis anquilosante y gota se basó en las siguientes razones:

1. Son las enfermedades reumáticas inflamatorias y crónicas más frecuentes en la población general.
2. Afectan con mayor frecuencia a los individuos que se encuentran en las etapas más productivas de la vida.
3. Producen discapacidad.
4. Requieren atención y tratamiento continuos.

La artritis reumatoide predomina en el sexo femenino; la espondilitis anquilosante y la gota en el masculino. Las dos primeras producen dolor, inflamación, rigidez y disminución de la movilidad constante en las articulaciones sinoviales de las cuatro extremidades, el cuello y otras partes del esqueleto axial en las fases de mayor actividad inflamatoria, y al cabo de los años, importantes alteraciones estructurales (deformaciones), discapacidad y, en algunos casos, afectación de órganos y tejidos fuera del sistema musculoesquelético. La gota es resultado de la concentración excesiva de ácido úrico en el plasma y se caracteriza por crisis de monoartritis en los primeros años y síntomas constantes y co-morbilidad creciente en la fase crónica.

Las instituciones (IMSS, Pemex y SSA) y los centros participantes fueron seleccionados con base en el espectro de atención de enfermos reumáticos, y las ciudades de acuerdo a la factibilidad. La práctica privada de los investigadores de cada centro fue la fuente de pacientes para este grupo.

Procedimientos

El coordinador general del estudio envió el protocolo, los cuestionarios, los instrumentos de medición y el manual de procedimientos, a los centros participantes; enseguida hizo dos visitas a cada uno de ellos para discutir el protocolo con los investigadores y adiestrar a los encuestadores en la obtención de la información en papel y en su captura en un programa de computación diseñado especialmente para el estudio. El protocolo de investigación y la carta con la información y el consentimiento del paciente fueron sometidos al comité de investigación y ética de cada centro, para su revisión y aprobación. Los formatos en papel y la base de datos electrónica fueron revisados periódicamente en el centro coordinador, con el propósito de identificar errores y pedir las correcciones pertinentes a los investigadores y coordinadores de los centros participantes.

La información se obtuvo a través de cuestionarios, entrevistas y estudios clínicos. El cuestionario de impacto socioeconómico, que incluye las características laborales y económicas del paciente y su familia, las características de la vivienda y los costos relacionados con la atención de su enfermedad, siguió el modelo que Boonen y colaboradores¹¹ desarrollaron para la espondilitis anquilosante en poblaciones europeas. Dicho cuestionario fue validado en la población de estudio en dos pruebas piloto.

Adicionalmente, dispusimos de cuestionarios de enfrentamiento,²⁰ capacidad funcional^{21,22} actividad de la enfermedad^{23,24}

calidad de vida^{25,26} y la evaluación del médico enfocada a variables relacionadas con la actividad inflamatoria, manifestaciones extraarticulares, comorbilidad y tratamientos. Los resultados de estas evaluaciones no se presentan en este trabajo.

Costos

La información acerca de los costos y la utilización de recursos fue provista por el paciente. La estimación de los costos médicos directos institucionales se basó en los costos unitarios oficiales del IMSS (escenario promedio). Los costos médicos directos son reales e incluyen un ajuste según el costo de oportunidad de cada institución. El gasto de bolsillo fue desagregado en los siguientes componentes: medicamentos, exámenes de laboratorio y gabinete, cirugías, hospitalizaciones, transporte, aparatos de ayuda, terapias alternativas y otros (ayuda de familiares, enfermeras, programas de fisioterapia, membresía a centros deportivos y adaptaciones en el hogar).

Análisis estadístico

Se empleó estadística descriptiva y analítica. Los gastos de bolsillo fueron calculados en pesos mexicanos y luego convertidos a dólares americanos (tipo de cambio \$10.7 pesos por \$1 dólar, año 2005). Con el propósito de estimar el costo directo más real del tratamiento de cada una de las enfermedades, llevamos a cabo un análisis de sensibilidad multivariado en el que se ajustaron los precios oficiales para la atención de individuos no derechohabientes del IMSS en forma proporcional al valor considerado por cada institución de salud (específicamente Pemex y SSA) a través del método de ponderación. El análisis de sensibilidad aplicado busca reducir la incertidumbre y dar robustez a los costos estimados de las tres patologías.²⁷ En esencia, el método de ponderación vuelve a estimar los costos médicos directos de cada institución en función de la utilización observada de sus propios recursos y los costos de referencia (ponderadores) correspondientes a cada institución, de tal forma que se pretende obtener los costos más cercanos a la realidad institucional en México ponderando entre sus diversos institutos a nivel nacional. Esta metodología ya ha sido empleada por otros autores en México para la estimación de costos en diversas instituciones.²⁸ La información se analizó con el programa SPSS® versión 12.0.

Resultados

Características de la población

Estudiamos 694 pacientes (53% del sexo masculino; edad promedio±desviación estándar de 46 ± 14.7 años; 262 tenían artritis reumatoide (89.3% mujeres; edad 42.7±13.6 años), 226 espondilitis anquilosante (64.6% hombres; edad 37.2±11.5 años) y 206 gota (95.6% hombres; edad 56.4±12.2 años). La mediana del tiempo de evolución del grupo total fue de 36 meses (0-240 meses), 17 meses (0-72 meses) para

Cuadro I. Ingreso mensual promedio del paciente y su familia (IC 95%)*

	Artritis reumatoide	Espondilitis anquilosante	Gota
Paciente	338.4 (112.2-1308.4)	503.3 (140.2-2803.7)	807.5 (168.6-3271.1)
Familia (incluido el paciente)	590.0 (116.8-1495.3)	719.0 (158.9-3084.1)	972.7 (186.9-3738.3)

*En dólares americanos (tipo de cambio en el año 2005)

artritis reumatoide, 60 meses (0-420 meses) para espondilitis anquilosante y 72 meses (0-420 meses) para gota.

Al ser incluidos en el estudio, 52% del total, 36% de los pacientes con artritis reumatoide, 61% con espondilitis anquilosante y 62% con gota, tenían trabajo remunerado. El ingreso total (el ingreso del paciente más el ingreso de los elementos que componen la familia) fue mayor en los grupos con espondilitis anquilosante y gota que en el de artritis reumatoide (Cuadro I).

Gastos de bolsillo

El gasto de bolsillo anual esperado por paciente fue mayor en el grupo con artritis reumatoide (Cuadro II). Expresado como medianas fue de \$498.6 (IC 95%=50-2,098.5) para artritis reumatoide, \$452.9 (IC 95%=30-1,722.2) para espondilitis anquilosante y \$176.8 (IC 95%=15.2-1,134.6) para gota ($p<0.01$). Los componentes de mayor proporción en los tres grupos fueron los medicamentos, especialmente en artritis reumatoide y espondilitis anquilosante, y terapias alternativas en gota. El porcentaje de los demás componentes varió de acuerdo con el diagnóstico. Los gastos de laboratorio y gabinete fueron mayores en el grupo con artritis reumatoide, los gastos de hospitalización en el de espondilitis anquilosante y los gastos en aparatos de ayuda y

misceláneos en el de gota. En general, el grupo de pacientes con artritis reumatoide destinó un gasto pequeño a cirugía y aparatos de ayuda; en el grupo con espondilitis anquilosante la proporción fue mayor. Los pacientes con gota destinaron una proporción menor a medicamentos, pero mayor a terapias alternativas y misceláneas.

Contrario al gasto destinado a medicamentos, la proporción de enfermos con artritis reumatoide que recibían medicamentos a través de la institución fue de 39.7%, con espondilitis anquilosante de 55.3% y con gota de 41.7%. Por otro lado, 56.5, 53.5 y 40.3% pagaba directamente estudios de laboratorio y gabinete y casi la mitad, hospitalización (artritis reumatoide 47.8%, espondilitis anquilosante 48.4% y gota 44.4%). El gasto y la duración de la hospitalización de los pacientes con artritis reumatoide fue de \$246.6 y 1.8 días (IC 95%=1.1-3.4); de los pacientes con espondilitis anquilosante, de \$700.9 y 7.2 días (IC 95%=2.9-15.2); y de los pacientes con gota de \$142.1 y 3.2 días (IC 95%=1.4-5.7).

Los aparatos de ayuda utilizados con mayor frecuencia fueron el bastón, las muletas, la silla de ruedas y la andadera:

1. Bastón, 80.9% de los pacientes con artritis reumatoide, costo promedio unitario (CPU) de \$12.6; 44% con espondilitis anquilosante (CPU \$16.6) y 46.9% con gota (CPU \$13.1).

Cuadro II. Gastos de bolsillo anuales esperados por paciente*

	Artritis reumatoide	Espondilitis anquilosante	Gota
	n (%)	n (%)	n (%)
Transporte	44.9 (7.4)	56.1 (9.7)	33.6 (13.7)
Medicamentos	335.5 (55.0)	157.3 (27.2)	49.1 (20.0)
Pruebas diagnósticas	69.9 (11.5)	54.8 (9.5)	23.3 (9.5)
Cirugía	1.0 (0.2)	19.7 (3.4)	22.9 (9.3)
Hospitalización	13.1 (2.1)	93.0 (16.1)	5.0 (2.1)
Artículos de ayuda	3.0 (0.5)	11.6 (2.0)	8.6 (3.5)
Terapia alternativa	116.1 (19.0)	140.1 (24.2)	64.0 (26.1)
Otros			
Fisioterapia	3.5 (0.6)	16.8 (2.9)	7.2 (2.9)
Aguas termales	12.3 (2.0)	15.0 (2.6)	11.5 (4.7)
Clubes deportivos	10.8 (1.8)	13.2 (2.3)	19.4 (7.9)
Enfermería	0.0 (0)	1.0 (0.2)	0.7 (0.3)
Total	610.1	578.6	245.3

*En dólares americanos (tipo de cambio en el año 2005)

Cuadro III. Costos médicos directos anuales esperados por paciente*

	Artritis reumatoide		Espondilitis anquilosante		Gota	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Consultas médicas	1178.7	(68.4)	884.0	(51.7)	589.3	(77.5)
Medicamentos	464.7	(26.9)	396.8	(23.2)	55.2	(7.3)
Pruebas diagnósticas	40.0	(2.3)	29.1	(1.7)	11.2	(1.5)
Hospitalización	40.8	(2.4)	400.9	(23.4)	105.0	(13.8)
Total	1724.2		1710.8		760.7	

*En dólares americanos (tipo de cambio en el año 2005)

- Muletas, 11% con espondilitis anquilosante (CPU \$20.7) y 33.3% con gota (CPU \$19.7).
- Silla de ruedas, 10% con espondilitis anquilosante (CPU \$171.3) y 4.9% con gota (CPU \$0 [prestada o regalada]).
- Andadera, 7% con espondilitis anquilosante (CPU \$0 [prestada o regalada]) y 8.6% con gota (CPU \$68.9).

El uso de otros aparatos fue menor (datos no mostrados). Respecto a transportación, solamente 5.8% de los pacientes recibió algún reembolso por este tipo de gastos.

La proporción de enfermos que incurrió en gastos de bolsillo por ayuda de terceros (por ejemplo enfermera) fue 0.4% con artritis reumatoide, 0.9% con espondilitis anquilosante y 1% con gota. En cambio, 25.2% de los casos con AR, 24.3% con espondilitis anquilosante y 13.6% con gota fueron atendidos por familiares, lo que no implicó gasto directo alguno. Mientras que 0.8% de los pacientes con artritis reumatoide recibía fisioterapia y rehabilitación (costo promedio anual de \$672.9), 12.4% de los pacientes con espondilitis anquilosante y 3.9% con gota también lo recibían, a un costo promedio anual de \$988.6 (78.6% pagado por el paciente) y \$980.5 (62.5% pagado por el paciente). Finalmente, 9.5% de los pacientes con artritis reumatoide, 13.7% con espondilitis anquilosante y 10.7% con gota, acudían a algún centro deportivo a un costo promedio anual de \$413.9.

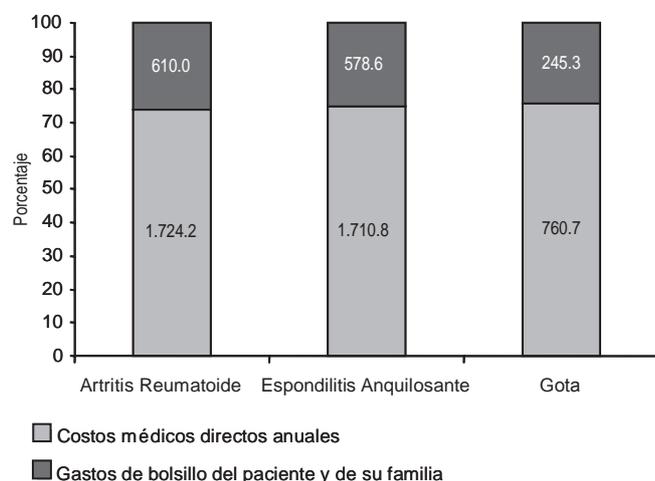


Figura 1. Gastos de bolsillo como porcentaje de los costos totales por paciente.

Las terapias alternativas más frecuentemente utilizadas en los tres grupos fueron homeopatía en 34.3%, acupuntura en 15.7%, baños termales en 11.1%, té medicinal en 10.2% y masoterapia y herbolaria en 8.3%.

En el cuadro III se muestra la distribución de los costos directos esperados por paciente en cada institución. Los costos directos por artritis reumatoide y espondilitis anquilosante fueron parecidos (\$1724.2 y \$1710.8, respectivamente), pero en la gota equivalieron a menos de la mitad (\$760.7). Los componentes más costosos fueron las visitas al reumatólogo y los medicamentos. El costo total anual por paciente (costos directos institucionales más gastos de bolsillo) fue mayor en pacientes con artritis reumatoide (\$2334.3), intermedio en los pacientes con espondilitis anquilosante (\$2289.4) y menor en los pacientes con gota (\$1006.1). Los gastos de bolsillo en pacientes con artritis reumatoide representaron 26.1% de los costos totales anuales por paciente, 25.3% en el grupo con espondilitis anquilosante y 24.4% en el grupo con gota (Figura 1).

Análisis de sensibilidad

La ponderación de otras instituciones de salud distintas al IMSS (escenario promedio), reduciría los costos médicos directos a \$1442.3 por la artritis reumatoide, \$1408.4 por la espondilitis anquilosante y \$603.4 por la gota, debido que el costo de medicamentos y otros servicios en dichas instituciones (incluido el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado, ISSSTE) es menor que el correspondiente al escenario promedio (IMSS). La reducción del costo médico directo de la atención de las enfermedades reumatológicas dentro de las instituciones en México, elevaría el gasto de bolsillo del paciente y de su familia 25 a 30% por arriba del costo total anual por paciente con cobertura médica subvencionada (IMSS o Pemex) (Figura 2).

Discusión

Enfocado desde la perspectiva del paciente, el gasto de bolsillo de las enfermedades reumáticas inflamatorias más importantes en la población general de nuestro país representó alrededor de 25% del costo total de dichas enfermedades (Figura 1). Mientras que el costo médico directo en dólares ascendió a \$2334.3 en pacientes con artritis reuma-

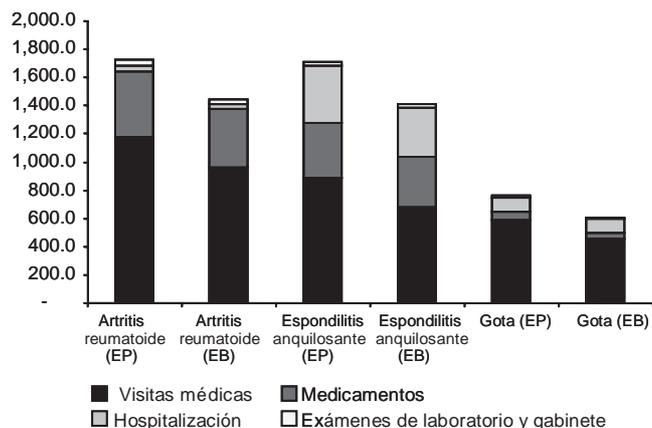


Figura 2. Costos médicos directos totales: escenario promedio (EP) y escenario probabilístico bajo (Eb) (IC 95%).

toide, \$2289.4 con espondilitis anquilosante y \$1006.1 con gota, los gastos de bolsillo promedio ascendieron a \$610.0 (mediana \$498.6, IC 95%=50-2,098.5), \$578.6 (\$452.9, IC 95%=30-1,722.2) y \$245.3 (\$176.8, IC 95%=15.2-1,134.6), respectivamente. Los gastos de bolsillo por artritis reumatoide en Estados Unidos (20%) y Alemania (15.3%)¹⁰ son menores, probablemente por la diferencia en el porcentaje de la población subvencionada en cada país.

El sistema de salud mexicano comprende una serie de modalidades que van desde los servicios médicos dependientes de la seguridad social hasta la atención médica privada. Cuarenta y siete por ciento de la población se beneficia de servicios de salud con subvención total de gastos, y 49.8% de los sistemas con cobertura parcial o medicina privada en los que el paciente paga una parte o la totalidad de los costos derivados por su atención. El gasto total en salud representa 5.8% del producto interno bruto del país. Sorprendentemente, 58% de esta cifra corresponde a gastos de bolsillo.¹⁷

En este estudio encontramos que hasta 15% del ingreso familiar se destina a gastos por artritis reumatoide, 9.6% por espondilitis anquilosante y 2.5% por gota. Lo anterior puede denotar un fuerte impacto sobre la economía familiar de magnitud tal que en algunos casos se podrían clasificar como gastos catastróficos, especialmente en pacientes con artritis reumatoide y espondilitis anquilosante. Esta situación contrasta con la subvención casi total de gastos de los sistemas de salud en otros países, por ejemplo en la mayoría de los países de Europa.

Los componentes del gasto de bolsillo dependieron del diagnóstico. Los principales gastos en el grupo con artritis reumatoide fueron medicamentos y pruebas diagnósticas; en el de espondilitis anquilosante, medicamentos y hospitalización; en el de gota, terapias alternativas, aparatos de ayuda y misceláneos. Estos datos concuerdan con el hecho de que el tratamiento de la artritis reumatoide implica el uso constante de medicamentos costosos y que solo 39% de los pacientes tuvo subvención para ello. Con excepción del porcentaje destinado a pruebas diagnósticas, los enfermos

con espondilitis anquilosante y gota destinaron un porcentaje mayor al resto de los elementos del gasto de bolsillo.

En nuestro estudio, el porcentaje destinado a medicamentos fue mayor que el encontrado en estudios europeos en pacientes con artritis reumatoide (55% vs. 24%)¹⁰ y espondilitis anquilosante (27.2% vs. 18%).¹¹ Por el contrario, las cifras informadas por Ariza-Ariza y colaboradores,²⁹ Hernández-Castro³⁰ y Espinosa-Morales y colaboradores³¹ en pacientes con artritis reumatoide en nuestro país, fueron mayores a las de nuestro estudio. Al respecto, es importante señalar que el espectro grupal de dichos estudios fue menor al nuestro, por ejemplo: la investigación de Espinosa-Morales solamente incluyó pacientes con subvención completa de gastos.

Respecto al gasto por terapia alternativa encontramos variaciones que van de 19% en artritis reumatoide hasta 24.2 y 26.1% en espondilitis anquilosante y gota. Lo reducido del espectro terapéutico de la espondilitis anquilosante, el menor apego terapéutico de los pacientes con gota y en ambos casos el curso de la enfermedad, pudieron haber influido en los porcentajes señalados. En Alemania, 47% de los pacientes con artritis reumatoide usa terapia alternativa,¹⁰ pero las cifras mexicana y europea son similares en la espondilitis anquilosante.¹¹

El costo médico directo anual por artritis reumatoide (\$1724.2) se ubica en el intervalo informado por Ariza-Ariza y colaboradores (\$228.1 a \$2661.4),²⁹ pero por debajo del señalado por Espinosa-Morales y colaboradores (\$5944.6)³¹ en un estudio cuya perspectiva fue social. En general, el costo médico directo en nuestras instituciones es menor al de países donde el costo directo anual promedio por paciente con artritis reumatoide es de ~\$5952.4 (\$2078 a \$12 870).⁴ Desde la perspectiva social, los costos médicos directos anuales por artritis reumatoide en España llegan a \$11 184.³²

El costo derivado de la atención ambulatoria de pacientes con artritis reumatoide equivalió a 73.7% del gasto total.³ Nuestra estimación fue menor (68.4%) probablemente porque el costo por la atención de la salud y los medicamentos, principalmente genéricos, son relativamente bajos en nuestro país. Así mismo, solo 11.1% de los pacientes con artritis reumatoide y 8.4% de los pacientes con espondilitis anquilosante utilizaba agentes biológicos en el momento del estudio. El costo mensual promedio por el uso de dichos agentes es de \$471.2±526.2.

Once por ciento de los enfermos con artritis reumatoide fue hospitalizado, a un costo promedio de \$246.6. El porcentaje de hospitalización fue similar al informado por Lubeck,³³ y el costo similar a los señalados por Lanes y colaboradores³⁴ y Newhall-Perry y colaboradores,³⁵ pero menor a los reportados por otros autores.^{8,36,37}

Una de las limitantes de nuestro estudio fue la afiliación de la mayoría de los pacientes a alguna de las instituciones de salud pública y, por lo tanto, un menor gasto derivado de la consulta médica, mientras que en otras investigaciones este concepto equivale a 10% del total del gasto de bolsillo en pacientes con artritis reumatoide.¹⁰ Otra de las limitantes fue no incluir los costos indirectos asociados con la enfermedad, tales como las pérdidas de productividad o incapacidad que se generarían a nivel nacional y que podrían haber

incrementado los gastos de bolsillo.⁸ Asimismo, debe quedar claro que el presente estudio no corresponde a un estudio farmacoeconómico puesto que no existe ninguna comparación ni en las efectividades ni en los costos entre los medicamentos incluidos en nuestra investigación.

De acuerdo con los resultados de este estudio podemos concluir que desde la perspectiva del paciente, las principales enfermedades reumáticas de naturaleza inflamatoria en nuestro país, especialmente la artritis reumatoide, provocan un alto costo en la población. El mayor gasto correspondió a la adquisición de medicamentos y al uso de terapias alternativas. Por otro lado, el gasto médico institucional más importante en las tres enfermedades investigadas correspondió al tratamiento ambulatorio de los enfermos seguido de la compra de medicamentos. Este hecho se constató a través del análisis de sensibilidad multivariado. En todos los casos, tanto que en los gastos de bolsillo como en los gastos de las instituciones, la artritis reumatoide fue la enfermedad más costosa.

Agradecimientos

A los doctores Leticia Lino, Conrado García, Gabriel Medrano, José Francisco Moctezuma, por su colaboración en la aportación de pacientes en el Hospital General de México, así como al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT), por el apoyo recibido a través del financiamiento del Fondo Sectorial de Investigación en Salud y Seguridad Social SALUD-2002-C01-6434.

Referencias

- Cardiel MH, Rojas-Serrano J. Community based study to estimate prevalence, burden of illness and help seeking behavior in rheumatic diseases in Mexico City. A COPCORD Study. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20:617-624.
- Burgos-Vargas R, Granados-Arriola J. Ankylosing spondylitis and related diseases in the Mexican mestizo. En: Khan MA, editor. *Seronegative spondyloarthropathies*. Spine: State of the Art Reviews 4. Philadelphia: Hanley & Belfus; 1990. pp. 665-678.
- Ruof J, Hülsemann JL, Stucki L. Evaluation of costs in rheumatic diseases: a literature review. *Curr Opin Rheumatol* 1999;11:104-109.
- Merkesdal S, Ruof J, Mittendorf T, Mau W, Zeidler H. Health economics research in rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol* 2002;61:21-29.
- Fautrel B, Guillemin F. Cost of illness studies in rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:121-126.
- Cooper NJ. Economic burden of rheumatoid arthritis: a systematic review. *Rheumatology* 2000;39:28-33.
- Alexander CG, Casalino LP, Meltzer DO. Patient-physician communication about out-of-pocket costs. *JAMA* 2003;290:953-958.
- Verstappen SMM, Boonen A, Verkleij H, et al. Productivity costs among patients with rheumatoid arthritis: the influence of methods and sources to value loss of productivity. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1754-1760.
- Drummond MF, O'Brien BJ, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. Second edition. Oxford: Oxford University Press; 1999.
- Hülsemann JL, Mittendorf T, Merkesdal S, Zeh S, Handelman S, von der Schulenburg JM, et al. Direct costs related to rheumatoid arthritis: the patient perspective. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1456-1461.
- Boonen A, van der Heijde D, Landewe R, Guillemin F, Spoorenberg A, Schouten H, et al. Costs of ankylosing spondylitis in three European countries: the patient's perspective. *Ann Rheum Dis* 2003;62:741-747.
- Lapsley HM, March LM, Tribe KL, Cross MJ, Brooks PM. Living with osteoarthritis: patient expenditures, health status, and social impact. *Arthritis Care Res* 2001;45:301-306.
- Lapsley HM, March LM, Tribe KL, Cross MJ, Courtenay BG, Brooks PM. Living with rheumatoid arthritis: expenditures, health status, and social impact on patients. *Ann Rheum Dis* 2002;61:818-821.
- Liang MH, Larson M, Thompson M. Costs and outcomes in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 1984;27:522-529.
- Cooper NJ, Mugford M, Symmons DPM, Barrett EM, Scott DGI. Total costs and predictors of costs in individuals with early inflammatory polyarthritis: a community-based prospective study. *Rheumatology* 2002;41:767-774.
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-324.
- Torres AC, Knaul FM. Determinantes del gasto de bolsillo en salud e implicaciones para el aseguramiento universal en México: 1992-2000. *Caleidoscopio de la Salud* 2004;209-225.
- van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984;27:361-368.
- Wallace SL, Robinson H, Masi AT, Decker JL, McCarty DJ, Yu TF. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. *Arthritis Rheum* 1977;20:895-900.
- Góngora EA. El enfrentamiento a los problemas y el papel del control: Una visión etnopsicológica en un ecosistema con tradición. Tesis doctoral, Facultad de Psicología, UNAM, 2000.
- Cardiel MH, Abello-Banfi M, Ruiz-Mercado R, Alarcón-Segovia D. How to measure health status in rheumatoid arthritis in non-English speaking patients: validation of a Spanish version of the Health Assessment Questionnaire Disability Index (Spanish HAQ-DI). *Clin Exp Rheumatol* 1993;11:117-121.
- Calin A, Garrett S, Whitlock H, Kennedy LG, O'Hea J, Mallorie P, Jenkinson T. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol* 1994;21:2281-2285.
- Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitlock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 1994;21:2286-2291.
- Van der Heijde D, Van't Hof MA, Van Riel P, Van Leeuwen MA, et al. Validity of single variables and composite indices for measuring disease activity in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1992;51:177-181.
- Bosh JL, Hunnik MG. Comparison of the Health Utilities Index Mark 3 (HUI3) and the EuroQol EQ-5D in patients treated for intermittent claudication. *Qual Life Res* 2000;9:591-601.
- Durán-Arenas L, Gallegos-Carrillo K, Salinas-Escudero G, Martínez-Salgado H. Hacia una base normativa mexicana en la medición de calidad de vida relacionada con la salud, mediante el Formato Corto 36. *Salud Publica Mex* 2004;46:306-315.
- Shiell A, Donaldson C, Mitton C, Currie G. Health economic evaluation. *J Epidemiol Community Health* 2002;56:85-88.
- Villareal-Ríos E, Mathew-Quiroz A, Garza-Elizondo ME, Núñez-Rocha G, Salinas-Martínez AM, Gallegos-Handal M. Costo de la atención de la hipertensión arterial y su impacto en el presupuesto destinado a la salud en México. *Salud Publica Mex* 2002;44:7-13.
- Ariza-Ariza R, Mestanza-Peralta M, Cardiel MH. Direct costs of medical attention to Mexican patients with rheumatoid arthritis in a tertiary care center. *Clin Exp Rheumatol* 1997;15:75-78.
- Hernández-Cruz B, Ariza-Ariza R, Cardiel-Rios MH. Cost of standard rheumatoid care in active rheumatoid arthritis patients seen in a tertiary care center in Mexico City. *Reumatol Clin* 2006;2:124-130.
- Espinoza-Morales R, Arreola H, Peña A. Peso económico (PE) de la artritis reumatoide (AR) en la población mexicana. *Estudio RACE*. *Reumatol clin* 2006;2:15.
- Lajas C, Abasolo L, Bellajdel B, Hernández-García C, Carmona L, Vargas E, et al. Costs and predictors of costs in rheumatoid arthritis: A prevalence-based Study. *Arthritis Rheum* 2003;49:64-70.
- Lubeck DP. A Review of the direct costs of rheumatoid arthritis. *Managed care versus fee-for-service settings*. *Pharmacoeconomics* 2001;19:811-818.
- Lanes SF, Lanza LL, Radensky PW, Yood RA, Mesnan RF, Walker AM, Dreyer NA. Resource utilization and cost of care for rheumatoid arthritis and osteoarthritis in a managed care setting: the importance of drug and surgery costs. *Arthritis Rheum* 1997;40:1475-1481.
- Newhall-Perry K, Law NJ, Ramos B, Sterz M, Wong WK, Bulpitt KJ et al. Direct and indirect costs associated with the onset of seropositive rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2000;27:1156-63.
- Wolfe F, Kleinheksel SM, Spitz PQ, Lubeck DP, Fries JF, Young DY, et al. A multicenter study of hospitalization in rheumatoid arthritis: effect of health care system, severity, and regional difference. *J Rheumatol* 1986;13:277-284.
- Meenan RF, Yelin EH, Nevitt M, Epstein WV. The impact of chronic disease: a sociomedical profile of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1981;24:544-549.

Asociación de la tuberculosis pulmonar con los antígenos del sistema HLA en el Noreste de México

María de los Ángeles Rojas-Alvarado,^{a,b} María Luisa Díaz-Mendoza,^{b,c}
Salvador Said-Fernández,^d Guillermo Caballero-Olín^e y Ricardo M. Cerda-Flores^{a,b,f*}

^aDepartamento de Genética de Poblaciones y Bioinformática, Centro de Investigación Biomédica del Noreste, CIBIN-IMSS,

^bFacultad de Ciencias Biológicas, Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL), ^cDepartamento de Patología Clínica, Hospital de Especialidades 25, IMSS, ^dLaboratorio de Micobacteriología, CIBIN-IMSS, ^eDepartamento de Medicina Preventiva, Unidad de Medicina Familiar 28, IMSS, ^fFacultad de Enfermería, UANL, Monterrey, N.L., México

Recibido en su versión modificada: 24 de agosto de 2007

Aceptado: 8 de febrero de 2008

RESUMEN

Antecedentes: La susceptibilidad genética a tuberculosis pulmonar (TbP) ha sido asociada al sistema HLA (antígenos de los leucocitos humanos) del MHC (complejo mayor de histocompatibilidad), principalmente con los antígenos HLA-DR y -DQ. Dado lo anterior, el objetivo de este estudio caso-control no pareado, fue determinar la asociación de TbP con los antígenos HLA-DR y -DQ en pacientes que asistían a una unidad médica del IMSS.

Métodos: Los fenotipos del sistema HLA de casos (n=50) y controles (n=417), se definieron serológicamente por la técnica de microlinfocitotoxicidad dependiente de complemento. Los linfocitos B fueron obtenidos utilizando inmunoperlas. Las frecuencias alélicas y haplotípicas, equilibrio de Hardy-Weinberg y el desequilibrio de ligamiento, se determinaron mediante el programa computacional Arlequín versión 3.01, y el riesgo relativo (RR) mediante el programa Epimax Table Calculator.

Resultados: Los alelos HLA-DR11(5), -DR16(2) y -DQ7(3) y los haplotipos /DR11(5)-DQ7(3), /DR14(6)-DQ5(1) y /DR16(2)-DQ7(3) fueron más frecuentes en casos que en controles (RR>1, p<0.05). Los alelos HLA-DR17(3) y DQ8(3) y los haplotipos /DR17(3)-DQ2 y /DR4-DQ8(3) fueron más frecuentes en controles que en casos (RR<1, p<0.05).

Conclusiones: Estos resultados sugieren asociación entre TbP y HLA-DR y -DQ en esta población mestiza mexicana y son similares a los encontrados en otros estudios caso-control no pareados a nivel mundial.

Palabras clave:
Tuberculosis, MHC, HLA

SUMMARY

Background: Genetic susceptibility to pulmonary tuberculosis (PTb) has been associated with the HLA (Antigens of the Human Leukocytes) system of the MHC (Major Histocompatibility Complex), mainly with HLA-DR and -DQ antigens. Based on this assumption we carried out a case control study to determine the association of PTb with the HLA-DR and -DQ antigens among a sample of patients attending a medical unit belonging to the Mexican Social Security System (IMSS).

