

# Ética en la medicina actual

Octavio Rivero-Serrano e Irene Durante-Montiel

Miembros del Seminario "El Ejercicio Actual de la Medicina", División de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, México D.F., México

## RESUMEN

*El ejercicio de la medicina se ha regido tradicionalmente por los principios de la ética médica y los aspectos científicos que la definen. Sin embargo, la medicina actual se ve fuertemente influida por aspectos de otra índole como el interés económico, el encarnizamiento terapéutico, la medicina defensiva, la cirugía innecesaria, los conflictos de interés, las alteraciones en la aplicación del consentimiento informado, la relación con la industria farmacéutica, el respeto a la confidencialidad, la ética organizacional, y el ejercicio ético que escapa a la voluntad del profesional médico.*

### Palabras clave:

*Moral, ética médica, medicina defensiva, conflictos de interés, consentimiento informado, ética organizacional*

## SUMMARY

*Medical practice has been traditionally ruled by the principles of medical ethics and the scientific aspects that define it. However, today's medical practice is largely influenced by other aspects such as: economic interests, abuse of therapeutics, defensive medicine, unnecessary surgeries and conflicts of interests without excluding alterations in the application of the informed consent, the relation with the pharmaceutical industry, respect of confidentiality, organizational ethics, and the ethical practice that escapes the will of the medical professional.*

### Key words:

*Moral, medical ethics, defensive medicine, conflicts of interest, informed consent, organizational ethics*

En los últimos años se han multiplicado los artículos dedicados a reflexionar acerca de asuntos de ética médica. Desde la aparición hace unas décadas del concepto "bioética", se mencionan con este rubro o como ética médica diversos aspectos conceptuales o derivados del ejercicio mismo de la medicina. Además, las circunstancias en que se ejerce la medicina han hecho que las cuestiones legales del ejercicio de la misma ocupen la atención, ya sea por reglas o preceptos diseñados por los responsables de la medicina a nivel nacional o por organismos no gubernamentales como sociedades médicas o consejos.<sup>1</sup>

Entre los principios del ejercicio ético del médico más conocidos se encuentra el *Juramento hipocrático*, que forma parte del *Corpus hipocraticum* difundido alrededor del 400 a. C., aunque se supone muy anterior y se tienen dudas de que haya sido realmente dictado por Hipócrates.<sup>2</sup> Como quiera, ha sido el más conocido de los preceptos inculcados a los médicos por las escuelas y las asociaciones. Algunos autores consideran que en su mayoría no se ha cumplido fielmente con él. Es evidente que el desarrollo de la medicina lo hace obsoleto. Si bien algunos de sus preceptos pueden considerarse válidos, como evitar daños al enfermo, concepto que ha evolucionado al *primum non nocere*, aparecido

en el siglo XVIII, o el de no maleficencia, una de las bases de la ética médica contemporánea, otros no pueden aceptarse en el ejercicio actual.<sup>3-6</sup>

Como antecedentes más cercanos a nuestros tiempos deben señalarse los principios de reglamentación de la época del Protomedicato de 1640, válidos en la Nueva España, que tenían como referente inmediato las leyes de España; el *Discourse on the duties of a physician* de Samuel Bard, quien vivió en Inglaterra de 1742 a 1821; y el escrito similar de su coterráneo y contemporáneo John Gregory.<sup>7</sup>

Sin embargo, el más importante es el *Percival's medical ethics*, diseñado como reglamento del *Manchester Royal Infirmary*, y que sin duda fue una propuesta normativa del ejercicio médico como respuesta a las tendencias de Adam Smith, quien sostenía que cualquiera podía ejercer la medicina sin reglamentación o aval.<sup>8</sup> El documento fue tan importante que sirvió como antecedente al código publicado años después por la Asociación Médica Americana en 1847. En esos años, en Estados Unidos de Norteamérica se abusó a tal punto de la libertad para el ejercicio de la medicina, que Mary Baker, una dama cincuentona, iletrada, con múltiples tropiezos en su vida personal, inició un movimiento médico que preconizaba la curación por la fe,

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Octavio Rivero-Serrano. Facultad de Medicina, Edificio de Investigación, 5º piso, Circuito Interior, Ciudad Universitaria, Del. Coyoacán, 04510 México D.F., México. Tels.: (55) 5616 1209, 5623 2118 y 5623 2189. Fax.: 5550 1782.

que se convirtió en la *Christian Science*.<sup>9</sup> Ante estas libertades no es de extrañar la importancia del mencionado código de la Asociación Médica Americana y los posteriores esfuerzos que, fundamentados en el informe de Abraham Flexner, se hicieron para regular los estudios de medicina; el resultado fue el cierre de la mayoría de las escuelas de medicina que para entonces funcionaban en ese país sin sustento académico.<sup>10</sup>

## Aspectos conceptuales

En las últimas décadas son numerosos los artículos publicados sobre ética de la medicina, y que en ocasiones hacen alusión indistintamente a la moral médica o la ética. Por ello conviene hacer una distinción entre estos dos conceptos. No es solo un prurito de lenguaje. Ética y moral son dos conceptos distintos: moral viene del latín *mores*, que significa costumbre; y ética, del griego *ethos*, que en su acepción final se refiere al carácter de la persona. El precepto moral deriva de la disposición de una sociedad y con frecuencia es una doctrina emanada de normas religiosas, de dogmas que un individuo tiene el derecho de aceptar; constituye una decisión heterónoma. El carácter ético impone una conducta resultante de una reflexión personal, de la libertad de decidir que tiene el hombre desde su creación. El hombre tiene capacidad de pensar, reflexionar y atreverse a tomar decisiones propias; de tener una decisión "autónoma".<sup>11</sup>

Esta distinción es importante. Al examinar la bibliografía se pueden encontrar artículos que hablan de ética médica católica o ética médica judía; son artículos de moral católica o moral judía. La diferencia entre ética y moral se da en la práctica diaria. Veamos un ejemplo: de acuerdo a la moral católica (que en todos sus preceptos alguien tiene todo el derecho de aceptar), el único método de control de la fertilidad es el método del ritmo, sin embargo, con base en una decisión ética, en las últimas décadas muchas familias católicas en México y la propia Secretaría de Salud adoptaron métodos diversos para el control de la natalidad.

En el futuro, aspectos relacionados con la investigación de células embrionarias, su obtención y conservación, la fecundación asistida, la eutanasia y la medicina genómica, como el resultado de una medicina predictiva, tendrán que ser considerados bajo estas dos determinaciones: la imposición de una decisión derivada de una moral o la ética individual.

Desde el artículo de Aldo Leopold sobre la ética de la conservación en 1933, pero sobre todo después del de Van Rensselaer Potter sobre bioética,<sup>12</sup> han aparecido numerosos escritos sobre el tema, se han formado asociaciones con ese nombre y en Norteamérica dos grandes instituciones son el foco de la bioética mundial: el Centro Hastings y el Instituto Kennedy. En estos dos sitios, la investigación y los documentos publicados versan principalmente en torno a asuntos de ética en la medicina, como la eutanasia, la muerte digna, los diversos aspectos de trasplantes en humanos, la fecundación asistida, el aborto y las células embrionarias. Por ello, algunos consideran que han "medicalizado" la bioética.<sup>13</sup> En cierta forma esto último es cierto, porque el

concepto original de bioética abarca otros aspectos aparte de los relacionados con la medicina. La significación original de Potter se refiere a todos los sistemas vivos y su relación entre sí: el humano, el animal y el vegetal. La bioética incluye la deforestación y su impacto en los organismos vivientes, el uso de energías y su impacto en el planeta, el agua como recurso para la vida, la violencia derivada de la sobrepoblación y su origen en la "capacidad de carga" de una sociedad,<sup>14,15</sup> y muchos más en que las ciencias sociales y humanas confluyen con ciencias duras. Comprende ámbitos de estas últimas, pero en forma muy importante incluye otros del campo de las humanidades.

Así como se ha medicalizado la bioética, ha habido una tendencia de pensadores católicos a eclesializarla. La Iglesia católica y sus observantes tienen todo el derecho de mencionar y cumplir con las reglas, los preceptos y los dogmas de esta religión en relación con la medicina; pero esto es moral católica no ética.

En el presente, la mayoría coincide en que un ejercicio médico ético se da cuando se cumplen cuatro principios fundamentales: beneficencia, no maleficencia, autonomía del paciente y justicia en el suministro de la medicina. Algunos autores consideran que de estos principios fundamentales hay otros secundarios como el consentimiento informado y la confidencialidad.<sup>6</sup> Juzgado a la luz de estos principios, de cualquier acto médico se puede decir si es ético o no. Adelante veremos cómo en la medicina actual el cumplimiento de estos principios no depende solo del profesional de esta rama del conocimiento.

La organización de la medicina ha cambiado y no está solo en manos de médicos, de tal forma que se ve la necesidad de una ética organizacional. La Academia de Medicina de Nueva York publicó recientemente un estudio en el que se señalaba un índice elevado de mortalidad por errores médicos; hacía notar que más que errores de los médicos eran errores ocasionados por el sistema de atención de la medicina.<sup>16</sup>

En la ética médica actual, o si se le quiere llamar "bioética medicalizada", es importante señalar que lograr un ejercicio ético no depende solo del médico. Al no estar la organización de la medicina en manos de los médicos deben considerarse las responsabilidades éticas de quienes la organizan.

Así deben distinguirse diferentes áreas en las que es necesario analizar aspectos éticos de la medicina, como los conceptuales mencionados y otros del mismo orden: la pertinencia de la investigación, obtención, utilización y conservación de células embrionarias; el uso de contraceptivos para el control de la fecundidad; la eutanasia y temas relacionados con la muerte asistida; el aborto en las diferentes situaciones en que éste se puede dar; y el trasplante en diversas magnitudes.

## Aspectos propios de la acción del médico ante el paciente

Éste es el segmento sobre el que más nos importa reflexionar y en el cual extenderemos este análisis.

### *Certificación del ejercicio*

Para ejercer con ética la medicina, el médico debe tener los conocimientos y destrezas necesarios, ya que su principal e inicial obligación ética es estar preparado. Al respecto, la Academia Nacional de Medicina inició en la década de los setenta del siglo pasado el proceso de certificación de conocimientos y destrezas del médico especialista juzgados por sus pares. Este certificado de calidad que beneficia al enfermo se invalida si el especialista atiende casos de áreas de la medicina distintas a las que está certificado. Esto sucede en la realidad de diversos centros médicos privados. También es de capital importancia que el médico general cumpla con un proceso de certificación, ya que él es el primer contacto que los pacientes tienen ante un problema. De su capacidad y destreza depende que el padecimiento sea resuelto pronto y con medidas sencillas, o que recurra a tiempo al tratamiento con el especialista si es que el padecimiento lo amerita. El déficit de conocimientos y destrezas afecta el principio de beneficencia, el de no maleficencia y el de justicia.

### *Interés económico*

El ejercicio del médico puede no ser ético si el interés de su trabajo es distinto a solo la beneficencia del enfermo, como cuando la principal preocupación es el lucro o la notoriedad. En ocasiones, el interés económico se esconde en la participación de los honorarios cobrados por análisis o estudios de gabinete en los que el médico tiene beneficios. Aquí es evidente la falta de justicia.

Una falta mayor ocurre cuando existe el proceso de dicotomía, penalizado por diversas sociedades médicas desde mucho tiempo atrás, y que consiste en que un médico obtenga una parte del honorario cobrado por otro al que el primero refirió un enfermo para tratamiento médico o quirúrgico. Una variante de esta falta se da cuando existe un doble cobro al enfermo. Un especialista en el área A atiende a un enfermo internado con un padecimiento del área B. Lo envía para su tratamiento a un especialista del área B, pero continúa visitándolo en su cuarto con periodicidad. Al alta, el enfermo se enfrenta a dos cuentas de honorarios, cuando solo debió haber enfrentado la del especialista B quien resolvió el problema. El médico A explica que el paciente "es su enfermo". Lo anterior constituye una agresión al principio de justicia.

### *Consentimiento informado*

En ocasiones se violenta la autonomía del enfermo cuando la obtención del consentimiento informado se limita a que el paciente llene un formato a su ingreso al hospital, autorizando las maniobras de diagnóstico y tratamiento necesarios; el procedimiento se devalúa a un mero trámite administrativo.

### *Cirugía innecesaria*

En cirugía hay dos condiciones francamente no éticas: las intervenciones quirúrgicas innecesarias, que están bien documentadas en la bibliografía médica,<sup>17</sup> y el "cirujano

fantasma", cuando un médico actúa como si él fuera quien realizó una operación que otro cirujano experimentado efectuó en realidad. No se da esta situación si el médico que atendió al enfermo inicialmente explica a la familia que él va actuar como ayudante de un cirujano más experto a quien recurrirá para resolver el caso. De forma ética, los honorarios deben ser de nivel de cirujano para quien interviene y de ayudante para el que actúa así, aunque el último sea el que originalmente atendió al enfermo.

### *Confidencialidad*

En la actualidad es evidente que hay que tener cuidado en cumplir con el principio de justicia manteniendo la confidencialidad en relación con la enfermedad del paciente. En ocasiones esto no es sencillo. Con frecuencia la familia de una persona con cáncer pide no hacer del conocimiento del paciente su mal para no deprimirlo; el médico debe valorar con cuidado cumplir con esta petición, de acuerdo con el juicio que haga de la capacidad del paciente para enfrentar la realidad. Cumplir con justicia puede consistir en dar el paciente la oportunidad de llevar a cabo las acciones propias de quien sabe que va a dejar de vivir en un plazo relativamente corto. En otras situaciones, la naturaleza de la enfermedad obliga al paciente a prevenir a la familia sobre el tipo de dolencia que lo aqueja; ahora se da en casos del sida, cuando hace unas décadas era un problema en pacientes con tuberculosis pulmonar en fase de contagio, para evitar la transmisión a los familiares.

### *Medicina defensiva*

Un mal de nuestro tiempo es la llamada "medicina defensiva". Atenta contra la justicia porque hace gastar al paciente en exámenes y estudios de gabinete innecesarios, y contra la no maleficencia porque en ocasiones se somete al enfermo a estudios que conllevan riesgo. Se da como una respuesta al miedo del médico de ser demandado si el diagnóstico fue incompleto o equivocado. Puede ser originada por la escasa confianza del paciente en el médico, quien le fue impuesta por alguno de los mecanismos de la medicina administrada; o por la expresión de la ignorancia del médico ante un enfermo. Esto último se da en salas de urgencias donde la atención es proporcionada por jóvenes inexpertos, y ante la falta de un diagnóstico obtenido por maniobras de clínica clásica se solicita todo tipo de análisis y estudios de gabinete para orientar el diagnóstico, cuando éstos solo deben ser utilizados para corroborar o rectificar la presunción clínica.<sup>18</sup>

### *Encarnizamiento terapéutico*

El encarnizamiento terapéutico es el uso de recursos extraordinarios en pacientes con un padecimiento terminal en el que solo hay que evitar síntomas como el dolor o la asfisia. La actitud del médico en salas de urgencia requiere una comunicación pronta con los familiares del paciente para conocer si la voluntad del paciente respecto a tener o no medidas extraordinarias ha quedado consignada por escrito.

Ésta es la situación menos conflictiva. En estos casos, el médico tratante debe manejarse con cautela y discreción, pues en ocasiones hay contradicción por parte de distintos familiares acerca de la conducta a seguir.<sup>19,20</sup>

### *Conflictos de interés*

Un problema ético bien documentado en la bibliografía estadounidense es el del médico como doble fiduciario.<sup>21,22</sup> El médico en relación con el principio de beneficencia debe ser solo fiduciario del paciente. Se da un conflicto de interés cuando el médico no solo está preocupado por el paciente sino en quedar bien con la compañía de pagos que lo ha empleado; esto es frecuente en médicos de aseguradoras o que son empleados de servicios médicos como el proporcionado a personal bancario, en donde para seguir las políticas de la institución que los emplea restringen el uso de recursos diagnósticos o terapéuticos. En consorcios médicos privados otra forma de esta doble responsabilidad se da cuando los médicos tratantes utilizan más recursos de diagnóstico y tratamiento o mayor frecuencia de internamientos para hacerse del prestigio de ser “productivos” según los criterios empresariales.

### *La relación con la industria farmacéutica*

Finalmente, una cuestión que ha llenado muchas páginas de revistas médicas: la relación de los médicos con la industria farmacéutica. Desde los minisobornos como los llaveritos, las plumas, pisapapeles, libretitas, que el visitador médico entrega a los médicos promoviendo un nuevo producto farmacéutico, hasta los maxisobornos que consisten en comidas en lugares costosos o viajes para asistir a congresos. Hay estudios que demuestran que estos mecanismos de propaganda influyen en la receta del médico.<sup>23,24</sup> Se ha demostrado que los laboratorios logran así que el médico, aun el de nivel académico, recete un nuevo medicamento de precio mucho mayor que otro anterior, con la idea de que va a ser más útil cuando en realidad tiene el mismo efecto. En lugar de asistir a las sesiones académicas de los congresos, los médicos visitan las carpas de los laboratorios, donde con regalos como camisetitas, discos y otros objetos les promueven la receta de medicamentos. Peor aún, en los congresos hay sesiones donde un médico de cierto prestigio presenta un trabajo donde relata su experiencia clínica —naturalmente favorable— con el medicamento que una compañía farmacéutica desea promover. Sería indispensable reglamentar la presencia de la industria farmacéutica en las diversas actividades académicas, trátense de congresos, sesiones de sociedades científicas o programas de educación médica continua, para evitar que resulten en eventos de propaganda farmacéutica.

### **El ejercicio ético que escapa a la voluntad del médico**

Si el fin único de la medicina debe ser solo el beneficio del enfermo y la medicina debe ser justa para todos, es poco

ético el mecanismo de selección negativa de pacientes por las compañías que venden seguros médicos: se privilegia la admisión de jóvenes y sanos; se evita la de viejos o con sospecha de estar propensos a una enfermedad.

Tampoco es de equidad la cantidad de argucias que las aseguradoras emplean para diferir el pago de gastos médicos que en forma legítima reclaman los asegurados, ni son éticos los bajos pagos que realizan a los médicos. Hace años publicamos una encuesta entre médicos especialistas certificados quienes contestaron señalando los bajos honorarios pagados por las compañías de seguros y las dificultades para el cobro de los mismos.<sup>25</sup> No es ético que entre los médicos contratados se promuevan premios a quienes utilicen menos recursos para sus enfermos. Para los pacientes, una falta de justicia es que no puedan escoger libremente al médico tratante deseado y tengan que atenerse al grupo seleccionado por la aseguradora, profesionales que por necesidad han aceptado bajos honorarios.

### **Ética organizacional**

En la medicina de los servicios públicos hay una indudable falta de equidad, lo cual hace injusta la medicina así organizada. En los trece subsistemas en que se administra medicina en los servicios públicos hay gran variedad de oportunidades de acceso, suficiencia o insuficiencia de recursos; en la mayoría existe un exceso administrativo que reduce recursos para la atención médica propiamente dicha. Los insumos con frecuencia son insuficientes, principalmente los medicamentos y, por ende, la calidad de la atención en ocasiones es mala. Es una falta de ética organizacional.

En los centros médicos privados, la selección se da por la capacidad económica del enfermo, que no es responsabilidad de estos consorcios pero es una falta ética del sistema de atención a la salud del país. Sin embargo, hay falta ética cuando se egresa a un enfermo independientemente de su situación clínica porque se le han agotado los recursos económicos, o cuando se promueve el concepto de “productividad”: el médico mejor considerado en el grupo es aquel que utiliza más los recursos instalados, ya sean estudios clínicos, de gabinete o internamientos. Esto puede lesionar el principio de justicia y el de no maleficencia. Existen comités de ética, pero no necesariamente funcionan. Se relata el caso de un cirujano plástico en uno de estos centros, quien se ofreció a resolver un caso con urgencia no obstante que el paciente ya tenía tratos con otros médicos, si la familia depositaba una fuerte cantidad en su cuenta bancaria. El director de ese hospital quiso darlo de baja no pudiendo hacerlo porque la institución consideraba que era “productivo”.

Quizás uno de los problemas éticos mayores en estas latitudes se origina cuando especialistas certificados en un área atienden casos de otra. Esto se da con mayor frecuencia en los internamientos por urgencias y propicia no solo la invalidez del esfuerzo de certificación, sino cierta ineficiencia al atender y propicia el doble cobro, pues con frecuencia se acaba acudiendo al especialista respectivo.

## Problemas éticos de la medicina en México

Finalmente, un país puede tener organizada una medicina ética o no. Cuando a principios del siglo pasado Flexner logró a través de su estudio que se cerraran las escuelas de medicina que no cumplían con las condiciones necesarias para funcionar con calidad, dio un paso muy importante a la formación ética de médicos con los conocimientos y las destrezas necesarias para un ejercicio profesional de calidad, obligación ética indispensable antes que otras. En nuestro medio, aún esperamos un movimiento como el de Flexner que limite las escuelas de medicina a las que aseguren nivel académico. Este es un problema ético de la medicina en México.

Mientras el país invierta menos de 3% del producto interno bruto en servicios de salud, todas las promociones de su capacidad para resolver la atención de la salud de la población serán insuficientes. La salud en México no se soluciona con *spots* en televisión. Hay países de América Latina que invierten más de 6% en esta tarea. En México se señala que se invierte cerca de 6%, pero se incluye la inversión de organismos privados cuando en realidad la inversión pública en salud representa solo 45% del total.<sup>26</sup>

En los servicios de salud dependientes del Estado muy poco se invierte en investigación. En la mayoría de los hospitales, ésta se reduce a investigación de productos farmacéuticos promovida por dicha industria, lo que tiene por resultado que los hospitales se conviertan en propagandistas de esas mercancías.

Quizá la falta ética más grave del sistema estatal de salud es la permisividad para que innumerables insumos para la salud, principalmente medicamentos, se promuevan a través de medios masivos de comunicación como la televisión. El daño a la población puede ser incalculable. Éste es un mal que se ha extendido en todo el mundo, sin embargo, en nuestro medio llega a dimensiones grotescas debido a que carecemos de reglamentos al respecto.

La nueva medicina con los maravillosos adelantos en el conocimiento y en la tecnología médica, puede servir al ser humano mejor que nunca. Las condiciones que enfrenta obliga a reflexionar en qué circunstancias puede lograrse esto para cumplir mejor con los postulados que constituyen la ética médica actual: beneficencia, pensar que toda acción solo debe ser para el beneficio del enfermo; no maleficencia, evitar cualquier acción que redunde en daño, injusticia o peligro para el paciente; respeto a la autonomía, actuar con decisiones compartidas y evitar la actitud paternalista o con suficiencia que deja a un lado la opinión del enfermo; y,

finalmente, lograr que todas las acciones se inscriban en la justicia de la administración igualitaria de los recursos médicos para todos los enfermos, independientemente de su capacidad económica.

## Referencias

1. **Veatch RM.** Medical ethics. Second Edition. USA. Jones and Bartlett Publishers; 1997.
2. **Thompson IE.** Fundamental ethical principles in health care. *BMJ* 1987;295(6611):1461-1465.
3. **O'Leary MR.** Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations. Lexikon dictionary of health care terms, organizations, and acronyms for the era of Reform. Illinois: JCAHO, 1994.
4. **Cantero M.** Primum non nocere. España: Ediciones Libertarias Prodhufi; 2006.
5. **Smith CM.** Origin and uses of primum non nocere – Above all, do no harm! *J Clin Pharmacol* 2005;45:371-377.
6. **Beauchamps TL, Childress JF.** Principles of biomedical ethics. USA: Oxford University Press; 1994.
7. **Mainetti JA.** Ética médica. Introducción histórica. La Plata: Quirón; 1989. Disponible en <http://www.elabe.bioetica.org/32.htm>
8. **Jonsen AR.** A short history of medical ethics. New York: Oxford University Press; 2000.
9. **Zweig S.** La curación por el espíritu. Barcelona: Acanalado; 2006.
10. **Flexner A.** Medical education in the United States and Canada. Boston, Mass: The Carnegie Foundation; 1919.
11. **Rivero WP.** Apología de la inmoralidad. En: Ética en el ejercicio de la medicina. México: Panamericana/UNAM; 2006. pp. 1-12.
12. **Engelhardt HT.** The foundations of bioethics. Second edition. New York: Oxford University Press; 1996.
13. **Sánchez TH.** Temas de ética médica. Santa Fe de Bogotá: INET Colombiana; 1998. Disponible en <http://encolombia.com/etica-medica-capitulo-II.htm>
14. **Rivero OS.** Ética o bioética. En: Ética en el ejercicio de la medicina. México: Panamericana/UNAM; 2006. pp.13-21.
15. **Mc Michael DJ.** Planetary overload. Cambridge, England: University Press; 1993.
16. **Lundberg GD.** Severed trust. Why American medicine hasn't been fixed. New York: Basic Books; 2000.
17. **Guarner V.** Las operaciones innecesarias en el ejercicio de la cirugía. En: Ética del ejercicio de la medicina. México: Panamericana/UNAM; 2000. pp. 163-170.
18. **Stokes SL, Wu AW, Pronovost PJ.** Ethical and practical aspects of disclosing adverse events in the Emergency Department. *Emerg Med Clin N Am* 2006;24(3):703-714.
19. **Mosenthal A.** Palliative care in the surgical ICU. *Surg Clin N Am* 2005;85:303-313.
20. **Porter T, Johnson P, Warren NA.** Bioethical issues concerning death; death and dying, and end-of-life rights. *Crit Care Nurs Q* 2005;28:85-92.
21. **Emanuel EJ, Brett AS.** Sounding board. Managed competition and the patient-physician relationship. *N Engl J Med* 1993;329:879-882.
22. **Emanuel EJ, Neveloff DN.** Preserving the physician-patient relationship in the era of managed care. *JAMA* 1995;273:323-329.
23. **Ashar BH, Miller RG, Getz KJ, Powe NR.** Prevalence and determinants of physician participation in conducting pharmaceutical-sponsored clinical trials and lectures. *J Gen Intern Med* 2004;19:1140-1145.
24. **Minnigan H, Chisholm D.** Conflict of interest in the physician interface with the biomedical industry. *Emerg Med Clin N Am* 2006;24:671-685.
25. **Rivero SO, Tanimoto M, Paredes R.** Los médicos especialistas y el problema de honorarios y seguros médicos. *Gac Med Mex* 2003;139:291-293.
26. Health policy in Mexico. OCDE; 2006.



# La pandemia de influenza: posibles escenarios en México

Pablo Kuri-Morales\*

Dirección General del Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica y Control de Enfermedades, Secretaría de Salud, México D.F., México

Recibido en su versión modificada: 26 de marzo de 2008

Aceptado: 28 de marzo de 2008

## RESUMEN

**Antecedentes:** La influenza es una enfermedad respiratoria viral. Se han registrado diversas pandemias de influenza a lo largo de los años. Este trabajo tiene como objetivo presentar modelos que permitan construir escenarios del comportamiento de la influenza en una pandemia.

**Métodos:** El impacto de una pandemia de influenza en México se estimó utilizando los modelos de los programas FluAid y FluSurge. Para obtener modelos mínimo, más probable y máximo, se utilizaron tasas de ataque de 15, 25 y 35%. Se estableció una serie de supuestos sobre la duración de la pandemia, hospitalización y mortalidad.

**Resultados:** Si no se llevaran a cabo intervenciones de mitigación de la pandemia, con una tasa de ataque de 25% se estima que ocurrirían 54 104 defunciones. En el escenario de mayor probabilidad se calculan 250 829 hospitalizaciones. Se esperarían casi 15 millones de consultas externas por la pandemia en las ocho semanas de duración del evento.

**Conclusiones:** Los resultados aquí presentados refuerzan la necesidad de desarrollar planes de contingencia ante la amenaza que puede representar una pandemia de influenza para la salud pública en México.

## Palabras clave:

Influenza, pandemia, modelaje

## SUMMARY

**Background:** Influenza is a viral respiratory disease. Several influenza pandemics have taken place during previous years. This paper aims to describe models that allow construction of influenza behavior scenarios during a pandemic.

**Methods:** The impact of an influenza pandemic in Mexico was estimated using models from the FluAid and FluSurge computer software. To obtain minimum, most probable and maximum models, 15, 25 and 35% attack rates were analyzed. A series of assumptions were established including pandemic duration, hospitalization and mortality rates.

**Results:** With an attack rate of 25%, if no interventions to mitigate the pandemic were implemented, 54 104 estimated deaths would occur. In the most probable scenario, an estimate of hospitalizations that would occur is 250 829. More than 14 million medical consultations attributable to the pandemic are expected in the eight-week period that the event lasts.

**Conclusions:** The results presented herein emphasize the need to develop contingency plans to face the threat that an influenza pandemic represents for Mexico's public health system.

## Key words:

Influenza, pandemic, models

## Introducción

La influenza se ha convertido en una amenaza global para la salud de la humanidad por el creciente riesgo de que ocurra una pandemia de esta enfermedad respiratoria viral. La palabra viene del término latino *influentia*, aparecido en Italia en el siglo XV, porque se pensaba que la enfermedad era producida por la influencia de los astros. Quienes enferman presentan síntomas comunes a muchas otras infecciones respiratorias: dolor de cabeza y de cuerpo, escurrimiento nasal, fiebre y tos; en algunos casos, la única diferencia con el catarro común es que en la influenza se manifiesta un importante ataque al estado general haciendo que los enfermos tengan que permanecer en reposo. Esta enfermedad se presenta durante todo el año y afecta a personas de todas las edades, sin embargo, el mayor número de casos y las complicaciones más frecuentes

ocurren en el grupo de más de 60 años de edad y en los menores de dos años. En el invierno suelen acontecer epidemias de esta enfermedad.<sup>1</sup>

El virus de la influenza se clasifica de acuerdo con las características de sus proteínas de superficie conocidas como hemaglutinina (H) y neuroaminidasa (N), que se numeran de manera consecutiva y se dividen en los tipos A, B y C; de tal forma existen cepas A (H7 N9) o B (H2 N1). Los virus del grupo A pueden afectar a los humanos pero también a otras especies animales como aves, cerdos y caballos. Los tipos B y C solo infectan a los seres humanos.<sup>1,2</sup>

Se han registrado diversas pandemias de influenza a lo largo de los años, pero las tres ocurridas en el siglo XX son las mejor documentadas. La primera en 1918 y 1919, la segunda en 1958 y 1959 y la última en 1968 y 1969. A pesar de ello, en 1976 hubo una *pseudopandemia*, que si bien afectó a gran cantidad de personas en todos los continentes,

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Pablo Kuri-Morales. Benjamín Franklin 132, 3er piso, Col. Escandón, Del. Miguel Hidalgo, 11800 México D.F., México. Tel.: (55) 5272 7779. Correo electrónico: pkuri@dgepi.salud.gob.mx

prácticamente solo se dio en menores de edad. Se tiene conocimiento de otras pandemias en siglos anteriores aunque no hay registro a detalle de ellas.<sup>3,4</sup>

La preocupación mundial se ha incrementado porque ya han transcurrido casi 40 años sin que ocurra una y porque, además, en 1992 se identificó una nueva cepa de influenza entre las aves. El vínculo entre la influenza de las aves y la de los humanos no sería relevante si no fuera porque desde 1997 se ha identificado infección de seres humanos con ese virus de las aves.<sup>5,6</sup> A partir de 2003, los casos humanos infectados por el virus aviar de la cepa A (H5 N1) han sido constantes y se han registrado más de 385, con una letalidad mayor a 50%, si bien esto ha ocurrido de manera limitada en Asia, Europa y África. Hasta ahora la forma de contagio ha sido por contacto estrecho de las personas con las secreciones o fluidos de aves enfermas y no se ha demostrado la transmisión sostenida de humano a humano, condición indispensable para que sobrevenga una siguiente pandemia.<sup>7</sup>

Ante esta latente amenaza, la Organización Mundial de la Salud ha recomendado el desarrollo de planes de preparación. En México, en 2003 se conformó el Comité Nacional para la Seguridad en Salud, y en el seno del mismo se iniciaron los trabajos para elaborar el Plan Nacional de Preparación y Respuesta ante una Pandemia de Influenza, cuyo objetivo fundamental es disminuir el impacto de una pandemia de influenza en la población mexicana e incluye la descripción de las estrategias y líneas de acción que deberán seguirse antes y durante la pandemia.<sup>2</sup>

Un elemento central para la mejor preparación del país ante esta amenaza es el desarrollo de modelos que permitan construir escenarios del comportamiento de la enfermedad, de tal manera que el plan de respuesta se pueda afinar y así mejorar la preparación y respuesta ante una posible pandemia y complementar los estudios ya desarrollados en México al respecto.<sup>8</sup>

El presente trabajo tiene como objetivo primordial dar a conocer las primeras estimaciones del impacto que pudiera tener una pandemia de influenza en México, y así contribuir con los tomadores de decisiones a mejorar la planeación para la respuesta ante esta amenaza.

## Material y métodos

El impacto de una pandemia de influenza en México se calculó utilizando los modelos de los programas de cómputo

FluAid<sup>9</sup> y FluSurge.<sup>10</sup> Estos modelos, basados en el trabajo de Meltzer y colaboradores,<sup>11</sup> permiten estimar los valores de mayor probabilidad de la mortalidad y la demanda de consulta (FluAid), y la demanda por hospitalizaciones (FluSurge) durante la pandemia.

Ambos programas fueron desarrollados por investigadores de los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) de Estados Unidos de Norteamérica, con la finalidad de apoyar las actividades de planeación nacional, estatal y local para hacer frente a una pandemia de influenza.<sup>9</sup>

Para obtener los resultados, el usuario debe proporcionar una serie de estimaciones: mínima, de mayor probabilidad y máxima, así como datos sociodemográficos, del comportamiento de la población en cuanto a la demanda de servicios médicos y de la disponibilidad de los últimos.

El modelo utilizado por FluAid y FluSurge únicamente genera estimaciones de impacto pero no es capaz de proporcionar información epidemiológica sobre el comportamiento de la epidemia en una sociedad. Las estimaciones son calculadas con modelos de distribución predeterminados.<sup>9,10</sup>

### Grupos etarios y de riesgo

El programa divide a la población en tres grupos de edad: 0 a 18, 19 a 64 y  $\geq 65$  años; cada uno es fraccionado en dos categorías de riesgo: con alto riesgo y sin alto riesgo. Los individuos clasificados con alto riesgo presentan algún padecimiento crónico que incrementa su vulnerabilidad a desarrollar complicaciones de la influenza, como los cardiopulmonares o alteraciones de la inmunidad.

El porcentaje de población con alto riesgo en México se calculó con la prevalencia de los padecimientos considerados como los condicionantes más frecuentes de complicaciones por influenza: enfermedades pulmonares y cardiovasculares (asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad isquémica del corazón), enfermedades metabólicas incluyendo diabetes mellitus, insuficiencia renal y distintos tipos de inmunosupresión. Se determinó 13.3 %, 17.3 % y 41.6 %, respectivamente para los tres grupo de edad,<sup>12,13</sup> lo que representa 17 % del total de la población nacional<sup>14-17</sup> (Cuadro I).

### Tasa de ataque

Porcentaje de la población con cuadros clínicos de la enfermedad que causan alguna repercusión cuantificable como la pérdida de un día de trabajo.<sup>18</sup>

**Cuadro I. Distribución de la población por grupo de edad y nivel de riesgo. México, 2005**

	Edad (años)			Total	%
	0 a 18	19 a 64	$\leq 65$		
Sin alto riesgo	36 767 006	48 991 657	3 402 997	89 161 660	83.0
Con alto riesgo	5 664 622	10 248 556	2 430 045	18 343 223	17.0
Total	42 431 628	59 240 213	5 833 042	107 504 883	100.0

Fuente: INEGI, 2006

**Cuadro II. Recursos humanos y materiales del Sector Salud a nivel nacional. México 2005**

Categoría	Número disponible
Médicos en contacto con pacientes en todas las instituciones del Sector Salud*	142 453
Promedio de consultas diarias por médicos generales y familiares del Sector Salud	14.42
Camas censables	
no terapia intensiva	78 643
terapia intensiva	956
Ventiladores disponibles en el Sector Salud	2 168
Promedio semanal de muertes en el país	9 070

\* Incluye especialistas y médicos generales

Fuente: Sistema Nacional de Información en Salud, SSA, 2005

Para obtener modelos mínimo, más probable y máximo, se utilizaron tasas de ataque de 15, 25 y 35%, respectivamente. Estos valores se basaron en lo informado en la literatura para las tres pandemias ocurridas en el siglo XX, los cuales van de 15 a 50%.<sup>11,18,19</sup>

### *Repercusión de la pandemia sobre los servicios de salud*

El programa incluye elementos para calcular el impacto sobre el sistema de salud de una región o país que sirva como ayuda en la planeación. Para ello genera estimados sobre la demanda de camas, terapia intensiva, ventiladores y prestadores de servicios.

La información sobre la capacidad de atención de los servicios de salud en México se obtuvo a partir de información publicada por el Sistema Nacional de Información en Salud.<sup>20,21</sup> Los datos completos se presentan en el cuadro II.

Respecto al personal de salud, se consideraron únicamente los médicos del Sector Salud; no se tomaron en cuenta médicos del sector privado ni personal paramédico. Los datos publicados por la Secretaría de Salud<sup>22</sup> establecen un promedio nacional de 14.4 consultas por médico general y familiar en contacto con el paciente en el Sector Salud.

**Cuadro IV. Tasas de Demanda de Consulta Externa\* por grupo de edad y nivel de riesgo**

	Mínimo	Más probable	Máximo
Alto riesgo			
0-18 años	289	346.0	403
19-64 años	70	109.5	149
≤ 65 años	79	104.5	130
No alto riesgo			
0-18 años	165	197.5	230
19-64 años	40	62.5	85
≤ 65 años	45	59.5	74

\* Tasa por 1000 habitantes

**Cuadro III. Tasas de hospitalización\* por grupo de edad y nivel de riesgo**

	Mínimo	Más probable	Máximo
Alto riesgo			
0-18 años	2.1	2.9	9.0
19-64 años	0.8	2.9	5.1
≤ 65 años	4.0	8.5	13.0
No alto riesgo			
0-18 años	0.2	0.5	2.9
19-64 años	0.18	1.46	2.7
≤ 65 años	1.5	2.2	3.0

\* Tasa por 1000 habitantes

Para la capacidad hospitalaria instalada se consideraron camas censables, de terapia intensiva y ventiladores, de acuerdo con la información publicada por el Sistema Nacional de Información en Salud<sup>21</sup> sobre recursos materiales de todas las instituciones del Sector Salud.

Finalmente, se asumió la capacidad de la morgue para recibir cadáveres con base en el promedio semanal de muertes que ocurrieron en el país en 2005<sup>23</sup> (Cuadro II).

### *Supuestos del modelo*

Para el desarrollo del modelo se estableció una serie de supuestos que incluyen los valores de duración de la pandemia, tasas de hospitalización y tasas de mortalidad, además de los datos de utilización y operación del sistema de salud. Cuando no se encontraron datos mexicanos, se utilizaron los valores propuestos por el CDC en el sistema.

Se modeló una pandemia en una sola ola de ocho semanas de duración.<sup>24</sup> Para las tasas de hospitalización (Cuadro III), de demanda de consulta externa (Cuadro IV) y de mortalidad (Cuadro V) por grupo de edad y nivel de riesgo, se utilizaron las predeterminadas en el programa, las cuales se basaron en diversos estudios de demanda de atención realizados en Estados Unidos.<sup>18</sup> Los valores incluyen los escenarios mínimo, máximo y más probable.

Considerando el promedio diario de consultas por médicos generales y familiares, así como el rango (14.4, 9.8-18.6),<sup>22</sup> se

**Cuadro V. Tasas de mortalidad\* por grupo de edad y nivel de riesgo**

	Mínimo	Más probable	Máximo
Alto riesgo			
0-18 años	0.126	0.22	7.6
19-64 años	0.1	2.9	5.7
≤ 65 años	2.7	4.19	5.6
No alto riesgo			
0-18 años	0.014	0.024	0.125
19-64 años	0.025	0.037	0.09
≤ 65 años	0.28	0.42	0.54

\* Tasa por 1000 habitantes

**Cuadro VI. Supuestos utilizados en el modelo de pandemia de influenza en México**

Categoría	Valor
Duración de la pandemia (una sola ola)	8 semanas
Tasas de hospitalización	14.42
Camas censables	
no terapia intensiva	78 643
terapia intensiva	956
Ventiladores disponibles en el Sector Salud	2 168
Promedio semanal de muertes en el país	9 070

estableció el supuesto de que cada médico general y especialista, podría atender en promedio hasta 20 pacientes por turno en una situación de emergencia.

Para efectos del modelo se asumió que solamente 70% de las camas (hospitalización y terapia intensiva) y ventiladores estarían disponibles para atender pacientes con influenza pandémica; el resto estaría ocupado por otros pacientes, descompuesto o no utilizable por otras situaciones.

El promedio de estancia hospitalaria se determinó en siete días para pacientes con influenza pandémica o padecimientos asociados con ésta. El promedio de estancia en terapia intensiva en 10 días, al igual que los días de uso de ventilador por paciente.<sup>25,26</sup>

Se estableció que 7.5% de los pacientes hospitalizados requeriría hospitalización en terapia intensiva, así como que 70% de todas las defunciones durante la pandemia ocurrirían en pacientes hospitalizados, dado que se trata de población en condición de alto riesgo<sup>25,26</sup> (Cuadro VI).

Para el cálculo del impacto económico de una pandemia de influenza se utilizó el tercer software diseñado por los CDC, FluWorkloss,<sup>27</sup> el cual permite calcular el número de días de trabajo perdidos por enfermedad, muerte o cuidado de familiares, y la consecuente afectación económica relacionada directamente con ese ausentismo laboral.

Para el modelaje del impacto económico se emplearon los mismos grupos etarios que en los otros dos sistemas y se incluyeron valores de días perdidos por cuidados de familiares enfermos y por enfermedad propia.<sup>27</sup>

Para los días no laborados por cuidado de familiares, en los individuos de 0-19 años se consideraron los días de trabajo perdidos por un adulto al cuidado de menores; mientras que

**Cuadro VIII. Defunciones estimadas para una pandemia de influenza en México**

Escenarios	Tasas de ataque (%)		
	15	25	35
Mínimo	12 913	21 522	30 130
Más probable	32 462	<b>54 104</b>	75 746
Máximo	70 477	117 461	164 446

**Cuadro VII. Días de trabajo perdidos en una pandemia de influenza en México**

	0 -18 años	19 -64 años	≤65 años
Muerte	0	40	0
Hospitalización	0	14	0
Manejo ambulatorio	0	7	0
Autocuidado	0	5	0

para los de 20-64, los días no laborados por cuidar a la pareja. En los ≥65 se calcularon los días de trabajo perdidos por cuidar a los padres enfermos.<sup>27</sup>

Respecto a los días de trabajo perdidos por enfermedad, se asumió que esto no sucede entre los individuos de 0 a 19 años ni en los ≥65. Para los de 20 a 64 años de consideraron distintos valores según los rubros de días perdidos por muerte, hospitalización, manejo ambulatorio o autocuidado.<sup>27</sup> Ante la falta de información nacional al respecto, se usaron los valores propuestos por el sistema (Cuadro VII).

Finalmente, se incluyeron los datos de tasa de empleo<sup>28</sup> (97.8 %) y de nupcialidad<sup>29</sup> (77%).

## Resultados

El programa arrojó resultados de tres escenarios (máximo, mínimo y más probable), de acuerdo con las tasas de ataque utilizadas en el modelo (15, 25 y 35%, respectivamente) de una pandemia de influenza de ocho semanas de duración en una sola ola, en todo el territorio nacional. Se describen los resultados para el escenario más probable (tasa de ataque de 25%) y en los cuadros se presentan también para los escenarios máximo y mínimo.