Methods: HLA system phenotypes from cases (n=50) and controls (n=417), were defined serologically using a complement dependent microlymphocytotoxic assay. B lymphocytes were obtained using immunobeads. The allele and haplotype frequencies were determined using the Arlequin version 3.01 computer software. Relative risk (RR) was calculated with the Epimax Table Calculator.

Results: The alleles HLA-DR11(5), -DR16(2) and -DQ7(3) and haplotypes /DR11(5)-DQ7(3), /DR14(6)-DQ5(1) and /DR16(2)-DQ7(3) had a higher frequency in cases than in controls (RR>1, p<0.05). The HLA-DR17(3) and DQ8(3) alleles and /DR17(3)-DQ2 and /DR4-DQ8(3) haplotypes had a higher frequency among controls than among cases (RR<1, p<0.05).

Conclusions: These results indicate an association between PTb with the HLA-DR and -DQ antigens in a Mexican sample. Our results are similar to those found in the international literature.

Key words:
Tuberculosis, MHC, HLA

Introducción

La tuberculosis pulmonar (TbP) ha sido considerada por la Organización Mundial de la Salud como una enfermedad reemergente.¹ Se calcula que diariamente 23 mil personas desarrollan tuberculosis activa y cerca de 5 mil mueren por esta causa.² La prevalencia mundial estimada de la tuberculosis es de 30 millones de casos, los cuales en

su mayoría son TbP. Aproximadamente 80% de estos casos ocurre en los países en desarrollo tales como los latinoamericanos, y en especial Perú, donde la incidencia y la prevalencia son especialmente altas.³

La infección por bacilos de *Mycobacterium tuberculosis* multidrogosresistentes, así como la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana están propiciando la diseminación de la enfermedad en ámbitos económicos y sociales

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Ricardo M. Cerda-Flores. Departamento de Genética de Poblaciones y Bioinformática, Centro de Investigación Biomédica del Noreste, 2 de Abril 501, Col. Independencia, 64720 Monterrey, N. L., México. Tel: (81) 8190 4036. Fax: (81) 8190 4035. Correo electrónico: ricardocerda_mx@yahoo.com.mx

antes no previstos.⁴ Estudios recientes han considerado que las amplias diferencias en la virulencia entre las diferentes cepas del patógeno son indicativas de una gran coevolución entre los humanos y la enfermedad. En otras palabras, desde el punto de vista filogenético, la coevolución del agente infectante con el huésped es una concordancia de la genética de la micobacteria con la genética del hospedero.⁵

La TbP es una enfermedad multifactorial, cuyo desarrollo e historia natural resulta de la interacción de factores ambientales y genéticos.¹

Los antígenos de los leucocitos humanos HLA (*human leukocyte antigens*) del MHC (*major histocompatibility complex*) han sido asociados con susceptibilidad o resistencia a TbP. Cuando dicha asociación conlleva mayor riesgo relativo (RR) de padecer TbP, se conoce como asociación positiva (RR>1). Por el contrario, la asociación de los antígenos HLA con resistencia a TbP se conoce como asociación negativa (RR<1).⁶

Meyer y colaboradores⁶ reconocen que la inmunosupresión y el progreso de la enfermedad parecen ser controlados por el sistema HLA.

En algunos estudios se ha encontrado asociación positiva entre TbP y varios antígenos HLA clase I en diferentes grupos humanos, pero los antígenos de esta clase han variado de una población a otra.⁷⁻⁹ Por otro lado, los antígenos clase II HLA-DR y -DQ han presentado una mayor consistencia en la asociación.^{7,9-25} A su vez, en algunos estudios se ha encontrado asociación negativa de la TbP con los antígenos HLA-DR y -DQ.^{12,15,24-26}

Desde el punto de vista clínico, se ha sugerido que el conocimiento detallado y amplio de estos marcadores genéticos en los pacientes con TbP, permite evaluar rápidamente la naturaleza de un proceso tuberculoso, definir su pronóstico y bajo estas bases, elegir el tratamiento adecuado que debe consistir en una quimioterapia más agresiva y específica en aquellos pacientes con antígenos HLA que predisponen a un cuadro clínico más severo.⁷

Dado lo anterior, el objetivo del presente estudio de caso-control no pareado fue conocer si existe asociación entre la TbP y los antígenos HLA-DR y -DQ.

Material y métodos

Población y diseño de muestreo

Se realizó un estudio de caso-control no pareado en población mestiza mexicana, no emparentada y cuyos cuatro abuelos nacieron en algunos de los cinco estados que conforman el Noreste de México: Nuevo León, Tamaulipas, Coahuila, San Luis Potosí y Zacatecas; de estos se integraron dos grupos: casos y controles.

Casos

Se incluyeron derechohabientes de la Unidad de Medicina Familiar 28 del Instituto Mexicano del Seguro Social, susceptibles a TbP. Definimos como susceptibles a todos los

pacientes con diagnóstico de TbP. Esta población derechohabiente del IMSS corresponde a la Jurisdicción Sanitaria 1 de la Secretaría de Salud en el estado de Nuevo León, la cual tiene su circunscripción en el poniente del Municipio de Monterrey. El estudio se desarrolló por entrevista personal a 50 personas que acudían a consulta, con diagnóstico clínico de TbP. Se realizó un muestreo no probabilístico (por casos consecutivos) en un periodo de un año²⁷ a pacientes de uno u otro sexo, sin importar la edad, con imagen radiológica sugerente de TbP y baciloscopia positiva (presencia de BAAR en frotis de esputo); el diagnóstico de TbP se confirmó posteriormente por cultivo micobacteriológico. Los casos excluidos fueron los que tuvieron una o varias de las siguientes características:

- a) Parentesco del candidato a participante con otro paciente incluido en este grupo.
- b) Cultivo negativo para micobacterias del complejo de la tuberculosis.
- c) Sida.
- d) Tratamiento con medicamentos inmunosupresores.
- e) Pacientes que no aceptaron participar en el proyecto.

Controles

Se estudiaron 417 personas que acudían al Hospital de Especialidades 25 del IMSS en esta ciudad, para posible donación renal. Dado lo anterior, el número de controles por casos fue en una proporción de 8:1, de acuerdo a lo propuesto por Coggon y colaboradores²⁸ para estudios de asociación de una enfermedad con el sistema HLA.

Cultivo de micobacterias: el diagnóstico clínico en los casos se confirmó por cultivo e identificación de *M. tuberculosis* (a partir de esputo) en medio de Lowenstein Jensen-Holm a 37 °C, que se incubó por cuatro a ocho semanas.²⁹

Tipificación para los antígenos HLA clase II: el aislamiento de los linfocitos B se llevó a cabo mediante la técnica de perlas inmunomagnéticas (inmunoperlas)³⁰ y la tipificación de los antígenos HLA, mediante la técnica serológica de microlinfocitotoxicidad dependiente de complemento.³¹

Análisis estadístico: de los datos obtenidos para los casos y controles se realizaron tres procesos:

- a) Los 50 casos con TbP fueron analizados con estadística descriptiva mediante el paquete estadístico SPSS versión 10.0, tomando en cuenta ocho parámetros sociodemográficos: sexo, lugar de nacimiento, escolaridad, ingreso mensual familiar, vivienda en condiciones de hacinamiento, consumo de alcohol, abuso de drogas y tabaquismo; y siete fisiopatológicos: aplicación de BCG, Combe, familiares con TbP, antecedentes de TbP, pérdida de peso, otros síntomas y diabetes mellitus tipo 2.
- b) Para el análisis genético de los 467 individuos se utilizó el programa de Genética de Poblaciones Arlequín versión 3.01. Se determinaron las frecuencias alélicas, así como la prueba exacta del equilibrio de Hardy-Weinberg (HW). La configuración *cis* para la asignación haplotípica y la determinación de sus frecuencias para genotipos con fase desconocida, fueron generadas a través del algoritmo

mo de expectación maximizada. La prueba exacta de HW también se realizó a nivel haplotípico; así como la prueba de razón de probabilidades de desequilibrio de ligamiento entre HLA-DR y -DQ asumiendo equilibrio de ligamiento.

- c) De los 15 alelos para HLA-DR, siete alelos HLA-DQ y 26 haplotipos encontrados en los casos y de los 13 alelos para HLA-DR, siete alelos HLA-DQ y 40 haplotipos encontrados en los controles, sólo se analizaron cinco alelos (DR11, DR16, DR17, DQ7 y DQ8) y cinco haplotipos (DR11-DQ7, DR14-DQ5, DR16-DQ7, DR17-DQ2 y DR4-DQ8), cuya frecuencia estuvo incrementada en uno u otro grupo. En estos alelos y haplotipos incrementados se cálculo de χ^2 , RR y su significancia estadística mediante el programa *Epimax Table Calculator* (disponible en <http://www.healthstrategy.com/epiper/htm>). Este paso final se efectuó para determinar si la

asociación era positiva ($RR > 1$) o negativa ($RR < 1$). Para esto, se crearon tablas de contingencia 2 x 2 donde las columnas corresponden a los grupos de estudio (controles y casos) y las hileras corresponden a:

- 1) Número de individuos para cada uno de los alelos o haplotipos incrementados y específicos.
- 2) La diferencia del total de controles (n=417) y de casos (n=50). El nivel de significancia para todas las pruebas fue < 0.05 .

Resultados

La edad de los 467 individuos estudiados varió de 18 a 79 años. En los 50 casos obtenidos del IMSS se observaron los siguientes factores:

- a) *Sociodemográficos*: una prevalencia de TbP de 68% en personas nacidas fuera del estado de Nuevo León, escolaridad primaria en 52.5%, ingreso familiar mensual alrededor de dos a tres salarios mínimos, 26% vivía en condiciones de hacinamiento, 50% consumía alcohol, 12% era adicto a alguna droga de consumo y 48% era adicto al tabaco (Cuadro I).
- b) *Fisiopatológicos*: más de 50% recibió la vacuna BCG, 38% fue Combe positivo, 23% tenía familiares con tuberculosis, 40% tenía antecedentes de haber padecido tuberculosis, 87.50% presentó pérdida de peso en diferentes proporciones, aproximadamente 18% fue positivo para otros síntomas sugerentes de TbP y casi 38% tenía antecedentes de padecer diabetes mellitus tipo 2 (Cuadro II).

En el cuadro III se presentan las frecuencias génicas para los alelos HLA-DR y -DQ en casos y controles. Se encontró que ambos grupos estaban en equilibrio de Hardy-Weinberg ($p > 0.05$). Para los casos se encontraron 26 haplotipos y en desequilibrio de ligamiento ($\chi^2 = 164.28$, $gL = 72$, $p = 0.000001$) y para los controles 40 haplotipos y en desequilibrio de ligamiento ($\chi^2 = 1789.87$, $gL = 84$, $p = 0.000001$). Las diferencias estadísticas para las frecuencias alélicas y haplotípicas entre los casos y los controles se presentan en los cuadros IV y V, respectivamente.

En el cuadro IV se presentan los RR para los alelos DR y DQ, cuyas frecuencias se encontraron incrementadas significativamente en casos y controles. Los alelos DR11(5), DR16(2) y DQ7(3) tuvieron frecuencias más altas en los casos que en los controles mostrando una asociación positiva con TbP ($RR > 1$), mientras que los alelos DR17(3) y DQ8(3) tuvieron frecuencias más altas en los controles que en los casos, mostrando una asociación negativa ($RR < 1$).

En el cuadro V se presentan los RR para los haplotipos HLA-DR/DQ incrementados significativamente en casos y controles. Los haplotipos /DR11(5)-DQ7(3), /DR14(6)-DQ5(1), /DR16(2)-DQ7(3) tuvieron frecuencias más altas en los casos que en los controles mostrando una asociación positiva ($RR > 1$). Además se observa que en el haplotipo /DR14(6)-DQ5(1), tanto el antígeno DR14(6) como el antígeno DQ5(1) se asocian

Cuadro I. Descripción de los factores sociodemográficos de los enfermos con tuberculosis pulmonar

Variable	Frecuencia	%
Sexo		
Hombres	31	62.00
Mujeres	19	38.00
Nacido en Nuevo León		
Sí	16	32.00
No	34	68.00
Escolaridad		
Analfabeta	3	7.50
Primaria	21	52.50
Secundaria	9	22.50
Preparatoria o técnico	5	12.50
Profesionista	2	5.00
No hay dato	10	
Ingreso mensual familiar		
Hasta 1 salario mínimo	8	22.22
2 a 3 salarios mínimos	17	47.22
Hasta 4 salarios mínimos	4	11.11
Más de 5 salarios mínimos	7	19.45
No hay dato	14	
Vivienda en condiciones de hacinamiento		
Sí	11	26.19
No	31	73.81
No hay dato	8	
Consumo de alcohol		
Sí	15	50.00
No	15	50.00
No hay dato	20	
Abuso de drogas		
Sí	3	12.00
No	22	88.00
No hay dato	25	
Tabaquismo		
Sí	14	48.28
No	15	51.72
No hay dato	21	

Cuadro II. Descripción de los factores fisiopatológicos de los enfermos con tuberculosis pulmonar

Variable	Frecuencia	%
Aplicación de BCG		
Positivo	23	58.97
Negativo	16	41.03
No hay dato	11	
Combe		
Positivo	16	38.10
Negativo	26	61.90
No hay dato	8	
Familiares con tuberculosis		
Sí	7	23.33
No	23	76.67
No hay dato	20	
Antecedentes de tuberculosis		
Sí	16	40.00
No	24	60.00
No hay dato	10	
Pérdida de peso		
<10%	16	40.00
>10%	15	37.50
Se ignora %	4	10.00
Negativo	5	12.50
No hay dato	10	
Otros síntomas sugerentes de TbP		
Positivo	7	17.95
Negativo	32	82.05
No hay dato	11	
Diabetes mellitus tipo 2		
Sí	11	37.93
No	18	62.07
No hay dato	21	

positivamente a TbP únicamente en forma haplotípica, ya que no se encontró asociación de estos antígenos en forma alélica y el haplotipo formado por ambos antígenos fue el que tuvo el mayor RR (7.22). A su vez, los haplotipos /DR17(3)-DQ2 y el /DR4-DQ8(3) cuyas frecuencias fueron más altas en controles que en casos, mostraron asociación negativa ($RR < 1$). En este grupo de controles, se encontró a los antígenos HLA-DR4 y -DQ2 asociados negativamente a TbP únicamente en forma haplotípica.

Discusión

Para la discusión de los resultados del presente trabajo, los antígenos del sistema HLA asociados con TbP se han comparado con otros informes a nivel serológico y para aquellos en los cuales se han definido por técnicas de biología molecular, se ha tomado en cuenta la especificidad serológica correspondiente al alelo tipificado a nivel molecular.

Haber encontrado al alelo HLA-DR16(2) incrementado significativamente en casos y con el mayor RR a nivel de

Cuadro III. Frecuencias génicas estimadas para los loci HLA-DR y -DQ en personas con y sin tuberculosis pulmonar

Alelo HLA	Controles	Casos
DR1	0.07314	0.04000
DR10	0.00719	0.00000
DR103	0.01079	0.00000
DR11	0.06355	0.12000
DR12	0.02038	0.01000
DR13	0.07314	0.07000
DR14	0.05755	0.10000
DR15	0.09472	0.04000
DR16	0.01918	0.09000
DR17	0.07914	0.01000
DR18	0.00719	0.01000
DR4	0.27818	0.25000
DR7	0.06235	0.10000
DR8	0.14149	0.15000
DR9	0.01199	0.01000
DQ2	0.15468	0.11000
DQ4	0.14508	0.19000
DQ5	0.11511	0.11000
DQ6	0.15108	0.14000
DQ7	0.27578	0.41000
DQ8	0.14988	0.03000
DQ9	0.00839	0.01000

alelo, concuerda con lo mencionado por Mehra y colaboradores para poblaciones de la India (DRB1*1602),³² Polonia (DRB1*1601),^{11,12} y China, donde este mismo alelo se correlacionó cercanamente a la incidencia de TbP y se sugirió que otra posibilidad es que esté ligado a genes funcionales de susceptibilidad.¹⁵ Selvaraj y colaboradores demostraron que los genes/productos génicos de HLA-DR2 (antígeno paterno de DR16) pueden estar asociados con un papel regulador en el mecanismo de la susceptibilidad a enfermedad en la tuberculosis.²¹ Difiere a lo observado en otro estudio en población mexicana, donde la TbP ha sido asociada al antígeno HLA-DR15(2) (DRB1*1501).²³

Los resultados respecto al antígeno DR11(5) incrementado significativamente en casos, indicando asociación positiva o mayor riesgo para padecer TbP en este grupo, están de acuerdo con los de Dovgaliuk y colaboradores, quienes encontraron incrementado a su antígeno paterno DR5.⁹

Cuadro IV. Riesgo Relativo para los alelos HLA-DR y -DQ incrementados significativamente en personas con y sin tuberculosis pulmonar

Alelo HLA	Controles	Casos	χ^2	p	Riesgo relativo
DR11(5)	53	12	3.850	0.0490	1.95 (1.001;3.602)
DR16(2)	16	9	14.991	0.0001	3.881 (1.882;6.854)
DR17(3)	66	1	5.913	0.0150	0.121 (0.006;0.765)
DQ7(3)	230	41	12.130	0.0010	3.295 (1.594;7.171)
DQ8(3)	125	3	11.720	0.0010	0.169 (0.042;0.543)

Cuadro V. Riesgo relativo para los haplotipos /HLA-DR-DQ incrementados significativamente en personas con y sin tuberculosis pulmonar.

Haplotipo	Controles	Casos	χ^2	P	Riesgo Relativo
DR11(5)-DQ7(3)	46	11	4.041	0.0440	2.029(1.016;3.787)
DR14(6)-DQ5(1)	4	8	34.559	0.0001	7.22(3.607;10.233)
DR16(2)-DQ7(3)	8	4	4.390	0.0360	3.297(1.068;6.851)
DR17(3)-DQ2	65	1	5.719	0.0170	0.124(0.006;0.782)
DR4-DQ8(3)	125	3	11.722	0.0010	0.169(0.042;0.543)

Respecto a los antígenos HLA-DQ, haber encontrado asociación de tuberculosis con el antígeno DQ7(3), coincide con lo señalado por Lombard y colaboradores,³³ quienes encontraron a DQB1*0301-0304 asociado a TbP en población de Venda, Sudáfrica, y cuya correspondencia serológica equivale a DQ7(3).³⁴

En cuanto a los haplotipos HLA-DR/-DQ en asociación con TbP, DR14-DQ5(1) concuerda con lo mencionado por Dubaniewicz y colaboradores, quienes encontraron al haplotipo DRB1*14-DQB1*05 asociado a TbP en población de Polonia.¹² No se halló concordancia de nuestros resultados con lo informado por Mehra y colaboradores,¹⁷ y Ravikumar y colaboradores,²⁰ quienes informan un haplotipo asociado: /DR15(2)-DQ6(1) (/DRB1*1501-DQB1*0601).

De los haplotipos asociados con TbP en el presente trabajo, en /DR11(5)-DQ7(3) y /DR16(2)-DQ7(3) puede observarse que intervienen antígenos para los cuales también se encontró asociación con TbP a nivel de alelo. El haplotipo /DR14(6)-DQ5(1) es el de mayor RR, tanto a nivel de alelos como de haplotipos y para cuyos alelos no se encontró asociación con TbP en forma aislada en este estudio. Sin embargo, en este haplotipo DR14(6) fue asociado a TbP en población rusa^{16,18} y de la India, además se identificó como factor de riesgo para tuberculosis con múltiples resistencias a medicamentos antifímicos,²² y en lo que respecta a DQ5(1) es mencionado asociado a TbP a nivel alélico por Terán-Escandón y colaboradores.²³

Haber encontrado al alelo DR17(3) incrementado en controles, indicando asociación negativa o protección contra TbP en este grupo, está de acuerdo con lo informado por Cox y colaboradores para DR3 como antígeno paterno de DR17(3).²⁶

Respecto a los haplotipos cuya frecuencia está incrementada significativamente en controles, para /DR17(3)-DQ2 los resultados sólo concuerdan con lo informado anteriormente a nivel alélico; además de DR17(3) discutido anteriormente, DQ2 (DQB1*020) se ha asociado con resistencia a TbP en forma alélica en población de Polonia³⁵ y respecto a /DR4-DQ8(3), a DQ3 se le ha encontrado asociado también con resistencia a TbP en forma haplotípica (/DRB1*11-DQB1*03),¹² y en forma alélica en población tailandesa (DQB1 *0301).²⁴

Que 68% de los pacientes con TbP no fueran originarios de Nuevo León (12% de Coahuila y Tamaulipas y 56% de Zacatecas, San Luis Potosí y Durango), indica que este grupo de casos proviene de otras regiones con alta prevalencia de TbP.

En conclusión, en esta población mexicana se encontró asociación de la TbP con los antígenos HLA-DR y -DQ, similar a lo encontrado en otros estudios caso-control a nivel mundial y, por lo tanto, los resultados del presente estudio sugieren que los antígenos HLA-DR y -DQ y sus haplotipos pueden desempeñar un papel importante en la fisiopatología de la TbP y estar relacionados a un riesgo más alto de desarrollar TbP. De validarse esta asociación mediante estudios de metaanálisis, la tipificación de los antígenos del sistema HLA será de gran utilidad dentro de la práctica clínica del manejo de los pacientes tuberculosos.

Agradecimientos

Los autores agradecen el apoyo económico otorgado por el FOFI-IMSS: 2002/021/20111021, FOFI-IMSS: 2005/1/1/013 y CONACYT (beca de doctorado 118798 a MARA). También a las químicas farmacobiólogas Leticia Navarro-Marmolejo y Pola Becerril-Montes, por su apoyo técnico en laboratorio.

Referencias

- Bloom BR, Murray CJL. Tuberculosis: commentary on a reemerging killer. *Science* 1992;257:1055-1064.
- WHO. Stop TB, Annual Report 2001. Geneva, Switzerland: WHO; 2002. pp. 1-17.
- Centers for Disease Control. Estimates of future global tuberculosis morbidity and mortality. *MMWR* 1993;42:961-964.
- World Health Organization -GTB. WHO global tuberculosis programme. World TB day. WHO report on the TB epidemic 1996.
- Gey van Pittius NC, Sampson SL, Lee H, Kim Y, van Helden PD, Warren RM. Evolution and expansion of the Mycobacterium tuberculosis PE and PPE multigene families and their association with the duplication of the ESAT-6 (esx) gene cluster regions. *BMC Evol Biol* 2006;6:95.
- Meyer CG, May J, Stark K. Human leukocyte antigens in tuberculosis and leprosy. *Trends Microbiol* 1998;6:148-154.
- Chukanova VP, Litvinov VI, Pospelov LE, Slogotskaia LV. Significance of hereditary predisposition factors in the development and course of pulmonary tuberculosis. *Vestn Ross Akad Med Nauk* 1995;7:6-9.
- Knoring BE, Berkoz AS, Sakharova Ila. Distribution of histocompatibility antigens in patients with pulmonary tuberculosis depending on disease course and immune response pattern. *Probl Tuberk* 1995;2:16-19.
- Dovgaliuk IF, Vatutina VV, Kuz'mina SI, Korolenok OL. Clinical and immunogenetic aspects of children with local and multiple forms of primary tuberculosis. *Probl Tuberk* 1995;5:24-27.
- Bothamley GH, Gibbs JH, Beck JS, Schreuder GM, de Vries RR, Grange JM, et al. Delayed hypersensitivity and HLA in smear-positive pulmonary tuberculosis. *Int Arch Allergy Immunol* 1995;106:38-45.
- Dubaniewicz A. HLA-DR antigens in patients with pulmonary tuberculosis in northern Poland. Preliminary report. *Arch Immunol Ther Exp* 2000;48:47-50.
- Dubaniewicz A, Moszkowska G, Szczerkowska Z. Frequency of DRB1-DQB1 two-locus haplotypes in tuberculosis: preliminary report. *Tuberculosis* 2005;85:259-267.

13. Fedoseeva SV, Iusopova MM, Chukanova VP, Pospelov LE. Course of infiltrating pulmonary tuberculosis depending on the patient's genotype. *Probl Tuberk* 1993;2:8-10.
14. Goldfeld AE, Delgado JC, Thim S, Bozon MV, Uglialoro AM, Turbay D, et al. Association of an HLA-DQ allele with clinical tuberculosis. *JAMA* 1998;279:226-228.
15. Liu ZH, Luo YL, Zhou L, Xu WH, Feng DY, Tan YJ, et al. A study on the correlation between HLA-DR genes and susceptibility to pulmonary tuberculosis in a population of Han nationality from southern China. *Zhonghua Jie He Hu Xi Za Zhi* 2004;27:390-393.
16. Matrashkin AG, Mes'ko EM, Pospelov LE, Ereemeev VV, Khaiby SB, Chistiakova NI. Examining the distribution of HLA antigens in patients with tuberculosis and in healthy individuals in the Erza District, Republic of Tyva. *Probl Tuberk* 2002;12:15-16.
17. Mehra NK, Rajalingam R, Mitra DK, Taneja V, Giphart MJ. Variants of HLA-DR2/DR51 group haplotypes and susceptibility to tuberculoid leprosy and pulmonary tuberculosis in Asian Indians. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1995;63:241-248.
18. Pospelova LE, Matrashkin AG, Larionova EE, Ereemeev VV, Mes'ko EM. The association of tuberculosis with the specificities of the HLA gene DRB1 in different regions of Tuva. *Probl Tuberk Bolezn Legk* 2005;7:23-25.
19. Rajalingam R, Mehra NK, Jain RC, Myneedu VP, Pande JN. Polymerase chain reaction-based sequence-specific oligonucleotide hybridization analysis of HLA class II antigens in pulmonary tuberculosis: relevance to chemotherapy and disease severity. *J Infect Dis* 1996;173:669-676.
20. Ravikumar M, Dheenadhayalan V, Rajaram K, Lakshmi SS, Kumaran PP, Paramasivan CN, et al. Associations of HLA DRB1, DQB1 and DPB1 with pulmonary tuberculosis in South India. *Tuber Lung Dis* 1999;79:309-317.
21. Selvaraj P, Uma H, Reetha AM, Kurian SM, Xavier T, Prabhakar R, et al. HLA antigen profile in pulmonary tuberculosis patients and their spouses. *Indian J Med Res* 1998;107:155-158.
22. Sharma SK, Turaga KK, Balamurugan A, Saha PK, Pandey RM, Jain NK, et al. Clinical and genetic risk factors for the development of multi-drug resistant tuberculosis in non-HIV infected patients at a tertiary care center in India: a case-control study. *Infect Genet Evol* 2003;3:183-188.
23. Terán-Escandón D, Terán-Ortiz I, Camarena-Olvera A, González-Ávila G, Vaca-Marín MA, et al. Human leukocyte antigen-associated susceptibility to pulmonary tuberculosis: molecular analysis of class II alleles by DNA amplification and oligonucleotide hybridization in Mexican patients. *Chest* 1999;115:428-433.
24. Vejbaesya S, Chierakul N, Luangtrakool K, Srinak D, Stephens HA. Associations of HLA class II alleles with pulmonary tuberculosis in Thais. *Eur J Immunogenet* 2002;29:431-44.
25. Wang J, Song C, Wang S. Association of HLA-DRB1 genes with pulmonary tuberculosis. *Zhonghua Jie He Hu Xi Za Zhi* 2001;24:302-305.
26. Cox RA, Downs M, Neimes RE, Ognibene AJ, Yamashita TS, Ellner JJ. Immunogenetic analysis of human tuberculosis. *J Infect Dis* 1988;158:1302-1308.
27. Velasco-Rodríguez VM, Martínez-Ordaz VA, Roiz-Hernández J, Huazano-García F, Nieves-Rentería A. Muestreo y tamaño de muestra. Una guía práctica para personal de salud que realiza investigación. 1a. edición virtual y en papel. Buenos Aires, Argentina: E-libro.net; 2003.
28. Coggon D, Rose G, Barker DJP. *Epidemiology for the uninitiated*. 4th edition: London, UK: BMJ Publishing Group; 1997.
29. Master RN. *Mycobacteriology*. En: Isenberg HD, editor. *Clinical microbiology. Procedures handbook*. Washington DC: American Society for Microbiology; 1994.
30. G Kvalheim, Fodstad O, Pihl A, Nustad K, Pharo A, Ugelstad J, et al. Elimination of B-lymphoma cells from human bone marrow: model experiments using monodisperse magnetic particles coated with primary monoclonal antibodies. *Cancer Res* 1987;47:3846-851.
31. Terasaki PI, McClelland JD. Microdroplet assay of human serum cytotoxin. *Nature* 1964;204:998-999.
32. Mehra NK, Verduijn W, Taneja V, Drabbels J, Singh SP, Giphart MJ. Analysis of HLA-DR2-associated polymorphisms by oligonucleotide hybridization in an Asian Indian population. *Hum Immunol* 1991;32:246-253.
33. Lombard Z, Dalton DL, Venter PA, Williams RC, Bornman L. Association of HLA-DR, -DQ, and vitamin D receptor alleles and haplotypes with tuberculosis in the Venda of South Africa. *Hum Immunol* 2006;67:643-654.
34. Tiercy JM, Marsh SGE, Schreuder GMTh, Albert E, Fischer G, Wassmuth R. (European Federation for Immunogenetics Subcommittee for Reporting HLA Ambiguities). Guidelines for nomenclature usage in HLA reports: ambiguities and conversion to serotypes. *Eur J Immunogenet* 2002;29:273-274.
35. Dubaniewicz A, Moszkowska G, Szczerkowska Z, Hoppe A. Analysis of DQB1 allele frequencies in pulmonary tuberculosis: preliminary report. *Thorax* 2003;58:890-891.

¿Es real el riesgo de muerte por accidentes en el hogar?

Carlos Baeza-Herrera,^{a,b*} Luis Manuel García-Cabello,^b
Arturo Hermilo Godoy-Esquivel^b y Luis Velasco-Soria^b

^aHospital Pediátrico Moctezuma, Secretaría de Salud, México D.F., México

^bDivisión de Posgrado, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, México D.F., México

Recibido en su versión modificada: 23 de noviembre de 2007

Aceptado: 7 de marzo de 2008

RESUMEN

El presente es un estudio descriptivo acerca del daño que sufren los niños como consecuencia de accidentes. Los objetivos de este estudio son explorar la morbilidad y mortalidad a través de la experiencia de los autores y proponer formas especiales de prevención. Los accidentes en el hogar son comunes, pero los informes de la literatura no son consistentes con la realidad. Los eventos traumáticos que suceden en el hogar han sido menospreciados, sin embargo, no es raro que sean causa de muerte, en especial en niños pequeños. Analizamos los hallazgos en 21 niños que sufrieron percance traumático en el hogar.

Palabras clave:

Accidentes, trauma, hogar, niños

SUMMARY

Descriptive study on damage to children's health caused by accidents. The literature has mainly focused on the analysis of severe trauma. The main objective was to assess the morbidity and mortality based on the authors experience and to propose special measures to prevent this type of trauma. Home accidents are a frequent form of pediatric trauma, yet reports in the literature are not always consistent with its real prevalence. We believe that home traumatic events have been underestimated and neglected mainly because they are generally not a cause of death, especially among infants. We analyzed 21 patients who underwent a traumatic lesion at home.

Key words:

Accidents, trauma, home, children

Introducción

El hogar, definido como el espacio geográfico en el que habita la familia, se caracteriza porque puede o no estar fijo, y no necesariamente debe haber secciones y paredes divisionarias. Dicho de esa manera, el hogar puede ser itinerante y vale el término para aplicarlo a una familia que vive en una auto-casa, en un circo, o bien, que habita en un albergue o debajo de un puente. La morfología de un hogar depende de muchos factores y podría denominarse como típico aquel constituido por sala, comedor, cocina, dormitorio, baño, patio o jardín; y el no típico al que no tiene los espacios mencionados.

El hogar está conformado además por alberca, casa de máquinas, cobertizo, gimnasio, etc., encuentra la faceta opuesta en el integrado solamente por una habitación que a la vez es sala, cocina y dormitorio. En los edificios multifamiliares, los espacios comunes se consideran una extensión del hogar.

Paradójicamente, el significado de la palabra hogar, que en el común de la gente traduce seguridad, en realidad se origina de los vocablos latinos *focaris*, *focus*, que significan

fuego y que han dado lugar también a las palabras fogata y hoguera. De tal forma, el término se entiende como el sitio donde se disfruta del fuego, traducido éste como confort.

Con base en este concepto existen sitios en el interior del hogar más peligrosos que otros dependiendo de la edad del niño: en los lactantes, es decir cuando los niños menores de dos años de edad están iniciando la bipedestación y marcha, los contactos de luz eléctrica, la estufa, horno, barandales, escalinatas, los líquidos en ebullición, las sustancias tóxicas y la cuchillería, son objetos de alto riesgo. Conocemos el caso de un lactante de dos meses de edad quien al rodar y caer de la cama se incrustó en el cráneo un cuchillo que estaba sosteniendo una hélice insecticida.¹ La sala, en la que predominan muebles blandos y de madera, es un espacio muy heterogéneo en los hogares de clase media, por lo que pueden suceder eventos accidentales inesperados como las caídas y hasta heridas por proyectil. En esta misma sección se da el atrapamiento del prepucio por el zipper de la bragueta.² Los incendios se dan frecuentemente por instalaciones eléctricas mal diseñadas o descuidadas. Es común que en los últimos meses del año se ocasionen siniestros por la chispa que se genera con los cortocircuitos en las luces de

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

los árboles de navidad, que encuentra fácilmente material comburente como el plástico, la esponja y la madera. El dormitorio, sitio al que algunos autores consideran peligroso, es el escenario de caídas de la cama, de las ventanas, de intentos de suicidio y de maltrato físico.³ El baño, por su parte, está dotado de un sinfín de instrumentos cortantes y eléctricos; de los accidentes más frecuentes, especialmente en niños con sobrepeso, es el trauma encefalocraneal⁴ y las lesiones graves cuando utilizan el retrete como banco de altura: por el peso y la debilidad de la estructura, ésta se quiebra en fragmentos que poseen extensos y finos filos capaces de inferir heridas de tal profundidad y extensión a pelvis o articulación coxofemoral. En el patio, que puede ser interpretado como sinónimo de jardín, se dan caídas de grandes alturas como columpios, árboles o escaleras portátiles, amputaciones en juegos mecánicos, mordeduras por insectos nocivos, caídas de juegos recreativos como la resbaladilla, accidentes por accionamiento de máquinas cortacésped, empalamientos en astas de madera o metálicas, ingestión de sosa cáustica y mordeduras por perro.⁵ La alberca y chapoteaderos suelen ser sitios de lesiones tan insignificantes como la quemadura solar superficial o la ruptura timpánica por acumulación de agua sucia en el oído externo, o tan graves como el ahogamiento. Las caídas al conducir bicicleta, que constituyen una parte importante en la experiencia de los autores, se dan casi siempre en los espacios comunes de los multifamiliares, y no obstante que el trauma encefalocraneal es el más frecuente, existe otro tipo de heridas que ponen en riesgo la vida de los niños.⁶

Las lesiones en el hogar rural son distintas. En este ámbito abundan caídas de mamíferos como el asno, caballo o mula, en ocasiones sobre superficies irregulares e inclusive sobre troncos de milpas cosechada; mordeduras por víboras, arañas y, en menos ocasiones, perforación de viscera hueca y maciza como consecuencia de una coz.⁷

¿Es tan frecuente como se cree?

Cuando hablamos de los accidentes en el hogar estamos refiriéndonos a una faceta muy especial del fenómeno, que poco se ha explorado; se conoce porque cotidianamente llegan niños lesionados a los servicios de urgencias del país como consecuencia de algún evento traumático acaecido en el interior de la casa, pero no se ha escudriñado lo suficiente como ha sucedido con las quemaduras, el maltrato al menor y las lesiones por electricidad.⁸

Sabemos que la frecuencia es muy elevada, según lo referido por los escasos artículos publicados al respecto,⁹ pero desconocemos cifras y éstas no existen en parte porque no se publican las experiencias, pero en particular porque la inmensa mayoría de las lesiones que suceden en el hogar no tiene mayor trascendencia y porque las que llegan a una sala de urgencias son de tan poca magnitud que el menor es visto, tratado y dado de alta el mismo día.

En un estudio nacional recientemente publicado,¹⁰ se analizaron entre otras variables, los sitios y variedades de fracturas en niños menores de 15 años; se encontró que casi

la mitad de los casos sucedió en el hogar. En una región de Estados Unidos se observó que del total de decesos por heridas de arma de fuego, 75% ocurrió en el hogar (Figura 1).¹¹

En un estudio llevado a efecto por Hajar y colaboradores¹² en población general, se encontró que 96% del total de accidentes en niños entre los cero y cuatro años transcurrió en el hogar; destacaron el trauma encefalocraneal y contusiones de tejidos blandos.

Respecto a las caídas, éstas han sido divididas dependiendo de la altura y el lugar donde suceden. Al parecer, con mayor frecuencia acontecen en los dormitorios, sin embargo, las que se originan en la azotea y en el jardín o patio son de mayor gravedad.

¿El riesgo es clínica y radiológicamente manifiesto?

Creemos no sólo que esta especial rama del trauma en la edad pediátrica puede ser observada desde el punto de vista clínico y radiológico, sino que acepta la evaluación basada en el estudio clínico que permite la emisión de un criterio pronóstico como el propuesto por Tepas,¹³ mediante el cual se llega a identificar a los pacientes que por su gravedad deben ser tratados en unidades de terapia intensiva de centros especializados de atención.

Para integrar el diagnóstico de una lesión específica debida a un percance traumático que sucede en el interior del hogar, casi siempre es suficiente la anamnesis. Sin embargo, existen situaciones en las que, por alguna circunstancia, la identificación de la lesión no es fácil, lo que es absolutamente cierto en la enfermedad quirúrgica por maltrato.¹³

Desde el punto de vista radiológico, igualmente existen puntos importantes de referencia. El síndrome del niño alfilerero¹⁴ es una de las manifestaciones del espectro. Es poco usual que los padres, por lo general la madre, inserte en el cuerpo del niño agujas de coser, las que por razones



Figura 1. Varón de dos años de edad quien como consecuencia de maltrato, recibió una herida palmar por proyectil de arma de fuego inflingida a muy poca distancia, a juzgar por la quemadura periorificiaria.

aún no identificadas tienden a migrar y lastimar órganos internos como el tubo digestivo o el sistema genitourinario.

La ingestión y enclavamiento de agujas en la lengua puede determinar que éstas migren hacia estructuras como las vías respiratorias y sean motivo de morbimortalidad. La fractura helicoidal de huesos largos, fracturas múltiples en distintas etapas de cicatrización, el hematoma subdural crónico del lactante y el síndrome de violencia extrema por maltrato,¹⁵ son evidencia clara de que las lesiones en el hogar suelen ser causa frecuente de muerte.

Las heridas por proyectil casi siempre son susceptibles de ser localizadas mediante estudio radiológico y las más de las ocasiones suceden en la vía pública, si bien se han registrado casos de niños quienes al explorar los roperos de la casa encontraron un arma cargada con fragmentos metálicos que activaron por accidente.

Al jugar a las "luchas", un niño de tres años de edad saltó de "sentón" desde la cama sobre el tronco de su hermanito de seis meses, ocasionándole fractura de ocho costillas. A un niño de tres años le cayó la televisión encima causándole ruptura del yeyuno. Ambos murieron. Las lesiones graves por mordedura de perro no son raras (Figura 2).

¿Qué lesiones son potencialmente mortales?

Hemos aprendido después de observar una cantidad importante de pacientes con lesiones de origen traumático, que cualquier herida consecutiva a este fenómeno que requiera hospitalización es potencialmente grave.

Algunas lesiones son ocasionadas durante una caída en bicicleta, cuando se transita por superficies irregulares como las que se observan en los edificios multifamiliares. En muchos niños se puede apreciar la huella indeleble del percance, que se caracteriza, dependiendo de la severidad

del impacto, porque en la superficie abdominal aparece una equimosis localizada en alguno de los hipocondrios o en torno a la cicatriz umbilical. Frecuentemente traduce lesión visceral y la marca del tubo metálico del manubrio es inequívoco estigma del accidente.¹⁶ La pérdida de la continuidad cutánea es sin duda una de las consecuencias más notorias de las caídas. Los estigmas dejados por otro tipo de lesiones son igualmente impactantes, sea porque el menor sufrió una lesión del conducto anorrectal,¹⁷ por una caída sobre troncos de caña seca en milpa cosechada, porque sufrió graves daños secundarios a loxocelismo¹⁸ o por asfixia traumática.¹⁹

La perforación intestinal como resultado de un percance dentro del hogar puede aparecer de múltiples formas, además de la caída al conducir una bicicleta. Puede ser consecuencia de maltrato, pero también, de manera rara, cuando se ingiere una batería alcalina, un cuerpo extraño o un botón imantado para cierre automático de teléfonos celulares y bolsas de mano.

La pancreatitis y la contusión pulmonar con o sin asfixia traumática suelen acompañar al síndrome de contusión visceral múltiple, y afectar al menor cuando la violencia física se exagera.¹⁵ La perforación del tubo digestivo indistintamente se da porque el duodeno queda atrapado entre el impacto físico y la superficie rígida de la columna vertebral. En estacionamientos ha sucedido que niños pequeños quedan prensados del abdomen contra la pared de concreto, al volverse un vehículo en reversa.

Cuando el niño tiene edad para explorar más allá del dormitorio, de la cocina y del patio, es propenso a sufrir lesiones potencialmente mortales, como las ocasionadas por caídas de la azotea, o cuando se encajan objetos filosos como varillas metálicas dejadas en construcciones inconclusas o astas puntiagudas de madera (Figura 3). Al caer un niño sobre el piso, sin pérdida de la continuidad cutánea, la lesión suele acompañarse de enfisema subcutáneo y radiológicamente es manifiesto por delineamiento aéreo del peri-



Figura 2. Niña preescolar quien sufrió aparatoso escalte con pérdida importante de tejido como consecuencia de la mordedura que le causó su mascota, un perro pastor alemán.



Figura 3. Niña de cinco años de edad que se empaló sobre una arista metálica, causándose herida perianal que requirió manejo operatorio especializado.

cardio debido a la ruptura de los alvéolos de la convexidad mediastinal, y que en forma paulatina disecan los planos constituidos de tejido blandos vecinos, sin rotura de la tráquea ni del esófago.

¿Es posible prevenir estos incidentes?

Estamos convencidos, y de hecho es a lo que nos dedicamos, de que la medicina curativa en naciones como la nuestra debe existir de manera inapelable. Sin embargo, también creemos que la medicina preventiva debe tener una representación especial dentro del sistema de salud de cualquier país. Desafortunadamente, ésta no puede llegar a ser instituida en la medida en que los grupos de trabajo encargados de evitar los accidentes continúen con la idea errónea que los accidentes son eventos fortuitos. El concepto edificante de la sucesión de los accidentes refiere que no son fenómenos que ocurren al azar sino que suceden bajo patrones predecibles basados en la edad, el sexo, la hora del día, la estación del año y el medio ambiente.

Hace casi cuatro décadas se formuló un método multidisciplinario para disminuir las posibilidades de que hubiera lesiones traumáticas durante la niñez. La propuesta consiste en la promoción de una serie de conceptos mediante los cuales se hace accesible el entendimiento de las lesiones, dividiendo la aparición de las mismas en una fase previa, durante y otra posterior al suceso. Mediante la matriz que lleva su nombre se intenta evitar los accidentes en todas sus formas.²⁰

Por otro lado, los métodos dirigidos a reducir las lesiones traumáticas durante la etapa de crecimiento y desarrollo se describen como activos y pasivos, siendo los primeros aquellos en los que interviene la potencial víctima o quienes le deben cuidado de manera directa y que deberían evitar el percance. Las acciones concretas deben reflejarse en hechos tangibles como colocar rejas en las ventanas, tener un arcón de sustancias, resguardar los metales afilados (Figura 4) y los materiales potencialmente peligrosos, mantener a los niños lejos de la cocina, y todas las demás que tienen como fin nulificar el riesgo de ser causales de accidentes. Respecto a los métodos pasivos, deben implementarse anuncios televisivos y radiados, distribución de espectaculares y papeletas en los que se hagan sugerencias claras y concisas aludiendo a cambios de conducta positivos en los padres de familia.

De acuerdo con Haddon,²⁰ la lista de las acciones más importantes en la prevención de accidentes está constituida por las siguientes premisas:

1. Evitar la creación o la introducción del peligro con la introducción de pistolas, por ejemplo.
2. Reducir el peligro, elaborando paquetes de medicinas para niños en cantidades no letales.
3. Modificar la liberación o la distribución espacial del peligro, exigiendo el uso de asientos y cinturones de seguridad.
4. Separar el peligro en el tiempo y espacio del niño; un ejemplo sería diseñar ciclistas distantes de las vías de tránsito automotor.

5. Separar físicamente el peligro de los niños, como cubrir con plástico las tomas de corriente eléctrica.
6. Modificar la estructura del peligro, tal sería circundar el patio con viruta en lugar de concreto.
7. Aumentar la resistencia del niño al peligro, fortaleciéndolo mediante el ejercicio físico.
8. Contrarrestar el daño que ya ocurrió, creando centros de atención especializados y capacitando a paramédicos en el manejo extrahospitalario de las lesiones.
9. Estabilizar, reparar y rehabilitar al lesionado, estableciendo centros de rehabilitación infantil.

Hace muchos años, por otra parte, en el distrito de Washington en Estados Unidos,²¹ se inició un programa que hasta la fecha continúa vigente denominado *Safe Kids Campaign*, que actualmente es aplicado en todo el país. Consiste en la sensibilización, educación y difusión de la prevención de accidentes; el concepto medular está constituido por la elaboración de volantes y mensajes televisivos, y difusión en medios escritos de comunicación, cuyo contenido y mensaje es breve pero de alto impacto, matizando con dibujos alusivos como una flama en el caso de los incendios. La información es entregada en escuelas y asociaciones en forma de papeletas proponiendo medidas específicas como la colocación de mallas en las albercas y en cuanto a cómo evitar las heridas por proyectil, sugiriendo sitios donde almacenar las armas, etc. El programa "los niños no pueden volar" contribuyó para que las puertas tuvieran reja y las ventanas protección.

Creemos que los accidentes que acaecen en el hogar son susceptibles de ser prevenidos en los niveles primario, secundario y terciario. Sin embargo, poco es lo que se ha hecho en la práctica cotidiana.

Hace algún tiempo en nuestro país, el Instituto Mexicano del Seguro Social implementó un eslogan televisivo que decía: "después de un accidente nada es igual", refiriéndose



Figura 4. Niño que al ir caminando en el patio de su casa tropezó con un tramo de construcción encajándose un clavo de dos pulgadas de longitud en la planta del pie.

en particular a los efectos del percance en el interior del hogar, que infortunadamente fue descontinuado.

Diagnóstico diferencial

Cuando un percance de origen traumático sucede en la azotea, dormitorio, sala, comedor, cocina, jardín, alberca, granero, zona de estacionamiento y lavado, tilichero o zonas comunes de unidades multifamiliares, es decir en el espacio físico que corresponde al hogar, bajo esta única condición debe denominarse *accidente del hogar*.

Respecto a la diferencia entre un evento traumático que sucede de manera inesperada en el interior del hogar como una caída, quemadura, ingestión de algún tóxico o líquido corrosivo, y el síndrome del niño maltratado, debemos enfatizar que éste último no es inesperado, es intencional, por ser un delito es punible y se persigue de oficio. Es causado por un miembro de la familia que le debe al menor alimento, protección y sustento. Desde el punto de vista clínico, el abuso físico del menor tiene facetas que al estar presentes son una huella inequívoca que el criminal deja en el cuerpo del niño. Este tipo de lesiones aparece con más frecuencia en niños "especiales", es decir en malformados, ilegítimos, desobedientes, traviosos, enfermos, o que sufren parálisis cerebral infantil. No se conoce área anatómica del cuerpo humano que no haya sido afectada por el síndrome, pues sus efectos abarcan desde la rotura de una víscera hueca o maciza hasta el daño neurológico severo, pasando por heridas de piel, huesos, los sentidos, el corazón y los pulmones. Se sabe casi dogmáticamente que cuando un niño tiene como figura paterna a un padrastro, tiene menos de cinco años de edad y sufre una determinada lesión, se confirma de manera tácita el diagnóstico. Las heridas típicas son equimosis en varias partes del cuerpo y en distinta fase de reparación, lesión que por su mecanismo de producción no justifica el efecto, fracturas en distinta fase de consolidación, fractura helicoidal en un niño postrado, equimosis en forma de U que sugiere mordedura humana o fuetazo con un cordón metálico, quemadura circular, quemadura de los talones, pies y periné, quemadura en forma de plancha, marca de la hebilla del cinturón en alguna parte del cuerpo, hematoma del lactante y los "ojos de mapache".^{22,23}

Respecto al síndrome de muerte súbita del lactante, efectivamente se trata de un evento inesperado que necesariamente acontece durante el sueño, bajo una determinada posición de reposo y en el interior del hogar, pero solamente lo sufren niños pequeños que no pueden mantener aún la posición de bipedestación. Se relaciona con enfermedades neurológicas y con algún trastorno en el centro cardiorrespiratorio.²⁴ En estas víctimas casi nunca se encuentran elementos de juicio durante la autopsia y es allí donde se marca la diferencia entre el síndrome de muerte súbita, el síndrome del niño maltratado y el accidente que sucede en el hogar. En estos dos últimos siempre existe daño físico identificable.

En relación a la prevención de accidentes en la edad pediátrica en nuestro país, no existía instancia específica que se encargara de dirigirla, sin embargo, en 1987 fue

creado por el Gobierno Federal el Consejo Nacional de Prevención de Accidentes, organismo responsable de determinar las causas más usuales que generan accidentes y de desarrollar investigaciones para su prevención. Está constituido por un comisionado nacional y la injerencia de siete secretarías de Estado, así como instituciones descentralizadas como el IMSS, ISSSTE y DIF.

Respecto a los resultados de la aplicación de las normas emitidas, no existen referencias en las que se puedan documentar las estrategias aplicadas en la prevención del fenómeno, excepto que en el marco jurídico legal para las acciones que deben aplicarse en este sentido se encuentran la norma oficial mexicana NOM-009-SSA-1993, que estable-

Cuadro I. Condiciones epidemiológicas de accidentes acontecidos a 21 niños en el hogar

Sexo	
Masculino	11
Femenino	10
Grupos de edades	
1-6 años	15
7-10 años	5
11-15 años	1
Efectos*	
<i>Fracturas</i>	
Supracondíleas	3
Fémur	2
Húmero	2
Radio	1
Epitróclea	1
Clavícula	1
Metatarsianos	1
<i>Laceraciones</i>	
Tórax y brazo izquierdo	2
Lumbar izquierda	2
Talón izquierdo	1
<i>Ingestión de cuerpos extraños</i>	
No identificado	1
Monedas	2
<i>Ingestión cáustico (¿ácido concentrado?)</i>	1
<i>Descarga eléctrica</i>	1
<i>Abdomen agudo**</i>	2
Sitio	
Baño	4
Pasillo	4
Patio	5
Sala	3
Azotea	3
Cocina	2
Horario	
8:00-11:00 horas	5
12:00-19:00 horas	9
20:00-23:00 horas	6
Estación	
Todos sufrieron el percance en invierno	21

*Un menor sufrió más de una lesión

**Perforados de intestino delgado como consecuencia del síndrome del niño maltratado

ce los criterios, lineamientos y estrategias para que en las escuelas se fomente la salud escolar a nivel de educación básica. El 13 de agosto del 2001, las Secretarías de Educación Pública y de Salud firmaron las bases de coordinación para el establecimiento, desarrollo y ejecución del Programa de Educación Saludable, en el que se consideran las medidas para prevenir accidentes y hacer escuelas seguras donde los riesgos de accidentes se disminuyan al mínimo posible. De igual forma se trabaja para crear un entorno seguro para los educandos, en coordinación con la Dirección General de Promoción de la Salud.

En relación a la prevención específica de los accidentes en el hogar, se tiene la certeza que con información adecuada emitida en el hogar y en la escuela, se puede alertar sobre el riesgo que significa el contacto con agua caliente, corriente eléctrica y productos cáusticos; el niño estudiante es un conducto adecuado para implementar las medidas preventivas en el hogar.²⁵

Experiencia

Este estudio prospectivo fue hecho bajo bases eminentemente epidemiológicas, pero con la salvedad de que el indicador que tomamos en consideración fue la necesidad de hospitalización, es decir, que este criterio tradujo un estado grave del menor. En un periodo de dos meses de investigación manejamos 21 pacientes cuyas condiciones en el momento de su revisión tenían una puntuación de 10 o menos de acuerdo con el criterio de gravedad de Tepas;¹³ los resultados se resumen en el cuadro I.

Referencias

1. Fuentes DAM, Alfaro AA, Álvarez HGG, Toxtle MAR. Traumatismo penetrante de cráneo. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2005;62:268-273.
2. Saraf P, Ravinowitz R. Zipper Injury of the foreskin. *Am J Dis Child* 1982;136:557-558.
3. Baeza CH, Ortiz AIZ, 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.

4. Caballero C, Baeza CH, Galicia HN. Traumatismo craneoencefálico grave en niños. En: Baeza CH, editor. *Trauma en niños y adolescentes*. México: Editores de Textos Mexicanos; 2006. pp. 165-178.
5. Martínez MAM. Mordeduras de perro en la infancia. Estudio epidemiológico y clínico de 118 casos. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1991;55:458-462.
6. Baeza CH, García LMC, González FZ. Perforación duodenoyeyunal por percance en bicicleta. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2000;57:390-395.
7. Baeza CH, García LMC, García JLC, González FZ. Abdomen agudo en niños por cox equina. *Acta Pediatr Mex* 1997;18:253-256.
8. Meza-Ortiz F, Rojas-Solís BM, Noriega-Zapata AP. Quemaduras eléctricas en niños. Reporte de tres casos relacionados con papalotes. Revisión de la literatura. *Gac Med Mex* 2000;136:373-377.
9. Hajar MCM, Tapia JRT, Lozano RA, López VL. Accidentes en el hogar en niños menores de 10 años. Causas y consecuencias. *Salud Publica Mex* 1992;34:615-625.
10. Osornio RJL, Martínez RI, Torres RG, Reyes RIH. Lesiones traumáticas en niños que requieren hospitalización. Un serio problema de salud. *Rev Med IMSS* 2007;45:133-140.
11. Beaver LB, Moore LV, Peplet M, Haller JA, Smialek J, Hill LJ. Characteristic of pediatric firearm fatalities. *J Pediatr Surg* 1990;25:97-100.
12. Hajar MCM, Tapia RJY. Análisis de la demanda por lesiones traumáticas a servicios de urgencia de 12 hospitales pediátricos de la ciudad de México. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1991;48:722-729.
13. Tepas JJ, Mollet DL, Talbert J. The pediatric trauma score as predictor of injury severity in the injured child. *J Pediatr Surg* 1987;22:14-18.
14. Baeza CH, Ortiz IZA, García LMC, Velasco LS, Domínguez STP. Síndrome del niño alfilerero. Una forma poco usual de maltrato. *Acta Pediatr Mex* 2002;23:348-351.
15. Baeza CH, Sánchez LAF, Sanjuán HF, Salinas JM, Nájera HG. Violencia extrema por maltrato. *Gac Med Mex* 2005;141:239-240.
16. Baeza CH, Atzin JLF. Vestigio clínico por trauma. *Cir Cir* 2008. En prensa.
17. Baeza CH, Jiménez NG, Osorio CDA, Nájera HG, Sanjuán HF. Perforación traumática del conducto anorectal. *Gac Med Mex* 2005;73:453-456.
18. Baeza CH, León AC, Medellín DAS, Salinas JM, Portillo AJ. Miodermonecrosis por loxocelismo letal. *Acta Pediatr Mex* 2007;28:59-62.
19. Baeza CH, Godoy AHG, García JLC, Herrera VAP. Traumatic asphyxia in children. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1997;54:379-382.
20. Haddon W. Energy damage and the ten countermeasures strategies. *J Trauma* 1973;13:321-328.
21. Stylianos S, Eichelbeger RM. Traumatismo en niños: Estrategias de prevención. *Clin Pediatr Norteam* 1998;1461-1471.
22. Casado FJ, Díaz JAH. Lesiones mucocutáneas y quemaduras ocasionadas por maltrato. En: Loredó AA, editor. *Maltrato en el niño*. México: McGraw-Hill-Interamericana; 2001. pp. 19-30.
23. Baeza CH, García LMC, Nájera HMN, Velásquez VR. Aspectos quirúrgicos del maltrato al menor. En: Loredó AA, editor. *Maltrato en el niño*. México: McGraw-Hill-Interamericana; 2001. pp. 169-181.
24. Ríos JJA. Síndrome de muerte súbita infantil. En: Martínez MR, editor. *La salud del niño y del adolescente*. México: El Manual Moderno; 2001. pp. 1419-1420.
25. Consejo Nacional de Prevención de Accidentes. México: Secretaría de Salud; 2008.

Terapia antiangiogénica ocular: experiencia clínica en México

Hugo Quiroz-Mercado,* Raúl Vélez-Montoya, Jans Fromow-Guerra, José Luis Guerrero-Naranjo,
Daniel Moreno-Páramo y Virgilio Morales-Cantón

Servicio de Retina, Asociación para Evitar la Ceguera en México IAP, México D.F., México

Recibido en su versión modificada: 22 de mayo de 2007

Aceptado: 31 de agosto de 2007

RESUMEN

La angiogénesis patológica retiniana es la causa principal de pérdida visual en una gran cantidad de enfermedades: degeneración macular relacionada a la edad, retinopatía diabética y retinopatía del prematuro, en otras. Estas últimas dos son, además, problemas de salud pública en los países en desarrollo. Estudios recientes sobre la fisiopatología de estas enfermedades han demostrado el papel fundamental que los factores de crecimiento tienen sobre la angiogénesis. La terapia antiangiogénica ocular nació como un esfuerzo de inhibir la acción de estos factores sobre la angiogénesis patológica y preservar la visión. El objetivo de esta revisión es hacer un recuento de la experiencia en México en cuanto a esta modalidad terapéutica.

Palabras clave:

Angiogénesis, terapia antiangiogénica, factor de crecimiento endotelial vascular

SUMMARY

Retinal pathological angiogenesis is the leading cause of visual loss in a wide variety of ocular diseases. Some of the examples include: Age-related macular degeneration, diabetic retinopathy and retinopathy associated with prematurity. These last two entities are, in addition, public health problems in developing countries. Recent physiopathological studies, have demonstrated that growth factors play a key role on angiogenesis. Anti-angiogenic therapy came about as an attempt to inhibit the action of growth factors over the process of pathological angiogenesis in order to preserve vision. The objective of this review is to describe Mexico's experience using this therapeutic approach.

Key words:

Angiogenesis, anti-angiogenic therapy, vascular endothelial growth factor

¿Qué es la angiogénesis?

El inicio de la vascularización de la retina comienza alrededor de la semana 14 de gestación. Los avances en el conocimiento de los fenómenos oculares asociados a la vascularización de la retina han permitido identificar dos fases:

- En la primera, células precursoras de origen mesenquimatoso¹ entran a la retina a través del nervio óptico. Estas células son las responsables de la formación de los vasos retinianos principales. Su crecimiento sigue una trayectoria centrípeta, es decir, del nervio óptico hacia la periferia, alcanzando el borde de la retina nasal entre la semana 32 a la 36 de gestación y el borde temporal al momento del nacimiento.^{2,3} A esta etapa se le denomina *vasculogénesis*.
- En la segunda fase comienza la formación de capilares a partir de los vasos previamente formados, que se

denomina *angiogénesis*.² La cantidad de capilares aumenta y se forma la vasculatura periférica retiniana.³ Para que se pueda llevar a cabo esta fase es necesaria la estimulación, proliferación y migración de células endoteliales, el rompimiento proteolítico de la membrana basal endotelial, la degradación de la matriz extracelular adyacente, el reclutamiento de células de soporte (pericitos) y, por último, el cierre del circuito vascular.⁴

La vasculatura retiniana tiene tres características que la diferencian del resto de la vasculatura del cuerpo humano:

1. Tiene una estructura laminar, es decir, que se encuentra localizada a nivel de una capa específica del tejido (nuclear, plexiforme y capa de fibras nerviosas).
2. Las láminas vasculares se encuentran distribuidas de una manera desigual. Las capas más internas se extienden del nervio óptico hasta la ora serrata, mientras que las más externas apenas llegan hasta la media periferia de la retina.

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Hugo Quiroz-Mercado. Hospital "Vicente García Torres" 43, Col. San Lucas Coyoacán, 04030 México D.F., México. Tel.: (55) 1084 1400, extensión 117. Fax: (55) 5659 5928. Correo electrónico: hugoquiroz@yahoo.com

3. No cubre toda la superficie que irriga. Hay partes de la retina que permanecen avasculares durante toda la vida, como la capa de fotorreceptores, la región foveolar avascular, cerca de la ora serrata y el área alrededor de los propios vasos sanguíneos.²

Los factores de crecimiento son sustancias que promueven la formación de vasos en la retina.² Al ser secretados por sus células productoras, tienen una actividad autocrina, paracrina y endocrina.⁴ Existen varios identificados hasta la fecha, algunos de los cuales tienen el papel de ser reguladores en la vascularización de la retina, tanto en condiciones normales como patológicas. Unos fomentan la formación de vasos y otros la inhiben. Entre aquellos que fomentan la formación de vasos podemos mencionar el factor de crecimiento fibroblástico ácido y básico, la angiogenina, el interferón, el factor de necrosis tumoral alfa, el factor de crecimiento similar a la insulina⁵ y el factor de crecimiento derivado de plaquetas.^{1,5,6} Los que inhiben la vascularización son el factor de crecimiento transformador beta,² el interferón alfa, la trombospondina, la angiostatina, la endostatina y el factor derivado del epitelio pigmentado de la retina.⁶

Otras moléculas descritas recientemente como probables protagonistas en la vascularización de la retina son las integrinas y las proteínas secretadas ácidas de contenido alto en cisteína, ya que al participar en la modulación de la interacción entre los vasos sanguíneos y la matriz extracelular podrían influir en los mecanismos de la angiogénesis.²

El factor de crecimiento más estudiado hasta la fecha, por el papel primordial que tiene en la génesis de enfermedades neovasculares en el cuerpo, es el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), glucoproteína dimérica que en condiciones de hipoxia es secretada por los pericitos, las células del epitelio pigmentado de la retina y por las células gliales (células de Müller).^{1,7-10} El VEGF estimula directamente el desarrollo de la vasculatura interna y externa del ojo,¹ además actúa como un factor de permeabilidad vascular.⁴ Sus isoformas con actividad biológica son la 121, 165, 189 y 206. Su actividad es mediada por dos receptores de membrana ligados a tirosina de alta afinidad: el receptor VEGFR1 (FLT1) y el receptor VEGFR2 (FLT2).^{5,7}

Por lo general, en condiciones naturales existe un equilibrio entre las moléculas promotoras y las inhibitoras de la angiogénesis. Sin embargo, cuando estas condiciones son alteradas, como sucede durante los episodios de hipoxia o inflamación, este equilibrio se rompe inclinando la balanza hacia la formación de vasos anormales.^{1,4}

¿Qué es la terapia antiangiogénica ocular?

Las enfermedades retinianas y coroideas son las causas principales de ceguera en el mundo. Se manifiestan a través de una permeabilidad vascular aumentada y crecimiento anormal de vasos sanguíneos. La angiogénesis es la responsable directa de estos trastornos y, por ende, de la

pérdida visual. Algunos ejemplos importantes de estas patologías son la retinopatía diabética, el edema macular diabético, la degeneración macular relacionada con la edad, las alteraciones secundarias a las oclusiones vasculares retinianas y la retinopatía del prematuro, entre otras.^{11,12}

A lo largo de los años, la fotocoagulación de la retina con láser ha demostrado ser efectiva para disminuir la neovascularización en algunas de estas enfermedades. Sin embargo, el mecanismo de acción de este tratamiento se basa en la destrucción intencional del tejido retiniano, por lo que el tratamiento puede afectar la visión por sí mismo. Es por eso que el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas es algo deseable.^{13,14}

Una de las piezas clave en la regulación de la angiogénesis es el VEGF y su actividad biológica. Como ya mencionamos, este factor de crecimiento promueve la proliferación de células endoteliales, aumenta la permeabilidad vascular y la inflamación ocular.¹² La terapia antiangiogénica moderna se basa en tratar de inhibir la producción o, en su defecto, los efectos biológicos de todas las moléculas involucradas, en especial el VEGF.¹⁵⁻¹⁷

Actualmente existen opciones de tratamiento que han demostrado ser seguras y eficaces como terapia antiangiogénica ocular para el tratamiento de estas enfermedades.^{18,19} Algunas se encuentran en etapa experimental, pero se espera tenerlas disponibles en un futuro muy cercano.⁶ Los mexicanos hemos sido pioneros en este tipo de tratamientos. A continuación haremos una revisión de la experiencia en terapia antiangiogénica ocular adquirida en nuestro país hasta la fecha.