El pico de demanda de atención de la epidemia ocurriría entre las semanas 4 y 5. Si no se llevaran a cabo intervenciones de mitigación de la pandemia, con una tasa de ataque de 25% ocurrirían 54 104 defunciones (variación de 21 522 a 117 461). Esto representaría una tasa de mortalidad de 0.5 por 10 mil habitantes. El 87% de las defunciones acontecería en población con alto riesgo (Cuadro VIII).

En números absolutos, el grupo de edad más afectado en cuanto a mortalidad sería el de 19 a 64 años, sin embargo, la tasa más elevada la presentarían los ≥65 años (Figura 1).

**Cuadro IX. Demanda de hospitalizaciones estimadas para una pandemia de influenza en México**

Escenarios	Tasas de ataque (%)		
	15	25	35
Mínimo	48 437	80 727	113 019
Más probable	150 498	<b>250 829</b>	351 161
Máximo	211 508	352 513	493 518

**Cuadro X. Demanda de consulta externa estimada para una pandemia de influenza en México**

Escenarios	Tasas de ataque (%)		
	15	25	35
Mínimo	7 079 274	11 798 789	16 518 305
Más probable	8 964 978	<b>14 941 629</b>	20 918 280
Máximo	12 426 354	20 710 591	28 994 826

De acuerdo con el modelo, el pico de las defunciones ocurriría entre las semanas 6 y 7, con 9 109 muertes por semana. De ellas, se estima que se darían 6 376 en pacientes hospitalizados, con un promedio de 5 992 por semana durante la pandemia.

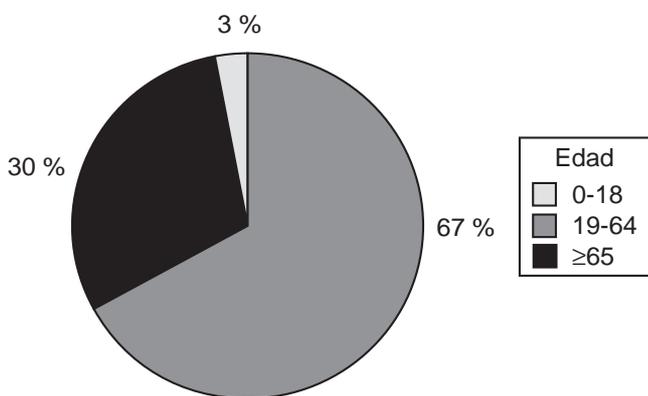
En el escenario de mayor probabilidad se estiman 250 829 hospitalizaciones por la pandemia (variación de 80 727 a 352 513), principalmente de personas sin riesgo elevado (71%). De éstas, 73% correspondería a individuos entre 19 y 64 años de edad (Cuadro IX).

El pico de admisiones al hospital se esperaría entre las semanas 4 y 5, con 8242 pacientes hospitalizados debido a dolencias relacionadas con la influenza.

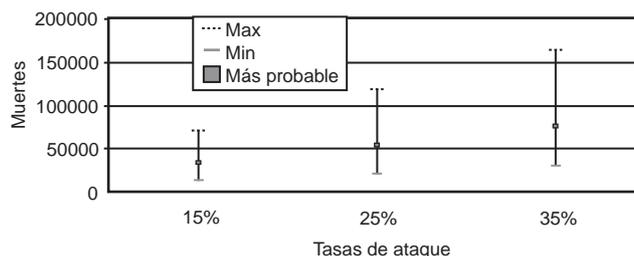
En cuanto a la capacidad hospitalaria, el modelo estima que para la semana 4 estaría ocupado 96% de las camas censables existentes, y una semana después la demanda rebasaría esa capacidad en 1%. A partir de la semana 6, la curva empezaría su descenso.

La capacidad de camas de terapia intensiva se vería superada en 274% desde la primera semana de la pandemia y en el pico de la misma (semana cinco), la demanda excedería a la capacidad en 1.643%. Esta situación sería similar a la de la disponibilidad de ventiladores, cuya demanda sería sobrepasada en 75% en la segunda semana; el máximo de demanda se alcanzaría en la semana 5.

Se esperarían 14 941 629 consultas externas durante las ocho semanas de la pandemia (variación de 11 798 789 a 20 710 591), concentradas en el grupo sin alto riesgo (81%).



**Figura 1.** Distribución porcentual por grupo de edad en cuanto a las defunciones estimadas por una pandemia de influenza en México.



**Figura 2.** Escenarios de mortalidad asociados con una pandemia de influenza en México.

Lo anterior implicaría que cada médico del Sector Salud tendría que atender alrededor de 100 pacientes con influenza en el transcurso de las ocho semanas (Cuadro X y Figura 2).

Para el cálculo del impacto económico de una pandemia de ocho semanas de duración y tasa de ataque de 25%, se estima una pérdida de 161 932 290 días a nivel nacional, con un pico similar al de las demás variables y consistente con el comportamiento de la epidemia, entre las semanas 4 y 5.

Considerando el salario mínimo promedio de \$48.8 diarios en enero de 2007, se estima una pérdida directa de cerca de ocho mil millones de pesos por días no laborados durante la pandemia.

## Discusión

Los resultados presentados refuerzan la necesidad de desarrollar planes de contingencia ante la amenaza que puede representar la pandemia de influenza para la salud pública en México.<sup>7</sup> La magnitud del problema, como lo demuestran los datos estimados aquí, obligan a considerar diversas opciones de preparación ante una pandemia de influenza.

En México, la Secretaría de Salud ha desarrollado un plan de respuesta que se encuentra en proceso permanente de evolución, toda vez que el conocimiento científico sobre el tema se genera de manera permanente e ininterrumpida y casi todos los días se emiten recomendaciones acerca de cómo prepararse mejor.<sup>2,30</sup>

En este sentido y dada la magnitud y potencial impacto de la pandemia según muestran los resultados de los modelos aquí desarrollados, es necesario discutir las medidas de respuesta disponibles y su posible impacto en la protección a la población.

La vacunación es quizá la medida que mayor beneficio puede aportar. En modelos para el Reino Unido,<sup>31</sup> Ferguson ha estimado que sin vacunación 34% de la población se vería afectada; si se vacuna antes del día 30 de iniciada la pandemia solo 1%; antes de los dos meses de inicio, 13%; y si se comienza la vacunación a los tres meses de iniciada la pandemia se afectaría hasta 31% de la población, es decir, el efecto protector sería marginal.

Un problema es que probablemente antes de seis a ocho meses de iniciada la pandemia no esté disponible la vacuna, tiempo que toma la producción de la misma con la tecnología actual.<sup>32</sup>

Ante este panorama existen algunas opciones comunitarias y no comunitarias que pudieran tener un beneficio importante para la población que pudiera verse afectada.<sup>2,7,33</sup> Las primeras tienen que ver con aspectos vinculados al ámbito de la salud en la comunidad y las secundadas con reconversión de hospitales, establecimiento de reservas de antivirales y antibióticos.

Los CDC, en su *Community strategy for pandemic influenza mitigation in the United States*,<sup>30</sup> hace un análisis de las primeras, que consisten fundamentalmente en la higiene básica (lavado de manos y estornudo adecuado), el distanciamiento social (cierre de escuelas, trabajo en casa, entre otras) y la cuarentena voluntaria, y señala tres efectos que pueden tener en el curso de la pandemia:

1. Se demora el inicio de la misma dando más tiempo de preparación a la sociedad.
2. Se disminuye el número de individuos afectados, aligerando la carga de los servicios de salud.
3. Se disminuye el número total de enfermos y muertos.

Los escenarios aquí mostrados y las recomendaciones internacionales no dejan lugar a duda de que debemos seguir preparándonos para hacer frente a la siguiente pandemia de influenza. El fortalecimiento de la respuesta para contender con la pandemia de influenza también aportará elementos para responder a otras enfermedades respiratorias emergentes.

Taubenberger ha señalado en diversos foros que el reloj de la pandemia está corriendo pero nadie sabe que hora marca, no se puede perder tiempo ante esta incertidumbre pero ante la certeza de que ocurrirá. Para prepararse mejor debemos continuar profundizando en los posibles escenarios por enfrentar; el desarrollo de modelos como el aquí mostrado es punto de partida para ello.

## Referencias

1. **Moreira-Ríos MN.** ¿Debemos promover la vacuna contra la influenza? *Rev Med IMSS* 2001;39:55-66.
2. **Kuri-Morales P, Betancourt-Cravioto M, Velázquez-Monroy O, Álvarez-Lucas C, Tapia-Conyer R.** Pandemia de influenza: la respuesta de México. *Salud Publica Mex* 2006;48:72-79.
3. **Kilbourne ED.** Influenza pandemics of the 20<sup>th</sup> century. *Emerg Infect Dis* 2006;12:9-14.
4. **Taubenberger JK, Morens DM.** 1918 influenza: the mother of all pandemics. *Emerg Infect Dis* 2006;12:15-22.
5. **Taubenberger JK, Morens DM.** Influenza revisited. *Emerg Infect Dis* 2006;12:1-2.
6. **Webster RG, Peiris M, Chen H, Guan Y.** H5N1 outbreaks and enzootic influenza. *Emerg Infect Dis* 2006;12:3-8.
7. Organización Mundial de la Salud. Gripe aviar. Disponible en: [http://www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/es/index.html](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/es/index.html).
8. **Kuri-Morales P, Galván F, Cravioto P, Zárraga LA.** Mortalidad en México por influenza y neumonía (1990-2005). *Salud Publica Mex* 2006;48:361-444.
9. **Meltzer MI, Shoemaker HA, Kownaski R, Crosby R.** FluAid 2.0: Un manual de ayuda para los funcionarios de salud pública a nivel estatal y local en la planificación, preparación y puesta en práctica de los preparativos para la próxima pandemia de gripe. (Versión beta de prueba). Atlanta, Georgia:

Centros para el Control y Prevención de Enfermedades, Departamento de Salud y Servicios Sociales de los Estados Unidos; 2000. (Traducción de OPS, Washington DC, 2005).

10. **Zhang X, Meltzer MI, Wortley P.** FluSurge 1.0: A manual to assist state and local public health officials and hospital administrators in estimating the impact of an influenza pandemic on hospital surge capacity (beta test version). Atlanta, Georgia: Centers for Disease Control and Prevention, U.S. Department of Health and Human Services; 2004.
11. **Meltzer MI, Cox NJ, Fukuda K.** The economic impact of pandemic influenza in the United States: priorities for intervention. *Emerg Infect Dis* 1999;5:659-671.
12. World Health Organization. Influenza vaccines. *Weekly Epidemiological Record* 2005;80:279-287.
13. Centers for Disease Control and Prevention. Influenza vaccination levels among persons aged ≥ 65 years and among persons aged 18-64 years with high risk conditions – United States, 2003. *Morb Mortal Wkly Rep* 2005;54:1045-1049.
14. **Barraza A, Salim LE, Téllez MM, et al.** Prevalencia de asma y otras enfermedades alérgicas en niños escolares de Ciudad Juárez, Chihuahua. *Salud Publica Mex* 2001;43:433-444.
15. Secretaría de Salud. Epidemiología del VIH-sida en México en el año 2003. México: Centro Nacional para la Prevención y Control del VIH-Sida; 2004.
16. **Valdespino JL, Olaiz G, López-Barajas MP, Mendoza L, Palma O, Velázquez O, et al.** Encuesta Nacional de Salud 2000. Cuernavaca, Morelos, México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2003.
17. **Sánchez-Castillo CP, Velásquez-Monroy O, Berber A, Lara-Esqueda A, Tapia-Conyer R, et al.** Anthropometric cutoff points for predicting chronic diseases in the Mexican National Health Survey 2000. *Obes Res* 2003;11:442-451.
18. **Meltzer MI, Cox NJ, Fukuda K.** Modeling the economic impact of pandemic influenza in the United States: implications for setting priorities for intervention. Background Paper. Disponible en [http://www.cgc.gov/nicidod/eid/vol5no5/melt\\_back.htm](http://www.cgc.gov/nicidod/eid/vol5no5/melt_back.htm)
19. **Gani R, Hughes H, Fleming D, Griffin T, Medlock J, Leach S.** Potential impact of antiviral drug use during influenza pandemic. *Emerg Infect Dis* 2005;11:1355-1362.
20. Sistema Nacional de Información en Salud. Recursos Humanos 2000-2005. México: Secretaría de Salud; 2006. Disponible en <http://sinais.salud.gov.mx/recursoshumanos/>
21. Sistema Nacional de Información en Salud. Infraestructura 2000-2005. México: Secretaría de Salud; 2006. Disponible en <http://sinais.salud.gov.mx/infraestructura/>
22. Sistema Nacional de Información en Salud. Promedio diario de consultas por médico general y familiar en contacto con el paciente. Información preliminar. México: Secretaría de Salud; 2005.
23. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática. Estadísticas de mortalidad 2006. México: INEGI; 2006. Disponible en <http://www.inegi.gov.mx/>
24. **Stohr K, Esveld M.** Will vaccines be available for the next influenza pandemic? *Science* 2004;306:2195-2196.
25. **Almirall J, Bolibar I, Vidal J, Sauca G, Coll P, Niklasson B, et al.** Epidemiology of community-acquired pneumonia in adults: a population based study. *Eur Respir J* 2000;15:757-763.
26. **Oliveira EC, Marik PE, Colice G.** Influenza pneumonia: a descriptive study. *Chest* 2001;119:1717-1723.
27. **Zhang X, Meltzer MI, Bridges CB.** FluWorkloss 1.0: Manual para ayudar a los funcionarios de salud pública de los niveles estatal y local a calcular la repercusión de la pandemia de gripe sobre la pérdida de días de trabajo (versión beta de prueba). Atlanta, Georgia: Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Departamento de Salud y Servicios Sociales de los Estados Unidos; 2005. (Traducción de OPS, Washington DC, 2005).
28. Secretaría del Trabajo y Previsión Social. Encuesta Nacional de Ocupación y Empleo 2004. México: INEGI; 2005.
29. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática. Estadísticas de estado conyugal 2006. México: INEGI; 2006. Disponible en <http://www.inegi.gob.mx/>
30. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Pre-pandemic Planning Guidance: Community Strategy for Pandemic Influenza Mitigation in the United States. CDC; 2007. pp. 1-107.
31. **Ferguson NM, Cummings DA, Fraser C, Cajka JC, Cooley PC, Burke DS.** Strategies for mitigation and influenza pandemic. *Nature* 2006;442:448-452.
32. **Dennis C.** Flu-vaccine makers toil to boost supply. *Nature* 2006; 440:1099.
33. Organización Panamericana de la Salud. Lineamientos para la elaboración de planes nacionales de acción en promoción de la salud. Disponible en <http://www.paho.org/Spanish/AD/SDE/HS/5thGlobalConfSp9.doc>

# Nueva alternativa terapéutica en profilaxis de migraña con histamina como agonista de receptores H3

Rebeca O. Millán-Guerrero<sup>a\*</sup> y Rebeca Isais-Millán<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, Hospital General de Zona 1, Instituto Mexicano del Seguro Social, Colima, Col.

<sup>b</sup>Escuela de Medicina, Universidad Autónoma de Guadalajara, Guadalajara, Jal.

Recibido en su versión modificada: 26 de febrero de 2008

Aceptado: 4 de abril de 2008

## RESUMEN

**Antecedentes:** La histamina subcutánea a bajas concentraciones puede ser una alternativa terapéutica en la profilaxis de la migraña al interactuar con receptores H3 y limitar la excesiva respuesta inflamatoria.

**Objetivo:** Presentar los resultados de la administración de histamina a bajas dosis en la profilaxis de la migraña, colectados durante 15 años.

**Métodos:** Se aplicaron diferentes diseños de administración de histamina subcutánea (10 µg/ml en solución de Evans) dos veces a la semana, con una administración inicial de 1 µg (0.1 ml) e incremento gradual hasta 10 µg (1.0 ml) durante 12 semanas. Se realizaron estudios comparativos con placebo, valproato sódico y topiramato. Se utilizó la prueba de Anova de rangos de Friedman para evaluar las diferencias entre los resultados.

**Resultados:** Los datos registrados durante las 12 semanas de tratamiento revelaron que en el grupo con histamina las variables estudiadas tuvieron una disminución significativa comparada con el control ( $p < 0.001$ ), con una reducción de la frecuencia de cefalea (50%), intensidad del dolor (51%), duración de ataques de migraña (45%), así como en el consumo de analgésicos (52%).

**Conclusiones:** El estudio aporta evidencia sobre la seguridad y eficacia de la histamina aplicada por vía subcutánea a dosis de 1 a 10 µg dos veces a la semana. Representa una nueva alternativa terapéutica y proporciona las bases clínicas y farmacológicas para el uso de agonista H3 histaminérgicos en la profilaxis de la migraña.

### Palabras clave:

Profilaxis, migraña, histamina subcutánea, agonista H3 histaminérgicos

## SUMMARY

**Background:** Subcutaneous histamine at low concentrations interacts with H3-receptors and may constitute a new therapeutic drug in migraine prophylaxis. It acts by limiting the excessive inflammatory response involved in migraine pathophysiology.

**Objective:** Describe the results of a 15-year trial administering histamine at low concentrations.

**Methods:** Different study designs were used with subcutaneous histamine (10 µg/ml in Evan's solution) twice weekly, with an initial administration of 1 µg (0.1 ml) and gradually increasing the dose to 10 µg (1.0 ml) over a 12-week period together with placebo, sodium valproate and topiramate. A Friedman-type rank ANOVA test was used to assess the difference between basal values and different design outcomes.

**Results:** Data recorded during the 12-week period showed a significant reduction in variables from both treatment groups (histamine) compared with baseline stage results ( $p < 0.001$ ). The histamine group reported a reduction of headache frequency (50%), decrease in pain intensity (51%), length of migraine attacks (45%) and painkiller use (52%).

**Conclusions:** The present study provides evidence on the safety and efficiency of subcutaneous histamine administered at a dose of 1-10 µg twice weekly. This treatment constitutes a new therapeutic alternative, and provides a clinical and pharmacological basis for the use of H3 histaminergic agonists in migraine prophylaxis.

### Key words:

Migraine, prophylaxis, subcutaneous histamine, H3 histaminergic agonist

## Introducción

La migraña no ha recibido una adecuada atención y su impacto en la sociedad ha sido sobreestimada; aproximadamente 6% de hombres y 18% de mujeres en Estados Unidos tienen migraña. En nuestro país, es una de las causas más frecuentes de consulta<sup>1</sup> y se encuentra como

primera causa de consulta en el Servicio de Neurología del Hospital General de Zona 1, Instituto Mexicano del Seguro Social, en Colima, Colima.<sup>2</sup> La migraña es una cefalea pulsátil en hemicráneo, con duración de hasta 72 horas y presentación periódica.<sup>3</sup> El tratamiento profiláctico se recomienda cuando la frecuencia de la cefalea es más de dos veces por semana y se ha excedido en el consumo de

\*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Rebeca O. Millán-Guerrero. J. Jesús Ponce 538, Col. Lomas de Circunvalación, 28010 Colima, Col. Tel. y fax: (312) 314 1757. Correo electrónico: millanrebeca@hotmail.com

analgésicos.<sup>4-6</sup> Hay varios fármacos para la profilaxis de migraña con eficacia que varía de 25 a 70%, con evidencia clase 1 a 3;<sup>7</sup> sin embargo, existe un grupo de enfermos con migraña refractaria a tratamiento debido a que pocos de los medicamentos recomendados actúan en la fisiopatogenia de la migraña, conocida hasta ahora.<sup>8-15</sup> Con frecuencia la eficacia de los medicamentos surge en la práctica clínica,<sup>16</sup> tal es el caso de la histamina subcutánea, la cual puede representar una alternativa terapéutica en profilaxis de migraña en pacientes con respuesta refractaria al tratamiento. En 1991, en el hospital referido, a tres pacientes con urticaria y comorbilidad con migraña se les prescribió histamina subcutánea para tratar la urticaria; los tres mejoraron de la migraña. En 50 pacientes con migraña refractaria decidimos realizar un estudio piloto para estimar las dosis y después un ensayo clínico doble ciego con histamina subcutánea controlada con placebo.<sup>17</sup> El objetivo de este informe es presentar los resultados que en 15 años de trabajo hemos obtenido con diferentes diseños, en profilaxis de migraña con histamina a bajas dosis, agonista H3.

## Material y métodos

1. *Ensayo clínico controlado comparado con placebo (1992-1994), cegado y aleatorizado.* Fueron seleccionados 60 pacientes con migraña conforme los criterios establecidos por la *International Headache Society*,<sup>18</sup> hombres y mujeres de 18 a 65 años de edad, con un año mínimo de migraña, con frecuencia de una a seis crisis de cefalea al mes. Las variables analizadas fueron frecuencia, intensidad, duración de la cefalea y consumo de analgésicos.<sup>19,20</sup> El tratamiento consistió en la aplicación de histamina subcutánea (10 µg/ml de solución de Evans) contra placebo (solución de Evans) dos veces a la semana, con administración inicial de 1 µg (0.1 ml) e incremento gradual hasta 10 µg (1.0 ml) durante 12 semanas. Se utilizó prueba de Anova de rangos de Friedman.<sup>21</sup>
2. *Estudio de efectos iniciales y seguimiento a largo plazo en los pacientes con migraña tratados con histamina (1994-2002).* Participaron en el estudio 180 pacientes con migraña que respondieron al tratamiento durante 12 meses con histamina subcutánea;<sup>17</sup> al final del tratamiento los pacientes permanecieron bajo observación durante ocho años. La muestra incluyó 110 mujeres y 70 hombres, de 35 años de edad (±5). Fue usada prueba de Anova de rangos de Friedman para evaluar la diferencia entre valores basales y finales.
3. *Estudio para comparar la eficacia de histamina contra valproato sódico en profilaxis de migraña (2004-2005).* Fueron analizados 92 pacientes con migraña durante 12 semanas en un ensayo clínico doble ciego, para evaluar la eficacia de la histamina subcutánea (1 a 10 µg gradual dos veces a la semana en 46 individuos), comparada con la administración oral de valproato sódico (500 mg diarios en 46 sujetos). Los pacientes seleccionados tuvieron un periodo de lavado de un mes previo al estudio

para cualquier agente profiláctico. Las variables investigadas fueron intensidad, frecuencia y duración de cefalea, así como consumo de analgésicos en un mes y el cuestionario MIDAS.<sup>22</sup> Se realizó U de Mann-Whitney y prueba de Anova.