Experiencia en México

Escualamina intravenosa

Demostrada en varios modelos animales, fue el primer intento de terapia antiangiogénica ocular en nuestro país. La escualamina es un aminoesterol cuya actividad antiangiogénica se debe a que interrumpe la vía de señalización del VEGF. Es por eso que se diseñó un estudio prospectivo en el Departamento de Retina de la Asociación para Evitar la Ceguera en México (APEC), en conjunto con los departamentos de oftalmología de las universidades de Houston, Texas y Tulane (New Orleans). Se incluyeron 40 pacientes con el diagnóstico de neovascularización coroidea secundaria a degeneración macular relacionada con la edad. Las lesiones se calificaron como clásicas, ocultas y mixtas, de acuerdo a la clasificación internacional vigente. Se midió agudeza visual de base y se realizó examen oftalmológico completo y control fotográfico del polo posterior. Los pacientes fueron asignados de manera aleatoria a recibir una infusión semanal de lactato de escualamina a dosis de 25 y 50 mg/m² en infusiones de 180, 90 y 45 minutos durante cuatro semanas. Fueron evaluados cada semana durante el tratamiento, y posteriormente al segundo y cuarto mes. Los resultados fueron los siguientes: se incluyeron 17 hombres y 23 mujeres; 10 mostraron incremento de la agudeza visual

en tres líneas de visión; 29 mantuvieron la misma agudeza visual registrada durante la visita de base o pérdida menor a tres líneas de visión durante el periodo de seguimiento. Si bien no se registró ningún efecto adverso debido al medicamento, el tratamiento demostró ser solo efectivo sobre los vasos recién formados, sin actividad sobre las lesiones previas en la mayoría de los pacientes. Éste fue el primer estudio de terapia antiangiogénica intravenosa en pacientes con degeneración macular relacionada con la edad que se tiene documentado.²⁰

Prolactina

Es un potente inhibidor de la angiogénesis, tanto *in vivo* como *in vitro*; es un fragmento N-terminal de 16 kD resultado del rompimiento de la prolactina (PLT-16K). Esta última es una proteína pleiotrópica que tienen actividad como hormona y citosina. Logra su acción antiangiogénica al bloquear la proliferación celular inducida por VEGF y estimular la expresión del inhibidor tisular del plasminógeno 1.^{21,22} Como antecedente podemos mencionar que en un estudio previo, elaborado en conjunto entre la APEC y el Instituto de Neurobiología de la Universidad Nacional Autónoma de México, se investigó el papel de la PLT-16K en la angiogénesis y vasodilatación de los vasos de retinas de ratas. Se bloqueó de manera intencional la PLT-16K con ayuda de un anticuerpo monoclonal, lo cual dio como resultado el aumento en el número de vasos y capilares retinianos de hasta tres veces su valor normal.²¹

Basados en esta experiencia, se tomó la decisión de diseñar un estudio en la APEC, en colaboración con la doctora Carmen Clapp, del Instituto de Neurología de la Universidad Nacional Autónoma de México, en el cual se determinaron los niveles de prolactina en niños con diagnóstico de retinopatía del prematuro en estadio V en humor acuoso, líquido subretiniano y suero, para después ser comparados con un grupo control de pacientes sanos.²³ El estudio demostró una elevación significativa de los niveles de prolactina en suero y fluidos oculares de los pacientes con retinopatía del prematuro. Las concentraciones de prolactina encontradas en humor acuoso correlacionaban de manera significativa con las halladas en el líquido subretiniano. Al buscar de manera intencionada el fragmento de PRL-16K, éste se encontró elevado de manera significativa en el líquido subretiniano.²³ Estas observaciones llevaron a la doctora Clapp a modificar la nomenclatura de la PRL-16K agrupándola junto con otras moléculas que de ella se derivan, en un nuevo grupo denominado *vasoinhibinas*.²⁴

En un trabajo más reciente se determinaron los niveles circulantes de prolactina en pacientes diabéticos (tipo 1 y 2) y no diabéticos. Se incluyeron 164 pacientes con un rango de edad de 40 a 70 años. En este grupo se logró identificar aumento significativo de la prolactina circulante en los pacientes diabéticos, la cual disminuía cuando los pacientes desarrollaban retinopatía diabética proliferativa. Lo anterior se debe a que las metaloproteasas intraoculares transforman la prolactina circulante en vasoinhibinas, tratando de detener la neovascularización.²⁵

Bloqueadores selectivos de VEGF

La identificación y comprensión de los mecanismos más sobresalientes de la fisiopatología de estas enfermedades han hecho posible el desarrollo de nuevos medicamentos. El bevacizumab (Avastin, Genetech Inc. San Francisco, CA) es un anticuerpo monoclonal contra el VEGF que se une a todas las isoformas activas de la molécula. Actualmente es un medicamento aprobado por la *Food and Drug Administration* para el tratamiento del cáncer colorrectal metastático.²⁶⁻³¹ En los siguientes párrafos describiremos la experiencia del Departamento de Retina de la APEC utilizando bevacizumab en terapia antiangiogénica ocular.

Bevacizumab

Se realizó una revisión de 1765 aplicaciones en un lapso de dos años para diversas enfermedades retinianas, que fueron tratadas con bevacizumab.³² En cada paciente se valoró la agudeza visual (cartilla de Snellen y ETDRS) y la presión arterial sistémica, se realizó examen oftalmológico completo y de fondo de ojo bajo dilatación pupilar. Además, a cada paciente se practicó una tomografía óptica coherente, con la cual se valoró el grosor retiniano promedio en el área macular usando el protocolo de estrella macular, así como una angiografía retiniana con fluoresceína y un electrorretinograma multifocal. Todos los pacientes fueron dilatados, previa información con especial énfasis en los probables efectos adversos de la administración sistémica del bevacizumab y obtención por escrito del consentimiento informado. No se administró este medicamento a pacientes con antecedentes de enfermedades cardiovasculares, tromboembólicas o mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

Separamos dosis de 0.1 ml (2.5 mg) en jeringas de insulina refrigerada a 8 °C. La vía de administración fue intravítrea. Todas las dosis fueron aplicadas utilizando el protocolo estándar de la Academia Americana de Oftalmología.³³ Después de la inyección, a cada paciente se le indicó antibiótico tópico, cinco veces al día, durante tres días. Los pacientes fueron evaluados a la semana siguiente y posteriormente cada mes. Al comenzar a utilizar este medicamento como terapia antiangiogénica ocular no se sabía cuál era la mejor dosis inicial para el bevacizumab intravítreo. Algunos autores propusieron 1.25 mg, basados en un estudio multicéntrico denominado ANCHOR, que para entonces se encontraba evaluando otro medicamento llamado ranibizumab.^{34,35} En México también se comenzó a utilizar una dosis de 1.25 mg de bevacizumab en los primeros casos, para posteriormente elevar la dosis a 2.5 mg. La razón para este cambio fueron las siguientes:

- a) En todos los casos se observó reflujo del medicamento posterior a la aplicación. Al aplicar 0.1 ml en lugar de 0.05 ml, una cantidad de medicamento mayor puede llegar al vítreo.
- b) Los resultados de un estudio multicéntrico denominado MARINA, el cual también se encontraba evaluando el

Cuadro I. Distribución de la población por sexo y promedio de seguimiento

	n	%
Total de aplicaciones	1765	100.0
Masculinos	692	39.3
Femeninos	1073	60.7
Seguimiento promedio (semanas)	24±8	

Datos demográficos de los pacientes inyectados con bevacizumab intravítreo en un periodo de dos años

ranibizumab, estableció que la dosis más alta de 0.5 mg fue superior en efectividad que la dosis de 0.3 mg. Como la molécula del ranibizumab es un derivado del bevacizumab, los resultados son comparables. Dado que el bevacizumab tiene un peso molecular más alto, esto le permitía un desplazamiento mejor a través de los tejidos oculares.³⁶

En 20 meses de seguimiento se encontró que el número total de inyecciones fue de 1764 aplicaciones, 692 hombres (39.2%) y 1073 mujeres (60.8%); el promedio de seguimiento de los pacientes fue de 24 semanas±8 semanas (Cuadro I). La distribución de nuestra población en cuanto a etiología se encuentra resumida en el cuadro II.

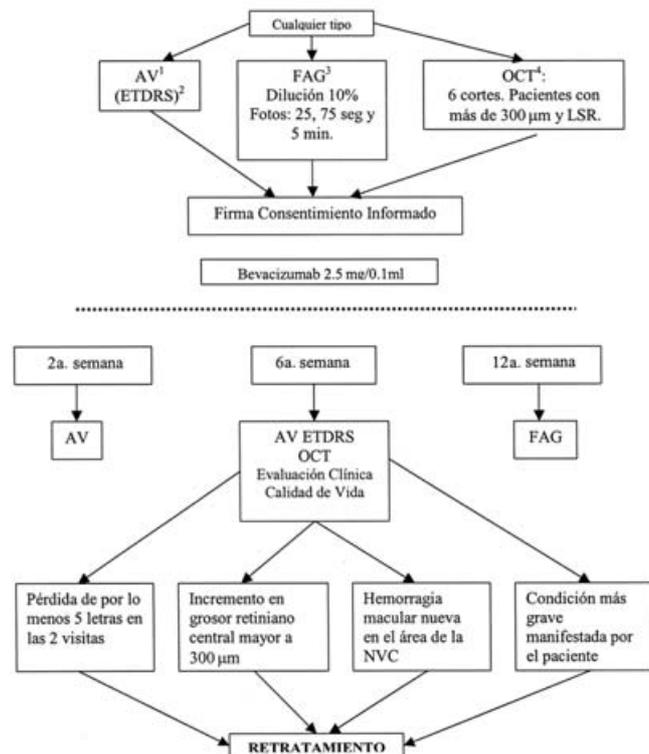


Figura 1. Algoritmo de aplicación de bevacizumab para el tratamiento de la neovascularización coroidea relacionada con la edad. 1. Agudeza visual. 2. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study. 3. Angiografía de retina. 4. Tomografía óptica coherente.

Cuadro II. Distribución de la población según la etiología de la neovascularización

Etiologías	Pacientes tratados
Retinopatía diabética proliferativa	1018
Degeneración macular relacionada a la edad	465
Oclusión de vena central de la retina	135
Glaucoma neovascular	42
Adyuvante quirúrgico	35
Neovascularización coroidea	14
Retinopatía del prematuro	13
Neovascularización coroidea miópica	12
Coroidopatía serosa central	11
Telangiectasias yuxtafoveales	11
Neovascularización coroidea uveítis	5
Von Hippel Lindau	2
Enfermedad de Coats	2

Neovascularización coroidea

Degeneración macular relacionada con la edad

En los últimos 20 meses se realizaron 465 aplicaciones intravítreas de bevacizumab en pacientes con diagnóstico de neovascularización coroidea. La agudeza visual mejoró en un promedio de cuatro líneas de visión (rango de cinco letras a siete líneas, $p=0.002$). El promedio del grosor retiniano antes de la administración del medicamento fue de 368 µm (rango de 157 a 1237 µm). Posterior a la inyección disminuyó a 274 µm (rango de 150 a 1262 µm). La diferencia entre ambos valores fue estadísticamente significativa ($p=0.001$). Los pacientes fueron divididos en dos grupos: el primer grupo (conformado por los casos iniciales) fue tratado con un esquema de dosis-respuesta, y el segundo de acuerdo con el algoritmo presentado en la figura 1. Los resultados del segundo grupo sugieren que el bevacizumab es bien tolerado y se encuentra asociado con mejora en la agudeza visual, así como con disminución del grosor retiniano, medido por tomografía óptica coherente. La administración periódica de bevacizumab cada seis semanas, al ser comparada con los resultados de la administración dosis-respuesta, resultó en mejor control de la neovascularización coroidea, mejor agudeza visual y estabilización de la lesión por más tiempo^{32,37} (Figura 2). Debido a que algunos pacientes requieren múltiples dosis, se planteó la posibilidad de administrar terapias combinadas como tratamientos más efectivos a largo plazo.

Se realizó un estudio prospectivo en el cual se incluyeron 10 pacientes a los cuales se les aplicó bevacizumab y terapia fotodinámica con el protocolo estándar y además se les administró bevacizumab intravítreo 72 horas después. Seis de estos pacientes mejoraron la agudeza visual, dos se mantuvieron estables durante el seguimiento y dos disminuyeron la visión. Todos los pacientes presentaron una disminución del grosor macular por tomografía óptica coherente. Aun cuando con la angiografía retiniana con fluoresceína no se pudo identificar cambios en el patrón de fuga entre el antes y el

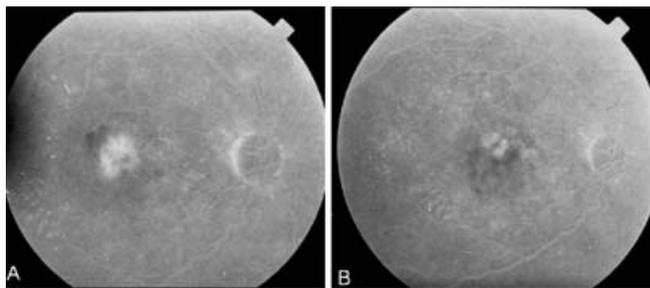


Figura 2. A) Ojo derecho que muestra fuga de fluoresceína en área macular debido a degeneración macular relacionada a la edad con neovascularización coroidea. B) Mismo ojo dos semanas posteriores al tratamiento con bevacizumab; desapareció la fuga.

después del tratamiento, la tomografía óptica coherente sí pudo identificar una disminución del líquido subretiniano de las lesiones. Durante el seguimiento de seis meses, dos pacientes necesitaron retratamiento. Con esta evidencia se pudo concluir que la terapia combinada mejora la agudeza visual de una manera similar a la que se logra con el bevacizumab solo, pero con un menor índice de retratamiento.³⁸

Neovascularización coroidea idiopática

Se elaboró un estudio que incluyó un grupo de 14 ojos con diagnóstico de membrana neovascular coroidea idiopática. El promedio de edad fue de 37.6 ± 11.1 años. La ganancia promedio de agudeza visual fue de cinco líneas de visión. El

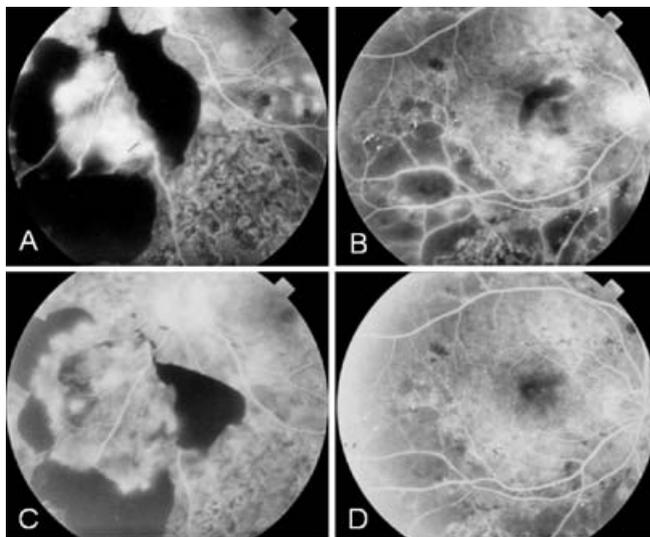


Figura 3. A) Ojo derecho de un paciente con retinopatía diabética proliferativa; se observa fuga de fluoresceína por neovasos y bloqueos por hemorragias. B) Mismo ojo con abundantes zonas de cierre capilar. C) Ojo derecho posterior a tratamiento con bevacizumab, que muestra disminución de la fuga y mejoramiento del bloqueo por las hemorragias. D) Mismo ojo posterior al tratamiento en el cual se aprecia disminución de las áreas de cierre capilar.

grosor macular disminuyó un promedio de $200 \mu\text{m}$. Ninguno de los pacientes requirió retratamiento durante el periodo de seguimiento a un año; esto indica que los pacientes tenían un epitelio pigmentado de la retina sano.³⁹

Neovascularización coroidea miópica

Dentro de este grupo se incluyeron 12 pacientes. El promedio del equivalente esférico fue de -13.87 ± 3.68 D. La agudeza visual en promedio mejoró cinco líneas de visión. El grosor macular mejoró de $385.43 \pm 125.83 \mu\text{m}$ a $194.54 \pm 54.35 \mu\text{m}$ ($p=0.001$). Estos datos sugieren que el bevacizumab es un agente potente, útil en el tratamiento de la neovascularización coroidea relacionada a la miopía alta.^{32,40}

Neovascularización coroidea secundaria a uveítis

Se estudiaron cinco pacientes, de los cuales dos presentaban neovascularización coroidea secundaria a coroiditis serpiginosa, dos a coroiditis multifocal y un paciente con síndrome de Vogh-Koyanagi-Harada. Durante el seguimiento a seis meses, se observó mejoría de la agudeza visual sin reactivación de la entidad clínica de origen. Todos los casos fueron tratados con solo una dosis de bevacizumab (2.5 mg) y no presentaron ninguna complicación ni necesitaron retratamiento.⁴¹

Retinopatía diabética

La retinopatía diabética y la retinopatía diabética no proliferativa severa sin adecuado control metabólico, son indicaciones de panfotocoagulación retiniana. Dentro de este grupo de pacientes se incluyeron a aquellos con diagnóstico de retinopatía diabética, edema macular diabético o con retinopatía diabética que no respondieron al tratamiento convencional con láser. En todos los casos tratados con bevacizumab se observó regresión de los neovasos y disminución del edema macular. Sin embargo, algunos pacientes presentaron recurrencia entre la sexta y décima semana de seguimiento^{32,42,43} (Figura 3).

Panfotocoagulación vs. bevacizumab

Se realizó un estudio paralelo, el cual incluyó 10 pacientes (cinco con retinopatía diabética y cinco con retinopatía diabética no proliferativa). A todos se les trató un ojo con panfotocoagulación y el contralateral mediante aplicación intravítrea de bevacizumab. Los resultados fueron que la agudeza visual empeoró en tres de los ojos tratados con láser, aunada a incremento del grosor retiniano. De los ojos tratados con bevacizumab, solo en uno disminuyó la visión. Ningún de los ojos tratados con bevacizumab mostró aumento en el grosor macular. Se tomaron electrorretinogramas a todos los ojos, de los cuales ocho ojos tratados con láser tuvieron disminución de la onda b. Los ojos tratados con bevacizumab no mostraron cambios en el electrorretinograma. Dos ojos tratados con láser desarrollaron edema macular quístico y uno más, hemorragia vítrea. Después de seis meses de seguimiento podemos concluir que el tratamiento con bevacizumab intravítreo fue igual de efectivo para controlar la neovascularización.

rización y el edema macular que la panfotocoagulación. Actualmente el Departamento de Retina de la APEC recomienda la terapia combinada de láser y bevacizumab.⁴⁴

Coadyuvante quirúrgico

Las complicaciones posoperatorias más frecuentes de la vitrectomía en un paciente con retinopatía diabética son glaucoma neovascular, los resangrados posquirúrgicos y el edema macular clínicamente significativo. Estos últimos se generan porque los niveles de VEGF en la cavidad vítreo después de la cirugía son esencialmente los mismos que antes de la cirugía. Tomando este antecedente, se elaboró un estudio que incluyó 35 pacientes programados para cirugía, a los cuales se les administró bevacizumab intravítreo como coadyuvante previo a la cirugía. De estos 35 pacientes, 19 tenían neovascularización primaria del iris. En todos los pacientes mejoró la agudeza visual, ninguno desarrolló glaucoma neovascular y solo cuatro pacientes presentaron resangrado. Como conclusiones de este estudio debemos resaltar que el bevacizumab intravítreo redujo la incidencia de edema macular clínicamente significativo, la frecuencia de resangrados y facilitó el pelamiento de las membranas durante la cirugía. El Departamento de Retina de la APEC actualmente recomienda su empleo dos semanas antes de la cirugía.

Glaucoma neovascular

Es una de las complicaciones con mayor repercusión en la agudeza visual de los pacientes con retinopatía diabética y con oclusión de la vena central de la retina. Debido a la importancia y frecuencia de la patología, se diseñó un estudio que comprendía tres diferentes grupos de pacientes:

- Grupo A, ocho pacientes que presentaban solo neovascularización del segmento anterior.
- Grupo B, 22 pacientes con neovascularización del segmento anterior asociada a hipertensión ocular y ángulo camerular abierto.
- Grupo C, 12 pacientes con neovascularización del segmento anterior, hipertensión ocular y ángulo cerrado.

A todos los se les administró una dosis de 2.5 mg de bevacizumab intravítreo. Los resultados fueron los siguientes: 72 horas posteriores a la administración del medicamento se observó resolución completa de la neovascularización del segmento anterior. Los pacientes del grupo A y B registraron presiones intraoculares menores a las observadas durante su visita de base. Los pacientes del grupo C presentaron menos complicaciones intraoperatorias. En conclusión, podemos afirmar que la terapia antiangiogénica ocular en pacientes con glaucoma neovascular mejora la presión intraocular y los resultados quirúrgicos de estos pacientes.

Oclusión de vena central de la retina

La causa más frecuente de disminución de la visión en la oclusión de la vena central de la retina y en las oclusiones de rama es el edema macular. En algunos casos, la hemorragia

intrarretiniana demora la instalación del tratamiento adecuado con láser. Debido a esto se elaboró un estudio en el cual a estos pacientes se les trató con bevacizumab intravítreo. Todos los pacientes tratados con esta modalidad mejoraron tanto la visión como el grosor macular promedio, medido por tomografía óptica coherente. A las seis semanas de seguimiento, la ganancia subjetiva de visión correlacionó de manera positiva con la disminución del grosor macular. Actualmente la recomendación de tratamiento del departamento consiste en una dosis de bevacizumab cada cuatro semanas por tres ocasiones. Con este esquema se obtiene una estabilización de la oclusión de la vena central de la retina, del grosor retiniano y mejoramiento de la agudeza visual. Posterior al estudio pudimos concluir que el aumento de la agudeza visual fue mejor que si se hubiera dejado evolucionar libremente la enfermedad. El retratamiento posterior al esquema inicial se recomienda según la evolución particular de cada paciente.⁴⁵

Otras enfermedades

Von Hippel-Lindau y enfermedad de Coats

Un grupo de cuatro pacientes (dos con enfermedad de Von-Hippel-Lindau y dos con enfermedad de Coats) que desarrollaron edema macular, fueron tratados con 2.5 mg de bevacizumab intravítreo. En estos pacientes se observó disminución del edema (el cual desapareció de manera completa a las seis semanas de seguimiento) y aumento de la agudeza visual posterior al tratamiento. Como conclusión podemos afirmar que la terapia antiangiogénica ocular puede ser útil como coadyuvante en este tipo de padecimientos.^{46,47}

Coroidopatía serosa central

Se reclutó a 11 pacientes con diagnóstico de coroidopatía serosa central (cuatro con cuadro agudo y siete con recurrente). Después del tratamiento con bevacizumab intravítreo, todos los pacientes con cuadro agudo mejoraron la agudeza visual, el patrón de fuga en la angiografía retiniana con fluoresceína y el grosor macular promedio medido por tomografía óptica coherente. Sin embargo, la mejoría de estos pacientes es controversial ya que es muy difícil separar la historia natural de esta enfermedad de un verdadero efecto terapéutico del medicamento. Por otro lado, en el grupo con cuadro recurrente también mejoró notablemente el patrón de fuga por angiografía retiniana con fluoresceína y el grosor macular. No obstante, la mejoría de la agudeza visual fue mínima, lo cual puede explicarse por la atrofia del epitelio pigmentado antes del tratamiento.³²

Telangiectasias yuxtafoveales retinianas

Un grupo de 11 pacientes con telangiectasias yuxtafoveales retinianas (cinco con secundarias [80%] y seis con idiopáticas [83.3%]) fueron tratados con 2.5 mg de bevacizumab intravítreo. El resultado fue disminución del grosor retiniano

en la mayoría, sin embargo, la agudeza visual en el grupo de las idiopáticas se deterioró al tercer mes de seguimiento. Los hallazgos en la angiografía retiniana con fluoresceína mostraban mejoría en el patrón de fuga, sin embargo, estos cambios no pudieron asegurar una resolución completa de la fuga vascular perifoveal.⁴⁸

Retinopatía del prematuro

Esta enfermedad es la causa número uno de niños ciegos en América Latina. Debido a ello se diseñó un protocolo de tratamiento, el cual empleaba una dosis de 1.25 mg en 0.5 ml de bevacizumab, el cual sería administrado de manera intravítrea. Todos los pacientes incluidos presentaban neovascularización activa, vasos anormales y vasculatura fetal persistente (Figura 4). Los pacientes se dividieron en tres grupos:

- Grupo I, con retinopatía del prematuro en estadio IVa o IVb (desprendimiento de retina con involucro del área macular o sin involucro).
- Grupo II, pacientes difíciles de tratar debido a una visualización de la retina.
- Grupo III, pacientes que presentaron enfermedad umbral o preumbral de rápida progresión o alto riesgo.

Entre los tres grupos se incluyeron 13 pacientes (18 ojos), con edad promedio de 4 ± 3 meses. La regresión de los vasos se observó en 17 ojos. Un paciente en estadio IVa desarrolló desprendimiento de retina espontáneo después de la primera dosis de bevacizumab. Los hallazgos principales fueron que el medicamento inhibía de manera efectiva la

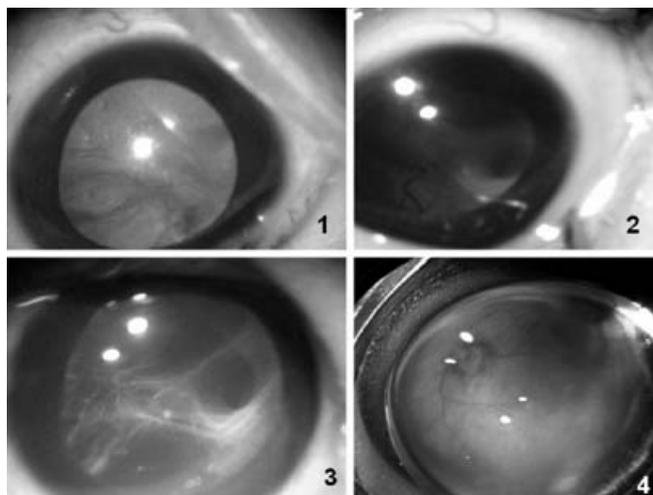


Figura 4: 1) Paciente en el grupo 1 de ROP. Foto inicial que muestra desprendimiento de retina temporal y neovascularización activa. 2) Una semana después del tratamiento con bevacizumab se observa regresión de la neovascularización y desprendimiento de retina persistente. 3) En la cuarta semana se evidencia una moderada fibrosis. 4) Al final del seguimiento se aprecia reaplicación de la retina sin neovascularización.

neovascularización, permitiendo la desaparición de la línea de demarcación. El medicamento no alteró la vascularización normal posterior de la retina. Ésta se realizó de manera completa hasta alcanzar la ora serrata. Todos los pacientes no presentaron efectos adversos locales o sistémicos después de 16 semanas de seguimiento. Quienes durante la visita de base presentaron vasculatura fetal persistente, demostraron reducción de la misma, así como aumento de la magnitud de la midriasis durante la exploración. Todos los procedimientos se realizaron bajo sedación con midazolam, fuera de la sala de operaciones, sin complicación alguna.^{32,42,49-53}

Otras aplicaciones del bevacizumab

Hemos usado el bevacizumab de manera exitosa en modelos de neovascularización corneal en animales en los cuales inyectamos 0.75 mg de bevacizumab directamente al estroma corneal. Los modelos se siguieron mediante observación clínica, angiografía retiniana con fluoresceína e histopatología. En ellos se observó disminución de la neovascularización.

Con este antecedente se estudió un grupo de 18 ojos de 17 pacientes, los cuales presentaron neovasos en la córnea. A este grupo se le inyectó 2.5 mg de bevacizumab de manera subconjuntival. Si bien se observó disminución de los vasos corneales, éstos nunca desaparecieron por completo.

Complicaciones

Hasta la fecha de elaboración de este manuscrito se han aplicado 1765 inyecciones para diversas enfermedades retinianas. Se tuvieron solo dos tipos de complicaciones, que pueden clasificarse asociadas al fármaco y asociadas a la técnica de aplicación. La complicación asociada al fármaco fue el empeoramiento del desprendimiento de retina traccional observado en cuatro ojos de pacientes con retinopatía diabética. Pensamos que la razón de estas complicaciones fue el desarrollo de fibrosis, que ocasionó la progresión de la tracción vitreoretiniana, secundaria a la aplicación del medicamento. Las complicaciones debidas a la técnica fueron una endoftalmítis, una hemorragia vítrea y un desprendimiento de retina reumatógeno. No se observó ningún caso de uveítis anterior, desarrollo de cataratas o elevación de la presión intraocular o arterial.

¿Hacia dónde vamos?

Si bien gran parte de nuestra revisión se ha dedicado a describir nuestra experiencia con el bevacizumab, actualmente se cuentan con otras opciones para terapia antiangiogénica ocular. A continuación haremos una breve mención de otras opciones disponibles, así como de algunas opciones que aún se encuentran en fase experimental.

- *Pegaptanib* (Macugen, Eyetech, Pharmaceuticals/Pfizer): Se trata de un aptámero de ARN, dirigido específicamente contra la isoforma 165 del VEGF. Es el primer aptámero aprobado para su uso en humanos por la Food

and Drug Administration para el tratamiento de todas las formas de degeneración macular relacionada con la edad, así como para el tratamiento del edema macular.^{6,54}

- **Ranibizumab** (Lucentis, Genetech/Novartis): Es un fragmento Fab recombinante que une a todas las isoformas activas del VEGF; es sintetizado a partir del bevacizumab. Resulta efectivo para el tratamiento de la neovascularización coroidea secundaria a la degeneración macular relacionada con la edad y para el edema macular. Se encuentra aprobado para su uso clínico desde junio de 2006.^{6,55}
- **VEGF Trap o trampa de VEGF** (Regeneron Pharmaceuticals): Es un antagonista de alta afinidad que se encuentra constituido por el dominio 2 del receptor VEGFR1 humano y por el dominio 3 del VEGFR2, ambos dominios unidos a un fragmento Fc de una inmunoglobulina G humana. Tiene la propiedad de captar todas las formas de VEGF tanto en la circulación sistémica como en los tejidos. En múltiples modelos animales este medicamento ha demostrado ser efectivo para combatir la neovascularización coroidea, sin embargo, su uso clínico aún no se aprueba.^{6,56}
- **Ruboxistaurina** (Eli, Lilly): Se trata de un inhibidor selectivo de la proteincinasa C beta, la cual se encuentra activa durante el daño a la microvasculatura en los estados de hiperglucemia. Hasta el momento este medicamento ha demostrado ser efectivo al disminuir las anomalías retinianas causadas por la diabetes.⁵⁷
- **SIRNA-027** (Sirna Therapeutics): ARN corto diseñado para disminuir la expresión de VEGFR1. En estudios preclínicos ha demostrado ser efectivo para reducir la angiogénesis patológica. En estos momentos se encuentra en una etapa experimental fase 1.^{6,58}
- **PCK412** (Novartis Pharma): Se trata de una molécula inhibidora de bajo peso molecular, la cual se une a la parte activa del receptor VEGFR1. Esta unión inhibe la actividad del receptor de tirosinas, lo que impide la fosforilación del receptor y el paro de la vía de transducción de señales. Las complicaciones de su empleo es su baja especificidad, ya que es capaz de inhibir cualquier tirosinasa.^{6,59}

Como podemos ver, la experiencia en México en terapia antiangiogénica ocular ha sido extensa. El Departamento de Retina de la Asociación para Evitar la Ceguera en México comenzó a aplicar bevacizumab desde septiembre de 2005. Desde entonces, la evolución de los conceptos en terapéutica ha sido constante.

El bevacizumab es un medicamento accesible en todo el mundo, sin embargo, hasta el momento no se encuentra aprobado para su uso clínico en el campo de la oftalmología. La angiogénesis en las enfermedades oculares ataca un sitio inmunoprivilegiado del cuerpo humano, donde la terapia antiangiogénica ocular tiene una buena oportunidad de éxito. En Latinoamérica, el bevacizumab ha abierto una oportunidad enorme en el tratamiento de pacientes con retinopatía diabética y retinopatía del prematuro, ya que es un medicamento barato, accesible y con una curva pequeña de aprendizaje. Es

una opción viable para hospitales en donde la tecnología láser o la crioterapia no se encuentran disponibles.