4. *Ensayo clínico controlado en 90 sujetos con migraña tratados con histamina y topiramato (2005-2006).* Mismo diseño que el estudio 3.

Estos cuatro diferentes estudios fueron aprobados por el Comité de Ética y el Comité Científico del hospital.

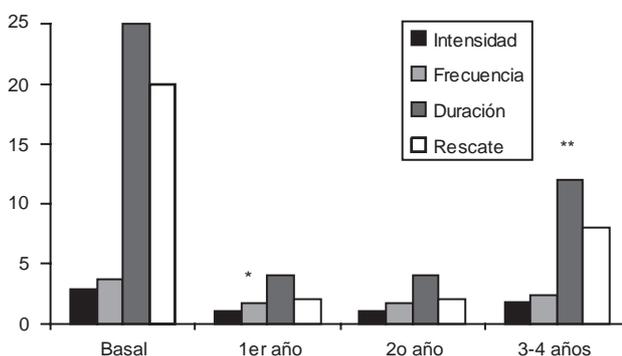
## Resultados

La comparación entre el grupo tratado con placebo (n=30) e histamina (n=30) a las semanas 4, 8 y 12 de tratamiento mostró que la histamina comparativamente con placebo, ejerció una reducción significativa ( $p < 0.0001$ ) sobre la frecuencia, intensidad y duración de los ataques de migraña, así como en el consumo de analgésicos.

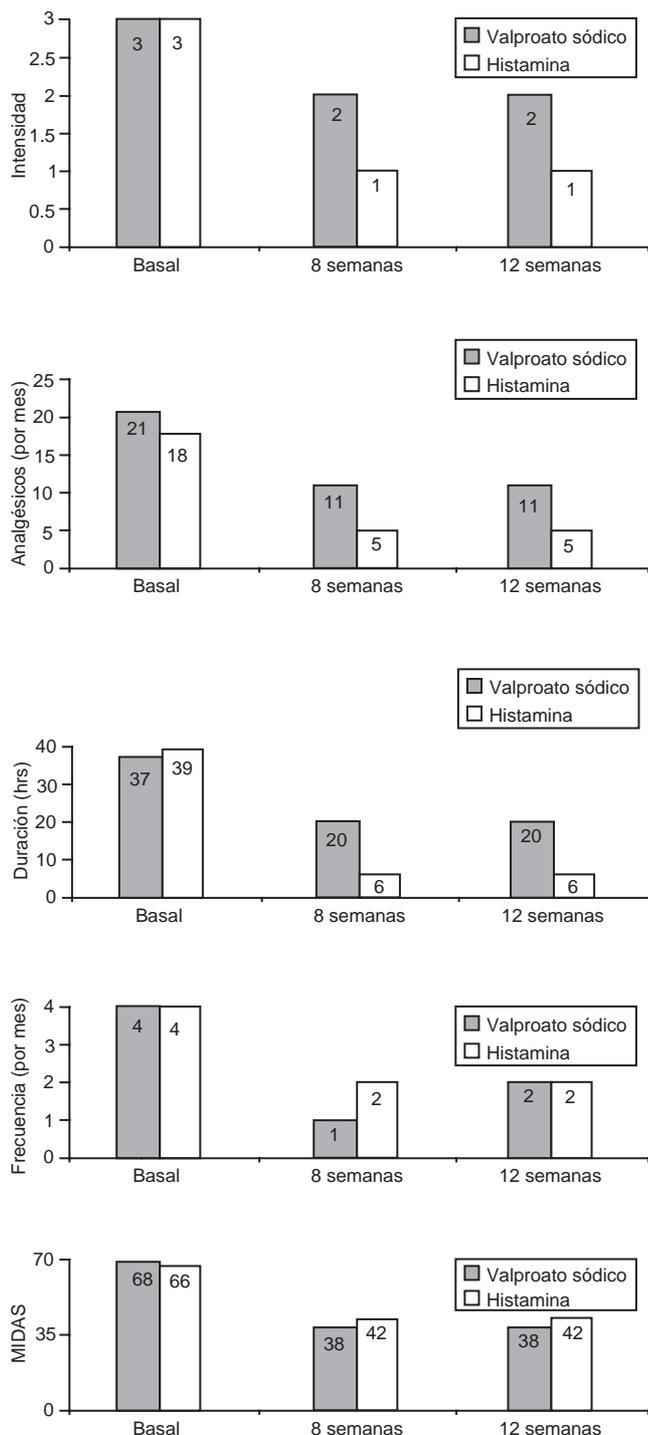
Durante los ocho años de seguimiento de los enfermos que respondieron a la histamina, no hubo cefalea durante el primer y segundo año sin tratamiento. En el tercer y cuarto año la migraña apareció con valores iguales a los basales (Figura 1).

A las 12 semanas de tratamiento, el grupo con histamina comparado con el de valproato sódico tuvo reducción ( $p < 0.001$ ) en intensidad y duración de las crisis de migraña, así como en el consumo de analgésicos. No hubo diferencias en la frecuencia y escala MIDAS (Figura 2).

En los grupos con histamina y topiramato, a las 12 semanas de tratamiento las variables tuvieron una reducción respecto a los valores basales ( $p < 0.001$ ) en la frecuencia de cefalea (50%), MIDAS (75%), intensidad del dolor (51%), duración de las crisis de migraña (45%) y consumo de analgésicos (52%). Debido a efectos adversos (somnia, parestesias, decaimiento), el topiramato se redujo a 500 mg/día (el cuadro I muestra las características de los pacientes estudiados).



**Figura 1.** Comportamiento de la migraña en 180 pacientes con histamina. Se observa el estado basal, el cambio en el primer y segundo años después del tratamiento y su activación a partir del cuarto año. \* $p < 0.001$ , \*\* $p > 0.05$ .



**Figura 2.** Efectos inducidos en 92 pacientes con migraña recurrente, por la administración de histamina subcutánea (dos veces a la semana, durante 12 semanas) (n=46) y valproato sódico (n=46) en intensidad, consumo de analgésicos (500 mg de acetaminofeno) como medicación de rescate; duración, frecuencia de ataques de migraña y MIDAS. Los datos corresponden a valores de medias (ESM) obtenidos antes del inicio del tratamiento (basal), y a las ocho y 12 semanas de tratamiento.

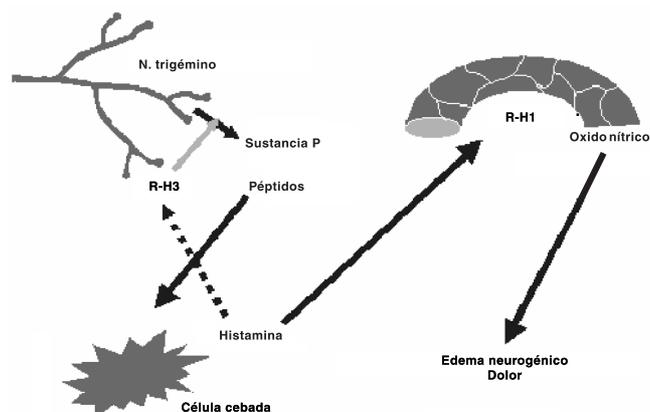
## Discusión

Krabbe y Olesen<sup>23</sup> en 1980 y Lassen en 1995<sup>24</sup> mostraron que en pacientes con migraña, la infusión intravenosa de dosis relativamente altas de histamina (0.5 µg/kg/1 por minuto durante 20 minutos) causaba dolor de cabeza, seguido por un ataque de migraña tardío que se abolía con mepiramina, H1 antagonista; desde entonces, la histamina se descartó en la terapéutica de la migraña. Sin embargo, los resultados de nuestras investigaciones desde 1991, demostraron que la histamina subcutánea a bajas concentraciones (1 a 10 µg) aplicada en forma repetida dos veces por semana durante un año, representa una alternativa para la profilaxis de migraña, sin efectos secundarios. Su acción se explica porque la histamina a dosis bajas activa receptores H3 e impide la secuencia de eventos que desencadenan la migraña.<sup>8-15</sup> El concepto de cefalea vascular de Wolf se basó en la teoría de que cambios en el diámetro de los vasos causaban dolor.<sup>25</sup> En 1983, Moskowitz<sup>26</sup> demostró que al estimular *in vitro* las terminales nerviosas del nervio trigémino, se liberaban péptidos vasodilatadores localizados en los cuerpos celulares de las neuronas trigeminales, tales como la sustancia P, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), la neuroquinina A,<sup>27</sup> y otros neurotransmisores que también se liberan de terminales nerviosas sensitivas C, como la histamina. La histamina se sintetiza o almacena en las células cebadas, en las células de la epidermis humana, el sistema nervioso y células en tejidos en regeneración; es un neurotransmisor mayor liberado por un grupo de neuronas cerebrales localizadas en el núcleo tuberomamilar del hipotálamo, y extiende su acción a células blanco a través de los receptores H1-H2-H3.<sup>28-32</sup> En 1983, Arrang<sup>14-15</sup> describió los receptores H3 que se encuentran en la pared de las células

**Cuadro I. Características clínicas y generales de pacientes en tratamientos con histamina y topiramato**

Características	Histamina (n=45)	Topiramato (n=45)
Edad (media en años)	32.81 (9.93)	32.16 (10.9)
Masculino	5	1
Femenino	40	44
Años de migraña (media)	14.82 (9.01)	14.92 (10.02)
Tipo de migraña		
Con aura	3	5
Sin aura	42	40
Edad de inicio (años)	16.23 (9.21)	17.05 (8.82)
MIDAS basal (media)	69.04 (6.21)	67.12 (6.16)
Frecuencia de cefaleas		
por 30 días en etapa basal	4.20 (1.6)	4.04 (1.2)
Intensidad de cefalea en etapa basal*	2.92 (.5)	2.90 (.6)
Duración de cefalea (horas) (media)	47.12 (21.3)	44.40 (21.4)
Tabletas/mes de rescate (media)	7.8 (9.44)	16.3 (8.47)

\*Intensidad de cefalea. Escala 1 a 3: 1 mínimo, 2 moderada, 3 severa. media (ESM); MIDAS=migraine disability assessment.



**Figura 3.** Fisiopatogenia de la migraña. Al estimular las terminales nerviosas del nervio trigémino, se liberan sustancia P, péptido relacionado con el gen de la calcitonina y otros neuropéptidos; los cuales degranulan a las células cebadas, liberando grandes cantidades de histamina, que activan receptores H1 del endotelio vascular y producen vasodilatación inducida por óxido nítrico, elemento endotelial vasoactivo que desencadena salida de material extracelular, ocasionando edema neurogénico causante del dolor en la migraña. Al descender las concentraciones intersticiales de histamina se activan los receptores H3 en las terminales de fibras "C" y se inhibe por retroalimentación negativa la liberación de neuropéptidos terminando de esta manera la crisis de migraña.

cebadas, en las terminaciones nerviosas, en corazón y probablemente en piel.<sup>33,34</sup> Dimitriadou y colaboradores en 1994<sup>13</sup> informaron un sistema de retroalimentación negativa local entre terminales nerviosas de fibras C y células cebadas, mediado por receptores H3. Durante la fase aguda de la migraña, los mecanismos vascular, bioquímico y neural se desarrollan en cascada,<sup>35-37</sup> activan receptores H1 localizados en la pared de los vasos y producen vasodilatación inducida por óxido nítrico, elemento endotelial vasoactivo que desencadena salida de material extracelular, ocasionando edema neurogénico y vasogénico, causantes del dolor en la migraña. Al descender los niveles intersticiales de la histamina se activan los receptores H3 en las terminales de fibras C y se inhibe por retroalimentación negativa la liberación de neuropéptidos, entre ellos la histamina en sí,<sup>33</sup> y de esta manera se termina la crisis de migraña (Figura 3).

Una implicación directa de los datos anteriores es que la histamina puede ser eficaz en la profilaxis de la migraña como tratamiento específico dirigido a limitar la respuesta inflamatoria excesiva involucrada en la fisiopatología de la migraña, sin efectos secundarios por las bajas diluciones usadas.

El presente estudio es una observación de varios años y desde 1991 en nuestra práctica usamos histamina a dosis bajas (1 a 10 µg) como una alternativa terapéutica subcutánea con eficacia mayor o igual a la de los fármacos empleados hasta hoy y aceptados por la *Food and Drug Administration* de los E.U.A. Hemos tenido la oportunidad de tratar enfermos con migraña recurrente, con hipotensión o altera-

ciones del ritmo cardiaco, en quienes los betabloqueadores o los bloqueadores de canales de calcio están contraindicados; también a mujeres en etapa fértil, en quienes deberían estar contraindicados los anticonvulsivantes como el valproato sódico, altamente teratogénico, o el topiramato, con marcados efectos secundarios para el paciente con migraña. También usamos histamina subcutánea en los pacientes con alto consumo de drogas y con gastritis secundaria que ya no toleran la vía oral,<sup>38</sup> logrando de esta manera aportar una nueva alternativa terapéutica en profilaxis de migraña y mejorar la calidad de vida de los pacientes con migraña resistente (30-40%) a los fármacos actualmente utilizados. Hasta el momento, seguimos realizando diversas investigaciones con histamina y agonistas H3 en profilaxis de migraña.<sup>39</sup> La principal limitación en el desarrollo de los diferentes diseños terapéuticos ha sido el reducido tamaño de la muestra, que se podría resolver con el desarrollo de un estudio multicéntrico nacional, lo que hasta ahora no ha sido posible debido a las limitaciones de distancia y tecnología.

Se vislumbra un potencial terapéutico con el desarrollo de nuevos agentes agonistas o antagonistas de neurotransmisores en el tratamiento de la migraña.<sup>40</sup> Se están probando bloqueadores del CGRP y bloqueadores de sustancia P como terapéutica más específica en la fase aguda de la migraña,<sup>41</sup> dirigida a limitar la respuesta inflamatoria neurogénica o vasogénica.

## Referencias

1. Patel NV, Bigal ME, Kolodner KB, Leotta C, Lafata JE, Lipton RB. Prevalence and impact of migraine and probable migraine in a health plan. *Neurology* 2004;63:1432-1438.
2. Instituto Mexicano del Seguro Social. Sistema de Información Médico-Operativo. Boletín del Instituto Mexicano del Seguro Social 2000.
3. Eriksen MK, Thomsen LL, Olesen J. Sensitivity and specificity of the new international diagnostic criteria for migraine with aura. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:212-217.
4. Buchanan TM, Ramadan M. Prophylactic pharmacotherapy for migraine headaches. *Semin Neurol* 2006;26:188-198.
5. Goadsby PJ. Recent advances in the diagnosis and management of migraine. *BMJ* 2006;332:25-29.
6. Smith TR, Stoneman J. Medication overuse headache from antimigraine therapy: clinical features, pathogenesis and management. *Drugs* 2004;64:2503-2514.
7. Silberstein SD. Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000;55:754-763.
8. Shields KG, Goadsby PJ. Propranolol modulates trigeminovascular responses in thalamic ventroposteromedial nucleus: a role in migraine? *Brain* 2005;128:86-97.
9. Sánchez-Del Río M, Reuter U, Moskowitz MA. New insights into migraine pathophysiology. *Curr Opin Neurol* 2006;19:294-298.
10. Buzzi MG, Moskowitz MA. The pathophysiology of migraine: year 2005. *J Headache Pain* 2005;6:105-111.
11. Thomsen LL, Olesen JB. Nitric oxide in primary headaches. *Curr Opin Neurol* 2001;14:315-321.
12. Williamson DJ, Hargreaves RJ. Neurogenic inflammation in the context of migraine. *Expert Opin Invest Drugs* 2001;10:673-678.
13. Dimitriadou V, Rouleau A, Dam Trung Tuong M, Newlands GJ, Miller HR, Luffau G, et al. Functional relationship between mast cells and C-sensitive nerve fibers evidenced by histamine H3-receptor modulation in rat lung and spleen. *Clin Sci* 1994;87:151-163.
14. Arrang JM, Garbarg M, Schwartz JCH. Auto-inhibition of brain histamine release mediated by a novel class (H3) of histamine receptor. *Nature* 1983;302:832-837.
15. West RE, Zweig A, Shih N-Y, Siegel MI, Egan RW. Identification of two H3-histamine receptor subtypes. *Mol Pharmacol* 1991;38:610-613.
16. Ljung O. Metoprolol in migraine. *Cephalalgia* 1981;1:142.

17. **Millán-Guerrero RO, Isais-Cárdenas MA, Antonio-Ocampo A, Pacheco MF.** Histamine as a therapeutic alternative in migraine prophylaxis: A randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Headache* 1999;39:576-580.
18. International classification of headache disorders. *Cephalalgia* 2004;24:1-160.
19. International Headache Society Committee on Clinical Trials in Migraine. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine. *Cephalalgia* 1991;11:1-12.
20. **Lipchik GL, Nicholson RA, Penzien DB.** Allocation of patients to conditions in headache clinical trials: randomization, stratification and treatment matching. *Headache* 2005;45:419-428.
21. **Hulley SB, Gove S, Cummings SR.** Elección de los individuos que participarán en el estudio: especificación y muestreo. En: Hulley SB, Cummings SR, eds. *Diseño de la investigación clínica*. España: Harcourt Brace; 1997:21-55.
22. **Lipton RB, Stewart WF, Sawyer J, Edmeads JG.** Clinical utility of an instrument assessing migraine disability: the Migraine Disability Assessment (MIDAS) questionnaire. *Headache* 2001;41:854-861.
23. **Krabbe A, Olesen J.** Headache provocation by continuous intravenous infusion of histamine: Clinical results and receptor mechanisms. *Pain* 1980;8:253-259.
24. **Lassen LH, Thomsen LL, Olesen J.** Histamine induces migraine via the H1 receptor support for the no hypothesis of migraine. *Neuroreport* 1995;6:1475-1479.
25. **Wolff HG.** Wolff's headache and other head pain. 5<sup>th</sup> edition. New York: Oxford University Press; 1963.
26. **Moskowitz MA.** The neurobiology of vascular head pain. *Ann Neurol* 1984;16:157-168.
27. **Hanko J, Hardebo JE, Kahrstrom J, Owman C, Sundler F.** Calcitonin gene-related peptide is present in mammalian cerebrovascular nerve fibers and dilates pial and peripheral arteries. *Neurosci Lett* 1985;57:91-95.
28. **Göthert M, Garbarg M, Hey JA, Schlicker E, Schwartz JC, Levi R.** New aspects of the role of histamine in cardiovascular function: identification, characterization, and potential pathophysiological importance of H3 receptors. *Can J Physiol Pharmacol* 1995;73:558-564.
29. **Imamura M, Smith NCE, Garbarg M, Levi R.** Histamine H sub 3-receptor mediated inhibition of calcitonin gene related peptide release from cardiac C fibers. *Circ Res* 1996;78:863-869.
30. **van der Pouw Kraan TC, Snijders A, Boeije LC, de Groot ER, Alewijnse AE, Leurs R, et al.** Histamine inhibits the production of interleukin-12 through interaction with H2 receptors. *J Clin Invest* 1998;102:1866-1873.
31. **Babe KS, Serafin WE.** Histamina, bradicinina y sus antagonistas. En: Goodman & Gilman's, eds. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. México: McGraw-Hill-Interamericana; 1996. pp. 621-641.
32. **Tokita S, Takahashi K, Kotani H.** Recent advances in molecular pharmacology of the histamine systems: physiology and pharmacology of histamine H3 receptor: roles in feeding regulation and therapeutic potential for metabolic disorders. *J Pharmacol Sci* 2006;101:12-18.
33. **Arrang JM, Garbarg M, Lancelot JC, Lecomte JM, Pollard H, Robba M, et al.** Highly potent and selective ligands for histamine H3 receptors. *Nature* 1987;327:117-123.
34. **Ishikawa S, Sperelakis N.** A novel class (H3) of histamine receptors on perivascular nerve terminals. *Nature* 1987;327:158-160.
35. **Schlicker E, Malinowska B, Kathmann M, Göthert M.** Modulation of neurotransmitter release via histamine H3 heteroreceptors. *Fundam Clin Pharmacol* 1994;8:128-137.
36. **May A, Goadsby PJ.** The trigeminovascular system in humans: pathophysiological implications for primary headache syndromes of the neural influences on the cerebral circulation. *J Cerebr Blood Flow Metab* 1999;19:115-127.
37. **Aurora SK, Wilkinson F.** The brain is hyperexcitable in migraine. *Cephalalgia* 2007;27:1442-1453.
38. **Millán-Guerrero RO, Trujillo-Hernández B, Tene CE.** Histamina subcutánea en profilaxis de migraña. Efectos iniciales y seguimiento a largo plazo. *Neurología* 2006;21:55-59.
39. **Millán-Guerrero RO, Pineda-Lucatero AG, Trujillo-Hernández B, Tene CE, Pacheco MF.** N-alpha methylhistamine in migraine prophylaxis: phase I and II studies. *Headache* 2003;43:389-394.
40. **Peroutka SJ.** Neurogenic inflammation and migraine: implications for therapeutics. *Mol Interv* 2005;5:304-311.
41. **Olesen J, Diener HC, Husstedt IW, Goadsby PJ, Hall D, Meier U, et al.** Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine. *N Engl J Med* 2004;350:1104-1110.