Referencias

1. **Hutcheson KA.** Retinopathy of prematurity. *Curr Opin Ophthalmol* 2003;14:286-290.
2. **Gariano RY, Kalina RE, Hendrickson AE.** Normal and pathological mechanisms in retinal vascular development. *Surv Ophthalmol* 1996;40:481-490.
3. **Flynn JT, Chan-Ling T.** Retinopathy of prematurity: Two distinct mechanisms hat underline zone 1 and zone 2 disease. *Am J Ophthalmol* 2006;142:46-59.
4. **Kvanta A.** Ocular Angiogenesis: The role of growth factors. *Acta Ophthalmol Scand* 2006;84:282-288.
5. **Yoo MH, Hyun HJ, Kob JY, Yoon YH.** Riluzole inhibits VEGF-induced endothelial cell proliferation in vitro and hypoxia-induced abnormal vessel formation in vivo. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:4780-4787.
6. **Dorrell M, Uusitalo-Jarvinen H, Aguilar E, Friedlander M.** Ocular neovascularization: Basic mechanisms and therapeutic advances. *Surv Ophthalmol* 2007;52:S3-S19.
7. **Lashkari K, Hirose T, Yazdany J, McMeel JW, Kazlauskas A, Rahimi N.** Vascular endothelial growth factor and hepatocyte growth factor levels are differentially elevated in patients with advance retinopathy of prematurity. *Am J Pathol* 2000;156:1337-1344.
8. **Pierce EA, Foley ED, Smith LE.** Regulation of vascular endothelial growth factor by oxygen in a model of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1219-1228.
9. **Hellstrom A, Perruzzi C, Ju M, Engstrom E, Hard AL, Liu JL, et al.** Low IGF-I suppresses VEGF-survival signaling in retinal endothelial cells: direct correlation with clinical retinopathy of prematurity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:5804-5808.
10. **Madanlou HD, Gharraee Z, Hasan J, Waltzman J, Nageotte S, Beharry KD.** Ontogeny of VEGF, IGF-I and GH in neonatal rat serum, vitreous fluid, and retina from birth to weaning. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:738-744.
11. **Schlingemann RO, van Hinsbergh VW.** Role of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor in eye disease. *Br J Ophthalmol* 1997;81:501-512.
12. **Kowanetz M, Ferrara N.** Vascular endothelial growth factor signaling pathways: Therapeutic perspective. *Clin Cancer Res* 2006;12:5018-5022.
13. **Aiello LP, Gardner TW, King GL, Blankenship G, Cavallerano JD, Ferris FL 3rd, et al.** Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1998;21:143-156.
14. **Cai J, Boulton M.** The pathogenesis of diabetic retinopathy: old concepts and new questions. *Eye* 2002;16:242-260.
15. **Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA.** Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005;36:331-335.
16. **Pai SA, Shetty R, Vijayan PB, Venkatasubramaniam G, Yadav NK, Shetty BK, et al.** Clinical, anatomic, and electrophysiologic evaluation following intravitreal bevacizumab for macular edema in retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2007;143:607-606.
17. **Manzano RP, Peyman GA, Khan P, Kivilcim M.** Testing intravitreal toxicity of bevacizumab (Avastin). *Retina* 2006;26:257-261.
18. **Spaide RF, Fisher YL.** Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of proliferative diabetic retinopathy complicated by vitreous hemorrhage. *Retina* 2006;26:275-278.
19. **Iturralde D, Spaide RF, Meyerle CB, Klancnik JM, Yannuzzi LA, Fisher YL, et al.** Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of macular edema in central retinal vein occlusion. *Retina* 2006;26:279-284.
20. **Quiroz-Mercado H, García CA, Uwaydat S, Sepúlveda-Flores RN, Meza-de Regil A, Holroyd K, et al.** A Phase I/II trial of intravenous squalamine lactate infusion for treatment of choroidal neovascularization (CNV) associated with age-related macular degeneration (ARMD). 5th International Symposium on Ocular Pharmacology and Therapeutics ISOPT, Monte Carlo (Monaco), March 11-14, 2004.
21. **Aranda J, Rivera JC, Jeziorski MC, Riesgo-Escovar J, Nava G, López-Barrera F, et al.** Prolactins are natural inhibitors of angiogenesis in the retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:2947-2953.
22. **Lee H, Struman I, Clapp C, Martial J, Weiner RI.** Inhibition of urokinase activity by the antiangiogenic factor 16K prolactin: Activation of plasminogen activator inhibitor 1 expression. *Endocrinology* 1998;139:3696-3703.
23. **Dueñas Z, Rivera JC, Quiroz-Mercado H, Aranda J, Macotela Y, Montes de Oca P, et al.** Prolactin in eyes of patients with retinopathy of prematurity: Implications for vascular regression. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:2049-2055.
24. **Clapp C, Aranda J, González C, Jeziorski MC, Martínez-de la Escalera G.** Vasoinhibins: Endogenous regulators of angiogenesis and vascular function. *Trends Endocrinol Metab* 2006;17:301-307.

25. Rivera J, Moreno-Páramo D, Aranda J, et al. Prolactin decreases in the circulation of patients with proliferative diabetic retinopathy: Relationship to intraocular vaso-inhibitors. *ARVO* 2007, resumen 1408/B464.
26. Stone J, Itin A, Alon T, Pe'er J, Gnessin H, Chan-Ling T, et al. Development of retinal vasculature is mediated by hypoxia-induced vascular endothelial growth factor (VEGF) expression by neuroglia. *J Neurosci* 1995;15:4738-4747.
27. Aiello LP. Angiogenic pathways in diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 2005;353: 839-841.
28. Murakami T, Suzuma K, Takagi H, Kita M, Ohashi H, Watanabe D, et al. Time-lapse imaging of vitreoretinal angiogenesis originating from both quiescent and mature vessels in a novel ex vivo system. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:5529-5536.
29. Madan A. Angiogenesis and antiangiogenesis in the neonate. Relevance to retinopathy of prematurity. *NeoReviews* 2003;4:456-464.
30. Hague S, MacKenzie IZ, Bicknell R, Rees MC. In-vivo angiogenesis and progestogens. *Hum Reprod* 2002;17:786-793.
31. US Food and Drug Administration. FDA approves first angiogenesis inhibitor to treat colorectal cancer. February 26, 2004. Disponible en <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2004/NEW01027.html>
32. Quiroz-Mercado H, Ustariz-González O, Martínez-Castellanos MA, Covarrubias P, Domínguez F, Sánchez-Huerta V. Our experience after 1765 intravitreal injections of bevacizumab: The importance of being part of a developing story. *Semin Ophthalmol* 2007;22:109-125.
33. Aiello LP, Brucker AJ, Chang S, Cunningham ET Jr, D'Amico DJ, Flynn HW, et al. Evolving guidelines for intravitreal injections. *Retina* 2004;24:S3-S19.
34. Liew G, Mitchell P. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2007;353:747-748.
35. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1432-1444.
36. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor. The trigger for neovascularization in the eye. *Lab Invest* 1995;72:615-618.
37. Abraham-Marín ML, Cortés-Luna CF, Álvarez-Rivera G, Hernández-Rojas M, Quiroz-Mercado H, Morales-Cantón V. Intravitreal bevacizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration: a pilot study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245:651-655.
38. Ustariz-González O, Abraham-Marín ML, Gordon-Angelozzi M, Suárez-Licona A, Kon-Jara V, Torres-Soriano M, et al. Treatment of choroidal neovascularization (CNV) associated with age related macular degeneration (AMD) with photodynamic therapy and bevacizumab (Avastin) injection. *ARVO* 2007, resumen 290/B343.
39. Martínez-Castellanos MA, Parrochia M, Quiroz-Mercado H, Guerrero-Naranjo JL, Ustariz O, Abraham ML, et al. Safety and efficacy of intravitreal bevacizumab for idiopathic subfoveal choroidal neovascularization. *Pilot Study*. *ARVO* 2006, resumen 4282/B343.
40. Hernández-Rojas ML, Quiroz-Mercado H, Dalma-Weiszhausz J, Fromow-Guerra J, Amaya-Espinosa A, Solís-Vivanco A, et al. Short-term effects of intravitreal bevacizumab for subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia. *Retina* 2007;27:707-712.
41. Concha L, Kon V, Unzueta J, Navarro P, Arellanes L. Intravitreal bevacizumab for the treatment of neovascular membrane in patients with intraocular inflammation. *ARVO* 2007, resumen 5144/B292.
42. Wu L, Martínez-Castellanos MA, Quiroz-Mercado H, Arévalo JF, Berrocal MH, Farah ME, et al. Twelve-month safety of intravitreal injections of bevacizumab (Avastin): Results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246:81-87.
43. Arévalo JF, Fromow-Guerra J, Quiroz-Mercado H, Sánchez JG, Wu L, Maia M, et al. Primary intravitreal bevacizumab (Avastin) for diabetic macular edema: Result from the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 6-month follow-up. *Ophthalmology* 2007;114:743-750.
44. García-Aguirre G, Reyna-Castelán E, Torres-Soriano ME, Kon-Jara V, Quiroz-Mercado H. Intravitreal bevacizumab vs. panretinal photocoagulation for the treatment of proliferative and severe non-proliferative diabetic retinopathy: A contralateral eye study. *ARVO* 2007, resumen 3349/B496.
45. Guerrero-Naranjo JL, Morales-Cantón V, Fromow-Guerra J, Álvarez-Rivera G, Solís-Vivanco A, Reyna-Castelán E, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) as treatment for macular edema in vein occlusions. *Cannes Retina Festival 2006, ASRS and EVRS Meeting*, resumen 345.
46. Ustariz-González O, Suárez-Licona A, Quiroz-Mercado H, Guerrero-Naranjo JL, Pérez-Reguera A, Moreno-Páramo D, et al. Bevacizumab injection in Von Hippel Lindau disease. *ARVO* 2006, resumen 4713/B1048.
47. Romo-García E, Álvarez-Rivera G, Gordon M, Kon-Jara V, Martínez-Castellanos MA, Moreno-Páramo D, et al. Is bevacizumab an effective treatment for coats disease? *ARVO* 2007, resumen 4552/B233.
48. Salazar-Terán N, Kon-Jara K, Ustariz-González O, Reyna-Castelán E, Fromow-Guerra F, Quiroz-Mercado H. Does avastin change evolution in juxtafoveal telangiectasias? *ARVO* 2007, resumen 4552/B233.
49. D'Amore PA. Mechanisms of retinal and choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:3974-3979.
50. Villegas-Becerril E, González-Fernández R, Fernández-Molina F, Gallardo-Galera JM. Growth factor levels and ROP. *Ophthalmology* 2005;112:2238.
51. Alon T, Hemo I, Itin A, Pe'er J, Stone J, Keshet E. Vascular endothelial growth factor acts as a survival factor for newly formed retinal vessels and has implications for retinopathy of prematurity. *Nat Med* 1995;1:1024-1028.
52. Stone J, Chan-Ling T, Pe'er J, Itin A, Gnessin H, Keshet E. Roles of vascular endothelial growth factor and astrocyte degeneration in the genesis of retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37:290-299.
53. Bhisitkul RB. Vascular endothelial growth factor biology: Clinical implications for ocular treatments. *Br J Ophthalmol* 2006;90:1542-1547.
54. Ng EW, Shima DT, Calias P, Cunningham ET Jr, Guyer DR, Adamis AP. Pegaptanib, a Targeted anti-VEGF aptamer for ocular vascular disease. *Nat Rev Drug Discov* 2006;5:123-132.
55. Heier JS, Antoszyk AN, Pavan PR, Leff SR, Rosenfeld PJ, Ciulla TA, et al. Ranibizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: a phase I/II multicenter, controlled, multidose study. *Ophthalmology* 2006;113:642-644.
56. Saishin Y, Saishin Y, Takahashi K, Lima e Silva R, Hylton D, Rudge JS, et al. VEGF-TRAP (R1R2) suppresses choroidal neovascularization and VEGF-induced breakdown of the blood-retinal barrier. *J Cell Physiol* 2003;195:241-248.
57. Aiello LP, Clermont A, Arora V, Davis MD, Sheetz MJ, Bursell SE. Inhibition of PKC beta by oral administration of ruboxistaurin is well tolerated and ameliorates diabetes-induced retinal hemodynamic abnormalities in patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:86-92.
58. Shen J, Samul R, Silva RL, Akiyama H, Liu H, Saishin Y, et al. Suppression of ocular neovascularization with siRNA targeting VEGF receptor 1. *Gene Ther* 2006;13:225-234.
59. Campochiaro PA, C99-PKC412-003 Study Group. Reduction of diabetic macular edema by oral administration of the kinase inhibitor PKC412. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:922-931.

La fragilidad, concepto enigmático y controvertido de la geriatría. La visión biológica

José Alberto Ávila-Funes,^{a*} Sara Aguilar-Navarro^a y Efrén Melano-Carranza^b

^aClínica de Geriatría y ^bDepartamento de Medicina Interna, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", México D.F., México

Recibido en su versión modificada: 6 de diciembre de 2007

— Aceptado: 29 de febrero de 2008

RESUMEN

La fragilidad es un concepto relativamente nuevo, complejo y controvertido. Con el aumento de los adultos mayores ha sido posible constatar el impacto de la fragilidad sobre las personas afectadas, sus familias, cuidadores y la sociedad. Puesto que es importante cambiar el antiguo concepto de los ochenta, cuando la fragilidad era sinónimo de discapacidad, presencia de una enfermedad crónica o envejecimiento extremo, los profesionales de la salud que trabajan con adultos mayores deben familiarizarse con este término, así como con sus características. Las publicaciones acerca este tema han crecido exponencialmente en el último decenio; sin embargo, todavía no hay una definición ni criterios universalmente reconocidos para su descripción. Puesto que se trata de un fenómeno multifactorial, la siguiente revisión tiene como propósito describir las características biológicas de la fragilidad, así como sus consecuencias, según los resultados de investigación recientes. Con la información presentada, el profesional de la salud conocerá los componentes fundamentales de la fragilidad hasta ahora propuestos, así como lo difícil que ha sido su integración.

Palabras clave:

Fragilidad, adulto mayor, sarcopenia, inflamación, discapacidad

SUMMARY

Frailty is a controversial, complex and enigmatic concept. Because the world's population is aging, it has been possible to assess the impact of frailty over patients themselves as well as on their relatives, community and mainly on their caregivers. Health care personnel must be able to identify and understand this entity and its components. In addition during the 80's frailty was understood as synonymous with disability, chronic illness, or extreme aging; this perspective must be modified. The literature on frailty has increased exponentially in the last years. However, there is still not a well defined and universally recognized description or definition. The purpose of this review was to understand frailty and its consequences based on the most recent advances in the field of aging. Frailty is a multifactorial phenomenon and for purposes of this review, only biological characteristics are discussed.

Key words:

Frailty, elderly, sarcopenia, inflammation, disability

Introducción

El envejecimiento humano es un proceso caracterizado por la pérdida progresiva de múltiples capacidades físicas y cognitivas, lo cual favorece una mayor morbilidad y mortalidad.¹ Siendo el cuidado de los adultos mayores difícil y complejo, el mantenimiento de la independencia funcional hasta el final de la vida constituye la meta más ambiciosa de la geriatría moderna.

En lugar de ser sinónimo de envejecimiento, comorbilidad o discapacidad, el concepto de fragilidad ha surgido como una condición distinta asociada a un mayor riesgo de situaciones adversas para la salud de los adultos mayores.²⁻⁴

Fragilidad describe un síndrome predominantemente biológico, producto de la disminución de la reserva homeostática del organismo y de la resistencia frente al estrés, lo cual incrementa la vulnerabilidad para muchos efectos deletéreos, incluyendo el mayor uso de los servicios de salud, mayor riesgo de inmovilidad, de discapacidad y muerte.⁵⁻⁸

En Latinoamérica se vive una transición demográfica y epidemiológica donde las consecuencias de la fragilidad son aún ignoradas y el término es desconocido en los medios no especializados. Aunque no hay todavía una definición ni criterios universalmente reconocidos para su descripción, ello no ha obstaculizado su identificación a través de la adopción de hallazgos consistentes y sistemáticos. Sin

*Correspondencia: José Alberto Ávila-Funes. Clínica de Geriatría, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", Vasco de Quiroga 15, Tlalpan, 14000 México D.F., México. Tel.: (55) 5487 0900, extensión 2258. Fax: (55) 5655 9362. Correo electrónico: avilaf1@hotmail.com

embargo, las diferentes definiciones y concepciones de la fragilidad han incluido diversos componentes entre los que se incluyen las capacidades físicas, la función cognoscitiva, características psicológicas, y factores sociales.⁹ Debido a la existencia de múltiples síntomas y signos relacionados con la fragilidad del adulto mayor, es poco probable que la alteración de un solo sistema explique este estado.¹⁰ Es por ello que la siguiente revisión pretende describir sólo los componentes biológicos que participan en la declinación multisistémica presente en el síndrome de fragilidad, donde es posible una conexión fisiopatológica entre sus distintos elementos.

Envejecimiento, dependencia funcional y discapacidad

El envejecimiento "usual" es el resultado de una combinación entre el efecto del tiempo, las características propias de un sujeto y un estilo de vida determinado. En este tipo de envejecimiento existe una pérdida de capacidades funcionales, la cual es relativamente pequeña y no interfiere con mantener una vida normal, independiente y de calidad.¹¹ Por lo mismo, cuando se habla de la salud en el adulto mayor es mejor expresarla en términos de "funcionalidad" más que la presencia o ausencia de enfermedad. Aunque este envejecimiento usual no es patológico, se le considera de alto riesgo para una morbilidad elevada cuando se le compara al envejecimiento "óptimo" o "exitoso", el cual resulta del paso del tiempo combinado con un estilo de vida favorable y un efecto mínimo o nulo de la enfermedad, donde además existe mayor reserva funcional que se traduce como robustez, mayor funcionalidad y estado más prolongado de salud (Figura 1).¹²

El envejecimiento de las células y los tejidos no sólo aumenta la vulnerabilidad del organismo, sino que aumenta el riesgo de la aparición de deficiencias y discapacidades. Según el modelo de Wood de la Organización Mundial de la Salud, una deficiencia corresponde a toda pérdida o alteración de la estructura o función psicológica, fisiológica o

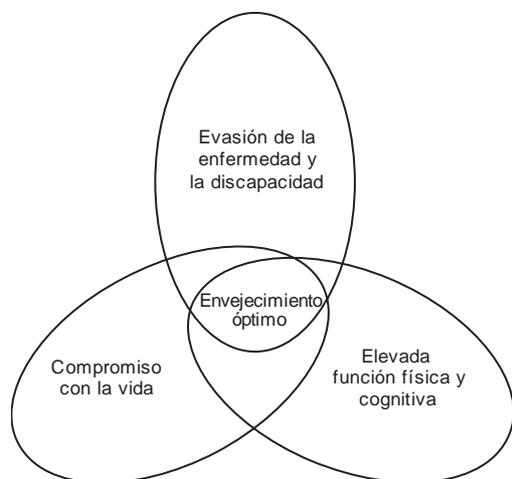


Figura 1. Modelo del envejecimiento óptimo.¹²

anatómica; mientras que una discapacidad corresponde a una reducción (producto de una deficiencia) parcial o total de la capacidad de llevar a cabo una actividad de la forma o en los límites considerados normales para el ser humano. Este último estado puede progresar a la minusvalía o desventaja social, la cual constituye una brecha o intervalo entre la discapacidad del individuo y los recursos personales, materiales y sociales con los que dispone para compensar esa discapacidad.¹³ Los problemas que llevan a la discapacidad son diversos: deterioro cognitivo, depresión, comorbilidad, índice de masa corporal elevado o bajo, limitación funcional de los miembros inferiores, aislamiento social, actividades físicas limitadas, mala percepción de salud, tabaquismo y disminución de la agudeza visual.¹⁴ La interrelación entre estos factores y su impacto sobre la autonomía de los adultos mayores no ha sido del todo estudiada, pero cada uno, de forma individual, es frecuente y clínicamente importante.² Es por eso que el modelo explicativo de la generación de la fragilidad probablemente sea uno de los progresos destacados.

El término de fragilidad en el tiempo

Hace casi 20 años, fragilidad era un término que describía a los individuos mayores de 65 años que dependían de otras personas para satisfacer sus necesidades básicas.¹⁵ También se utilizaba para referirse a "las personas mayores débiles quienes no podrían sobrevivir sin la asistencia de una tercera persona" con sus respectivas consecuencias sociales.¹⁶ La fragilidad fue equiparada también con la dependencia para realizar las actividades de la vida diaria.¹⁷⁻²⁰ El término fue aplicado a los sujetos con múltiples patologías²¹ o a los afectados de diversas enfermedades crónicas,²² y también para los "institucionalizados por enfermedades crónicas debilitantes".²³ En geriatría hay múltiples situaciones del adulto mayor en las cuales el término "frágil" ha sido aplicado, incluyendo la debilidad muscular, la fragilidad ósea, un índice de masa corporal bajo, susceptibilidad a las infecciones, predisposición al delirium, inestabilidad en la tensión arterial o en la pérdida importante de las capacidades físicas.³ Sin embargo, desde el punto de vista práctico, el término ha descrito una condición en la cual varias de estas situaciones ocurren conjuntamente. La comprensión de los factores médicos, biológicos y ambientales que contribuyen en el fenómeno de la fragilidad, es el principal objetivo de la investigación actual en esa área, por lo que es muy importante cambiar la concepción heredada de la década de 1980. No obstante, es necesario reconocer que la línea que divide a la fragilidad de la discapacidad, la comorbilidad o el envejecimiento extremo, es tenue y aún imprecisa.^{7,24}

Definición de la fragilidad

Lo anterior explica por qué la fragilidad es un concepto complejo. Sabemos que es una condición que aumenta el riesgo de discapacidad y dependencia de los adultos mayo-

res y que bien puede representar la compleja interacción de diferentes factores biológicos; también confluyen factores psicológicos, cognitivos y sociales (Figura 2). Una característica distintiva de las personas frágiles es que parecen incapaces de resistir agresiones tales como los cambios del medio ambiente, heridas o enfermedades agudas. Dichas agresiones pueden desencadenar una caída en espiral del estado general del individuo y llevarlo hacia un círculo vicioso, del cual el adulto mayor no logra restablecerse ni regresar a su estado de salud anterior.⁷ Por lo tanto, la fragilidad puede considerarse una etapa que se desprende de un estado de robustez y que va hacia la fragilidad en diversos grados de intensidad.²⁵

El trabajo de investigación, principalmente de dos grupos, ha descrito una definición operativa de la fragilidad basada en componentes físicos. Para Fried y colaboradores,¹⁵ la fragilidad es un "síndrome biológico" que resulta de la disminución de la homeostasis y de la resistencia frente al estrés, y que además incrementa la vulnerabilidad, la discapacidad y favorece la muerte prematura. Para este grupo, la fragilidad existe si tres o más de los siguientes criterios están presentes:

1. Pérdida de peso involuntaria de al menos 5 kg durante el año precedente.
2. Autorreporte de agotamiento.
3. Disminución de la fuerza muscular (evaluado con dinamómetro).
4. Actividad física reducida.
5. Velocidad lenta para la marcha (metros por segundo).

En contraste, para Brown y colaboradores²⁶ la fragilidad se atribuye a varios factores físicos que incluyen el enlentecimiento y la falta o pérdida de la amplitud del movimiento, el desequilibrio, la disminución de la fuerza y la resistencia física; particularmente durante la realización de una prueba de marcha con obstáculos. Este grupo propone que la fragilidad puede identificarse con sólo realizar pruebas de función física.

La comparación de las definiciones de la fragilidad no es fácil, porque no es claro cómo hacerla.⁹ Ambas consideran la disminución de la fuerza pero difieren en relación a los componentes esenciales. Para Brown y colaboradores, la fragilidad está más asociada a la deficiencia del sistema músculo-esquelético y del control neurológico del movimiento; mientras que para Fried y colaboradores, los elementos más importantes son la fatiga, la pérdida de peso, la lentitud y la disminución de la actividad física.²⁷ No obstante, el elemento central está relacionado con la función motriz.¹¹ Por otro lado, aunque la definición de Fried considera a la fragilidad como un fenómeno de pérdidas y de vulnerabilidad fisiológica, la obesidad no es excluyente de presentar esta condición.²⁸

Es importante destacar que no todos los adultos mayores con discapacidades son frágiles, y que no todos los ancianos frágiles presentan discapacidades,⁵ por lo que la discapacidad puede considerarse la consecuencia más grave e importante de este síndrome.²⁹

Debido a la interacción y adaptación continua de los individuos frente a un medio ambiente permanentemente hostil, es probable que la fragilidad no sea un fenómeno compuesto exclusivamente por elementos físicos. Otros componentes han sido discutidos y propuestos para enriquecer el concepto.^{30,31} Determinar si otros componentes clínicos pudieran mejorar el valor predictivo de la definición de fragilidad, así como identificar potenciales factores etiológicos, es uno de los numerosos retos de investigación en este campo. Se deberá reconocer, por ejemplo, la real influencia de las condiciones sociales adversas o psicológicas con el propósito de definir si son causas, componentes o consecuencias de la fragilidad.³

Marcadores biológicos de la fragilidad

A través de los años se ha establecido una relación positiva entre la fragilidad y diversos biomarcadores, los cuales son

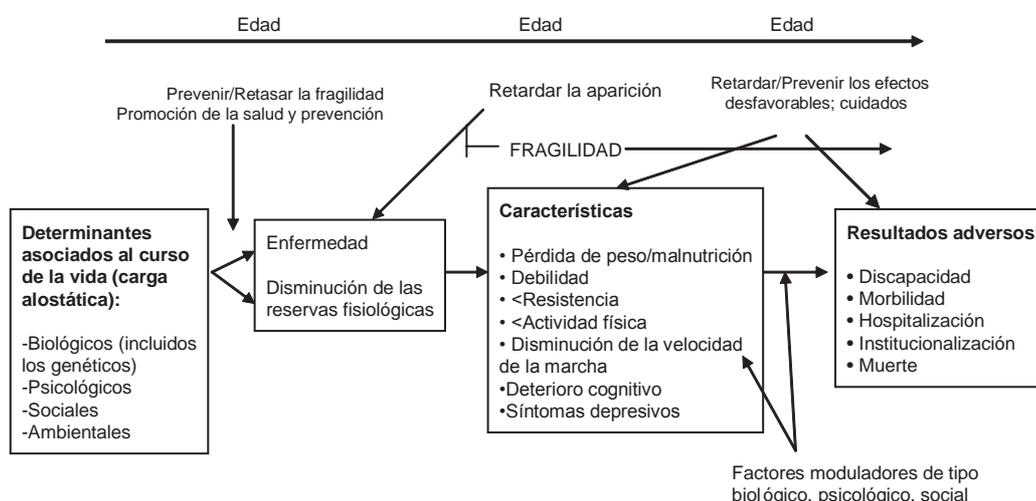


Figura 2. Modelo provisional de la fragilidad de la iniciativa canadiense sobre la fragilidad y envejecimiento.⁷

componentes fisiopatológicos importantes del síndrome. Sin embargo, no hay uno suficientemente específico para diagnosticarla, por lo que sus implicaciones aún se encuentran bajo investigación y su uso cotidiano por el clínico no es conveniente. Actualmente la identificación de los individuos frágiles se basa en la evaluación de la función neuromuscular pero, eventualmente, la identificación de los mecanismos moleculares implicados conduciría a una detección precoz de este síndrome.¹¹ Algunos estudios trasversales han demostrado una fuerte relación entre fragilidad y alteraciones de marcadores biológicos, los cuales son representativos de múltiples sistemas y que incluyen el aumento de los marcadores de la inflamación y la coagulación.^{32,33}

Un estado de inflamación crónica está presente en la edad avanzada.¹¹ La vulnerabilidad y el deterioro del adulto mayor pueden ser el producto de un proceso en el cual las citosinas son el mediador. Éstas son producidas en exceso como consecuencia de deficiencias, infecciones, estrés o defectos del sistema inmunológico o de los mecanismos inflamatorios,²⁷ y su efecto no es solamente sobre la masa muscular sino también sobre otros elementos quizá ligados a la fragilidad, como el estado nutricional.³⁴ Así, cuando la desnutrición se presenta, el problema puede agravarse puesto que el anciano está en riesgo de infecciones de repetición o úlceras de presión u otros problemas que provocan una nueva liberación de citosinas y la consecuente cronicidad de la respuesta inflamatoria.²⁹ Los potenciales mediadores implicados son citosinas como la interleucina 6 y 1 (IL6 e IL1). Es importante considerar que el adulto mayor las produce en cantidades más elevadas como respuesta a diversos estímulos y que su respuesta inflamatoria es más prolongada que en los jóvenes; todo esto es sugerente de que el mecanismo modulador de la inflamación está defectuoso en los ancianos.^{35,36}

Al respecto y a partir de lo visto en modelos animales, la irregularidad en la transcripción del factor nuclear kappa B (Nf- κ B) parece ser crucial de la inmunosenescencia.³⁷ Dicho factor es fundamental en la regulación de la expresión de una amplia variedad de citosinas, incluyendo IL1, IL2, IL6 y el factor de necrosis tumoral. Las citosinas tienen un efecto benéfico como mecanismo de protección, pero su sobreproducción y la cronicidad del estado inflamatorio pueden ser dañinos. Sus altos niveles, particularmente de IL6, provocan el catabolismo acelerado de proteínas. IL6 está implicada de manera importante en la respuesta inmune contra los estímulos dañinos,³⁸ además de que induce la síntesis de otras proteínas de fase aguda como la proteína C reactiva, las haptoglobinas, el fibrinógeno, el factor VIII y el dímero D, pero influye de forma negativa en la síntesis de otras como la albúmina.^{32,39} IL6 es también un mediador de los cambios en la composición corporal asociados al proceso de envejecimiento,⁴⁰ y está implicada en enfermedades de fisiopatología diferente pero bastante comunes en el anciano, como la enfermedad vascular cerebral, insuficiencia cardíaca, osteoporosis, artritis, depresión y demencia.³⁵

Se ha propuesto que los niveles de la IL6 pueden predecir la aparición de la pérdida de masa muscular en el anciano, identificar aquel en riesgo de desarrollarla y guiar la efectivi-

dad de posibles intervenciones de prevención.⁴⁰ Por otro lado, el factor de necrosis tumoral α , la IL1, el γ -interferón y el factor neurotrófico ciliar, han demostrado una relación con la "anorexia" del envejecimiento, y a su vez con el estado nutricional y la masa muscular.^{41,42} A pesar de que el mecanismo no es del todo claro, la elevación de citosinas resulta en disminución progresiva del número de fibras musculares, pérdida de peso, pérdida de masa muscular con la respectiva pérdida de la fuerza.⁴³

La posible interacción entre los sistemas endocrino e inmunológico en la génesis de la fragilidad ha favorecido la búsqueda de nuevos biomarcadores que puedan explicar mejor la relación entre las hormonas relacionadas con el mantenimiento de la masa muscular y el sistema inflamatorio. Un ejemplo claro es la reciente evidencia que implica a la resistencia a la insulina como un elemento clave en la incidencia de la fragilidad.⁴⁴ Modelos experimentales han sugerido que la fragilidad podría identificarse, prevenirse y tratarse, como se logró con la activación del factor NF- κ B en el hipocampo de ratones diabéticos.⁴⁵

Otros marcadores endocrinos relacionados con la declinación del sistema músculo-esquelético son los niveles bajos del sulfato de dehidroepiandrosterona (considerado el primer mensajero en la secreción de la hormona del crecimiento y que desempeña un papel importante en el mantenimiento de la masa muscular) y la deficiencia de vitamina D, la cual es común en los ancianos y se ha asociado a caídas, fracturas de fémur y la sarcopenia.⁴⁶⁻⁴⁸

Finalmente, el polimorfismo genético en cientos de genes y los cambios moleculares relacionados a la edad, incluyendo los que tienen un impacto en la protección contra el estrés oxidativo, podrían ser clave desde el punto de vista molecular. Las células viejas, las cuales participan en la inflamación crónica y son importantes para mantener el sistema endocrino y músculo-esquelético, podrían estar involucradas en el desarrollo de la fragilidad al final de la vida.⁴⁹ La comorbilidad y el proceso de envejecimiento influyen en la presencia de estos marcadores, y los estudios actuales no permiten establecer un vínculo causal entre estos fenómenos biológicos y la fragilidad, por lo tanto tendrán que seguir explorándose.