# Colonización por *Staphylococcus aureus* y riesgo de desarrollar episodio de peritonitis causado por cepa idéntica en pacientes pediátricos en diálisis peritoneal continua ambulatoria

Guadalupe Miranda-Navales,<sup>a</sup> Rafael Aburto y-Huesca,<sup>b</sup> Blanca Leños-Miranda,<sup>a</sup> Leticia Mendoza-Guevara,<sup>b</sup> Ramón Paniagua<sup>c</sup> y Dante Amato<sup>d\*</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Hospitalaria y <sup>b</sup>Departamento de Nefrología, Hospital de Pediatría,

<sup>c</sup>Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Nefrológicas, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, México D.F., México

<sup>d</sup>Facultad de Estudios Superiores Iztacala, Universidad Nacional Autónoma de México, México D.F., México

Recibido en su versión modificada: 14 de marzo de 2008

Aceptado: 28 de marzo de 2008

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar el riesgo de los pacientes pediátricos con insuficiencia renal crónica terminal en programa de diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA), portadores de *Staphylococcus aureus* (SA) en nariz, manos o sitio de salida del catéter, para desarrollar episodio de peritonitis causado por una cepa idéntica.

**Métodos:** Estudio longitudinal en un centro de DPCA perteneciente a un hospital pediátrico de tercer nivel. Al ingresar al estudio se tomaron cultivos de las narinas, sitio de salida del catéter y manos, de 29 pacientes vigilados por un periodo promedio de  $369 \pm 80$  días (de 224 a 516 días), y de las narinas y manos de sus madres. Las cepas de SA aisladas se conservaron en glicerol BHI a  $-20^\circ\text{C}$  para análisis posterior. Los episodios de peritonitis se monitorearon y registraron. Cuando se aisló una cepa de SA del líquido de diálisis efluente se comparó con la previa identificada por electroforesis en gel de campos pulsados.

**Resultados:** Se presentaron siete episodios de peritonitis causados por SA en seis pacientes, uno de los cuales era portador previo de la misma cepa en la nariz y dos en el sitio de salida del catéter. El riesgo relativo de desarrollar un episodio de peritonitis causado por una cepa preexistente localizada en el sitio de salida del catéter fue de 0.948, y de 0.525 por una cepa preexistente localizada en la nariz.

**Conclusiones:** Los portadores de SA no parecen tener riesgo más alto de desarrollar peritonitis causada por una cepa de SA relacionada que los no portadores. No se sustenta la recomendación de monitorear el estado de portador nasal o en el sitio de salida del catéter en los pacientes tratados con DPCA. La conveniencia de erradicar el SA de la nariz o el sitio de salida del catéter también es cuestionable.

## Palabras clave:

*Staphylococcus aureus*, diálisis peritoneal continua ambulatoria, pediatría, peritonitis, estado de portador

## SUMMARY

**Objective:** To determine the risk of pediatric end stage renal disease patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis to develop a subsequent peritonitis episode caused by an identical *Staphylococcus aureus* (SA) strain.

**Methods:** Longitudinal survey carried out in a CAPD center at the nephrology department of a tertiary care (reference) pediatric hospital. At recruitment, swabs were collected from the nares, exit site, and hands, respectively from 29 patients who were followed-up for a mean period of  $369 \pm 80$  days (range 224-516 days), and from the nares and hands of their mothers. Isolated SA strains were kept in BHI glycerol at  $-20^\circ\text{C}$  for subsequent analysis. Peritonitis episodes were monitored and registered. When a SA strain was isolated from the dialysate effluent it was compared with the preexisting strain by PFGE.

**Results:** We report 7 SA-mediated peritonitis episodes among 6 patients. Only one of these patients was a previous nasal carrier, and 2 were previous exit site carriers of the same SA strain. The relative risk of developing a peritonitis episode caused by a preexistent SA strain colonizing the exit site was 0.948. The relative risk of developing a peritonitis episode caused by a preexistent SA strain colonizing the nares was 0.525.

**Conclusions:** SA carriers do not appear to be at higher risk of developing peritonitis by an SA related strain than non-carriers. Our results do not lend support to the recommendation of monitoring nasal or exit site carrier status in CAPD patients. The need of attempting to eradicate SA from nose or exit site is also questioned.

## Key words:

*Staphylococcus aureus*, continuous ambulatory peritoneal dialysis, pediatrics, peritonitis, carrier status

\*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dante Amato, Cárpatos 28, Col. Lomas Verdes 4<sup>a</sup> Sección, 53125 Naucalpan, Estado de México. Tel.: (55) 5343-0394. Correo electrónico: jamatom@cis.gob.mx

## Introducción

La diálisis peritoneal (DP) es la modalidad preferida para los pacientes pediátricos con enfermedad renal terminal.<sup>1</sup> La peritonitis es más frecuente en niños que en adultos tratados con DP. También hay diferencias importantes en los microorganismos causales y en su susceptibilidad a los antimicrobianos entre pacientes pediátricos y adultos.<sup>2</sup> La introducción de los nuevos sistemas de desconexión con enjuague antes del llenado al armamentario terapéutico de la DP ha contribuido a reducir la incidencia de peritonitis infecciosa.<sup>3,4</sup> Sin embargo, la peritonitis infecciosa aún es la principal complicación de la DP y la causa más frecuente de falla de la técnica en los pacientes pediátricos.<sup>5</sup> Las bacterias grampositivas del género *Staphylococcus*, como *S. aureus* (SA) y *S. epidermidis* son los patógenos causales más comúnmente aislados en todo el mundo en peritonitis relacionada con diálisis.<sup>6-8</sup> Se cree que los portadores de SA en la nariz o el sitio de salida del catéter tienen mayor riesgo de presentar peritonitis,<sup>9-13</sup> no así cuando la colonización nasal o epidérmica es por estafilococos coagulasa negativos.<sup>14-16</sup> La electroforesis en gel de campos pulsados (PFGE) es una herramienta valiosa para discriminar entre diferentes cepas de la misma especie de *Staphylococcus* con rasgos fenotípicos similares.<sup>17-19</sup> En el estudio de la peritonitis estafilocócica asociada a DP se ha usado para confirmar la diseminación clonal<sup>7</sup> y distinguir entre recaída y reinfección.<sup>20</sup>

Nuestro grupo mostró que 10 (71%) de 14 pacientes mexicanos adultos en diálisis peritoneal continua ambulatoria tenían el sitio de salida del catéter colonizado por la misma cepa de SA que ocasionó un episodio de peritonitis, en tanto que solo cinco (36%) presentaron la misma cepa en la nariz.<sup>8</sup>

El objetivo del presente estudio es determinar el riesgo de los pacientes pediátricos con enfermedad renal terminal que reciben diálisis peritoneal continua ambulatoria, portadores de SA en la nariz, manos o sitio de salida del catéter, para desarrollar un episodio subsecuente de peritonitis causado por una cepa idéntica.

## Material y métodos

Se estudiaron 29 pacientes tratados en un solo centro de diálisis de tercer nivel (referencia). El protocolo fue aprobado por el Comité de Investigación del hospital. Los pacientes o sus padres otorgaron su consentimiento informado para participar en el estudio. La edad osciló entre dos y 18 años (Cuadro I). No se aplicaron criterios de restricción respecto a la causa de enfermedad renal terminal, sexo o tiempo en DPCA. Los pacientes que presentaron un episodio de peritonitis dentro del periodo de 30 días antes de iniciar el estudio o con infección evidente del túnel o el sitio de salida del catéter no se consideraron para inclusión.

Los pacientes usaban un sistema de desconexión con bolsas gemelas y recibían un régimen de cuatro recambios al día. El volumen prescrito de líquido de diálisis fue de 35 ml/kg

de peso corporal. El auxiliar de diálisis fue la madre en todos, por lo que unas y otros recibieron entrenamiento en el lavado de las manos con agua y jabón de tocador común antes de cada recambio. No se les recomendó usar una clase o marca específica de jabón u otra clase de agente limpiador o antiséptico. En nuestro centro de diálisis no se hacen intentos sistemáticos o rutinarios para erradicar el SA de los portadores.

Inmediatamente después del ingreso de cada paciente al estudio, se obtuvieron muestras para cultivo del sitio de salida del catéter, nariz y uñas de las manos. También se obtuvieron muestras para cultivo de nariz y uñas de las madres de los pacientes. Si se aisló una cepa de *Staphylococcus aureus* en estos cultivos iniciales, se guardó una muestra para análisis posterior con PGFE. Por protocolo los pacientes se vigilaron por un mínimo de seis meses. Si presentaron uno o más de los siguientes datos: dolor abdominal, fiebre, turbidez del líquido de diálisis, o una cuenta de leucocitos mayor de 100 células/ml, el mismo día se obtuvieron muestras para cultivo de líquido de diálisis, nariz, uñas y sitio de salida del catéter, tanto de los pacientes como de sus madres. Si no se desarrolló un episodio de peritonitis, se hicieron cultivos cada tres meses. Los cultivos de lechos ungueales se obtuvieron del surco subungueal de todos los dedos de la mano dominante. Las muestras de líquido de diálisis se cultivaron en botellas con medio de cultivo Bact-Alert (Organon, Technika, Durham, NC) y se subcultivaron en agar sangre de cordero a 5%, agar chocolate y McConkey 24 horas después. La identificación de especies de *Staphylococcus* se hizo por tinción de Gram, morfología de las colonias y pruebas de catalasa y coagulasa.

Ante un episodio de peritonitis causado por una cepa de SA en un paciente con cultivos positivos previos o simultáneos propios o de su madre, se hizo análisis de PFGE. Todas las muestras obtenidas de un paciente y su madre se procesaron simultáneamente como sigue: dos o tres colonias de SA de cultivos de 18 a 24 horas se inocularon en tubos con 5 ml de soya tripticasa y se incubaron a 37°C durante la noche. Se centrifugó 1 ml de suspensión celular a 10 000 g por dos minutos y el botón se lavó dos veces en 150 µl de solución amortiguadora para suspensión de células (CSB; NaCl 1.0 mol/l, Tris-base 1.0 mol/l, pH 7.6). Se agregó agarosa de bajo punto de fusión a 1.6%, a 50°C por cada 150 µl de CBS y se pipetearon inmediatamente en moldes para formar cilindros y enfriaron a 4°C. Los cilindros se incubaron en 500 µl de

### Cuadro I. Características clínicas y demográficas de los pacientes estudiados

N	29
Edad (años)	13 ± 4 (2-18)
Sexo (M/F)	17/12 [59%/41%]
Vigilancia (días)	369 ± 80 (224-516)
Tiempo en diálisis (meses)	24.0 ± 12.6 (7-38)

Los valores están expresados como medias ± DE o frecuencias absolutas. Los números entre paréntesis son intervalos, los números entre corchetes son porcentajes

solución amortiguadora para lisis (hidrocloruro de Trizma [Tris; Sigma, St. Louis, MO] 1.0 mol/l, NaCl 1.0 mol/l, EDTA 100 mmol/l, polioxietileno 20 acetil éter [Brij 58; Sigma, St. Louis, MO] 0.5%, ácido desoxicólico 0.2%, N-lauril sarcosina 0.5%, liozima 1 mg/ml, lisostafina 50 mg/ml [pH 7.6]) por cuatro horas a 37°C. La solución amortiguadora para lisis se reemplazó con 500 µl de solución amortiguadora ESP (EDTA 0.4 mol/l, sarcosina 1%, proteinasa K 0.5 mg/ml, pH 9.0-9.5) y se incubó durante la noche a 50°C. Para la PFGE los cilindros se cortaron en rebanadas y se lavaron cinco veces con TE a 0.1% (Tris 20 mmol/l, EDTA 5 mmol/l, pH 7.5) a 37°C con agitación suave.

Para la digestión con endonucleasas de restricción, pequeñas rebanadas de los cilindros se equilibraron en solución amortiguadora para restricción por 30 a 60 minutos, después se cambiaron a una solución amortiguadora para restricción con 30 U de SmaI, que reconoce la secuencia CCCGGG, y se incubaron por cuatro horas a 25°C. Las rebanadas de cilindro se colocaron en gel de agarosa a 1% en solución amortiguadora Tris borato EDTA. La PFGE se llevó a cabo en un sistema Gene-Path (Laboratorios BioRad, Hercules, CA). El gel se tiñó con bromuro de etidio y se analizó con el programa de software Multi-Analyst (BioRad). Las cepas se consideraron indistinguibles o idénticas si los patrones de restricción tenían el mismo número de bandas, y éstas eran del mismo tamaño aparente (Figura 1).<sup>21</sup>

### Estadística

Las variables continuas están expresadas como media ± desviación estándar, y las variables discretas como frecuencias absolutas y porcentajes. El riesgo relativo se calculó con la fórmula estándar:

$$a/(a+b) \div c/(c+d)$$

Donde *a* son los portadores que desarrollaron episodio subsecuente de peritonitis causado por la misma cepa de SA; *b*, los portadores sin episodio de peritonitis durante el periodo de vigilancia; *c*, los no portadores que desarrollaron episodio de peritonitis causado por SA durante el periodo de vigilancia; *d*, los no portadores sin episodio de peritonitis causado por SA durante el periodo de vigilancia.

### Resultados

La media del periodo de vigilancia fue de 369 días por paciente (intervalo 224-516 días) (Cuadro I). Durante este periodo solo se desarrollaron siete episodios de peritonitis causados por SA en seis pacientes. Cinco de ellos tuvieron una cepa de SA aislada del sitio de salida del catéter, pero solo dos tenían colonización preexistente por la misma cepa que causó la peritonitis. En uno, la cepa se identificó en el sitio de salida ocho meses antes del episodio de peritonitis y en el otro, la cepa de SA se identificó un mes antes del episodio de peritonitis. Tres pacientes tenían colonizado el sitio de salida del catéter con la misma cepa de SA que causó la peritonitis, pero la colonización no pudo identificarse con

anterioridad (Cuadro II). El único paciente con dos episodios de peritonitis fue el que tuvo colonización del sitio de salida del catéter un mes antes del primer episodio de peritonitis. El segundo episodio ocurrió dos meses después y fue ocasionado por la misma cepa de SA, pero para ese momento el cultivo del sitio de salida del catéter era negativo. Por otro lado, en 13 pacientes se aisló una cepa de SA en el sitio de salida del catéter, de los cuales cinco desarrollaron un episodio de peritonitis causado por SA durante el periodo de vigilancia.

Cuatro de los seis pacientes que tuvieron peritonitis causada por SA tenían colonización de las narinas; solo uno tenía colonización preexistente por la misma cepa que causó el episodio de peritonitis y fue el mismo en quien se aisló una cepa idéntica en el sitio de salida del catéter ocho meses antes del episodio de peritonitis. En este paciente se identificó la colonización nasal cinco meses antes del episodio de peritonitis. Dos pacientes tenían cepas idénticas de SA colonizando sus narinas en el momento del episodio de peritonitis; en uno la colonización no fue detectada antes. El único paciente que tuvo dos episodios de peritonitis tuvo cultivos nasales negativos antes y durante los episodios de peritonitis, pero se encontró en sus narinas la misma cepa que causó ambos episodios de peritonitis cinco meses después del segundo episodio. El paciente restante tuvo peritonitis causada por SA y un cultivo nasal positivo antes de la peritonitis, pero la cepa aislada en el cultivo nasal no estaba relacionada con la aislada del líquido peritoneal. Para el cálculo del riesgo relativo, este paciente se incluyó en la celdilla *c* (no portadores que desarrollaron un episodio de peritonitis). Se aisló alguna cepa de SA de las narinas de 11 pacientes, siete de los cuales no presentaron peritonitis causada por SA durante el periodo de vigilancia.

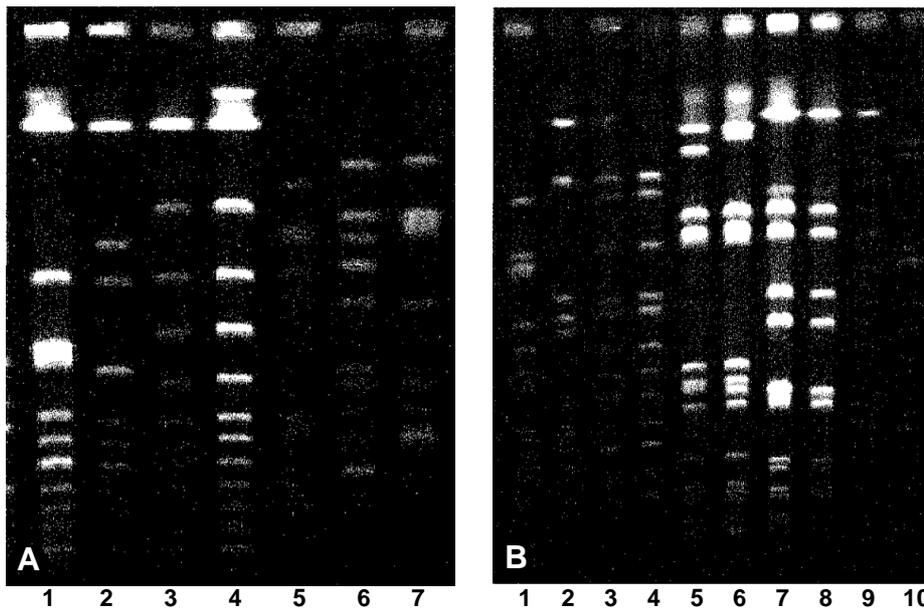
**Cuadro II. Número de cultivos positivos a *S. aureus* por sitio anatómico y su relación probable con el desarrollo de un episodio de peritonitis causado por *S. aureus***

	Pacientes			Madre	
	SSC	Nariz	Uñas	Nariz	Uñas
Peritonitis					
(relación causal probable)*	2**	1**	0	0	1**
(sin relación causal probable)*	3	3	0	2	0
Sin peritonitis	8	7	10	9	5
Total	13	11	10	11	6

SSC = sitio de salida del catéter.

\* Para clasificar un cultivo positivo con relación causal probable al desarrollo de un episodio subsecuente de peritonitis, se requirió que los casos cumplieran con los dos criterios siguientes: a) la colonización debió haberse identificado al menos un mes antes del inicio del episodio de peritonitis; b) la cepa aislada debía ser idéntica a la aislada del líquido de diálisis durante el episodio de peritonitis por tipificación con PFGE.

\*\* Sólo un paciente tuvo cultivos positivos en el SSC y la nariz; su madre también tenía colonización en las uñas de las manos por la misma cepa de *S. aureus*.



**Figura 1.** Panel A. Patrones de DNA por PFGE de *Staphylococcus aureus* en cuatro pacientes, que muestran cepas relacionadas en cultivos aislados del sitio de salida del catéter y de líquido peritoneal (carriles 1 y 2), cepas idénticas en cultivos aislados de nariz y de líquido peritoneal (carriles 3 y 4) y cepas no relacionadas (carriles 5-7). Panel B. Patrones de DNA por PFGE de *Staphylococcus aureus* que muestran cepas no relacionadas (carril 1,2, 9 y 10) e idénticas (carriles 3 y 4, 5 y 6, 7 y 8).

Se cultivó SA de las manos de 10 pacientes. Ninguno desarrolló peritonitis durante el periodo de vigilancia.

Once madres tuvieron colonización nasal por SA, pero solo dos de sus hijos desarrollaron peritonitis por la misma cepa. En ninguno de estos dos casos la colonización nasal de las madres precedió al episodio de peritonitis. Los hijos de las nueve madres restantes portadoras de SA en las narinas no desarrollaron peritonitis causada por SA durante el periodo de vigilancia. Se cultivó SA de las uñas de las manos de seis madres (Cuadro II). Solo uno de los hijos de estas madres tuvo peritonitis causada por SA. En este caso, el estado de portadora se detectó dos meses antes del episodio de peritonitis y la cepa era idéntica. Este caso es el del paciente portador de SA en el sitio de salida del catéter ocho meses antes de presentar peritonitis.

El riesgo relativo de desarrollar un episodio de peritonitis causado por una cepa de SA idéntica a una cepa preexistente colonizadora del sitio de salida del catéter fue de 0.948 y de 0.525 por una cepa preexistente colonizadora de las narinas.

Ninguno de los pacientes desarrolló infecciones del túnel o del sitio de salida causadas por SA durante el periodo de vigilancia.

## Discusión

Los resultados de este estudio apoyan la idea de que los portadores de SA no tienen un riesgo mayor que los no portadores de desarrollar un episodio de peritonitis causada por SA. Aunque es común aceptar que los portadores de SA

en la nariz o el sitio de salida del catéter están en mayor riesgo de desarrollar peritonitis e infecciones del túnel o del sitio de salida del catéter,<sup>9-13</sup> hay informes en los que dicha relación no se encontró.<sup>22,23</sup> En algunos centros de diálisis, la erradicación de SA de los portadores es la práctica estándar para tratar de evitar estas infecciones. Sin embargo, en revisiones<sup>24,25</sup> y guías recientes<sup>26</sup> se reconoce que no hay datos convincentes para el escrutinio sistemático del estado de portador nasal de SA de los niños o sus cuidadores, o del uso rutinario de ungüento de mupirocina en el sitio de salida del catéter.

En un estudio transversal previo, nuestro grupo informó que de 14 pacientes en diálisis peritoneal continua ambulatoria que desarrollaron peritonitis, 10 (71%) eran portadores de una cepa idéntica a la causante de peritonitis en el sitio de salida del catéter, y cinco (36%) en las narinas.<sup>8</sup> Si los pacientes aquí descritos se hubieran analizado de la misma manera, es decir, incluyéndolos en el estudio al momento de presentar el primer episodio de peritonitis causada por SA y buscando el estado de portador mediante un diseño transversal, los resultados hubieran sido similares: cinco de seis (83%) se hubieran clasificado como portadores de SA en el sitio de salida del catéter y dos de seis (33%) como portadores de SA en las narinas. Este último porcentaje sería incluso mayor si no se hubiera hecho tipificación mediante PFGE. Un paciente adicional tenía colonización nasal por una cepa no relacionada de SA en el momento de la peritonitis, por lo que 50% de los pacientes podría haber sido clasificado como portador de SA en la nariz.