Sarcopenia y los determinantes biológicos de la fragilidad

La fisiopatología de la fragilidad está influida por la interacción y superposición de factores tales como el deterioro cognoscitivo, alteraciones del estado de ánimo y manifestaciones clínicas inespecíficas, que pueden encontrarse dentro del espectro de muchas enfermedades crónicas no fatales y propias del envejecimiento. La etiología de la fragilidad parece también ser multifactorial. Por ejemplo, habría una relación entre un cierto estilo de vida (ejercicio físico, nivel de educación, ingreso económico, actividades sociales e intelectuales) y la aparición de la fragilidad. Morley y colaboradores⁶ sugieren cuatro mecanismos principales como los responsables del origen de la fragilidad: la aterosclerosis, el

deterioro cognitivo, la desnutrición y la sarcopenia, con sus respectivas alteraciones metabólicas, donde la interacción entre éstos podría conducir al adulto mayor a ese estado.

La disfunción entre distintos sistemas interrelacionados puede explicarse por cambios en la composición corporal, los cuales implican principalmente al tejido muscular. La preservación del músculo esquelético es multifactorial y en ella participan componentes hormonales, inflamatorios, neurológicos, nutricionales y de actividad física.⁵⁰

La pérdida involuntaria del músculo esquelético asociada al envejecimiento llamada sarcopenia es para muchos el hallazgo clínico distintivo de la fragilidad.^{51,52} La sarcopenia parece ser un fenómeno universal secundario a una combinación de factores genéticos y ambientales (Figura 3).⁵³ El término "sarcopenia" fue propuesto por Rosenberg y se refiere a la pérdida de la masa muscular apendicular esquelética menor a dos desviaciones estándar por debajo del promedio de personas jóvenes sanas, corregida para la superficie corporal en metros cuadrados.^{51,53,54} Con esta definición, su prevalencia varía de 13 a 24% entre los 65 y 70 años y es hasta de 50% en los mayores de 80 años, con una mayor incidencia en personas de origen latino en relación a la población blanca.

Varios mecanismos han sido propuestos en la aparición de la sarcopenia, pero su contribución específica aún es desconocida. Probablemente es un proceso multifactorial donde participa la pérdida de las neuronas motoras alfa, cambios hormonales, mecanismos inflamatorios, el estrés oxidativo, ingesta de proteínas y actividad física.^{36,40,55-57} La pérdida muscular ha sido demostrada de manera directa por biopsias de músculo y métodos radiológicos, pero también de manera indirecta a través de la disminución en la eliminación de la creatinina y la 3-metilhistidina en la orina.⁵⁸ Las fibras musculares de contracción rápida y de capacidad

glucolítica elevada se pierden de forma selectiva (fibras IIb), y cambios ultraestructurales están presentes en el músculo (disminución de la síntesis de proteínas mitocondriales y miofibrilares, de hormonas miotrópicas, etcétera).⁵⁹ La pérdida muscular se reemplaza con tejido adiposo y fibroso, la cual provoca disminución en la funcionalidad del organismo, de la fuerza, de la tolerancia al ejercicio, debilidad, fatiga, así como disminución de la habilidad para realizar algunas actividades de la vida diaria, discapacidad y muerte.^{35,60-63} Las implicaciones de la infiltración grasa en el músculo son poco comprendidas, pero una posibilidad es que su presencia refleja una alteración en la diferenciación de las células progenitoras.⁶⁴ Esta grasa intramuscular presenta características metabólicas similares a la grasa visceral, por lo que tendría actividades endocrinas y paracrinas incluyendo la secreción de hormonas y marcadores inflamatorios;³² estos depósitos grasos metabólicamente activos pueden exacerbar la sarcopenia y contribuir a la aparición de la fragilidad.²⁸

Muchas de las alteraciones presentes en el desarrollo de la sarcopenia tienen elementos comunes con algunas infecciones crónicas o el cáncer, donde también existe debilidad muscular provocada por una ruptura acelerada de las proteínas musculares.³⁵ Conforme la cantidad de músculo disminuye es evidente que se mengua su calidad, lo cual se convierte en un factor de riesgo para el desequilibrio, una marcha lenta y caídas.^{53,59} Pero las consecuencias de la pérdida de la fuerza atribuida a la pobre calidad y cantidad de fibras musculares van mucho más allá, puesto que la sarcopenia se asocia a una tasa metabólica baja, a alteraciones en la termorregulación, al aumento en la resistencia a la insulina, además de que contribuye al estado catabólico.⁵³

En relación a los estímulos anabólicos (incluyendo los cambios hormonales asociados al envejecimiento), es razonable considerar que la disminución de los andrógenos desempeña un papel importante en la aparición de sarcopenia y el desarrollo del síndrome, puesto que ellos, así como la hormona del crecimiento, están asociados con la fuerza y la masa muscular.⁶ La disminución de la testosterona ha sido el principal factor asociado con la pérdida de la masa y fuerza muscular en hombres y mujeres ancianos.⁴² Esta disminución está asociada a la discapacidad y a la pérdida de la fuerza de los miembros inferiores.⁶⁵ Entre los 25 y 75 años, los niveles medios de testosterona en suero disminuyen alrededor de 30% y la testosterona libre más de 50%.^{53,66} Por otro lado, la hormona del crecimiento y las concentraciones circulantes del factor de crecimiento similar a la insulina de tipo 1 (IGF-1) disminuyen igualmente con el avance de la edad.⁶⁷ La deficiencia de la hormona de crecimiento y el IGF-1 promueven la sarcopenia,^{40,53} y sus bajos niveles predicen la mortalidad de esta población.⁶⁸ La terapia de reemplazo con hormona de crecimiento favorece el apetito y ha invertido el catabolismo en los ancianos desnutridos.⁶⁹ A pesar de que esta hormona favorece el aumento de la masa muscular, no se ha asociado a una mejoría de su fuerza,²⁹ además que aumenta la mortalidad⁷⁰ y el daño oxidativo.⁷¹

La leptina, por su parte, es una hormona que se incrementa de manera secundaria en respuesta a la deficiencia de andrógenos.⁷² La leptina favorece la anorexia e incrementa

Desarrollo de estímulos catabólicos Supresión de estímulos anabólicos

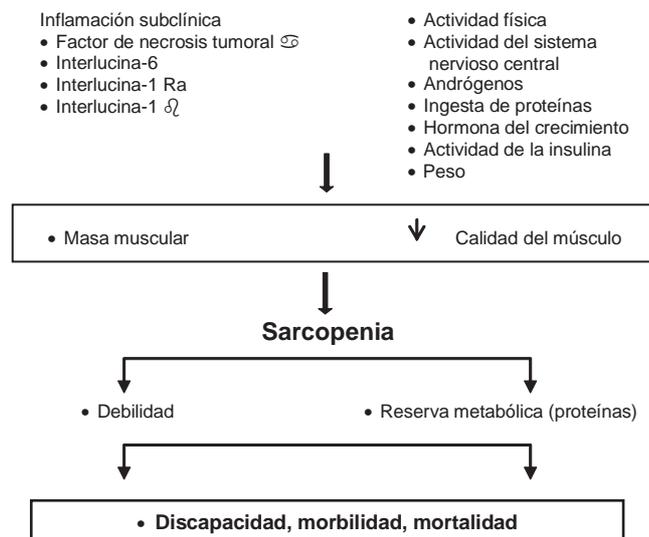


Figura 3. Potenciales factores etiológicos en el desarrollo de la sarcopenia.⁵³

la tasa metabólica, lo cual disminuye el aporte de alimentos, promueve los mecanismos catabólicos y puede llevar a desnutrición, sarcopenia y fragilidad.^{42,72}

En el anciano frágil, la pérdida de la masa muscular también tiene un impacto negativo sobre el estado nutricional. Sin embargo, la fragilidad no se explica completamente por la disminución del aporte calórico o de algún nutriente específico, sino que parece más bien ser el reflejo de la supresión de los estímulos anabólicos y el aumento de los procesos catabólicos.⁴⁰ La desnutrición puede favorecer el deterioro de la respuesta inmunológica, lo cual se suma a los cambios inespecíficos del sistema inmunitario asociados al envejecimiento, especialmente con la inmunidad humoral. El desequilibrio entre la función normal de los macrófagos y de las funciones de la célula T también es parcialmente responsable de una respuesta inflamatoria de larga duración en los pacientes sometidos a estrés continuo. Nuevas infecciones o elementos de estrés promoverán nueva liberación de citosinas, pérdida de masa muscular y acentuación de la discapacidad. Tal desequilibrio, estrés tras estrés, favorece la aparición de la fragilidad.⁷³

Diversos investigadores no han considerado la aterosclerosis como un componente importante de la fragilidad, sin embargo, la alteración en la perfusión, por ejemplo de los miembros inferiores, conduce a disminución de la irrigación de nervios y músculos, lo que agrava la sarcopenia y disminuye la disponibilidad del oxígeno en los músculos. También la enfermedad vascular cerebral puede ser sutil y llevar al deterioro cognitivo y, por su parte, la cardiopatía isquémica favorece la disminución del gasto cardiaco y la disminución del consumo máximo de oxígeno.⁶

Poco se sabe del papel del sistema nervioso en la fragilidad. Además de la pérdida de motoneuronas, la pérdida de la masa muscular o la declinación de la funcionalidad pueden resultar de alguna enfermedad del sistema nervioso central. Se ha propuesto que el cerebro puede estar en el centro de un círculo vicioso que incluye la aparición de un daño y la declinación de la función física.⁷⁴ Es probable que la fragilidad esté asociada a un enlentecimiento psicomotor, a mayor lentitud para efectuar tareas físico-cognitivas y a la incapacidad de bloquear distractores ambientales, pero esto deberá corroborarse en investigaciones futuras.³

Debido a que la gravedad de la sarcopenia se refleja en el desempeño físico de las personas mayores, mediciones individuales^{75,76} o combinadas^{77,78} de sus capacidades físicas podrían convertirse en herramientas útiles y prometedoras para su aplicación clínica, y así identificar a los sujetos frágiles antes de la aparición de la discapacidad o de otra consecuencia adversa. Sin embargo, son necesarios estudios comunitarios que incluyan a las personas frágiles si se pretenden dictar normas para un diagnóstico precoz.²⁴

¿Es posible el tratamiento y prevención de la fragilidad?

Puesto que la disminución en la actividad física y de los niveles de testosterona está en el origen de la sarcopenia,

las intervenciones para la prevención y tratamiento de la fragilidad se han centrado en estas dos áreas. Los efectos de la actividad física en la masa y función muscular son altamente variables. La actividad aeróbica mejora la función cardiovascular, capacidad de resistencia, y la acumulación de masa muscular es mínima. Un programa regular de ejercicios que incluya aeróbicos y entrenamiento de resistencia previene o revierte la sarcopenia relacionada con la edad.⁷⁹⁻⁸³ El ejercicio exclusivamente aeróbico realizado regularmente aumenta la sensibilidad a la insulina, disminuye el riesgo de enfermedades cardiovasculares y aumenta la esperanza de vida. Sin embargo, no previene la sarcopenia. Los ejercicios de resistencia progresivos mejoran la fuerza y el tamaño muscular, las necesidades energéticas diarias totales, la densidad ósea y el equilibrio.⁸⁴ También se ha demostrado que disminuye los síntomas de depresión. El ejercicio es seguro y eficaz para personas de todas las edades.

Las intervenciones nutricionales basadas sólo en la suplementación calórica no han demostrado ser efectivas en revertir la pérdida funcional.⁸⁵ Aunque el aumento de la edad y la disminución de la función muscular están asociados con disminución del nivel de testosterona en hombres, el papel del suplemento de esta hormona y de otros anabólicos es controvertido.⁸⁶ Existe evidencia de que la testosterona aumenta la masa muscular, la síntesis de proteínas musculares y que incluso ha mejorado los resultados en un programa de rehabilitación física en hombres ancianos,^{87,88} pero todavía la evidencia no es suficiente para su recomendación sistemática. La administración de vitamina D podría ser apropiada para la prevención de la fragilidad, ya que los beneficios en la masa muscular derivados de la interacción de esta vitamina con el músculo-esquelético, son considerados un mecanismo con potencial terapéutico para la disminución de caídas y fracturas.^{48,89} Por sus efectos, otros fármacos como los agonistas beta-2 adrenérgicos, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, las estatinas, e incluso la suplementación con eritropoyetina, han sido propuestos como posibles opciones terapéuticas o de prevención de la fragilidad.³ Sin embargo, la evidencia al respecto invita a reflexionar y esperar mayores publicaciones que apoyen dichas intervenciones.

Por ahora, el desafío consiste en promover un estilo de vida "sano", en el que se incluya la actividad física y una alimentación equilibrada, a través de programas de promoción a la salud y de programas de prevención, con el propósito de favorecer un envejecimiento óptimo.

Conclusión

La fragilidad es un concepto controvertido y enigmático. La sarcopenia es un elemento fundamental del modelo de la fragilidad pero no el único. El papel preciso del sistema nervioso central, la hormona de crecimiento y las hormonas sexuales está bajo discusión; sin embargo, las modificaciones en la dieta y la promoción de la actividad física parecen ser las vías adecuadas para su prevención. Los esfuerzos

deben dirigirse a la detección temprana del síndrome antes de que la discapacidad u otra complicación aparezcan. Los adultos mayores frágiles podrían beneficiarse de complejas intervenciones multidisciplinarias en relación a los cuidados convencionales;^{90,91} sin embargo, es necesario un consenso que defina qué es la fragilidad para así identificar a la población que puede beneficiarse de intervenciones específicas, si bien aún es difícil responder si la aplicación de tales programas podrá retrasar o revertir el fenómeno de la fragilidad.

Por otro lado, se necesitan otros estudios para comprender la interacción entre los distintos sistemas biológicos involucrados y el valor real de los problemas psicoafectivos y sociales, lo cual permitiría acercarse a la etiología de la fragilidad. La familiarización con este término permitirá a los profesionales de la salud estar atentos de los avances científicos en este campo, y a no utilizar erróneamente este concepto, lo cual entorpece el establecimiento de un consenso. Actualmente se realizan esfuerzos con el propósito de difundir el término de fragilidad en la literatura no especializada.⁹²⁻⁹⁴

Referencias

- Buchner DM, Wagner EH. Preventing frail health. *Clin Geriatr Med* 1992;8:1-17.
- Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004;59:255-263.
- Walston J, Hadley EC, Ferrucci L, Guralnik JM, Newman AB, Studenski SA, et al. Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:991-1001.
- Bergman H, Ferrucci L, Guralnik J, Hogan DB, Hummel S, Karunanathan S, et al. Frailty: An emerging research and clinical paradigm issues and controversies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007;62:731-737.
- Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman A, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:M146-M156.
- Morley JE, Perry HM 3rd, Miller DK. Editorial: Something about frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002;57:M698-704.
- Bergman H, Beland F, Karunanathan S, Hummel S, Hogan D, Wolfson C. Développement d'un cadre de travail pour comprendre et étudier la fragilité. *Gérontologie et Société* 2004;109:15-29.
- Fried LP, Hadley EC, Walston JD, Newman A, Guralnik JM, Studenski S, et al. From bedside to bench: research agenda for frailty. *Sci Aging Knowledge Environ* 2005;2005:pe24.
- Rockwood K. Frailty and its definition: a worthy challenge. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:1069-1070.
- Rockwood K. What would make a definition of frailty successful? *Age Ageing* 2005;34:432-434.
- Ferrucci L, Cavazzini C, Corsi A, Bartali B, Russo CR, Lauretani F, et al. Biomarkers of frailty in older persons. *J Endocrinol Invest* 2002;25:10-15.
- Rowe JW, Kahn RL. Successful aging. *Gerontologist* 1997;37:433-440.
- World Health Organization. Classification internationale des handicaps: Déficiences, incapacités, désavantages. Paris, France: WHO; 1993.
- Stuck AE, Walthert JM, Nikolaus T, Bula CJ, Hohmann C, Beck JC. Risk factors for functional status decline in community-living elderly people: a systematic literature review. *Soc Sci Med* 1999;48:445-469.
- Woodhouse KW, Wynne H, Bailie S, James OF, Rawlins MD. Who are the frail elderly? *Q J Med* 1988;68:505-506.
- Gillick MR. Long-term care options for the frail elderly. *J Am Geriatr Soc* 1989;37:1198-1203.
- Mellinger JC. Emergency housing for frail older adults. *Gerontologist* 1989;29:401-404.
- Tennstedt SL, McKinlay JB, Sullivan LM. Informal care for frail elders: the role of secondary caregivers. *Gerontologist* 1989;29:677-683.
- Berkman B, Foster LW, Campion E. Failure to thrive: paradigm for the frail elder. *Gerontologist* 1989;29:654-659.
- Wynne HA, Cope LH, James OF, Rawlins MD, Woodhouse KW. The effect of age and frailty upon acetanilide clearance in man. *Age Ageing* 1989;18:415-418.
- Pawilson LG. Hospital length of stay of frail elderly patients. Primary care by general internists versus geriatricians. *J Am Geriatr Soc* 1988;36:202-208.
- MacAdam M, Capitan J, Yee D, Prottas J, Leutz W, Westwater D. Case management for frail elders: the Robert Wood Johnson Foundation's Program for Hospital Initiatives in Long-Term Care. *Gerontologist* 1989;29:737-744.
- Williams FM, Wynne H, Woodhouse KW, Rawlins MD. Plasma aspirin esterase: the influence of old age and frailty. *Age Ageing* 1989;18:39-42.
- Ferrucci L, Guralnik JM, Studenski S, Fried LP, Cutler GB Jr, Walston JD. Designing randomized, controlled trials aimed at preventing or delaying functional decline and disability in frail, older persons: A consensus report. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:625-634.
- Chin A, Paw MJ, de Groot LC, van Gend SV, Schoterman MH, Schouten EG, Schroll M, et al. Inactivity and weight loss: effective criteria to identify frailty. *J Nutr Health Aging* 2003;7:55-60.
- Brown M, Sinacore DR, Binder EF, Kohrt WM. Physical and performance measures for the identification of mild to moderate frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000;55:M350-355.
- Katz IR. Depression and frailty: the need for multidisciplinary research. *Am J Geriatr Psychiatry* 2004;12:1-6.
- Blaum CS, Xue QL, Michelon E, Semba RD, Fried LP. The association between obesity and the frailty syndrome in older women: the women's health and aging studies. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:927-934.
- Morley JE. Hormones and the aging process. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:S333-337.
- Rockwood K, Stadnyk K, MacKnight C, McDowell I, Hebert R, Hogan DB. A brief clinical instrument to classify frailty in elderly people. *Lancet* 1999;353:205-206.
- Mitnitski AB, Graham JE, Mogilner AJ, Rockwood K. Frailty, fitness and late-life mortality in relation to chronological and biological age. *BMC Geriatr* 2002;2:1.
- Walston J, McBurnie MA, Newman A, Tracy RP, Kop WJ, Hirsch CH, et al. Frailty and activation of the inflammation and coagulation systems with and without clinical comorbidities: results from the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2002;162:2333-2341.
- Leng SX, Xue QL, Tian J, Walston ID, Fried LP. Inflammation and frailty in older women. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:864-871.
- Walston J, Fried LP. Frailty and the older man. *Med Clin North Am* 1999;83:1173-94.
- Ferrucci L, Harris TB, Guralnik JM, Tracy RP, Corti MC, Cohen HJ, et al. Serum IL-6 level and the development of disability in older persons. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:639-646.
- Ferrucci L, Penninx BW, Volpato S, Harris TB, Bandeen-Roche K, Balfour J, et al. Change in muscle strength explains accelerated decline of physical function in older women with high interleukin-6 serum levels. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:1947-1954.
- Ponnappan U. Regulation of transcription factor NF kappa B in immune senescence. *Front Biosci* 1998;3:152-168.
- Baurmann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunol Today* 1994;15:74-80.
- Cohen HJ, Harris T, Pieper CF. Coagulation and activation of inflammatory pathways in the development of functional decline and mortality in the elderly. *Am J Med* 2003;114:180-187.
- Payette H, Roubenoff R, Jacques PF, Dinarello CA, Wilson PW, Abad LW, et al. Insulin-like growth factor-I and interleukin 6 predict sarcopenia in very old community-living men and women: the Framingham Heart Study. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:1237-1243.
- Morley JE, Thomas DR. Anorexia and aging: pathophysiology. *Nutrition* 1999;15:499-503.
- Morley JE. Anorexia, sarcopenia, and aging. *Nutrition* 2001;17:660-663.
- Mitch WE, Goldberg AL. Mechanisms of muscle wasting. The role of the ubiquitin-proteasome pathway. *N Engl J Med* 1996;335:1897-1905.
- Barzilay JI, Blaum C, Moore T, Xue QL, Hirsch CH, Walston JD, et al. Insulin resistance and inflammation as precursors of frailty: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2007;167:635-641.
- Baldwin AS Jr. The NF-kappa B and I kappa B proteins: new discoveries and insights. *Annu Rev Immunol* 1996;14:649-683.
- Thompson MP, Morris LK. Unexplained weight loss in the ambulatory elderly. *J Am Geriatr Soc* 1991;39:497-500.
- Cappola AR, Bandeen-Roche K, Wand GS, Volpato S, Fried LP. Association of IGF-I levels with muscle strength and mobility in older women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4139-4146.
- Montero-Odasso M, Duque G. Vitamin D in the aging musculoskeletal system: an authentic strength preserving hormone. *Mol Aspects Med* 2005;26:203-219.
- Campisi J. Cellular senescence and apoptosis: how cellular responses might influence aging phenotypes. *Exp Gerontol* 2003;38:5-11.
- Evans WJ. What is sarcopenia? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1995;50:5-8.
- Rosenberg IH. Summary comments. *Am J Clin Nutr* 1989;50:1231-1233.
- Rosenberg IH. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *J Nutr* 1997;127:990S-991S.

53. **Roubenoff R, Hughes VA.** Sarcopenia: current concepts. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000;55:M716-724.
54. **Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, et al.** Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* 1998;147:755-763.
55. **Roubenoff R, Rall LC, Veldhuis JD, Kehayias JJ, Rosen C, Nicolson M, et al.** The relationship between growth hormone kinetics and sarcopenia in postmenopausal women: the role of fat mass and leptin. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1502-1506.
56. **Bross R, Javanbakht M, Bhasin S.** Anabolic interventions for aging-associated sarcopenia. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3420-3430.
57. **Yarasheski KE, Pak-Loduca J, Hasten DL, Obert KA, Brown MB, Sinacore DR.** Resistance exercise training increases mixed muscle protein synthesis rate in frail women and men ≥ 76 year old. *Am J Physiol* 1999;277:E118-125.
58. **Pollock ML, Graves JE, Swart DL, Lowenthal DT.** Exercise training and prescription for the elderly. *South Med J* 1994;87:S88-S95.
59. **Frontera WR, Hughes VA, Fielding RA, Fiatarone MA, Evans WJ, Roubenoff R.** Aging of skeletal muscle: a 12-yr longitudinal study. *J Appl Physiol* 2000;88:1321-1326.
60. **Frontera WR, Hughes VA, Lutz KJ, Evans WJ.** A cross-sectional study of muscle strength and mass in 45- to 78-year-old men and women. *J Appl Physiol* 1991;71:644-650.
61. **Evans W.** Functional and metabolic consequences of sarcopenia. *J Nutr* 1997;127:998S-1003S.
62. **Dutta C, Hadley EC.** The significance of sarcopenia in old age. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1995;50 Spec No:1-4.
63. **Bassey EJ, Fiatarone MA, O'Neill EF, Kelly M, Evans WJ, Lipsitz LA.** Leg extensor power and functional performance in very old men and women. *Clin Sci* 1992;82:321-327.
64. **Kirkland JL, Tchkonja T, Pirtskhalava T, Han J, Karagiannides I.** Adipogenesis and aging: does aging make fat go MAD? *Exp Gerontol* 2002;37:757-767.
65. **Perry HM 3rd, Miller DK, Patrick P, Morley JE.** Testosterone and leptin in older African-American men: relationship to age, strength, function, and season. *Metabolism* 2000;49:1085-1091.
66. **Morley JE, Kaiser FE, Perry HM 3rd, Patrick P, Morley PM, Stauber PM, et al.** Longitudinal changes in testosterone, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone in healthy older men. *Metabolism* 1997;46:410-413.
67. **Morley JE.** Growth hormone: fountain of youth or death hormone? *J Am Geriatr Soc* 1999;47:1475-1476.
68. **Roubenoff R, Parise H, Payette HA, Abad LW, D'Agostino R, Jacques PF, et al.** Cytokines, insulin-like growth factor 1, sarcopenia, and mortality in very old community-dwelling men and women: the Framingham Heart Study. *Am J Med* 2003;115:429-435.
69. **Kaiser FE, Silver AJ, Morley JE.** The effect of recombinant human growth hormone on malnourished older individuals. *J Am Geriatr Soc* 1991;39:235-240.
70. **Takala J, Ruokonen E, Webster NR, Nielsen MS, Zandstra DF, Vundelinckx G, et al.** Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults. *N Engl J Med* 1999;341:785-792.
71. **Hauck SJ, Bartke A.** Free radical defenses in the liver and kidney of human growth hormone transgenic mice: possible mechanisms of early mortality. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:B153-162.
72. **Baumgartner RN, Ross RR, Waters DL, Brooks WM, Morley JE, Montoya GD, et al.** Serum leptin in elderly people: associations with sex hormones, insulin, and adipose tissue volumes. *Obes Res* 1999;7:141-149.
73. **Lesourd B.** Nutrition: a major factor influencing immunity in the elderly. *J Nutr Health Aging* 2004;8:28-37.
74. **Gauchard GC, Gangloff P, Jeandel C, Perrin PP.** Influence of regular proprioceptive and bioenergetic physical activities on balance control in elderly women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003;58:M846-850.
75. **Syddall H, Cooper C, Martin F, Briggs R, Aihie Sayer A.** Is grip strength a useful single marker of frailty? *Age Ageing* 2003;32:650-656.
76. **Cesari M, Kritchevsky SB, Penninx BW, Nicklas BJ, Simonsick EM, Newman AB, et al.** Prognostic value of usual gait speed in well-functioning older people—results from the Health, Aging and Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:1675-1680.
77. **Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, Glynn RJ, Berkman LF, Blazer DG, et al.** A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol* 1994;49:M85-M94.
78. **Ávila-Funes JA, Gray-Donald K, Payette H.** Measurement of physical capacities in the elderly: A secondary analysis of the Québec longitudinal study NuAge. *Salud Publica Mex* 2006;48:446-454.
79. **Evans WJ.** Exercise, nutrition, and aging. *Clin Geriatr Med* 1995;11:725-734.
80. **Evans WJ.** Exercise training guidelines for the elderly. *Med Sci Sports Exerc* 1999;31:12-17.
81. **Fiatarone MA, O'Neill EF, Ryan ND, Clements KM, Solares GR, Nelson ME, et al.** Exercise training and nutritional supplementation for physical frailty in very elderly people. *N Engl J Med* 1994;330:1769-1775.
82. **Nelson ME, Layne JE, Bernstein MJ, Nuernberger A, Castaneda C, Kaliton D, et al.** The effects of multidimensional home-based exercise on functional performance in elderly people. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004;59:154-160.
83. **Visser M, Goodpaster BH, Kritchevsky SB, Newman AB, Nevitt M, Rubin SM, et al.** Muscle mass, muscle strength, and muscle fat infiltration as predictors of incident mobility limitations in well-functioning older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005;60:324-333.
84. **Ávila-Funes JA, García-Mayo EJ.** The benefits of doing exercise in the elderly. *Gac Med Mex* 2004;140:431-436.
85. **Gray-Donald K, Payette H, Boutier V.** Randomized clinical trial of nutritional supplementation shows little effect on functional status among free-living frail elderly. *J Nutr* 1995;125:2965-2971.
86. **Muller M, Grobbee DE, Thijssen JH, van den Beld AW, van der Schouw YT.** Sex hormones and male health: effects on components of the frailty syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 2003;14:289-296.
87. **Tenover JS.** Androgen replacement therapy to reverse and/or prevent age-associated sarcopenia in men. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1998;12:419-425.
88. **Bakhshi V, Elliott M, Gentili A, Godschalk M, Mulligan T.** Testosterone improves rehabilitation outcomes in old men. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:550-553.
89. **Zella JB, McCary LC, DeLuca HF.** Oral administration of 1,25-dihydroxyvitamin D3 completely protects NOD mice from insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Biochem Biophys* 2003;417:77-80.
90. **Rockwood K, Stadnyk K, Carver D, MacPherson KM, Beanlands HE, Powell C, et al.** A clinimetric evaluation of specialized geriatric care for rural dwelling, frail older people. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:1080-1085.
91. **Gill TM, Baker DI, Gottschalk M, Peduzzi PN, Allore H, Byers A.** A program to prevent functional decline in physically frail, elderly persons who live at home. *N Engl J Med* 2002;347:1068-1074.
92. **Torpy JM, Lynn C, Glass RM.** JAMA patient page. Frailty in older adults. *JAMA* 2006;296:2280.
93. **Strandberg TE, Pitkala KH.** Frailty in elderly people. *Lancet* 2007;369:1328-1329.
94. **Lally F, Crome P.** Understanding frailty. *Postgrad Med J* 2007;83:16-20.

Coordinador: Dr. Manuel de la Llata-Romero
 Colaboradores: Dr. Juan Urrusti-Sanz
 Dr. Jesús Aguirre-García
 Dr. Adalberto Poblano-Ordóñez

Hombre de 60 años de edad con historia de hepatitis C en los últimos 15 años, síndrome febril y pérdida de peso en el último mes

Julia Rábago-Arredondo,^{a*} Javier García-Guerrero,^a Alicia Hamui-Sutton,^b Rafael García-Ortiz,^c Cecilia Carreras-Velázquez^c y José Halabe-Cherem^a

^aDepartamento de Medicina Interna, American British Cowdray (ABC) Medical Center IAP, México D.F., México

^bDepartamento de Medicina Familiar, Facultad de Medicina UNAM, México D.F., México

^cDepartamento de Medicina Nuclear, ABC Medical Center IAP, México D.F., México

Presentación del caso

Hombre de 60 años de edad con historia de hepatitis C no tratada de aproximadamente 15 años de evolución. Durante todos esos años las aminotransferasas fluctuaban entre tres y siete veces sobre los valores normales, y las copias para el virus de la hepatitis C estaban entre 150 y 450 mil. Sin embargo, siempre había rechazado el tratamiento con interferón y ribavirina porque cursaba asintomático.

El paciente inició su padecimiento actual con síndrome febril un mes previo a la fecha de ingreso, con temperatura de 38.5 a 39.5 °C, de predominio vespertino y nocturno, tos seca y pérdida de 6 kg de peso corporal en un periodo de dos meses. La radiografía de tórax mostró fibrosis pulmonar en ambas bases y ensanchamiento mediastinal secundario a crecimiento ganglionar (Figura 1). Tenía incremento del



Figura 1. Radiografía anteroposterior de tórax en la que se observa fibrosis de parénquima pulmonar basal bilateral y ensanchamiento mediastinal.

antígeno carcinoembrionario, y los anticuerpos antinucleares y el factor reumatoide fueron positivos. La serología para virus de Epstein-Barr fue negativa. La biometría hemática, química sanguínea, hemocultivos, pruebas de función tiroidea, proteínas totales, calcio y fosfatasa alcalina estaban dentro de los límites normales. Tenía un millón de copias del virus de hepatitis C, y las aminotransferasas se encontraban en cifras cuatro veces por arriba de los valores normales. La serología para hepatitis B fue negativa.

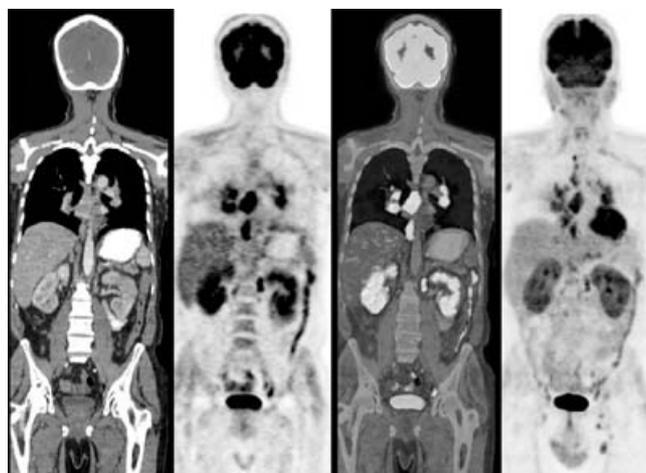


Figura 2. PET/CT con ¹⁸F-FDG (de izquierda a derecha: CT, PET, fusión y proyección de máxima intensidad) muestra múltiples adenopatías cervicales, mediastinales, paraaórticas, paragástricas, axilares e inguinales, de las cuales las mediastinales presentan el mayor incremento de la actividad metabólica, con SUV_{máx} de 8.74.

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Julia Rábago-Arredondo. Departamento de Medicina Interna, American British Cowdray Medical Center IAP, Sur 136, esq. Observatorio, Del. Álvaro Obregón, 01120 México D.F., México. Tel.: (55) 5230 8000, extensión 8570. Correo electrónico: julita80@gmail.com

Se realizó tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada (PET/CT) con ^{18}F -FDG, la cual corroboró adenomegalias mediastinales (Figura 2).

Se realizó mediastinoscopia para extraer ganglios afectados; el informe histopatológico indicó angiítis angiocéntrica y angiodestructiva, necrosis con destrucción tisular local, infiltrado polimórfico de células T con grado variable de pleomorfismo, estableciéndose el diagnóstico de granulomatosis linfomatoidea. Se inició manejo con alfa interferón y ribavirina. La fiebre desapareció, las enzimas hepáticas se normalizaron, las copias virales fueron indetectables, las adenomegalias desaparecieron y mejoró notablemente la fibrosis pulmonar (Figura 3). Once meses después el paciente se encontraba asintomático.

Discusión

La granulomatosis linfomatoidea fue descrita por Liebow en 1972.^{1,2} Se considera un síndrome linfoproliferativo angiodestructivo y angiocéntrico caracterizado por infiltrado polimórfico de células linfoides grandes y atípicas, células plasmáticas e histiocitos, tanto en venas como en arterias. Se ha encontrado expansión clonal de las células B infectadas por el virus del Epstein-Barr con una marcada respuesta



Figura 3. Radiografía anteroposterior de tórax obtenida después del tratamiento. Se observa disminución en el patrón de la fibrosis intersticial pulmonar.

de células T inflamatorias circundantes.³ Para el diagnóstico se requiere la comprobación histológica.

La granulomatosis linfomatoidea es una enfermedad que previamente se consideraba premaligna; actualmente es clasificada como una enfermedad maligna, es decir, un linfoma. Clínicamente puede presentarse con nódulos pulmonares de tamaño variable, las lesiones generalmente son bilaterales, de predominio en los lóbulos inferiores, como ocurrió en el paciente aquí descrito. Puede haber lesiones nodulares en riñones y cerebro, y en la piel puede manifestarse como eritema maculopapular.^{4,5} Pueden resultar afectados otros órganos como el bazo, hígado, corazón, oídos, nariz, garganta, ojos, glándulas suprarrenales y ganglios linfáticos. Nuestro caso únicamente tuvo afección pulmonar y de ganglios linfáticos mediastinales.

En la etiología de esta enfermedad se ha involucrado el virus de Epstein-Barr y el virus de la hepatitis B. La mortalidad por granulomatosis linfomatoidea es de 65 a 90%, la mayoría de los pacientes muere en los primeros dos años después del diagnóstico.⁵ Nuestro paciente tiene once meses de evolución y continuará en seguimiento por varios años. El tratamiento con radioterapia, o con altas dosis de esteroides no parece modificar la mortalidad ni reducir la progresión a linfoma, de ahí que el tratamiento con quimioterapia está indicado. El interferón alfa forma parte del tratamiento, sin embargo, siempre debe estar asociado a quimioterapia o radioterapia.

El paciente presentado respondió favorablemente al tratamiento antiviral administrado para la hepatitis C, que concomitantemente favoreció una rápida mejoría de la granulomatosis linfomatoidea. Aunque en efecto una alternativa de tratamiento para la granulomatosis linfomatoidea es el interferón y la coincidencia en este caso con hepatitis C pudo ser casual, en el paciente nos hace sospechar una relación causal, lo cual implicaría que se tratase de uno de los primeros informes de esta relación en la literatura médica.

Referencias

1. Vera O, Halabe J. Vasculitis. México: Alfil; 2006.
2. Liebow AA, Carrington CRB, Friedman PJ. Lymphomatoid granulomatosis. Hum Path 1972;3:457-460.
3. Troussand X, Galateadux F. Lymphomatid granulomatosis. Cancer 2000;65:107-111.
4. Lehman TJA, Church JA, Isaac H. Lymphomatoid granulomatosis. J Rheumatol 2005;16:325-328.
5. Vikas A. Lymphomatoid granulomatosis. Indian J Med Sci 2004;58:67-71.

Las mujeres en la Academia Nacional de Medicina de México: análisis de su inserción y ubicación en la élite médica

Ana Cecilia Rodríguez-de Romo*

Departamento de Historia y Filosofía de la Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México y Laboratorio de Historia de la Medicina, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, SSA, México D.F., México

Recibido en su versión modificada: 6 de diciembre de 2007

Aceptado: 29 de febrero de 2008

RESUMEN

Se analiza la inserción de la mujer en la Academia Nacional de Medicina de México (ANM), un ámbito originalmente masculino, y las características del grupo femenino. Hasta el año 2006, la ANM tenía 536 académicos, de los cuales 62 eran mujeres. Se investigó fecha de ingreso a la ANM y edad en ese momento, edad actual, si tenían hijos, el departamento y área donde se ubicaban y su pertenencia al Sistema Nacional de Investigadores (SNI). Se identificó que las académicas planean sus carreras, son competitivas, buscan y ocupan posiciones de poder, pero las cuestiones de género aún determinan sus decisiones profesionales.

Palabras clave:

Mujeres, Academia Nacional de Medicina de México

SUMMARY

This article analyzes women's admission to Mexico's National Academy of Medicine (NAM) originally an all-male institution. We describe the demographic characteristics of female members of the NAM. By the year 2006, the NAM had 536 academic members, 62 of them were women. Data gathered included date of entry to the NAM, members' age at time of admission, current age, whether they had children and the field and or area to which they were assigned. We also analyzed membership to the "National System of Researchers" (Sistema Nacional de Investigadores, SNI). Women admitted to the NAM were all competitive scholars who planned their career choices, sought and achieved positions of power yet gender issues still determined their professional careers.

Key words:

Women, Mexican National Academy of Medicine

Antecedentes

Esta investigación estudia a las mujeres que pertenecen a la Academia Nacional de Medicina (ANM) en nuestro país. Tomando como modelo de estudio a las académicas, se analiza la inserción de la mujer en un grupo médico de élite y las características de esta comunidad. Cabe señalar que la motivación para realizar este trabajo surgió a raíz de un par de invitaciones que dos distinguidas colegas académicas me brindaron. En abril de 2000, la doctora Ana Flisser organizó un simposio acerca de la presencia y participación de la mujer en la ANM. En febrero de 2005, la doctora Teresa Corona encabezó otro sobre la inserción de la mujer en el medio académico. Mi campo en las humanidades médicas no son los estudios de género, pero consideré que en ambos casos sería atractivo hablar de la comunidad femenina de la ANM. El análisis fue enriquecedor, ya que evidenció situaciones poco conocidas pero muy significativas; además, no hay estudios de élites médicas

femeninas. Así, decidí completar la investigación y actualizar los datos hasta el año 2006.**

La mayoría de los estudios de género aborda muy diversas problemáticas de las mujeres en los estratos marginados o desprotegidos de la sociedad. Por el contrario, no son numerosas las investigaciones cuyos resultados se refieran a las mujeres en situación opuesta, es decir, las que constituyen grupos especiales en la ciencia, la economía, la política o las humanidades. Evidentemente este grupo de mujeres, por ejemplo, las médicas exitosas, no tiene los problemas que sufren campesinas, reclusas, iletradas, madres niñas o adolescentes, pero se ven confrontadas a otros producto de su incursión en una disciplina cuya identidad la historia ha definido como masculina.¹

** Resultados parciales de esta investigación fueron presentados en el IV Coloquio Internacional de Historia de Mujeres y de Género en México. El Colegio de Michoacán, Zamora, Michoacán, México 14-16 marzo, 2007.

* Correspondencia y solicitud de sobretiros: Ana Cecilia Rodríguez-de Romo. Av. Insurgentes Sur 3877, Col. La Fama, Del. Tlalpan, 14449 México D.F., México Tel.: (55) 5606 3822, extensión 5032. Correo electrónico: ceciliar@servidor.unam.mx

En la actualidad, las mujeres en las escuelas de medicina constituyen más de la mitad de la población total, sin embargo, no han incidido de igual manera en las posiciones de liderazgo o poder en la disciplina. Por un lado, habrá que esperar a que esa joven población alcance la edad activa para insertarse en el medio, pero, por otro, la razón no siempre está en la parte externa: parece que con frecuencia se debe a una decisión propia en el afán de congraciarse las actividades profesionales con las personales.

Introducción

La ANM fue creada en 1864, desde entonces ser académico ha significado reconocimiento, prestigio y, de cierta forma, pertenecer a la élite médica. En 1887 se graduó la primera mujer de médico cirujano por la Universidad Nacional de México, la doctora Matilde Montoya y Lafraga (1859-1938), sin embargo, es hasta 1957 que ingresó una mujer en la ANM, la doctora Rosario Barroso Moguel (1923-2006). La siguiente fue aceptada en 1965, la doctora Julieta Calderón de Laguna (1918-2001) y para 1973 se incorporó la tercera, la doctora María de la Soledad Córdova Caballero (1929-vive). Desde entonces y muy lentamente se han abierto las puertas de la ANM a las mujeres. A partir de 2000 su inserción puede considerarse numerosa.

Entre 1887 y 1957, el único antecedente que da cuenta de la relación de las médicas con la ANM es una serie de cartas escritas en 1927 por el entonces presidente de la Academia, doctor Everardo Landa, y la doctora Antonia L. Ursúa, presidenta de la Asociación de Médicas Mexicanas.² Landa le pidió a Ursúa los nombres y domicilios de las 15 asociadas, para invitarlas a asistir a la sesión inaugural del año académico. El doctor Landa se refiere a la doctora Ursúa como “muy estimable señorita”, en lugar de “muy estimable doctora”.

La ANM tiene un reglamento para ingresar y un comité de admisión que discute los casos, pero la documentación que consigna las reuniones no es accesible para su consulta. Sería ilustrativo conocer qué se dijo de la solicitud de Rosario Barroso, la primera académica, y si antes o después de ella hubo otras mujeres que pidieron entrar; recuérdese que transcurrieron 11 años desde su ingreso hasta la siguiente mujer aceptada.

En otros países se ha estudiado la admisión de las mujeres en las sociedades médicas y aunque el contexto es diferente, los casos muestran que el tema causaba conflictos. En Estados Unidos empezaron a graduarse doctoras en medicina a partir de 1849. Entre los problemas que provocó este hecho estaba que había que decidir si al convertirse en médicas, las mujeres podían ser reconocidas como miembros del gremio y, por lo tanto, debían ser aceptadas en las sociedades.³ Seguir los debates es muy atractivo, pues tanto los argumentos a favor como en contra son perjudiciales para la parte femenina. En resumen, los partidarios de su ingreso apuntaban que eso fortalecería a la medicina ortodoxa sobre la práctica “irregular” de los homeópatas o las comadronas. Los que estaban en contra se apoyaban en la supuesta menor capacidad de las mujeres y el pobre nivel

académico de sus escuelas de medicina. La Sociedad Médica de Massachusetts fue la primera en aceptar una mujer en 1884.³ En Estados Unidos, la situación local de cada estado influyó notablemente en el estatus de las mujeres dedicadas a la medicina. Al inicio del siglo XX, las sociedades médicas florecieron e impusieron sus propias reglas para la admisión, a la sombra de una especie de feminismo victoriano que pronto se fracturó.⁴ Después de la Primera Guerra Mundial, la segregación declinó y aparentemente el gremio médico en general empezó a compartir los mismos espacios. Sin embargo, las asociaciones exclusivamente femeninas no dejaron de existir, así en 1919 se creó la *Medical Women's International Association*; en los años cuarenta surgió la *Pan American Medical Women's Alliance*; y en 1938, en Chile, nació la Agrupación Médica Femenina.⁵ Años antes, el 5 de mayo de 1926, en nuestro país se había formado la Asociación de Médicas Mexicanas, bajo la presidencia de la doctora Ursúa y dos vicepresidentas, Margarita Delgado y Ormesinda Ortiz Treviño.²

Modelo de estudio y resultados

Hasta el año 2006, la ANM contaba con 536 académicos, de los cuales 474 eran hombres y 62 mujeres. En estas mujeres se investigaron los siguientes parámetros: fecha de ingreso a la ANM y edad en ese momento, edad al momento de este estudio, si tenían hijos y vida de pareja, el departamento y área donde se ubicaban y su pertenencia al Sistema Nacional de Investigadores (SNI). Muy pocas académicas no eran médicas, tenían formación en biología, química, psicología o sociología, y se ubicaban en los departamentos de Biología Médica o Salud Pública. Éstas no se eliminaron de la muestra pues se consideró que no afectaban el objetivo de estudio.

Las mujeres integran tan sólo 11.5% de los académicos. De éstas, 16 son titulares (por antigüedad) y 46 son numerarias. Para finales de 2006 habían fallecido cuatro: Rosario Barroso Moguel (1921-2006), Julieta Calderón de Laguna (1918-2001), Blanca Raquel Ordoñez de la Mora (1937-2002) y María de Lourdes Tamayo Sánchez (1930-2006), quienes tampoco se sacaron de la muestra por no exigirlos los fines del estudio.

Número de mujeres en la ANM a partir del primer ingreso en 1957

De 1957, cuando entró Rosario Barroso Moguel (el presidente era el doctor Bernardo Sepúlveda), a 1990, el ingreso fue más bien lento con amplios periodos en los que no hubo mujeres aceptadas (Figura 1). En 1965 ingresó la segunda, Julieta Calderón de Laguna (presidente doctor Miguel Jiménez Sánchez) y en 1968 la tercera, María de la Soledad Córdova Caballero (presidente doctor Isaac Costero). Las dos primeras ya fallecieron y es difícil sustraerse a la mención de lo interesante y enriquecedor que fueron sus vidas.⁶ En 1979 se incorporaron cuatro doctoras (presidente doctor Jaime Woolrich Domínguez). Es claro que a partir de 1991 el ingreso se disparó: en 1994 se admitieron siete

nuevas académicas (presidente doctor Carlos Campillo Serrano); cifra que se superó en 2001 cuando se incorporaron nueve mujeres (presidente doctor Julio Sotelo Morales).

Edad de ingreso y edad al momento de este estudio

De las académicas, 23 tenían entre 41 y 45 años de edad cuando ingresaron a la ANM, 18 estaban entre 46 y 50 años (Figura 2). Las únicas aceptadas en la década de sus treinta fueron Rosario Barroso, que contaba con 34 años, y Blanca Raquel Ordoñez, de 32, actualmente fallecidas. Es interesante notar que entraron a edad más temprana de la que ingresaron las que son más jóvenes ahora, cuando probablemente el acceso era más restringido.

Para finales de 2006, la edad de 42 de las 62 académicas fluctuaba entre 51 y 70 años. De éstas, 16 tenían entre 51 y 55 años, y 10 entre 66 y 70. La más joven era de 44 años y había una académica con 87 años. De las cuatro académicas fallecidas, dos murieron a la edad de 82 años, una cuando tenía 76 y otra 65.

El Sistema Nacional de Investigadores y la vida familiar

El Sistema Nacional de Investigadores (SNI) fue creado en 1984 con la finalidad de apoyar a los científicos de nuestro país mediante estímulos económicos. La proporción de las mujeres en el SNI ha aumentado lentamente, al pasar de 19% en 1984, a 30% en 2003. Ser investigador nacional se ha convertido en una vía legítima que otorga un estatus a nivel individual y, sobre todo, dentro de la estructura institucional.⁷ Requisito de entrada es el grado académico; la pertenencia y nivel dependen principalmente del número y

la calidad de las publicaciones y, en menor grado, de la formación de recursos humanos. En otras palabras, ingresar o mantenerse en el SNI significa realizar investigación de calidad, lo cual precisa de mayor esfuerzo y puede provocar un gran estrés. Asumiendo esto, también se investigó cuántas académicas formaban parte del SNI. Por otro lado, igualmente se obtuvo información respecto al número y edad de los hijos. Algunas fueron reacias a informar su estado civil, por lo que este parámetro se eliminó de la muestra. Hubiera sido útil conocer el dato, considerando que también implica tiempo y esfuerzo compartir la vida cotidiana con una persona. Sólo 57 personas respondieron a las preguntas.

Se partió de la idea que cumplir con ambos parámetros, SNI e hijos, es difícil ya que su confluencia incrementa el esfuerzo. La información indica que de 57 académicas, 29 (51%) eran investigadoras nacionales y tenían hijos, 12 (21%) pertenecían al SNI pero no tenían hijos y sólo ocho (14%) no pertenecían al SNI y tenían hijos; un número igual ni pertenecía al Sistema ni tenía hijos. Estos datos indican que ser académica y ser exitosa en la investigación científica pueden ser dos situaciones que confluyen, pues 72%, o sea 41 académicas, pertenecía al SNI y de éstas, 50% también era madre. Llama la atención que de 57 mujeres, 20 (35%) no tenían hijos.

Área y departamento de ubicación

Para el análisis del departamento y área de ubicación de las académicas, se partió del supuesto que existían estilos de trabajo en cada subdisciplina. Por ejemplo, en la investigación básica, las investigadoras, en su mayoría independiente y titular, pueden planear sus experimentos y hacer sus propios horarios. En cambio, en la clínica y la cirugía existen los horarios hospitalarios de consulta o cirugía que no dependen del médico. Además, en muchos casos, la espe-

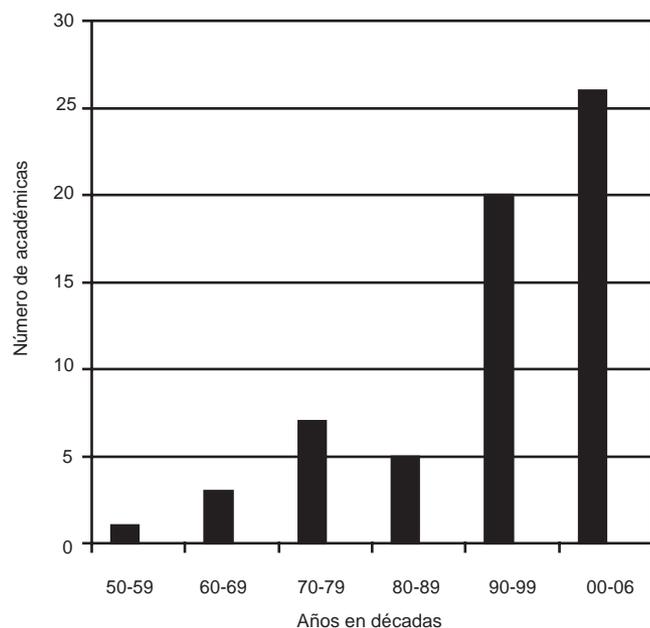


Figura 1. Número de mujeres que ingresaron en cada década (62 mujeres).

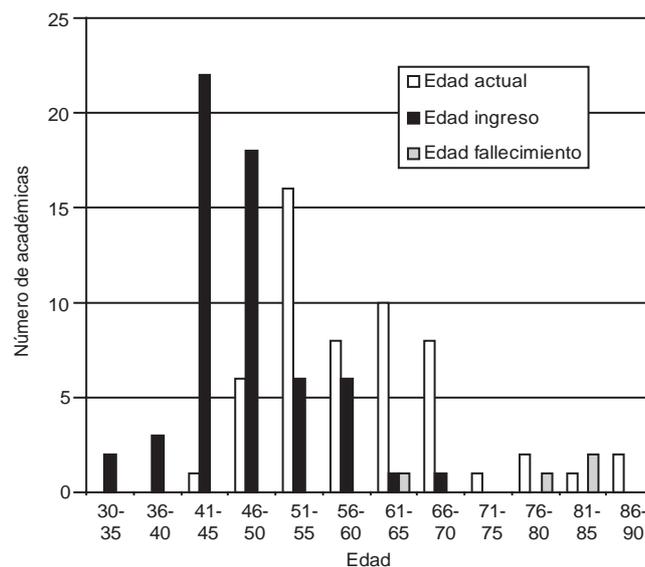


Figura 2. Edad de ingreso, al momento del estudio y de fallecimiento (62 mujeres).

cialidad define la atención al paciente en la noche o en momentos inesperados, como sucede en la obstetricia o la pediatría. La consulta privada generalmente es en la tarde, cuando los niños ya no están en la escuela. En la sociomedicina hay horarios institucionales que una investigadora puede acomodar a su conveniencia.

En la ANM existen cuatro departamentos: Biología Médica, Cirugía, Medicina y Salud Pública y Sociología Médica. En el primero generalmente se encuentran las investigadoras de las ciencias básicas; hasta 2006 contaba con 23 académicas, de las cuales 20 estaban en el SNI. En Cirugía sólo existían cuatro académicas y ninguna en el SNI. Al Departamento de Medicina pertenecían 25 doctoras, con 16 investigadoras nacionales. Finalmente, 10 mujeres en el Departamento de Salud Pública y Sociomedicina, cinco de ellas son parte del SNI. En el cuadro I se incluyen todas las académicas según departamento y área en la ANM.

Conclusiones

Para el año 2006, las académicas en la ANM representaban 11.5% de la población total. La entrada fue lenta entre 1957, año en que se admitió a la primera mujer, y 1990 (16 ingresos). A partir de entonces y hasta 2006, la admisión se aceleró incorporándose 46 mujeres. Lo anterior coincide con las tendencias mundiales actuales de aceptación de mujeres en clases de élite.

La edad promedio en el momento de integrarse a la ANM fue entre 41 y 45 años, es decir, 22 ingresos que representan 35 %. La cifra hace pensar que la mayoría entró una vez concluido el pico de la vida reproductiva. La edad de predominio para 2006 era entre 51 y 55 años, con 16 académicas en ese rango, que representaban 27% de la población total. Veinticuatro doctoras, 40%, rebasaban los 60 años, cuando los hijos ya son independientes. Al respecto cabría preguntarse a qué edad la mujer alcanza su madurez académica.

Más de la mitad, 29, combinaba dos situaciones muy demandantes: tener hijos y satisfacer los requerimientos que su actividad profesional impone para pertenecer al SNI.

Hasta 2006, las académicas en general eran mayores de 50 años y un buen número rebasaba los 60, lo que habla más bien de una población madura y con experiencia.

Aunque un número importante no precisó su estado civil, por la forma de responder se puede suponer que predominaban las casadas y las divorciadas.

1. Preocupación y responsabilidad familiar: todas las académicas con hijos o vida de pareja dejaron ver la importancia y preocupación que significa el buen desarrollo de su vida familiar, sobre todo al tener hijos adolescentes. En este aspecto se puede concluir que es posible pero difícil para la mayoría de las académicas, compaginar la maternidad, la vida de pareja y la carrera académica. La mayoría piensa que la combinación lentifica su desarrollo profesional.⁸ En relación a los hijos, una académica divorciada dijo que tuvo que sacrificar la consulta privada de la tarde para estar más con sus hijas adolescentes, pues si no "la cosa iba por mal camino". Cuando a otra se le preguntó si era casada contestó: "hasta ahorita sí".
2. Desempeño en áreas de horarios adaptables: en su mayoría, las académicas estaban en el área de Biología Médica, eran científicas independientes puesto que superaron la etapa de asistentes, colaboradoras o asociadas;⁹ esto les daba libertad de trabajo. En número siguieron las de la sección de Medicina, que debían someterse a horarios hospitalarios y a veces sacrificar la consulta privada vespertina, sobre todo si tenían hijos adolescentes. Sólo había cuatro académicas en Cirugía, pero en especialidades que les permitía escoger las horas de ejercicio. Las del campo social pueden incluso trabajar en casa y construir su horario.
3. Área o disciplina en la ANM: de acuerdo con los resultados, parecería que hay especialidades médico-científicas femeninas como dermatología y genética, y especialidades

Cuadro I. Departamento y área en los que se ubican las académicas de la ANM (62)

Biología médica 23		Cirugía 4		Medicina 25		Salud pública y Soc. Méd. 10	
Laboratorio SNI 20		Hospital Consultorio SNI 0		Hospital Consultorio SNI 16		Institución SNI 5	
Anat. Patológica	4	Anestesiología	1	Dermatología	4	Ecol. Médica	1
Biol. Rep.	2	Oftalmología	1	Hematología	1	Hist. Fil. Med.	1
Bioquímica	2	Oncología	2	Infectología	1	Med. Veter.	1
Fisiología	2			Medicina Fam	1	Salud Pública	2
Genética	4			Nefrología	1		
Inmunología	3			Neumología	1		
Microbiología	1			Neurología	1		
Parasitología	2			Nutriología	1		
				Pediatría	3		
				Psiquiatría	1		
				Reumatología	1		

médico-científicas masculinas como cirugía y neurofisiología. Es curioso mencionar que de las investigadoras sólo dos estaban en fisiología, campo en el que pueden hacerse experimentos agudos largos. La proporción de investigadoras básicas en la ANM fue buena, 37%, y sería interesante indagar las razones por las que escogieron el laboratorio para desarrollarse intelectualmente.

No hay muchas científicas que sirvan de modelo en la historia, aunque es curioso observar la presencia de mujeres en el surgimiento de disciplinas científicas como la botánica o la geología, su predominio en otras como la psicología, su influencia en una más como la antropología y la misma medicina.¹⁰ De las cirujanas, dos estaban en oncología, una en anestesia y otra en oftalmología. No hubo ginecologistas, a quienes despertaran las pacientes en trabajo de parto.

También hay que considerar el "estilo" de la subdisciplina. Las exigencias de la formación, tiempo o trato entre colegas, no son iguales para la neurocirugía que para la cirugía dermatológica, por ejemplo. La elección del tema de investigación, especialidad o campo de trabajo, no sólo depende de la experiencia personal, social y científica (es decir biográfica); parecería que también involucra cuestiones de género y educación.¹¹

4. El poder: sobre este aspecto, con los datos reunidos es posible apuntar que fuera del ámbito de la ANM, la mayoría de las académicas son investigadoras independientes (en todas las áreas), directoras o jefas de departamentos y servicios. Dos habían sido directoras de Institutos Nacionales de Salud y una había sido nombrada también directora; sería interesante escuchar los problemas de género que seguramente han confrontado como primeras mujeres líderes de grandes instituciones. Al seno de la propia ANM ha habido secretarías generales y de actas, así como tesoreras, pero nunca una presidenta, lo que no significa que no hayan mostrado interés por serlo. Dos mujeres han buscado la presidencia de la ANM pero no fueron beneficiadas con los votos necesarios.

Estudiando las sociedades españolas de salud pública, Teresa Ortiz ha encontrado que los puestos donde se concentran las mujeres son las tesorerías y las vocalías, y que no hay presidentas.¹² Sin embargo, el Colegio de Médicos de Madrid tuvo la primera presidenta en el año 2000, la doctora Juliana Fariña González, jefa del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Clínico.

Los estudiosos de género han propuesto el concepto "techo de cristal",¹³ una especie de superficie superior invisible que las mujeres se autoimponen en su carrera laboral. Se refiere a la decisión personal de rechazar las oportunidades que se presentan para ocupar puestos de responsabilidad y decisión, por anteponer la vida familiar y no verse confrontadas a situaciones que involucren aspectos emocionales. También apuntan que "las mujeres temen ocupar posiciones de poder" o "no les interesa ocupar puestos de responsabilidad".¹³ Los resultados de este estudio muestran que estos principios no se aplican a todas las académicas. La mayoría planifica su carrera, muestra ambición y se capacita para lograr sus fines.

Discusión

Hasta el año de 2006, las mujeres constituían 11.5% de la población total de la ANM. El trabajo ofrece explicaciones a esta baja proporción, pero una muy clara y que no se puede soslayar es el pobre ingreso de mujeres a las escuelas de medicina, cuando menos hasta mediados del siglo XX. También es un hecho que a las mujeres se les exige más cuando incursionan en ámbitos inicialmente masculinos como la medicina, donde todavía no hay suficientes modelos femeninos con los que identificarse, que entre las mismas mujeres hay rivalidad y que las doctoras pueden ser muy calificadas, pero de acuerdo a la bibliografía en general, prefieren ubicarse en campos si no menos atractivos, quizá menos desafiantes.

En las élites de mujeres principalmente se encontraron estudios con empresarias,¹⁴ y los resultados son muy semejantes a los pocos que hay en la medicina. Casi todos los directores generales con capacidad de decisión económica en las grandes compañías son hombres, la relación en los niveles más altos es 1 a 14 (regresando a las médicas, la ANM no ha tenido presidentas, pero sí existen directoras de escuelas de medicina). En economía existe lo que llaman *segregación vertical*: hay menos mujeres en los más altos niveles (en la medicina, otra vez, son muy pocas las directoras de escuelas e institutos) y *segregación horizontal*: las mujeres se ubican en las ramas consideradas de menor relevancia, como recursos humanos.¹⁴ Las excepciones no dejan de ser atractivas: Carly Fiorina fue la protagonista de una revolución innovadora que convirtió a Hewlett Packard de fabricante de impresoras a proveedor de servicios globales de tecnología.¹⁵ Sus detractores atribuyen a la ambición y no a su capacidad, los beneficios que aportó a Hewlett Packard, y el escándalo de su caída en 2005 quizá no habría sido tanto si se hubiera tratado de un hombre.

La participación como dirigentes en puestos de representación política y gremial es baja. Para 1996, sólo había tres mujeres en las direcciones generales de las cámaras de la CONCAMIN y estaban en embellecimiento físico, industria cinematográfica y la industria de las lavanderías.¹⁵

Igual que las empresarias, las médicas de la ANM debieron adquirir experiencia y un determinado nivel antes de pretender integrarse a la corporación. También tener o haber tenido una situación económica relativamente privilegiada que les haya permitido estudiar y después sacrificar horas de consulta o escoger horarios sin merma o dependencia total del ingreso económico. Un alto índice de las empresarias no tenía compañero (solteras o divorciadas). Aunque no se exploró, por algunas respuestas se intuyó que la diferencia de ingreso económico a favor de la mujer o el éxito profesional reflejado en la aceptación por la ANM, tuvo o tiene alguna influencia negativa en la vida de pareja de algunas académicas (situación semejante sucede con las empresarias).

Como ya se mencionó, no son abundantes los estudios con médicas. Pero vale la pena mencionar el realizado en 1999 con la población médica en Noruega, ya que incluyó a todos los doctores que en ese momento tenía el país, y las

preguntas que se plantearon.¹⁶ Entonces los noruegos contaban con 14 070 médicos, de los cuales 3939 eran mujeres y 10 131 hombres. La idea era explorar la relación entre hombres y mujeres en las posiciones de liderazgo. Además de las limitaciones individuales como las familiares y no ambicionar ser líder, se puso atención en las limitaciones estructurales para explicar por qué las médicas que aspiran a posiciones altas encuentran barreras invisibles. Encontraron que los consejos de patrones y amigos contribuían a estructurar el “techo de cristal”, concepto explicado en líneas anteriores. Aunque en Noruega la proporción de mujeres en la medicina se había incrementado, éstas tendían a establecerse en trabajos rutinarios y mal remunerados, además, los estereotipos se mantenían: no había neurocirujanas. Sin soslayar la discriminación, la baja proporción de mujeres en las posiciones de autoridad, para el estudio reflejó un efecto sistemático donde la mujer simplemente no busca las posiciones de liderazgo. También mostró que es difícil apartarse de la tradicional actitud jerárquica que caracteriza a la medicina, asociada a la edad y al género, y que las mujeres enfrentaban un dilema cuando tenían que escoger entre los puestos asociados al poder e influencia, y la familia (matrimonio y niños) y responsabilidades emocionales. De igual modo, en sus decisiones consideraban las largas horas de trabajo y las guardias, así como la carrera de la pareja.

Volviendo al caso mexicano, con esta investigación se contestaron las preguntas que en un principio se plantearon, pero también se abrieron otras interrogantes, por ejemplo:

1. ¿La muestra puede considerarse representativa de la población femenina en las sociedades académicas de las llamadas ciencias duras? o,
 1. ¿sólo es reflejo de la medicina en particular?
 2. ¿Cuáles son las motivaciones de la muestra estudiada para entrar a la ANM? Algunas posibilidades podrían ser: la vinculación con la ANM, conciencia colectiva, compromiso, formar parte de redes, contactos o gremios, la ambición intelectual o el deseo de alcanzar un estatus privilegiado y lo que esto implica.
3. ¿Las académicas de la ANM tienen algo que las haga diferentes a otras profesionales? Y si es así, ¿dónde radican esas diferencias?
Aunque aquí aplicaría bien eso de que no son todas las que están ni están todas las que son, ¿tuvieron la oportunidad de una mejor preparación?, ¿su educación o personalidad las hace buscar ser diferentes, el prestigio o el poder? o ¿desean la superación personal, la satisfacción intelectual o persiguen ideales?
4. ¿Cómo explicar que en este momento la población femenina es mayor que la masculina en las escuelas de medicina?