Puesto que algunos pacientes con solo un cultivo positivo para SA se han considerado de alto riesgo para presentar

infecciones causadas por SA relacionadas con la diálisis,<sup>27</sup> en este estudio se consideró suficiente un cultivo positivo para definir el estado de portador. La falta de asociación entre estado de portador de SA y riesgo elevado de presentar un episodio de peritonitis causada por SA puede explicar por qué ha sido tan difícil demostrar reducción de las tasas de peritonitis después de erradicar al SA de la nariz.<sup>28,29</sup> Nuestros resultados también ponen en duda la conveniencia de monitorear el estado de portador y de intentar erradicar al SA de la nariz o el sitio de salida del catéter. En este estudio, la mayoría de los portadores no desarrolló peritonitis y algunos pacientes que presentaron un episodio de peritonitis causado por SA no eran portadores. Monitorear el estado de portador es costoso y consume tiempo para el equipo de salud y el paciente. Se ha recomendado la erradicación mediante antibióticos como rifampicina o tratamientos tópicos con ungüento de mupirocina, porque estos fármacos tienen pocos efectos colaterales indeseables y no se han identificado cepas de SA resistentes a estos antimicrobianos. Sin embargo, quizá deba reconsiderarse esta recomendación debido a la reciente identificación de cepas de SA resistentes a la mupirocina en pacientes tratados con diálisis peritoneal continua ambulatoria que la usaban en forma profiláctica.<sup>30</sup>

Debido a que la vigilancia longitudinal del estado de portador se hizo mediante cultivos cada tres meses, no hay forma de eliminar la posibilidad de que la colonización antecediera al episodio de peritonitis por horas, días o semanas. Para explorar dicha posibilidad hubiera sido necesario hacer cultivos más frecuentes. De cualquier manera, aun de ser cierta la hipótesis de una colonización previa con antelación menor o igual a tres meses relacionada causalmente con la peritonitis, nuestras conclusiones no se modificarían ya que desde un punto de vista práctico no sería factible llevar a cabo la estrecha vigilancia necesaria con cultivos cada dos a cuatro semanas.

Las infecciones por estafilococos resistentes parecen estar relacionadas con diseminación masiva de cinco clones resistentes de SA en todo el mundo.<sup>31</sup> Por otro lado, hay estudios que demuestran que la aplicación tópica de mupirocina<sup>32</sup> o pomadas antisépticas<sup>33</sup> en el sitio de salida del catéter puede reducir la frecuencia de peritonitis causada por SA independientemente del estado de portador, lo que sugiere que dicho tratamiento debería usarse en forma rutinaria. Sin embargo, revisiones críticas que incluyen los estudios citados y otros, no recomiendan esta conducta.<sup>24,25</sup> No hay estudios controlados aleatorizados que comparen estas maniobras con el cuidado del sitio de salida del catéter sin usar antibióticos o antisépticos. También valdría la pena analizar maniobras consideradas eficaces para reducir la frecuencia de peritonitis pero con poca probabilidad de seleccionar cepas resistentes, por ejemplo, el entrenamiento de los pacientes y sus auxiliares de diálisis.<sup>34</sup>

La baja frecuencia de infecciones del túnel y el sitio de salida del catéter encontrada se explica por los criterios de exclusión, ya que no se consideró la integración de pacientes con infección evidente en estos lugares. Una limitación de este estudio es el pequeño número de pacientes incluidos en

la cohorte. También deberá hacerse con cautela la extrapolación de resultados a poblaciones de pacientes adultos. Por otro lado, los pacientes se vigilaron por periodos largos y el método de tipificación de cepas empleado se considera el estándar actual (Figura 1), que recientemente se ha validado para establecer relaciones clonales en portadores crónicos.<sup>35</sup>

En conclusión, los portadores de SA no parecen estar en mayor riesgo de desarrollar peritonitis causada por una cepa de SA relacionada que los no portadores. Estos resultados no apoyan la recomendación de monitorear el estado de portador en nariz o sitio de salida del catéter en pacientes tratados con diálisis peritoneal continua ambulatoria. También se pone en duda la conveniencia de intentar erradicar al SA de la nariz o el sitio de salida del catéter.

## Referencias

- Alexander SR, Honda M. Continuous peritoneal dialysis for children: a decade of worldwide growth and development. *Kidney Int* 1993;40:S65-S74.
- Yinnon AM, Gabay D, Raveh D, Schlesinger Y, Slotki I, Attias D, et al. Comparison of peritoneal fluid culture results from adults and children undergoing CAPD. *Perit Dial Int* 1999;19:51-55.
- Monteón F, Correa-Rotter R, Paniagua R, Amato D, Hurtado ME, Medina JL, Medina JL. Prevention of peritonitis with disconnect systems in CAPD: a randomized controlled trial. *Kidney Int* 1998;54:2123-2128.
- Daly CD, Campbell MK, MacLeod AM, Cody DJ, Vale LD, Grant AM, et al. Do the Y-set and double-bag systems reduce the incidence of CAPD peritonitis? A systematic review of randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:341-347.
- Stablein DM, Sullivan EK, Donaldson LA. North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). The 1999 Annual Report. Potomac Md: The Emmes Corporation; 1999.
- Li PK, Szeto CC, Law MC, Chau KF, Fung KS, Leung CB, et al. Comparison of double-bag and Y-set disconnect systems in continuous ambulatory peritoneal dialysis: a randomized prospective multicenter study. *Am J Kidney Dis* 1999;33:535-540.
- Monsen T, Olofsson C, Rönmark M, Wiström J. Clonal spread of staphylococci among patients with peritonitis associated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2000;57:613-618.
- Amato D, Ventura MJ, Miranda G, Leños B, Alcántara G, Hurtado ME, et al. Staphylococcal peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis: colonization with identical strains at exit site, nose, and hands. *Am J Kidney Dis* 2001;37:43-48.
- Zimakoff J, Bangsgaard-Pedersen F, Bergen L, Baago-Nielsen J, Daldorph B, Espersen F, et al. Staphylococcus aureus carriage and infections among patients in four haemo- and peritoneal dialysis centres in Denmark. The Danish Study Group of Peritonitis in Dialysis (DASPID). *J Hosp Infect* 1996;33:289-300.
- Davies SG, Ogg CS, Cameron JS, Poston S, Noble WC. Staphylococcus aureus nasal carriage, exit site infection and catheter loss in patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). *Perit Dial Int* 1989;9:61-64.
- Wanten GJ, van Oost P, Schneeberger PM, Koolen MI. Nasal carriage and peritonitis by Staphylococcus aureus in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis: a prospective study. *Perit Dial Int* 1996;16:352-356.
- Pignatari A, Pfaller M, Hollis R, Sesso R, Leme I, Herwaldt L. Staphylococcus aureus colonization and infection in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Clin Microbiol* 1990;28:1898-1902.
- Sesso R, Draibe S, Castelo A, Sato I, Leme I, Barbosa D, et al. Staphylococcus aureus skin carriage and development of peritonitis in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Nephrol* 1989;31:264-268.
- Beard-Pegler MA, Gabelish CL, Stubbs E, Harbour C, Robson J, Falk M, et al. Prevalence of peritonitis-associated coagulase-negative staphylococci on the skin of continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Epidemiol Infect* 1989;102:365-378.
- Brown AL, Stephenson JR, Baker LR, Tabaqchali S. Epidemiology of CAPD-associated peritonitis caused by coagulase-negative staphylococci: comparison of strains isolated from hands, abdominal Tenckhoff catheter exit site and peritoneal fluid. *Nephrol Dial Transplant* 1991;6:643-648.
- Eisenberg ES, Ambalu M, Szylagi G, Aning V, Soeiro R. Colonization of skin and development of peritonitis due to coagulase-negative staphylococci in patients undergoing peritoneal dialysis. *J Infect Dis* 1987;156:478-482.

17. **Shlichting C, Branger C, Fournier JM, Witte W, Boutonnier A, Wolz C, et al.** Typing of *Staphylococcus aureus* by pulse field gel electrophoresis, zymotyping, capsular typing and phage typing: resolution of clonal relationships. *J Clin Microbiol* 1993;31:227-232.
18. **Struelens M, Deplano A, Godard C, Maes N, Serruys E.** Epidemiologic typing and delineation of genetic relatedness of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by macrorestriction analysis of genomic DNA by using pulsed-field gel electrophoresis. *J Clin Microbiol* 1992;30:2599-2605.
19. **Saulnier P, Bourneix C, Prevost G, Andremont A.** Random amplified polymorphic DNA assay is less discriminant than pulsed-field gel electrophoresis for typing strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 1993;31:982-985.
20. **Chang HR, Lian JD, Shu KH, Cheng CH, Wu MJ, Chen CH, et al.** Use of pulsed-field gel electrophoresis in the analysis of recurrent *Staphylococcus aureus* infections in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Nephrol* 2000;20:463-467.
21. **Tenover FC, Arbeit RD, Goering RV, Mickelsen PA, Murray BE, Persing DH, et al.** Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel electrophoresis: Criteria for bacterial strain typing. *J Clin Microbiol* 1995;33:2233-2239.
22. **Twardowski ZJ, Prowant BF.** *Staphylococcus aureus* nasal carriage is not associated with increased incidence of exit-site infection with the same organism. *Perit Dial Int* 1993;13(Suppl 2):S306-S309.
23. **Lubrich-Birkner I, Schollmeyer P, Bohler J.** Carrier-status for nasal staphylococci does not predict infections in CAPD patients. *Adv Perit Dial* 1994;10:154-157.
24. **Ritzau J, Hoffman RM, Tzamaloukas AH.** Effect of preventing *Staphylococcus aureus* carriage on rates of peritoneal catheter-related staphylococcal infections. Literature synthesis. *Perit Dial Int* 2001;21:471-479.
25. **Pratt O.** An integrated critique of the efficacy of topical mupirocin in preventing catheter-related staphylococcal infections in peritoneal dialysis clients. *CANNT J* 2002;12:20-28.
26. **Watson AR, Gartland C,** on Behalf of the European Paediatric Peritoneal Dialysis Working Group. Guidelines by an ad hoc European Committee for elective chronic peritoneal dialysis in pediatric patients. *Perit Dial Int* 2001;21:240-244.
27. **Piraino B, Perlmutter JA, Holley JL, Bernardini J.** *Staphylococcus aureus* peritonitis is associated with *Staphylococcus aureus* nasal carriage in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 1993;13(suppl 2):S332-S334.
28. **Mupirocin Study Group.** Nasal mupirocin prevents *Staphylococcus aureus* exit-site infection during peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1996 ;7 :2403-2408.
29. **Zimmerman SW, Ahrens E, Johnson CA, Craig W, Leggett J, O'Brien M, et al.** Randomized controlled trial of prophylactic rifampin for peritoneal dialysis-related infections. *Am J Kidney Dis* 1991;18:225-231.
30. **Annigeri R, Conly J, Vas SI, Dedier H, Prakashan KP, Bargman JM, et al.** Emergence of mupirocin-resistant *Staphylococcus aureus* in chronic peritoneal dialysis patients using mupirocin prophylaxis to prevent exit site infection. *Perit Dial Int* 2001;21:554-559.
31. **Oliveira DC, Tomasz A, de Lencastre H.** Secrets of success of a human pathogen: Molecular evolution of pandemic clones of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet Infect Dis* 2002;2:180-189.
32. **Thodis E, Bhaskaran S, Pasadakis P, Bargman JM, Vas SI, Oreopoulos DG.** Decrease in *Staphylococcus aureus* exit-site infections and peritonitis in CAPD patients by local application of mupirocin ointment at the catheter exit site. *Perit Dial Int* 1998;18:261-270.
33. **Waite NM, Webster N, Laurel M, Johnson M, Fong IW.** The efficacy of exit-site povidone-iodine ointment in the prevention of early peritoneal dialysis-related infections. *Am J Kidney Dis* 1997;29:763-768.
34. **Holloway M, Mujais S, Kandert M, Warady BA.** Pediatric peritoneal dialysis training: Characteristics and impact on peritonitis rates. *Perit Dial Int* 2001;21:401-404.
35. **Blanc DS, Struelens MJ, Deplano A, De Ryck R, Hauser PM, Petignat C, et al.** Epidemiological validation of pulsed-field gel electrophoresis patterns for methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 2001;39:3442-3445.

# El papel de la electromiografía laríngea en la parálisis de cuerda vocal

Antonio Ysunza-Rivera,<sup>a</sup> Luis Landeros,<sup>a</sup> María Carmen Pamplona,<sup>a</sup> Jesús Andrés Silva-Rojas,<sup>b</sup> Héctor M. Prado-Calleros<sup>a</sup> y Germán E. Fajardo-Dolci<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Hospital General "Dr. Manuel Gea González", México D.F., México

<sup>b</sup>Hospital General de México, México D.F., México

Recibido en su versión modificada: 08 de abril de 2008

Aceptado: 11 de abril de 2008

## RESUMEN

**Antecedentes:** Existen patologías que pueden involucrar a los músculos que controlan la movilidad de las cuerdas vocales, por afcción de la función periférica o del sistema nervioso central. La función muscular puede evaluarse mediante observación directa de la laringe o por electromiografía (EMG), la cual por ser invasiva ha tenido un uso limitado en el diagnóstico y manejo de los trastornos de la voz.

**Objetivo:** El propósito de este estudio fue evaluar la utilidad de la EMG laríngea en la evaluación de la parálisis cordal unilateral.

**Métodos:** Se estudiaron 25 sujetos con parálisis cordal y 25 controles con dislocación unilateral del aritenoides. Se obtuvieron los valores de sensibilidad y especificidad de la EMG como prueba diagnóstica.

**Resultados:** La EMG mostró sensibilidad de 100% y especificidad de 92%. Solo dos pacientes con dislocación de aritenoides mostraron anomalías en la EMG.

**Conclusiones:** La EMG parece una prueba confiable y segura para complementar la evaluación de alteraciones de la movilidad de una cuerda vocal y diferenciar parálisis cordal de dislocación de aritenoides. Puede proveer evidencia de la denervación muscular y la reinervación, y los datos en serie pueden contribuir a establecer un pronóstico más confiable para delinear un plan de tratamiento adecuado a cada caso.

## Palabras clave:

Electromiografía, laringe, voz, parálisis cordal

## SUMMARY

**Background:** Several pathologies can involve muscles that control vocal folds. The abnormality can affect peripheral nerves or central nervous system centers. Clinically, muscle function can be assessed by observing the movement of structures themselves or by recording electrical activity of these muscles using (electromyography-EMG). Since EMG is an invasive technique, its use is not very widespread in the diagnosis and management of voice disorders, Laryngeal EMG can be helpful in those patients with voice problems of suspected neurological or neuromuscular etiology.

**Objective:** Assess the role of laryngeal EMG in the clinical evaluation of unilateral vocal cord immobility.

**Methods:** Twenty-five patients with unilateral vocal cord paralysis were studied. Twenty-five patients with unilateral arytenoid dislocation were studied as controls. The sensitivity and specificity of the EMG as a diagnostic marker for vocal fold paralysis were obtained.

**Results:** Laryngeal EMG showed a 100% sensitivity and 92% specificity. Only two patients displaying arytenoid dislocation displayed abnormal EMG recordings.

**Conclusions:** EMG constitutes a safe and reliable tool to aid the evaluation of patients with vocal fold immobility. EMG recordings were helpful in differentiating vocal cord paralysis from arytenoid dislocation. Moreover, EMG can provide useful data regarding denervation and reinnervation of laryngeal muscles. Aside from its diagnostic usefulness, serial EMG can help to monitor recovery and establish a reliable prognosis. Hence, an adequate treatment plan can be determined.

## Key words:

Electromyography, larynx, voice, vocal cord paralysis

## Introducción

Las lesiones del nervio vago pueden provocar lesiones en diversas porciones de su trayecto, desde su origen dentro del cráneo hasta la laringe, ocasionando parálisis de una o ambas cuerdas vocales. Estas lesiones periféricas del vago son la causa más común de parálisis cordal. En el

cuello, el nervio vago desciende dentro de un paquete neurovascular junto con la arteria carótida y la vena yugular interna. Una de sus ramas, el nervio laríngeo, se origina en su trayecto en el cuello siguiendo diferentes recorridos hacia la izquierda y derecha. El nervio laríngeo recurrente derecho desciende hasta la altura de la vena subclavia de ese lado, para regresar por el surco traqueoesofágico. El nervio larín-

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Antonio Ysunza-Rivera. Hospital General "Dr. Manuel Gea González", Departamento de Foniatría, Calz. de Tlalpan 4800, Col. Sección XVI, Del. Tlalpan, 14000 México D.F., México. Fax: (55) 5568 5086. Correo electrónico: amysunza@terra.com.mx

geo recurrente izquierdo pasa entre el arco aórtico para alcanzar el surco traqueoesofágico ipsilateral; posteriormente se divide en dos ramas, anterior y posterior, que inervan todos los músculos de la laringe, excepto el cricotiroido, el cual recibe su inervación de la rama externa del nervio laríngeo superior, rama predominantemente motora directa del vago, cuya emergencia se encuentra cerca del ganglio nodoso.<sup>1,2</sup>

El nervio laríngeo recurrente es susceptible a lesiones durante su trayecto intratorácico por diversas causas. Debido a que el izquierdo es más largo, las lesiones ocurren más frecuentemente en ese lado. En un tercio de las parálisis cordales no existe causa aparente, sin embargo, con el desarrollo de nuevas técnicas de neuroimagen, la cantidad de pacientes con diagnóstico de parálisis cordal idiopática ha disminuido considerablemente.<sup>3</sup>

La videonasolaringoscopia es el estándar de oro para realizar el diagnóstico de parálisis de cuerda vocal. La imagen laringoscópica típica de una parálisis se caracteriza por una cuerda vocal relativamente inmóvil a la aducción durante la fonación, mientras que la cuerda vocal sana se moviliza hasta la línea media. Puede existir cierto movimiento limitado de la cuerda vocal afectada, pero esto puede deberse al movimiento de otras estructuras o por contracción del músculo cricotiroido, siempre y cuando su propia inervación esté intacta.<sup>4</sup>

La electromiografía (EMG) es un procedimiento que valora la actividad eléctrica de las fibras musculares al insertar electrodos de aguja dentro del vientre de músculos seleccionados. Rutinariamente se ha utilizado para la valoración y diagnóstico de diversas entidades de índole neuromuscular o neurológica. Es un procedimiento invasivo, por lo que requiere entrenamiento y experiencia. En consecuencia, este procedimiento ha tenido un uso limitado en el diagnóstico y tratamiento de las patologías de la voz. La EMG puede ser útil en los pacientes en los que se sospecha etiología neuromuscular.<sup>5</sup> Ha demostrado ser segura y efectiva en el diagnóstico de neuropatía laríngea.<sup>6</sup>

La dislocación o luxación de aritenoides es una complicación eventual y relativamente frecuente derivada de una intubación traumática o de un traumatismo externo del cuello. Se puede evaluar adecuadamente mediante EMG, videonasolaringoscopia y estudios de imagen. El diagnóstico temprano es de suma importancia para planear de manera más apropiada un abordaje, ya sea quirúrgico o conservador, y en consecuencia mejorar el pronóstico.<sup>7</sup>

El propósito de este estudio es valorar el papel de la EMG en la evaluación de los trastornos de movilidad de una cuerda vocal.

## **Material y métodos**

Se obtuvieron índices de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo. Se estudió un grupo activo de pacientes afectados por parálisis cordal unilateral y un grupo control de pacientes afectados por dislocación de aritenoides debida a diversas causas. Se llevó

a cabo videonasolaringoscopia flexible, considerada estándar de oro, así como EMG laríngea.<sup>8,9</sup> En la validación de pruebas diagnósticas se ha descrito que los índices mencionados corresponden a la fase II de validación de pruebas diagnósticas, donde es necesario encontrar la eficacia en una muestra de pacientes con la patología demostrada mediante el estándar de oro. Como estudio complementario se obtuvo una imagen de la laringe mediante tomografía computarizada. Es necesario mencionar que las primeras dos fases de la validación de una prueba diagnóstica deben completarse antes de evaluar el marcador diagnóstico, en este caso la EMG laríngea, en un espectro de pacientes más variado (fases III y V).<sup>8</sup> La evaluación de estas fases tardías será motivo de futuras publicaciones.

El presente estudio fue realizado con pacientes evaluados en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital General "Dr. Manuel Gea González" en la ciudad de México. Todos los pacientes con parálisis cordal unilateral que acudieron de enero de 2002 a diciembre de 2007 fueron seleccionados; durante este periodo se evaluaron 45 pacientes. El protocolo fue aprobado por el Comité de Bioética e Investigación Clínica del mismo hospital.

Para calificar al grupo activo, los pacientes tuvieron que cumplir los siguientes criterios: parálisis cordal unilateral demostrada por historia clínica, videonasolaringoscopia con fibroscopio flexible y tomografía computarizada de laringe. Se excluyeron aquellos con trastornos neurológicos asociados o con alteraciones neuromusculares sistémicas asociadas. Se seleccionaron 25 pacientes.

Durante el mismo tiempo se atendió a 25 pacientes con diagnóstico de dislocación unilateral de cartílago aritenoides (grupo control). En todos se demostró la dislocación unilateral de aritenoides con los mismos procedimientos diagnósticos utilizados en el grupo activo.

Antes de ser reclutados, a pacientes y familiares del grupo activo y del control se les explicó de manera amplia y cuidadosa los procedimientos y beneficios del estudio hasta que todos los aspectos hubieran sido comprendidos claramente. Así mismo, se dio respuesta a las preguntas hasta aclarar cualquier duda. Se obtuvo por escrito el consentimiento informado respectivo.

Antes de llevar a cabo la EMG de músculos laríngeos, a los pacientes se les explicó las maniobras y materiales que se utilizarían y se les reiteró la necesidad de la cooperación para completar satisfactoriamente los registros de EMG. También se les advirtió que el procedimiento produciría molestias menores y que podrían solicitar descanso o interrupción del procedimiento en cualquier momento.