Todas preguntas dignas de respuesta, que dan la pauta para un siguiente estudio.

Agradecimientos

Mi sincero agradecimiento para las académicas que amablemente contestaron mis preguntas, permitiendo así la realización de este trabajo. Igualmente gracias para las señoras Elizabeth Gutiérrez Ochoa y Lydia Cornejo Ochoa, por el material facilitado; a Cecilia Rivera, por el apoyo técnico; a los doctores Teresa Corona, Ana Flisser, Héctor Pérez-Rincón, Ranulfo Romo, Julio Sotelo y la maestra Gabriela Castañeda, por sus comentarios.

Referencias

1. **Ortiz-Gómez T.** Fuentes orales e identidades profesionales: Las médicas españolas en la segunda mitad del siglo XX. *Asclepio*; 2005;57:75-98.
2. Expediente del doctor Everardo Landa. Archivo Histórico de la Academia Nacional de Medicina de México, ANM.
3. **Kaufman M.** The admission of women to nineteenth century American medical societies. *Bull Hist Med* 1976;50:251-260.
4. **More E.** The Blackwell Medical Society and the professionalization of women physicians. *Bull Hist Med* 1981;61:603-628.
5. **Ortiz-Gómez T, Delgado-Sánchez A, Sánchez D, Tabora-Rivero A.** Female professional identities and Spanish women doctors in late Francoism (1965-1978). En: Rodríguez-Sala ML y Zubieta J, coordinadores. *Mujeres en la ciencia y la tecnología: Hispanoamérica y Europa*. México: UNAM; 2005, p 121.
6. **Rodríguez-de Romo AC, Castañeda-López G, Robles-Valencia R.** Protagonistas de la medicina científica mexicana 1800-2006. México: Facultad de Medicina, UNAM, Plaza y Valdés Editores. En prensa.
7. **Corona T.** La mujer en la ciencia. Texto leído con motivo del In memoriam a la doctora Rosario Barroso Moguel en el INNN, 2006.
8. **Levinson W.** Women in academic medicine: Combining career and family. *The N Engl J Med* 1989;321:1511-1516.
9. **Gotzoyi-Ainley M.** D'assistantes anonymes à chercheuses scientifiques: une rétrospective sur la place des femmes en science. En: *Des femmes dans les sciences et des sciences sur les femmes*. Lasvergnas I. (ed.), *Les cahiers de recherche sociologique*, Québec, Can, 1986, pp. 55-71.
10. **Pérez-Sedeño E.** Una ciencia ¿de quién y para quién? *Ciencias* 2005;77:22.
11. **Ortiz-Gómez T.** El papel del género en la construcción histórica del conocimiento científico sobre la mujer. En: Ramos E, editor. *La salud de las mujeres: hacia la igualdad de género en salud*. Madrid, España: Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales-Instituto de la Mujer; 2002. p. 31
12. **Ortiz-Gómez T, Birriel-Salcedo J, Ortega-del Olmo R.** Género, profesiones sanitarias y salud pública. *Gac Sanit* 2004;18:192.
13. **Burin M.** Género y psicoanálisis: subjetividades femeninas vulnerables. En: Burin M, Bleichmar ED, compiladores. *Género, subjetividad y psicoanálisis*. Buenos Aires, Argentina: Paidós; 1996, p. 79, 82.
14. **Zabludovsky G.** Mujeres ejecutivas y empresarias en México. En: García-Viveros M, Pulido A, compiladores. *Humanismo, mujer, familia y sociedad*. México: Sociedad Internacional de Provalores Humanos E. Fromm-S. Zubirán, Programa Interdisciplinario de Estudios de la Mujer, El Colegio de México, Instituto Nacional de la Nutrición SZ; 1996. pp. 206-234.
15. Poder, amargo poder. *Revista Expansión*. Marzo 2005, p. 70.
16. **Kvaerner K. J.** Female medical leadership: cross sectional study. *BMJ* 1999;318:93-94.

Diagnóstico molecular de la enfermedad de Huntington

Mónica Alejandra Rosales-Reynoso y Patricio Barros-Núñez*

División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jal., México

Recibido en su versión modificada: 17 de septiembre de 2007

— Aceptado: 14 de diciembre de 2007

RESUMEN

La enfermedad de Huntington es un padecimiento neurológico degenerativo, de herencia autosómica dominante, causado por una expansión CAG que codifica una secuencia de poliglutamina en la proteína huntingtina. Su frecuencia varía de cinco a 10 afectados por 100 mil individuos en población caucásica. Clínicamente muestra manifestaciones motoras, cognitivas, psicológicas y muerte en 10 a 15 años. Avances concretos se han logrado en el conocimiento del mecanismo mutacional, alteraciones del producto proteico y su efecto neuropatológico. Un conjunto de procedimientos como PCR con o sin modificación del ADN, Southern blot y métodos mixtos son analizados en sus características y eficiencia para el diagnóstico molecular de esta enfermedad.

Palabras clave:

Enfermedad de Huntington, huntingtina, poliglutamina, CAG, diagnóstico molecular

SUMMARY

Huntington's disease (HD) is a neurological degenerative disorder, inherited by an autosomal dominant mode, and caused by a CAG triplet expansion coding for a poly-glutamine sequence in the huntingtin protein. HD affects 5-10 in 100 000 individuals from Caucasian population. Clinically patients display motor, cognitive and psychological impairment, and death within 10-15 years. Concrete advances have been achieved in the knowledge of the mutational mechanism, alteration of the protein product and their neuropathological effects. A number of tests such as PCR with or without DNA modification, Southern blot and mixed methods are analyzed. We describe their characteristics and effectiveness for the molecular diagnosis of HD.

Key words:

Huntington's disease, huntingtin, polyglutamine, CAG, molecular diagnosis

Introducción

Descrita por primera vez en 1872 por George Huntington, es un padecimiento neurológico degenerativo que se hereda en forma autosómica dominante. La enfermedad de Huntington, también conocida como corea (del griego danza) por los movimientos característicos que realizan los pacientes, muestra diferentes frecuencias en las diversas regiones del mundo; se informa que en algunas poblaciones el número de personas afectadas es de cinco a 10 por cada 100 mil habitantes, con igual incidencia en ambos sexos.¹

Los síntomas aparecen generalmente hacia la cuarta o quinta década de la vida. Las manifestaciones más importantes son movimientos involuntarios incontrolados, alteraciones psicológicas y conductuales, y pérdida de las funciones intelectuales (demencia). Las manifestaciones más tempranas suelen ser los movimientos coreiformes involuntarios en cara, manos y hombros, los cuales suelen preceder a la demencia y rara vez faltan cuando la enfermedad está

muy avanzada. La expresión de la enfermedad, en general, es muy variable.

En la llamada forma juvenil, las primeras manifestaciones aparecen antes de los 20 años de edad, en tanto que en la forma infantil los síntomas inician antes de los 10 años; juntas representan 5 a 12% de los pacientes con enfermedad de Huntington. Clínicamente, el comportamiento de la forma de inicio temprano es diferente a la forma adulta clásica. Los pacientes con inicio juvenil o infantil muestran predominio de rigidez-acinesia con movimientos coreicos menos prominentes, demencia temprana, epilepsia, mioclonus y temblor en el transcurso de su padecimiento.^{1,2}

Los estudios de laboratorio muestran aumento en la creatinina urinaria. El electroencefalograma muestra actividad de punta de onda de 4 a 5 Hz de alta-amplitud, con dominancia occipital. La tomografía axial computarizada y la resonancia magnética de cráneo muestran dilatación de los cuernos frontales de los ventrículos laterales, con atrofia del núcleo caudado y el putamen, así como de los surcos de la convexidad cerebral, predominantemente a nivel frontal.²

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Patricio Barros-Núñez. División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Sierra Mojada 800, Col. Independencia, 44340 Guadalajara, Jal., México. Tel.: (33) 3668 3000, extensión 31929. Correo electrónico: pbarros_gdl@yahoo.com.mx

Neuropatología

La lesión causada por la enfermedad se restringe fundamentalmente a atrofia del cuerpo estriado (núcleo caudado y putamen) y en menor medida de otras áreas corticales, aunque microscópicamente todo el cerebro puede mostrar ligera atrofia. El cuerpo estriado, como parte del sistema motor subcortical de los ganglios basales, envía señales a la corteza cerebral a través del tálamo; este sistema está constituido además por el núcleo subtalámico, globo pálido y sustancia negra (*pars compacta* y *pars reticulata*), y participa fundamentalmente en el control del movimiento. Microscópicamente, la patología estriatal se caracteriza por pérdida neuronal, gliosis y agregados proteicos. Las neuronas más afectadas son las neuronas espinosas de tamaño medio, que constituyen 95% de las neuronas estriatales. Las neuronas espinosas de tamaño medio utilizan GABA como neurotransmisor y proyectan al globo pálido y a la sustancia negra; sus cuerpos celulares reciben un gran número de señales como las glutaminérgicas de la corteza y del tálamo, colinérgicas de las interneuronas colindantes, gabérgicas de las neuronas espinosas de tamaño medio adyacentes, y dopaminérgicas de la *pars compacta* de la sustancia negra. Las señales dopaminérgicas modulan la transmisión desde la corteza cerebral al estriado. La acción de la dopamina sobre las neuronas estriatales depende del tipo de receptor de dopamina acoplado a las proteínas G que tengan. Los receptores D1 y D5 estimulan la actividad de la adenilato ciclasa y pueden potenciar los efectos de las proyecciones corticales sobre las neuronas estriatales.²

En el cerebro con enfermedad de Huntington, las neuronas estriatales y corticales (neocortical y allocortical) contienen inclusiones intraneuronales nucleares características que raramente están presentes en otras estructuras subcorticales como el globo pálido y el tálamo, y generalmente están ausentes en otras partes del cerebro. Las inclusiones intraneuronales nucleares son inmunorreactivas a anticuerpos contra la región N-terminal de la huntingtina (pero no a la región C-terminal) y contra la ubiquitina. Existen también agregados similares presentes en el neuropilo, llamados "agregados del neuropilo" o "neuritas distróficas". Mediante análisis de electrotransferencia e inmunodetección de fracciones nucleares del estriado y la corteza de pacientes con enfermedad de Huntington, se observó que los agregados nucleares y del neuropilo estaban formados por un fragmento de huntingtina N-terminal de 40 kDa. Las inclusiones intraneuronales nucleares son más frecuentes en la corteza que en el estriado en todos los grados patológicos de enfermedad de Huntington, así como más comunes en los jóvenes que en los adultos.^{1,2}

Mecanismo mutacional

La mutación que causa la enfermedad de Huntington es una expansión de repeticiones CAG cerca del extremo 5' en el gen de la huntingtina (HD) (4p16.3). Adyacente se encuentra otra secuencia que oscila entre siete y 12 repeticiones CCG, la cual

codifica para prolina, y otra que consiste de dos a tres repetidos CCT. El gen HD está formado por 67 exones dentro de una secuencia génica de 170 kb y da lugar a una proteína de 348 kDa llamada huntingtina. La secuencia de repeticiones CAG se traduce en regiones de poliglutamina, en el residuo 17 cerca del extremo N-terminal. La proteína mutante se traduce y expresa en forma ubicua en el sistema nervioso central. La secuencia repetitiva CAG es polimórfica entre la población normal; varía entre 11 y 35 repeticiones, pero 99% de los casos presenta menos de 30. Los alelos mutados muestran entre 36 y 121 repeticiones CAG. Recientemente, el *Laboratory Committee by the Huntington Disease Working Group*, en Bethesda, Maryland, propuso la siguiente clasificación:

1. *Alelos normales*: alelos con ≤ 26 repeticiones CAG, no son patológicos y segregan como repeticiones polimórficas estables en $>99\%$ de las meiosis. Los alelos más comunes son los de 17 y 19 repeticiones CAG.
2. *Alelos normal-mutados*: alelos con 27 a 35 repeticiones CAG, intervalo referido como rango de inestabilidad meiótica o alelos intermedios. No producen el fenotipo de la enfermedad de Huntington pero pueden ser meióticamente inestables en las células germinales masculinas.
3. *Alelos HD con penetrancia reducida*: alelos con 36 a 39 repeticiones, meióticamente inestables y que pueden producir la enfermedad de Huntington.
4. *Alelos HD con penetrancia completa*: tienen más de 40 repeticiones CAG y producen el fenotipo de la enfermedad de Huntington.
5. *Mosaicismo*: se debe a la inestabilidad mitótica y meiótica, y se ha descrito en cerebro y células germinales masculinas, además, parece ser más pronunciado en los casos de inicio juvenil asociados con grandes expansiones.³

Huntingtina

Se expresa en todas las células humanas y de mamíferos, con altas concentraciones en cerebro y testículos y cantidades moderadas en hígado, corazón y pulmón. Se han identificado numerosos ortólogos presentes en diferentes especies, que incluyen a *Zebrafish*, *Drosophila* y *Caenorhabditis elegans*. El papel que desempeña la proteína de tipo silvestre aún no está bien entendido. A pesar de su gran tamaño, ha sido difícil establecer la función normal de la huntingtina debido a que contiene muy poca homología con otras proteínas; se sabe que se expresa constitutivamente y que se localiza en todos los compartimientos subcelulares, donde se asocia con organelos como el aparato de Golgi, retículo endoplásmico y mitocondrias. Se ha demostrado que la huntingtina forma parte del complejo dinactina, co-localizando en microtúbulos e interactuando directamente con la tubulina- β , lo cual sugiere un papel en el transporte vesicular o en el anclaje del citoesqueleto. Interesantemente se ha demostrado que la proteína también tiene un papel en la endocitosis mediada por clatrina, en el transporte neuronal y en la señalización postsináptica; además, protege a las células neuronales del estrés apoptótico y, por lo tanto, puede participar como factor pro supervivencia.²

El exceso de poliglutamina al parecer induce cambios conformacionales en la huntingtina de individuos afectados, formando agregados intracelulares, que en la mayoría de los casos se manifiestan como inclusiones intranucleares. Múltiples investigaciones han sido llevadas a cabo para determinar la función y efecto patológico de la poliglutamina; todas concluyen que su papel es complejo y que opera en muchos niveles celulares. Estudios recientes demuestran que la degeneración neuronal en la enfermedad resulta de un efecto combinado de ganancia de función en la forma mutada de la huntingtina, con pérdida de función del tipo silvestre.^{1,2}

Diagnóstico molecular

Tras el descubrimiento del gen y la proteína involucrados en la enfermedad de Huntington, se ha podido diseñar una serie de técnicas moleculares capaces de realizar el diagnóstico. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) parece ser el método de primera opción para estimar el número de repeticiones CAG; aunque varios juegos de iniciadores, condiciones de amplificación, y métodos de separación han sido publicados, su utilización resulta ineficiente cuando la expansión del número de repeticiones es mayor, puesto que la región donde ocurre la mutación es rica en secuencias C+G, mismas que tienden a aparearse entre sí formando estructuras secundarias que impiden o dificultan su amplificación por la PCR convencional. Esta ineficiencia ha llevado al uso de aditivos químicos como el dimetilsulfóxido, glicerol o formamida, así como de análogos de base como el 7-deaza-dGTP que, sustituyendo al dGTP, evitan la formación de tales estructuras. Sin embargo, la utilización de dichas sustancias presenta algunos problemas: el ADN que contiene el análogo de base migra más lento que el ADN intacto, por lo que el número de repeticiones CAG puede ser sobreestimado, requiriendo de geles de poliacrilamida desnaturizantes y marcadores de peso molecular especiales para poder estimar el tamaño. Por otro lado, el ADN así amplificado resulta difícil de visualizar mediante tinciones convencionales como la de bromuro de etidio, ya que el análogo de base altera su estructura electrónica e impide su fluorescencia. Aunque se ha propuesto que sustituyendo parcialmente el análogo de base se logra amplificar y teñir secuencias de tamaño normal, existen reportes en los que se ha intentado, sin éxito, reproducir este procedimiento.^{4,5} Algunos autores recomiendan que para la amplificación por PCR se utilice iniciadores marcados radiactivamente, para luego ser visualizados por autorradiografía. Otra alternativa para mejorar el diagnóstico es la amplificación mediante PCR usando iniciadores fluorescentes y su posterior análisis por electroforesis capilar en un secuenciador. Se han reportado también ensayos de PCR-Southern en los que para la amplificación se usa iniciadores marcados con fluoresceína-dUTP o con radiactividad, luego de lo cual el producto es transferido a un soporte para su visualización por autorradiografía.^{4,5}

Actualmente ha sido propuesto un procedimiento basado en la modificación del ADN, donde las citosinas no metiladas son convertidas en uracilo, evitando la formación de estructuras secundarias así como la utilización de análogos de base y aditivos químicos; sin embargo, tal procedimiento parece ser aún ineficiente en el diagnóstico de la enfermedad de Huntington, ya que alelos mayores de 70 repeticiones CGG no logran amplificarse satisfactoriamente.^{4,6}

Desde 1998, el *CAP/ACMG Biochemical and Molecular Genetics Resource Committee* ha puesto mayor atención en la eficacia de los procesos utilizados para cuantificar las repeticiones CAG. La recomendación es que los laboratorios sean capaces de determinar el tamaño de los alelos HD con la siguiente eficiencia: ± 1 repetición para alelos ≤ 43 ; ± 2 repeticiones para alelos entre 44 y 50; ± 3 repeticiones para alelos entre 51 y 75; ± 4 repeticiones para alelos >75 .³

Conclusiones

Cuando las estrategias metodológicas para el diagnóstico de la enfermedad de Huntington utilizan PCR convencional, resulta particularmente difícil la amplificación de alelos mayores a 60 repeticiones, por lo que se requiere PCR-Southern blot. A pesar de la complejidad de esta técnica y de los potenciales riesgos cuando se usan secuencias marcadas radiactivamente, sigue siendo utilizada en todos los laboratorios que disponen de la infraestructura adecuada.

La detección de la expansión trinucleotídica responsable de la enfermedad por los métodos moleculares analizados, aunque factible, resulta aún compleja y costosa. La búsqueda de un método de diagnóstico simple, económico y seguro que permita identificar las amplificaciones de trinucleótidos y determinar con certeza el estado mutacional de los individuos afectados, así como el de sus familiares, aún no ha encontrado una respuesta adecuada en ninguno de los procedimientos revisados.

Referencias

1. **Hayden MR, Fremer B.** Huntington's disease. En: Scriver CR, Sly WS, editors, *The metabolic & molecular bases of inherited disease*, 8a. edition. McGraw-Hill Professional; 2000, pp. 5677-5701.
2. **Landles C, Bates G.** Huntingtin and the molecular pathogenesis of Huntington disease. *EMBO* 2004;5:958-963.
3. **Potter NT, Spector EB, Prior TW.** Technical standards and guidelines for Huntington disease testing. *Genet Med* 2004;6:61-65.
4. **Valdés JM, Tagle DA, Elmer LW, Collins F.** A simple non-radioactive method for diagnosis of Huntington's disease. *Hum Mol Genet* 1993;2:633-634.
5. **Panagopoulos I, Lassen C, Kristoffersson U, Aman P.** A novel PCR-based approach for the detection of the Huntington disease associated trinucleotide repeat expansion. *Hum Mut* 1999;13:232-236.
6. **Rosales-Reynoso MA, Alonso-Vilatela E, Macías-Ojeda R, Arce-Rivas A, Sandoval L, Troyo-Sanromán R, et al.** PCR approach for detection of fragile X syndrome and Huntington disease based on modified DNA: limits and utility. *Genet Test* 2007;11:153-159.

Actualidades terapéuticas en el tratamiento de linfoma no Hodgkin

Gabriela Hernández-Rivera,^{a*} Álvaro Aguayo-González,^b Raúl Cano-Castellanos^a y Luis Martín Loarca-Piña^a

^aAgrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología, México D.F., México

^bDepartamento de Hematología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición "Salvador Zubirán", México D.F., México

Recibido en su versión modificada: 19 de diciembre de 2007

— Aceptado: 29 de febrero de 2008

RESUMEN

El linfoma es un cáncer de las células linfoides originado en los tejidos linfoides. El tipo no Hodgkin (LNH) representa 90% de los casos. En México, el linfoma no Hodgkin constituye el tercer cáncer más común en el sexo masculino y el sexto en el femenino. El tratamiento del linfoma ha tenido un avance muy significativo en la última década, pasando a ser una neoplasia con alta probabilidad de curación. Actualmente se dispone de rituximab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el antígeno CD20 expresado en las células malignas B maduras, que induce la destrucción de las células del linfoma no Hodgkin tipo B a través de citotoxicidad mediada por complemento, apoptosis y sensibilización al efecto tóxico de la quimioterapia. Rituximab ha revolucionado los resultados del tratamiento al poder ofrecer a los pacientes con linfomas agresivos una mayor posibilidad de curación, y en los linfomas indolentes aumenta el período sin enfermedad. El tratamiento estándar actual en pacientes con linfoma no Hodgkin agresivo es rituximab-CHOP (inmunoterapia). La adición de rituximab al tratamiento del linfoma no Hodgkin tiene ventajas fármaco-económicas, demostradas en estudios de costo-utilidad y costo-efectividad.

Palabras clave:

Rituximab, linfoma no Hodgkin, fármaco-economía, costo-efectividad

SUMMARY

Lymphoma is a lymphoid cell cancer that originates in lymphoid tissues. Non Hodgkin (NHL) type represents 90% of cases. In Mexico, NHL constitutes the third most common cancer in males and the sixth among females. NHL treatment has achieved significant advances in the last decade and NHL is currently becoming a disease with a high probability of cure. Rituximab has become an alternative for the treatment of NHL. Rituximab is a monoclonal antibody that targets the CD20 antigen expressed in the mature malignant B cells. It induces NHL B cells destruction by complement-mediated cytotoxicity, apoptosis and sensitization to the toxic effect of chemotherapy. Rituximab has revolutionized treatment results by offering patients with aggressive NHL a higher possibility of cure and in the case of the intractable forms of NHL it increases the disease free period. The standard treatment for a patient with NHL is rituximab-CHOP (immunotherapy). In addition, rituximab has pharmacoeconomic advantages as shown in various cost-utility and cost-effectiveness studies.

Key words:

Rituximab, no Hodgkin lymphoma, therapeutics, pharmacoeconomics, cost-effectiveness

Introducción

La Organización Mundial de la Salud clasifica al linfoma en B y T de acuerdo con su estirpe celular. El linfoma no Hodgkin es el más frecuente y predomina el de linfocitos B, que representa más de 90% de los casos.

En 2003 en México, el linfoma no Hodgkin constituyó la tercera causa de cáncer en hombres (7.83% de las neoplasias registradas), después del cáncer de piel y próstata. En mujeres, el linfoma fue la sexta causa de cáncer (3.97% del total de cáncer en este sexo).¹ En México también se ha observado tendencia al incremento en la frecuencia de los linfomas, ya que en 1997 los casos de linfoma en hombres y mujeres correspondían a 7.1 y 2.6%, respectivamente. La

mayor incidencia del linfoma no Hodgkin ocurre en la etapa productiva del individuo, presentándose 90% entre los 40 y 60 años de edad.

El tratamiento del linfoma ha tenido un avance muy significativo en la última década, pasando a ser una neoplasia con altas tasas de curación gracias al uso de terapias dirigidas, particularmente del rituximab.

Evolución de la terapia en el linfoma no Hodgkin

Durante las últimas dos décadas, el tratamiento del linfoma se basó en el uso de quimioterapia administrada sola o en

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Gabriela Hernández-Rivera. Departamento de Hematología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición "Salvador Zubirán", Vasco de Quiroga 15, Col. Sección XVI, Del. Tlalpan, 14000 México D.F., México. Tel.: (55) 5487 0900, extensión 2719. Correo electrónico: gahernanrivera@hotmail.com

diversas combinaciones e intensidad de dosis. Cuando se comparó la eficacia de los principales esquemas de tratamiento en los linfomas de alto grado, la combinación denominada CHOP (750 mg/m² de ciclofosfamida+50 mg/m² de adriablastina+1.4 mg/m² de vincristina+100 mg/m² de prednisona durante cinco días y después cada 21 días por 6 ciclos), demostró ser igual de eficaz en términos de respuesta de la enfermedad y con menos toxicidad que otras opciones. La facilidad de administración, seguridad y bajo costo, hicieron que se considerara a CHOP como el modelo para el manejo del linfoma no Hodgkin. Existen diversos intentos para mejorar la eficacia de CHOP, como el uso del trasplante de médula ósea para evitar la posibilidad de recaída, incrementar la dosis de quimioterapia (MegaCHOP), aumentar la frecuencia de administración de los ciclos (CHOP14) o el número de ciclos (CHOPx8), así como el uso de radioterapia aunada a CHOP en diferentes etapas del tratamiento, que no han demostrado mejorar los resultados; actualmente su empleo está limitado a casos particulares.

El conocimiento de las bases celulares y moleculares del cáncer y en particular del linfoma, ha dado lugar a la utilización de medicamentos dirigidos a blancos terapéuticos. Destaca la identificación de una proteína denominada CD20, que se expresa únicamente en la superficie de los linfocitos B maduros (no se encuentra en precursores linfoides ni en células plasmáticas), que desempeña un papel fundamental en la regulación de los canales de calcio e inicia la estimulación de apoptosis a través de bcl2; por ello fue escogida como blanco celular para el tratamiento del linfoma. El CD20 se identifica por inmunocitometría de flujo e inmunohistoquímica, disponibles en la gran mayoría de los centros de nuestro país. Estas técnicas permiten identificar a los pacientes con linfoma no Hodgkin tipo B susceptibles de beneficiarse del tratamiento con anticuerpos antiCD20 (rituximab). El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico altamente específico, que al bloquear el CD20 induce la destrucción de las células del linfoma B mediante cuatro mecanismos: toxicidad mediada por complemento, citotoxicidad, inducción de apoptosis y sensibilización a la quimioterapia (sobrexprea CD55).

Impacto de la adición de rituximab al estándar convencional de quimioterapia

La introducción de rituximab ha venido a revolucionar los resultados del tratamiento al poder ofrecer a los pacientes una mayor posibilidad de curación (76% a cinco años)² en los linfomas agresivos, y aumentar el periodo sin enfermedad de siete a 27 meses en los linfomas indolentes.³

Respuesta de acuerdo al subtipo del linfoma

Linfoma agresivo, tratamiento de primera línea

El subtipo más común es el linfoma difuso de células grandes B (hasta 58%) y todo tratamiento con intención de curación deberá incluir CHOP+rituximab cada 21 días por

ocho ciclos. Esta combinación denominada inmunquimioterapia (R-CHOP) es el estándar de oro actual. Al comparar R-CHOP vs. sólo CHOP a siete años, la supervivencia global fue de 53 vs. 36% ($p=0.0004$), respectivamente; siete años es tiempo superior al mínimo requerido para considerar al paciente curado (cinco años). Esta diferencia ha sido documentada en pacientes mayores y menores a 60 años. La adición de rituximab no agrega toxicidad a la quimioterapia.

Linfoma de bajo grado, tratamiento de primera línea

El linfoma folicular ocupa el primer lugar en frecuencia dentro de los de comportamiento indolente y el segundo dentro de todos los linfomas (25%). Tiene alta recurrencia de la enfermedad, de manera tal que tan solo dos de cada 10 pacientes estarán vivos a más de 12 años. Cuando se comparó R-CHOP vs. CHOP, la respuesta global fue de 85.1 vs. 72 % ($p<0.001$), y las tasas de respuesta completa de 29.5 vs. 15.6% ($p<0.001$), respectivamente. Además, se ha demostrado que la supervivencia libre de enfermedad se incrementa de 22 a 33 meses al agregar rituximab a CHOP.⁴ Aún en quimioterapias menos intensivas, la adición de rituximab muestra beneficios: al comparar ciclofosfamida+vincristina+prednisona vs. este mismo esquema+rituximab, la respuesta global y remisión completa fueron de 41 y 81% vs. 10 y 57% ($p<0.0001$), respectivamente.³

Terapia de mantenimiento en linfoma de bajo grado

El linfoma folicular es considerado incurable, por lo que la terapia de mantenimiento tiene el propósito de evitar que el remanente celular que quede después de la inducción crezca y se haga evidente. Al momento, el uso de rituximab como mantenimiento, cada tres meses, muestra un aumento en la supervivencia global de 85 vs. 77% con vigilancia de los pacientes en un seguimiento a tres años, así como aumento de la supervivencia libre de progresión de 51.1 meses a 14.9 meses.⁴

Análisis fármaco-económico

Rituximab representa un adelanto importante en el tratamiento de pacientes con linfoma no Hodgkin CD20 positivo y se ha convertido en el estándar de oro del tratamiento. Sin embargo, han surgido preocupaciones relacionadas con el costo de adquisición del medicamento, ya que por ser de manufactura biotecnológica, su fabricación implica un mayor costo en comparación con los medicamentos convencionales. Por ello, el rituximab ha sido evaluado a través de la perspectiva de diferentes tipos de estudios fármaco-económicos encaminados a demostrar el beneficio de su uso.

El primer ejemplo de este tipo de análisis lo constituye el denominado de costo-utilidad, donde se evalúa el uso de rituximab en pacientes con linfoma no Hodgkin en comparación con el régimen de terapia convencional. En este punto, el tratamiento de primera línea con rituximab agregado a un régimen de quimioterapia convencional proyectado a cinco años permite incrementar la supervivencia (1.04 años), con un

costo mayor por el uso de rituximab, pero al hacer el análisis costo-utilidad (diferencia de costos/incremento de la esperanza de vida) se observan ahorros importantes (cerca de 20 mil dólares por paciente por año de vida ganado).⁵

Otro tipo de estudio es la evaluación de costo-efectividad, que en rituximab se ha realizado tanto en Estados Unidos como en diversos países europeos,⁶ demostrando que este medicamento combinado con CHOP es costo-efectivo para tratar linfoma no Hodgkin de células B difuso extenso, en comparación con la quimioterapia CHOP convencional. Se demostró que la adición de rituximab a CHOP produce una ventaja en la sobrevida global media, la cual se incrementa a lo largo del tiempo, porque estos pacientes permanecen sin evidencia de enfermedad, duplicándose el beneficio inicial y disminuyendo el costo a medida que avanza el tiempo, de tal forma que el ahorro a 10 años por rituximab ascendió a 32 180 libras esterlinas por paciente.⁶ Otros estudios han verificado esta mejoría, incluso se ha demostrado que cuando se ajusta este tiempo de sobrevida al tiempo de sobrevida con adecuada calidad de vida (término conocido como QALY por sus siglas en inglés), el uso de rituximab incrementa este resultado.^{5,7}

Conclusiones

En México, el linfoma no Hodgkin se encuentra entre las primeras seis causas de cáncer y su frecuencia ha aumentado en las últimas dos décadas. Su tratamiento ha tenido un avance significativo en la última década gracias al uso de

terapias dirigidas, pasando a ser un cáncer con altas tasas de curación.

Rituximab es un anticuerpo monoclonal que al bloquear el antígeno CD20, induce la destrucción de las células del linfoma no Hodgkin tipo B y las sensibiliza al efecto tóxico de la quimioterapia.

La adición de rituximab al tratamiento del linfoma no Hodgkin tiene ventajas fármaco-económicas demostradas en estudios de costo-utilidad y costo-efectividad.

Referencias

1. Secretaría de Salud. Registro histopatológico de neoplasias malignas. Compendio mortalidad-morbilidad. México: Secretaría de Salud; 2003.
2. **Feugier P, Van Hoof A, Ceban C, Solal-Celigny P, Boiabdallah R, Fermé C, et al.** Long-term results of R-CHOP Study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: A study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 2005;23:1-10.
3. **Marcus R.** Use of rituximab in patients with follicular lymphoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2007;19:38-49.
4. **Van Oers MH, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, Kimby E, Gascoyne RD, et al.** Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood* 2006;108:3295-301.
5. **Hornberger JC, Best JH.** Cost utility in the United States of rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone for the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer* 2005;103:1644-1651.
6. **Hamblin T, Best JH, Hornberger J.** Cost-effectiveness of rituximab in treatment of diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol* 2002;117 Suppl 1:59-60 [abstract 170].
7. **Best JH, Hornberger J, Proctor SJ, Omnes LF, Jost F.** Cost-effectiveness analysis of rituximab combined with chop for treatment of diffuse large B-cell lymphoma. *Value Health* 2005;8:462-470.