Posterior a la aplicación de anestesia tópica en la piel sobre la laringe, se insertó un electrodo de aguja bipolar para EMG en músculos específicos para medir su actividad eléctrica. Se obtuvo EMG de los músculos cricotiroides y tiroaritenoides de cada lado, tanto en reposo como durante la fonación. El músculo cricotiroido fue fácilmente accesible debido a su localización superficial. El músculo tiroaritenoido se abordó insertando la aguja de EMG a través del espacio entre los cartílagos tiroideos y cricoides, siguiendo la disposición anatómica del músculo.

Los electrodos se conectaron a un sistema Nicolet Viking IV. Se ajustó la ganancia entre 1000 y 50 000 (60 a 94 dB), los filtros se situaron en 20 Hz y 10 kHz en todos los registros. Se utilizó el filtro de 60 Hz para prevenir interferencias en esta frecuencia. La actividad de EMG se evaluó utilizando un amplificador de audio conectado a una bocina para llevar a cabo el análisis acústico. De igual forma, se utilizó un monitor visual para obtener muestras de los registros en la pantalla. Se obtuvieron registros simultáneos en cuatro canales a una frecuencia de muestreo de 20 000 por segundo, frecuencia suficiente para permitir la resolución de detalles finos de los potenciales de unidad motora (PUM). Se obtuvo una muestra representativa de PUM con una sola penetración por cada músculo. Todos los registros de EMG se obtuvieron simultáneamente con una videonasolingoscopia. El objetivo de utilizar la endoscopia fue observar y correlacionar el movimiento de las cuerdas vocales con la actividad de EMG durante la fonación.

El protocolo que se utilizó para los registros de EMG incluyó las siguientes fases:

1. Actividad de inserción por 100 a 500 mseg;
2. Registro de la actividad espontánea por 50 mseg.
3. Registro de la actividad voluntaria motora durante la fonación (/i/ sostenida, /e/ sostenida y /m/ sostenida).

Para los registros cuantitativos de EMG se utilizaron programas de cómputo descritos previamente por otros autores.<sup>10-14</sup>

Dos expertos con varios años de experiencia en estos procedimientos valoraron los registros de EMG. A los observadores se les solicitó analizar la EMG en cada uno de los músculos laríngeos evaluados durante la fonación. Se estimó la concordancia entre éstos con la prueba estadística de kappa. Cuando los resultados de kappa fueron mayores de 75%, se consideró una concordancia excelente. El promedio de las áreas ( $\mu\text{V/s}$ ) de los registros de EMG durante la fonación se contrastó mediante Anova de una sola vía.<sup>15,16</sup> Los observadores desconocían si el registro de la EMG y de la videonasolingoscopia correspondía a un sujeto del grupo activo o del control. Se les solicitó que determinaran si existía patrón de denervación o patrón normal en cada registro de EMG. Cuando existió diferencia entre las interpretaciones, éstas se discutieron en conjunto hasta llegar a un acuerdo por consenso. Se obtuvieron los índices de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo para evaluar la EMG como prueba diagnóstica de parálisis de cuerda vocal. Como ya se indicó, el estándar de oro fue la videonasolingoscopia y la prueba complementaria la tomografía computarizada de laringe.

Debe hacerse notar, respecto al tiempo de evolución, que los registros de ambos grupos se obtuvieron con un mínimo de dos semanas y un máximo de cinco meses de evolución desde el inicio del padecimiento.

De los 25 pacientes incluidos en el grupo activo, 14 fueron hombres y 15 mujeres; el rango de edad fue de 22 a 56 años, con una mediana de 33 años. Los pacientes del grupo control fueron pareados por sexo con los del grupo activo; el rango de edad fue 18 a 60 años, con una mediana de 35 años.

## Resultados

Los registros de EMG se obtuvieron sin incidentes ni complicaciones. Todos los pacientes refirieron molestias menores y tolerables durante el estudio.

La prueba de U Mann-Whitney demostró que no existió diferencia significativa entre las medianas de edad entre el grupo activo y el control ( $p=0.898$ ).

El índice de kappa fue de 90% entre los dos examinadores durante la evaluación de los registros de EMG, tanto para los registros del grupo activo (parálisis cordal) como para los del grupo control (dislocación de aritenoides).

Ambos examinadores coincidieron en que los 25 pacientes con parálisis cordal tuvieron patrón de denervación en los registros de EMG de los músculos tiroaritenoides del lado afectado. Se identificaron fibrilaciones y ondas positivas en reposo. Así mismo, durante la fonación el reclutamiento se encontró disminuido y el patrón de interferencia incompleto. Ambos examinadores coincidieron en que los 25 pacientes del grupo activo demostraron parámetros de EMG normales en los registros de los músculos tiroaritenoides del lado con adecuada movilidad cordal, así como parámetros normales en los registros de los músculos cricotiroideos de ambos lados.

En contraste, los examinadores coincidieron en que 23 pacientes del grupo control tuvieron parámetros normales en los registros de EMG en ambos músculos (cricotiroideos y tiroaritenoides) de ambos lados. No obstante, informaron que dos pacientes tuvieron reclutamiento ligeramente disminuido en los registros de uno de los músculos tiroaritenoides durante la fonación. Sin embargo, no identificaron potenciales anormales (fibrilaciones y ondas positivas) en reposo. Además, los registros de los músculos cricotiroideos en estos dos casos mostraron parámetros normales.

El análisis de varianza de una sola vía demostró diferencia significativa ( $p<0.01$ ) en el promedio del área de los registros cuantitativos entre los registros de EMG del lado afectado y el lado normal en el grupo de pacientes con parálisis cordal unilateral.

En contraste, se encontró diferencia no significativa ( $p>0.05$ ) en la comparación de los registros de cada lado en los pacientes del grupo control.

Se identificó diferencia significativa ( $p<0.01$ ) cuando los registros de EMG de los pacientes del grupo control (ambos lados) se compararon con los de los pacientes del grupo activo en el lado afectado (parálisis cordal).

Finalmente, no existió diferencia significativa ( $p>0.05$ ) cuando los registros de EMG de los pacientes del grupo control (ambos lados) se compararon con los de los pacientes del grupo activo del lado no afectado.

La tomografía computarizada de laringe mostró desplazamiento de la disposición anatómica del aritenoides en el lado afectado en todos los casos del grupo control. En contraste, aunque la tomografía computarizada de laringe mostró asimetría de cuerdas vocales, no se informó desplazamiento anormal de los aritenoides en ninguno de los pacientes con parálisis cordal.

Las etiologías de la parálisis cordal y de la dislocación de aritenoides se muestran en los cuadros I y II, respectivamen-

**Cuadro I. Etiología de la parálisis de cuerda vocal en los pacientes en el grupo activo**

Paciente	Parálisis	Etiología	Edad	EMG:CT	EMG:TA
1	Izq	Comp tumor	26	SPD (2)	Denerv act izq
2	Izq	Qx tiroides	52	"	Denerv act izq
3	Izq	Qx tiroides	41	"	Denerv act izq
4	Izq	Qx cuello	50	"	Denerv act izq
5	Izq	Intubación	38	"	Denerv act izq
6	Izq	Idiopática	28	"	Denerv act izq
7	Izq	Qx tiroides	50	"	Denerv act izq
8	Izq	Traumática	44	"	Denerv act izq
9	Izq	Qx tiroides	24	"	Denerv act izq
10	Izq	Qx tiroides	27	"	Denerv act izq
11	Der	Qx tiroides	56	"	Denerv act der
12	Der	Intubación	35	"	Denerv act der
13	Izq	Traumática	53	"	Denerv act izq
14	Izq	Intubación	54	"	Denerv act izq
15	Izq	Qx tiroides	24	"	Denerv act izq
16	Izq	Qx tiroides	49	"	Denerv act izq
17	Izq	Qx tiroides	48	"	Denerv act izq
18	Izq	Qx triodes	36	"	Denerv act izq
19	Der	Qx tiroides	26	"	Denerv act der
20	Izq	Qx tiroides	22	"	Denerv act izq
21	Der	Traumática	27	"	Denerv act der
22	Izq	Intubación	30	"	Denerv act izq
23	Izq	Qx tiroides	56	"	Denerv act izq
24	Izq	Qx tiroides	34	"	Denerv act izq
25	Izq	Qx tiroides	45	"	Denerv act izq

Qx=Cirugía; Comp=compresión; Denerv=Denervación; Izq=izquierda; Der=Derecha; Act=activa; EMG=electromiografía; CT=cricotiroideo; T A=tiroaritenideo; SDP=sin datos patológicos.

te. En el cuadro III puede apreciarse el número de verdaderos positivos, verdaderos negativos, falsos positivos, falsos negativos, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo así como especificidad y sensibilidad.

## Discusión

La parálisis cordal continúa siendo un tema relevante en la laringología actual. La EMG provee información relativa a la actividad de los músculos laríngeos, y los patrones de denervación y reinervación pueden detectarse de manera eficiente con este procedimiento. Todos los pacientes con parálisis cordal unilateral estudiados en esta investigación mostraron un patrón de denervación en los registros electromiográficos de los tiroaritenoides. En contraste, tuvieron parámetros normales en los registros del cricotiroideo. Estos datos indican que los pacientes tenían disfunción en el nervio laríngeo recurrente con preservación del nervio laríngeo superior.

Con la EMG se identificó de manera eficiente la denervación en todos los casos de parálisis cordal unilateral (100 % de sensibilidad), sin embargo, dos pacientes con dislocación de aritenoides mostraron anomalías leves en la EMG en uno de los lados. Estos dos falsos positivos produjeron una especificidad de 92%.

Existe una posible explicación para los dos casos de anomalías electromiográficas en los pacientes con dislocación de aritenoides: debe considerarse que el grupo control fue estudiado con los mismos procedimientos utilizados en los pacientes del grupo activo. Los dos casos demostraron una severa dislocación de uno de los aritenoides. Es posible que la movilidad de alguna cuerda estuviera limitada por la dislocación. Esta limitación pudo haber sido la responsable de las anomalías identificadas en la EMG, que consistieron en ligera disminución en el reclutamiento y en los potenciales de unidad motora durante la fonación, sin la presencia de actividad espontánea anormal como fibrilaciones y ondas positivas. En contraste, se identificaron fibrilaciones en reposo para todos los casos de parálisis cordal unilateral. Es interesante hacer notar que el análisis estadístico mostró diferencia no significativa entre las áreas de los potenciales de unidad motora durante la fonación cuando la actividad de ambos lados se comparó en los pacientes del grupo control, incluyendo los dos casos mencionados. No obstante, los examinadores coincidieron en que en los dos casos existió reclutamiento disminuido, aunque leve, en uno de los lados. Es posible que el decremento fuera suficiente como para detectarse visualmente, pero no para provocar diferencias significativas en el análisis estadístico.

**Cuadro II. Etiología de la patología vocal (dislocación unilateral de aritenoides) en los pacientes del grupo control**

Paciente	Lado	Etiología	Edad	EMG:CT	EMG:TA
1	Izq	posintubación	22	SDP	SDP
2	Izq	posintubación	23	"	"
3	Izq	posintubación	27	"	"
4	Izq	postraumática	45	"	"
5	Der	posintubación	35	"	"
6	Der	posintubación	37	"	"
7	Der	postraumática	29	"	"
8	Izq	posintubación	70	"	"
9	Izq	posintubación	55	"	"
10	Der	postraumática	45	"	"
11	Der	posintubación	48	"	"
12	Der	postraumática	51	"	"
13	Izq	postraumática	43	"	"
14	Izq	posintubación	26	"	"
15	Der	postraumática	37	"	"
16	Der	postraumática	39	"	"
17	Der	postraumática	40	"	"
18	Der	postraumática	45	"	"
19	Der	posintubación	43	"	Denerv Izq
20	Izq	posintubación	18	"	SDP
21	Der	postraumática	35	"	"
22	Izq	posintubación	33	"	"
23	Der	posintubación	38	"	Denerv Izq
24	Der	postraumática	29	"	SDP
25	Der	postraumática	60	"	"

Denerv=Denervación; Izq=izquierdo; Der=Derecho; EMG=electromiografía; CT=cricotiroideo; TA=tiroaritenoides; SDP=sin datos patológicos

En diversos informes, los músculos más utilizados para realizar electromiografía laríngea son el tiroaritenoides (100%) y el cricotiroideo (94%).<sup>17-20</sup> En nuestro centro, los pacientes con parálisis cordal suelen estudiarse de manera regular con estos dos músculos, ya que reflejan la actividad de los nervios laríngeos superior y recurrente.

Se ha indicado que el estándar de oro para estudiar la parálisis de cuerda vocal es la endoscopia de laringe. En este artículo empleamos la videonasofaringoscopia flexible, además, incluimos la historia clínica y la tomografía computarizada, ya que también se ha señalado que los

estudios de imagen, a pesar de no ser dinámicos, pueden aportar datos complementarios en el diagnóstico integral.<sup>5,7,21,22</sup>

La electromiografía laríngea se ha realizado en numerosos estudios clínicos abiertos sin la utilización de un procedimiento ciego, ya que se ha descrito que pueden obtenerse resultados más exactos cuando la información clínica no se oculta a los examinadores. No obstante, en nuestra investigación se optó por el procedimiento cegado con el fin de medir la concordancia entre los examinadores y para llevar a cabo una evaluación más exacta de los índices de especificidad y sensibilidad de la electromiografía laríngea, utilizando un grupo de pacientes con la enfermedad y un grupo de controles sin esta patología.<sup>23</sup>

Otros autores han indicado que la EMG laríngea es una herramienta de valor clínico en la disfunción laríngea y la parálisis de la cuerda vocal. Existen tres patrones básicos de la EMG laríngea: patrón normal, patrón neuropático y patrón miopático.<sup>24</sup> En nuestra investigación incluimos pacientes que podían corresponder a las categorías de patrón normal o neuropático. La EMG laríngea demostró parámetros normales excepto en los dos pacientes que resultaron falsos positivos. Los hallazgos electrofisiológicos de denervación se encontraron en todos los pacientes diagnosticados con neuropatía laríngea. Además, los hallazgos del EMG fueron útiles para determinar el sitio de la lesión en el nervio laríngeo

**Cuadro III. Índices diagnósticos de la EMG: sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo**

	Parálisis <sup>+</sup>	Parálisis <sup>-</sup>	Totales
EMG <sup>+</sup>	25	2	27
EMG <sup>-</sup>	0	23	23
Totales	25	25	50

Sensibilidad a/a+c=100%

Especificidad d/b+d=92%

Valor predictivo positivo a/a+b=92%

Valor predictivo negativo d/d+b=100%

recurrente y la preservación de la función del nervio laríngeo superior.

Las lesiones de la articulación cricoaritenoides o dislocación del aritenoides son complicaciones relativamente frecuentes de la intubación traqueal o de traumatismo externo del cuello. Se ha informado que esta condición puede evaluarse de manera más completa con EMG.<sup>24</sup>

El diagnóstico temprano de la luxación de aritenoides es importante para un manejo apropiado y para obtener un pronóstico confiable. Los resultados de la EMG laríngea en las lesiones de la articulación cricoaritenoides producen tres patrones diferentes: reclutamiento normal, patrón miopático y patrón de denervación de músculos laríngeos. En nuestro grupo control con diagnóstico de dislocación de aritenoides encontramos EMG normal en todos los casos.

Los hallazgos del presente estudio sugieren que la EMG es una herramienta diagnóstica complementaria importante que puede ayudar al diagnóstico y manejo de las alteraciones neuromusculares de la laringe.<sup>25</sup>

Nuestra intención fue dar mayor validez a la EMG como prueba diagnóstica complementaria en casos de parálisis de cuerda vocal. En consecuencia, fue necesario integrar grupos lo más homogéneos posible. La dislocación de aritenoides ha sido analizada en varios artículos de la literatura relacionada.<sup>4-8</sup> Nuestra postura fue que sería útil incluir a pacientes con esta patología como grupo control para la presente investigación.

En conclusión, los resultados del estudio descrito indican que la EMG es un procedimiento seguro y confiable que puede aportar datos complementarios al estándar de oro (endoscopia de laringe) en casos de parálisis cordal. Además, es útil para el diagnóstico diferencial entre la parálisis de cuerda vocal y la dislocación del cartílago aritenoides. Puede proporcionar datos importantes respecto al grado de denervación y si existe actividad de reinervación, lo que nos permite emitir un pronóstico. En consecuencia, más allá de la utilidad de los datos complementarios aportados por la EMG, su realización en forma seriada en intervalos de tiempo determinados permitirá la vigilancia de la posible recuperación y el establecimiento de un proceso diagnóstico más dinámico que conlleve a delinear un plan de tratamiento adecuado para cada caso.

## Referencias

1. **Ballenger JJ.** Neurologic diseases of the larynx. En: Ballenger JJ, editor. Diseases of the nose, throat, ear, head, and neck. Philadelphia: Lea & Febiger; 1985.
2. **Colton R, Casper JK.** Understanding voice problems. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996.
3. **Brazis P, Masdeu J, Biller J.** Localization in clinical neurology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
4. **Schaefer SD.** Laryngeal electromyography. *Otolaryngol Clin North Am* 1991; 24:1053-1057.
5. **Kimaid PA, Crespo AN, Quagliato EM.** Laryngeal EMG: contribution to vocal fold immobility diagnosis. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 2004;44:371-414.
6. **Yin SS, Qui WW, Stucker FJ.** Mayor patterns of laryngeal EMG and their clinical application. *Laryngoscope* 1997;107:126-136.
7. **Simpson DM, Sternman D, Graves-Wright J, Sanders I.** Vocal cord paralysis: clinical and electrophysiological features. *Muscle Nerve* 1993;16:952-957.
8. **Yin SS, Qui WW, Stucker FJ.** Value of electromyography in differential diagnosis of laryngeal joint injuries after intubation. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1996;105:446-451.
9. **Nierenberg AA, Feinstein AR.** How to evaluate a diagnostic marker test. Lessons for the rise and fall of the desamethasone supresión test. *JAMA* 1988;259:446-451.
10. **Ysunza A, Pamplona M, Molina F.** Velopharyngeal motion following sphincter pharyngoplasty. A videonasopharyngoscopic and electromyographic study. *Plast Reconstr Surg* 1999;104:905-910.
11. **Ysunza A.** Fisiología de músculos faríngeos posterior a restauración quirúrgica del esfínter velofaríngeo. *Gac Med Mex* 2005;141:195-199.
12. **Trigos I, Ysunza A, Vargas D.** The Sanvenero Rosselli pharyngoplasty: an electromyographic study. *Cleft Palate J* 1988;25:385-390.
13. **Stalberg E.** Quantitative analysis of individual motor unit action potentials. *J Clin Neurophysiol* 1986;3:313-349.
14. **Ysunza A, Pamplona M.** Velopharyngeal function alter two different types of pharyngoplasty. *Int J Ped Otorhinolaryngol* 2006;70:1031-1037.
15. **Rossner B.** Fundamentals of biostatistics. Pacific Grove, CA: Duxbury, Thompson Learning; 2000.
16. **Feinstein A.** Multivariate analysis. New Heaven: Yale University Press; 1997.
17. **Halum SL, Patel N, Smith TL.** Laryngeal electromyography for unilateral vocal fold immobility: a survey of the American Broncho-Esophageal-Association. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2005;114:425-428.
18. **Ysunza A, Landeros L, Pamplona M, Prado H, Arrieta J, Fajardo G.** The role of laryngeal electromyography in the diagnosis of vocal fold immobility in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2007;71:949-958.
19. **Scott AR, Chong PS, Randolph GW, Hartnick CJ.** Intraoperative laryngeal electromyography in children with vocal fold immobility: a simplified technique. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2008;72:31-40.
20. **Lee J, Sung IY, Park JH, Roh JL.** Recurrent nerve neuropathy in a systemic lupus erythematosus (SLE) patient. *Am J Phys Med Rehabil* 2008;87:68-70.
21. **Merati AI, Halum SL, Smith TL.** Diagnostic testing for vocal fold paralysis: a survey of practice and evidence based medicine review. *Laryngoscope* 2006;116:1539-1552.
22. **Isham SL, Halum SL, Patel NJ, Kershner JE, Meratin AL.** Management of vocal paralysis: a comparison of adult and pediatric practices. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;135:590-594.
23. **Feinstein A.** Clinical epidemiology. The architecture of clinical research. Philadelphia: WB Saunders; 1985.
24. **Yin SS, Qui WW, Stucker FJ.** Mayor patterns of laryngeal electromyography and their clinical application. *Laryngoscope* 1997;107:126-136.
25. **Koufman JA, Postma GN, Whang CS.** Diagnostic laryngeal EMG: The Forrest experience. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;124:603-606.

# Consumo de tabaco en alumnos de secundaria. Resultados preliminares de la aplicación de una encuesta estructurada

Víctor Manuel Joffre-Velázquez,<sup>a,b\*</sup> Gerardo García-Maldonado,<sup>a,b</sup> Atenógenes H. Saldívar-González,<sup>a</sup> Francisco Vázquez-Nava<sup>a</sup> y Dolores Lin-Ochoa<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Facultad de Medicina "Dr. Alberto Romo Caballero", Universidad Autónoma de Tamaulipas, Tampico, Tamaulipas, México

<sup>b</sup>Unidad de Investigación Clínica, Hospital Psiquiátrico de Tampico, Secretaría de Salud, Tampico, Tamaulipas, México

Recibido en su versión modificada: 17 de abril de 2008

Acceptado: 18 de abril de 2008

## RESUMEN

**Antecedentes:** El consumo de tabaco representa un problema de salud entre adolescentes. Las encuestas nacionales de adicciones en México han documentado una tendencia creciente en este hábito a través de los años. Los objetivos de esta investigación fueron describir las prevalencias del consumo de tabaco en una muestra de estudiantes de secundaria en Tampico, Tamaulipas, y determinar algunas variables sociodemográficas.

**Métodos:** Alumnos del ciclo escolar 2006-2007 de las 31 escuelas localizadas en el municipio de Tampico. La muestra fue seleccionada con un método probabilístico, estratificado y aleatorio simple; las unidades muestrales fueron los alumnos. Se utilizó un cuestionario autoaplicable estandarizado.

**Resultados:** De 5060 alumnos encuestados, 50.99% correspondió al sexo femenino, media de edad  $13.5 \pm 1$  años, rango de 11-17, 66.7% inició el consumo entre los 13 y 14 años, 28.5% (IC=27.2-29.8) había fumado alguna vez en su vida, 17% (IC=15.9-18.5) en los últimos 12 meses y 9% (IC=8.2-9.8) en los últimos 30 días, 7.2% de la muestra consideró que no es peligroso fumar y 1.6% de los fumadores ya reúne criterios de dependencia a la nicotina.

**Conclusiones:** Es recomendable incrementar los procesos de prevención dirigidos a grupos de alto riesgo como los adolescentes.

## Palabras clave:

Adolescentes, consumo de tabaco, estudiantes, secundaria

## SUMMARY

**Background:** Tobacco consumption constitutes a public health problem among adolescents. National addiction surveys in Mexico have documented a growing trend in this habit over the years.

**Objective:** Describe the prevalence of tobacco consumption among a sample of high school students sample in Tampico, Tamaulipas and identify socio-demographic variables.

**Methods:** Students enrolled in the 2006-2007 school year attending 31 schools located in this county were surveyed. The sample was probabilistic, stratified and random. Students were the sampling units. We used a standardized questionnaire.

**Results:** 5,060 students were surveyed, 50.99% were female, mean age was  $13.5 \pm 1$  range 11-17. 66.7% started tobacco consumption between the ages of 13- 14, 28.5% (CI 27.2-29.8) had smoked once in their lives, 17% (CI 15.9-18.5) in the last twelve months and 9% (CI 8.2-9.8) in the last thirty days. A small percentage (7.2%) believed smoking was not dangerous and 1.6% of smokers meet the criteria for nicotine dependence.

**Conclusions:** We recommend to increase prevention programs targeted at high-risk groups such as adolescents.

## Key words:

Adolescents, tobacco consumption, students, high school

## Introducción

El consumo de tabaco representa actualmente un problema de salud mundial grave entre adolescentes. Las tasas de tabaquismo en América Latina oscilan entre 15 y 40% en este grupo etario residente de zonas urbanas.<sup>1</sup> De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud en un informe publicado en 2004, una cuarta parte de los adolescentes fuma antes de los 13 años de edad.<sup>2</sup> En Perú, por

ejemplo, el consumo de tabaco se inicia alrededor de los 15 años, y más de 75% de la población es fumador pasivo.<sup>3</sup> En Argentina, de acuerdo con un informe de la Organización Panamericana de la Salud, hasta 69% de niños y adolescentes está expuesto al humo del tabaco en sus propios hogares, además de iniciar con el consumo antes de los 13 años.<sup>4</sup> En España, en un centro de atención primaria se documentó que en la muestra de estudio conformada por estudiantes de secundaria, 57% de varones era fumador con un consumo en promedio de

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Víctor Manuel Joffre-Velázquez. Ejército Mexicano 1403, Col. Allende, 89160 Tampico, Tamaulipas, México. Tel.: (833) 2-13-18-62. Correo electrónico: vjoffre@hotmail.com

nueve cigarrillos diarios.<sup>5</sup> La Encuesta Nacional de Adicciones en México ha registrado una tendencia creciente en el consumo de tabaco, como lo demuestran los informes de 1988,<sup>6</sup> 1993<sup>6</sup> y 1998<sup>7</sup> (52.2, 56.8 y 61.4%, respectivamente).

En estos mismos informes ha sobresalido que los adolescentes que fuman tienen padres fumadores, y tienden a relacionarse más con grupos de amigos que presentan el mismo hábito. Entre los factores predisponentes para el consumo de tabaco se mencionan influencias de tipo familiar, escolar, comunitario o de medios masivos de comunicación. Estas mismas variables se agregan a otras como la accesibilidad a este producto y la susceptibilidad social para el hábito de fumar, que parece incrementarse en la adolescencia pero que tiende a declinar después de los 20 años de edad. Existen otros factores individuales como problemas en el área de la personalidad, estrés, valores, autoestima, uso del tiempo, asistencia a la escuela, etc., que influyen en la decisión de los individuos para consumir esta sustancia.<sup>8</sup>

De acuerdo con un estudio publicado en 2001, ocho de cada 10 fumadores se iniciaron en el consumo principalmente por curiosidad y por la presión de los amigos.<sup>9</sup> En trabajos en los ámbitos social y psicológico se ha podido identificar una relación entre las expectativas educacionales de los adolescentes y el tabaquismo; los adolescentes que fuman se ven a sí mismos como menos exitosos desde el punto de vista académico, en comparación con sus compañeros que no fuman.<sup>10</sup> La última Encuesta Nacional de Adicciones realizada en 2002,<sup>11</sup> que incluyó a población urbana y rural, evidenció que casi un millón de adolescentes de 12 a 17 años de edad de zona urbana eran fumadores, prevaleciendo el sexo masculino. Aunque en menor proporción, en el área rural también hay menores consumidores de tabaco. De acuerdo con esta misma encuesta, el inicio del consumo se da más frecuentemente entre los 15 y 17 años de edad, pero la permisividad del entorno social desempeña un papel importante.

Una investigación realizada en Cárdenas, Tabasco, en 2005 en alumnos de una secundaria técnica, se informó una prevalencia de tabaquismo de 59.9% en el momento de la encuesta y de 73% alguna vez en la vida, con 31% de fumadores que inició este hábito a los 10 años de edad, predominando el sexo masculino.<sup>12</sup> El Convenio Marco para el Control del Tabaco (CMCT), propuesto por la Organización Mundial de la Salud, tiene como objetivo combatir el consumo de tabaco en todo el mundo. México fue el primero en América Latina en ratificar este compromiso en el año 2004. El Sistema Global de Vigilancia del Tabaco representa un segundo esfuerzo del convenio mencionado, y se estructuró para dar cumplimiento a las acciones propuestas. Para ello, se realizó la denominada Encuesta sobre Tabaquismo en Jóvenes,<sup>13</sup> que en México se llevó a cabo en estudiantes de secundaria a nivel nacional matriculados en el periodo 2003-2005. Dentro de los resultados se destaca que el consumo de tabaco en el mes anterior a la encuesta fue de 19.9%, muy similar entre hombres y mujeres (20.81 y 18.21%, respectivamente). Se documentó, además, que entre 23 y 30% de los participantes que nunca habían probado el cigarrillo, en el momento del estudio se muestra-

ban dispuestos a hacerlo en los siguientes 12 meses.<sup>14</sup> En las Encuestas Nacionales sobre el Uso de Drogas en Comunidades Escolares de 1991 a 1997,<sup>15</sup> se documentó una tendencia ascendente de 12.5% en el consumo de tabaco en estudiantes de uno y otro sexo de 13 a 18 años que cursaban la educación media y media superior. En este mismo proyecto en el periodo evaluado del año 1997 a 2000<sup>16</sup> no se observaron cambios, y de 2001 a 2003<sup>17</sup> no hubo diferencias respecto al año 2000.

Considerando la necesidad de conocer las realidades propias de cada lugar en relación al consumo de tabaco, los objetivos de nuestro estudio fueron describir las prevalencias del consumo de tabaco en una muestra de estudiantes de secundaria en Tampico, Tamaulipas, México, y determinar algunas variables sociodemográficas.

## **Material y métodos**

El estudio se realizó en escuelas secundarias públicas y privadas localizadas en el municipio de Tampico. Este trabajo es parte de una investigación más amplia que además del tabaco incluye al alcohol y otro tipo de drogas, desarrollada por investigadores de la Facultad de Medicina "Dr. Alberto Romo Caballero" de la Universidad Autónoma de Tamaulipas y del Hospital Psiquiátrico de Tampico de la Secretaría de Salud. La muestra estuvo conformada por alumnos de secundaria matriculados en el ciclo escolar 2006-2007, con un diseño probabilístico y estratificado, siendo la variable de estratificación el grado escolar cursado por los menores, las unidades muestrales fueron los alumnos y la selección fue aleatoria simple; el agrupamiento fue por escuela. La ubicación geográfica de las escuelas fue proporcionada por las autoridades educativas de esta entidad federativa. Los 31 planteles escolares que integran la red de escuelas secundarias en el municipio de Tampico aportaron alumnos para cada grado escolar. La revisión y aprobación del trabajo estuvo a cargo del Comité de Ética e Investigación de la Facultad de Medicina "Dr. Alberto Romo Caballero" de la Universidad Autónoma de Tamaulipas y del Hospital Psiquiátrico.

El análisis se efectuó con el paquete estadístico SPSS versión 14.0. La información se describió utilizando tablas de distribución de frecuencias y porcentajes para variables categóricas, y medidas de tendencia central, así como de dispersión para las numéricas. Para las prevalencias del tabaquismo se establecieron límites de confianza. Se efectuó una reunión con los directivos de cada una de las escuelas para informar sobre los propósitos del estudio. Todos los estudiantes que asistieron a clases el día de la aplicación fueron elegibles para participar. Encuestadores entrenados y capacitados se presentaron para informar a los alumnos los pormenores de la investigación y para transmitir las instrucciones que garantizaran la confidencialidad y el anonimato de sus respuestas. Antes de repartir el cuestionario, se solicitó a los alumnos que entregarán el consentimiento informado signado por sus padres o tutores, el cual días antes había sido repartido a estos últimos con el apoyo de las autoridades escolares. La participación del estudiante se sujetó a su aceptación volun-

taria y a la firma de otro consentimiento escrito. Un grupo de coordinadores designados para el trabajo de campo tuvo la tarea de identificar cuestionarios inconsistentes.

### Instrumento

Se utilizó un cuestionario estandarizado en formato autoaplicable contestado por los alumnos participantes. Este instrumento se ha implementado en trabajos de monitoreo epidemiológico que se realizan en nuestro país desde hace varios años y que se denomina "Cuestionario de estudiantes para evaluar el uso de tabaco, alcohol, drogas y algunos aspectos relacionados con estos consumos", el cual consta de las siguientes secciones:

- a) *Variables demográficas:* sexo, edad, nivel y grado escolar, si fue estudiante de tiempo completo o no si trabajó durante el último año.
- b) *Drogas:* se incluye alcohol, tabaco, anfetaminas, tranquilizantes, marihuana, cocaína, crack, inhalables, alucinógenos, sedantes y heroína. Para cada una de las drogas se hicieron preguntas relacionadas con el uso alguna vez en la vida, en los últimos 12 meses y en los últimos 30 días. Se incluye una pregunta sobre las razones principales para usarlas.
- c) *Percepción de riesgo:* se explora la percepción de riesgo para la salud que conlleva el consumo de todas estas sustancias.
- d) *Tolerancia social:* los reactivos revisan desde el punto de vista del adolescente cómo verían sus familiares, maestros y amigos si él consume cigarro, marihuana, cocaína, inhalables, heroína o bebidas alcohólicas.
- e) Preguntas de información sobre hábitos alimenticios, uso del tiempo, estrés, actos antisociales, autoestima, valores, ambiente familiar, inseguridad social, sexualidad, depresión, ideación e intento suicida, relación con los profesores, apoyo social, rendimiento escolar, hábitos de estudio y nivel socioeconómico.

El objetivo de estas secciones es evaluar el ambiente social, familiar y personal que rodea al estudiante. El cuestionario está integrado por 69 ítems, cada uno conformado por diversos subapartados. Las opciones de respuesta para

algunas preguntas son en un formato dicotómico (sí o no), mientras que otras se presentan en un formato tipo Likert. Para este trabajo se utilizaron solamente las secciones a, b, c y d que cuentan con validación estadística.<sup>18</sup> En la sección b correspondiente a las drogas solamente se informa en esta oportunidad el consumo de tabaco. Los indicadores de la sección e (no empleada en este trabajo) han sido validados por separado en diversos trabajos.<sup>19-25</sup> El tiempo promedio que tardaron los alumnos para contestar las secciones incluidas en este trabajo fue de 40 minutos.

### Resultados

El tamaño esperado de la muestra fue de 5300 alumnos, finalmente se encuestaron 5060, lo que representa en términos efectivos una tasa de no respuesta de 4.6%. De la muestra final, la distribución por edad y sexo se aprecia en la figura 1, observándose un predominio del sexo femenino. En cuanto a la edad se documentó una media de 13.5±1 años, mediana de 14, moda de 14, con un rango de 11 a 17. Por grupos de edad predominaron los alumnos con edades entre 13 y 14 años, con 66.8%. Como se esperaba, más de 85% de la muestra era originario del estado de Tamaulipas; el otro 15% correspondió a estudiantes de entidades federativas circundantes. El 41.1% de los encuestados era primogénito, sobresaliendo en segundo término los adolescentes que ocupaban el segundo lugar de nacimiento entre los hermanos, con 33.3%. De todos los estudiantes que participaron en el estudio, 5.7% respondió que sus padres nunca cuentan con recursos económicos para tener actividades de esparcimiento familiar, 31.8% señaló que en sus familias esto pasa solo algunas veces, y 38.8% contestó que su familia siempre cuenta con recursos para tener en forma regular actividades recreativas. El 12.4% inició el consumo de tabaco entre los 13 y 15 años de edad, pero 14.4% antes de los 13 años. Las prevalencias y los intervalos de confianza del consumo de tabaco alguna vez en la vida, en los últimos 12 meses y en los últimos 30 días se observan en el cuadro I. De los que han fumado en los últimos 30 días, 280 alumnos lo hicieron de uno a cinco días, 62 de seis a 19 días y 118 por 20 días o más. En relación a los que habían fumado por más de 20 días, 73 estudiantes correspondieron al sexo masculino y 45 al femenino, lo que equivale a 1.4% y 0.8%, respectivamente, tomando como referencia la muestra total por sexo. El 37.1% era fumador pasivo en el interior de su hogar; 93% de los participantes no trabajó el año anterior a la encuesta, pero 4.5 y 2.5% trabajó medio tiempo y tiempo

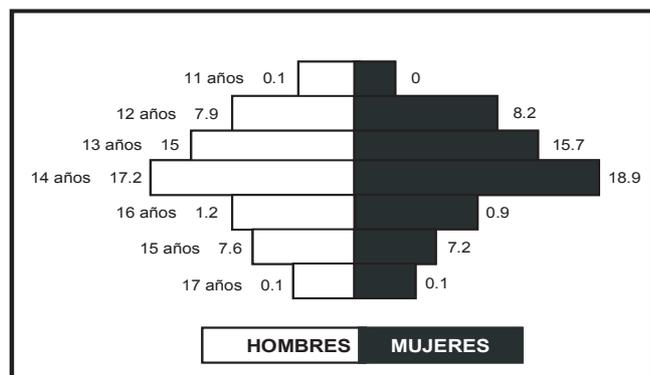


Figura 1. Distribución por edad y sexo.

Cuadro I. Prevalencias e intervalos de confianza del consumo de tabaco en estudiantes de secundaria de Tampico, Tamaulipas

Tabaco	Prevalencia	Intervalo de confianza
Alguna vez	28.5	27.2-29.8
En los últimos 12 meses	17.0	15.9-18.5
En los últimos 30 días	9.0	8.2-9.8

completo, respectivamente; en ambos casos recibieron remuneración económica. En cuanto a la actividad académica, 3% no había estudiado el año anterior, 92% fue estudiante de tiempo completo y 5% lo fue de medio tiempo; 11.5% de alumnos señaló comprar los cigarrillos en establecimientos, a pesar de que la venta a menores de edad está prohibida, sin embargo, 6.4% los consiguió fuera de su plantel escolar con los propios compañeros. El 18.3% indicó que había conflictos entre sus padres. 2.8% de los estudiantes manifestó que sus padres verían bien el consumo de tabaco, aunque más de 90% opinó en forma contraria.

En cuanto a la percepción del riesgo de fumar, 55.8% consideró que es muy peligroso fumar cinco cigarrillos o más, pero 7.2% no pensaba así. El 87.2% de los alumnos tenía padre y madre, sin embargo 1% no contaba con figura parental biológica responsable, aunque era cuidado por un tutor. El 29.9% de los padres de los encuestados disponía con estudios de licenciatura, pero 3.3% no tenía educación académica.

Fue importante determinar el hallazgo que 1% del total de los participantes sabía que su madre consumía drogas, mientras que 2.8% informó lo mismo respecto al padre. De acuerdo con los criterios de Fagerstrom, 1.6% reunía criterios para considerarlo dependiente a la nicotina.

## Discusión

El estado de Tamaulipas ha participado en estudios nacionales sobre el consumo de drogas en general y de tabaco en lo particular. La participación de municipios tamaulipecos, sobre todo los localizados en la frontera con Estados Unidos donde se sabe que el problema es más complicado, ha sido relevante. Hasta donde sabemos, este trabajo es el primero con estas características en este municipio de la zona sur de esta entidad federativa, dirigido a una población etaria específica con altos factores de riesgo como la estudiantil adolescente que cursa la enseñanza secundaria.

El primer dato sobresaliente es que 14.4% de la población encuestada inició con el consumo de tabaco antes de los 13 años de edad, resultado semejante al informado por la Organización Mundial de la Salud para esta población.<sup>2</sup> Aunque en la Encuesta Nacional de Adicciones de 2002 se documentó mayor predominancia en el consumo de tabaco entre los 15 y 17 años,<sup>11</sup> se sabe que en la actualidad este fenómeno se presenta en edades más tempranas, tal y como lo observamos en nuestro estudio. Las mujeres comienzan a ser un grupo de alto riesgo ya que paulatinamente el consumo tiende a ser similar al de los hombres.

La prevalencia del consumo de tabaco alguna vez en la vida, el último año y los últimos 30 días es relevante y a la vez preocupante, sobre todo para el primer caso, donde 28.5% de los encuestados ya había fumado alguna vez. Al no existir antecedentes de estudios semejantes en esta zona, no es factible analizar tendencias, sin embargo, es importante hacerlo con trabajos realizados en otros lugares. Por ejemplo, la prevalencia del consumo de tabaco alguna vez en la vida encontrada en nuestro estudio fue de 28.5%, mientras que en

una encuesta de estudiantes de nivel medio y medio superior en el Distrito Federal en el año 2003<sup>17</sup> fue de 38.4% para secundarias. Si bien hay diferencia evidente, es importante mencionar que la muestra de estudio en el Distrito Federal fue prácticamente el doble que la de Tampico. En cuanto al consumo más actual de tabaco, aun cuando la diferencia en los dos trabajos es notable, 9% encontrado en Tamaulipas es relevante si tomamos en cuenta que muchos de estos adolescentes presentan otros factores de riesgo para el consumo agregado de alcohol y drogas.<sup>8</sup> La Encuesta sobre Tabaquismo en Jóvenes<sup>13</sup> informó que prácticamente 20% de los encuestados a nivel nacional había fumado el mes anterior a la encuesta. En nuestro estudio, un solo municipio de Tamaulipas encontró 9% para este rubro, lo que indica la gravedad del consumo de tabaco en zonas urbanas.<sup>1</sup> Es sobresaliente en esta muestra de estudiantes de secundaria que hasta 3% no tuvo actividad escolar el año anterior a la encuesta y 7% de los participantes trabajó recibiendo remuneración económica en el mismo periodo. Esto es importante considerando que la deserción escolar y el consumo de tabaco es más factible en adolescentes que no tienen actividades académicas y que cuentan con recursos económicos obtenidos de actividades laborales.<sup>11</sup> En opinión de algunos expertos, la escuela y lo que representa funciona como un agente protector contra este problema en este grupo etario.<sup>16</sup>

Es preocupante lo relacionado al consumo de tabaco, el mayor porcentaje de encuestados percibe este hábito como peligroso y, sin embargo, muchos fuman. Con todo y las campañas informativas sobre este tema, 7.2% de participantes estimó que no hay riesgos. A pesar de que en la actualidad hay múltiples fuentes de orientación gubernamental y privada, en algunos integrantes de estos grupos la información no ha generado un cambio de actitud sustancial. Es importante la presencia de un pequeño porcentaje de alumnos que ya reúne criterios de dependencia a la nicotina, lo que incrementa el riesgo para el consumo de drogas de uso ilícito.<sup>23</sup>

Sin lugar a dudas, el problema se complica más en los menores en quienes los padres son consumidores de drogas. Como sucede en otras partes del país,<sup>11</sup> las denominadas "tienditas" donde se adquieren cigarrillos con facilidad y el tabaquismo pasivo, son temas en los que es fundamental continuar trabajando para encontrar soluciones reales en el corto plazo.

Es importante manifestar también que la prevención es una actividad que debe iniciarse desde la infancia con la intervención de los padres y no en la adolescencia. En teoría, en estas épocas de la vida la interacción con los menores puede ser relativamente más fácil, ya que tienden a estar más integrados a su hogar. Asimismo, en estas etapas los infantes pueden ser más receptivos y el trabajo con sus familiares puede ser más ágil y dinámico.<sup>21</sup>

Es necesario involucrar de manera directa a los padres en la educación de sus hijos, lo cual no es una tarea sencilla, pero se puede lograr estimulando la participación de ambas partes en programas preventivos que concienticen de los problemas que se derivan del tabaquismo o del consumo de drogas en general. La responsabilidad es de todos, es decir,

de la sociedad, la familia y las autoridades que en conjunto deben vigilar el cumplimiento de los reglamentos que prohíben la venta de tabaco a menores de edad, además de buscar las estrategias más idóneas que realmente impacten en los adolescentes para un cambio de actitud que evite el consumo de sustancias. La necesidad de implementar estrategias de ayuda y de detección de casos, sobre todo los ya complicados, debe ser una tarea continua y prioritaria, independientemente de mejorar o modificar las campañas de información preventiva.<sup>2</sup> Asimismo, se reitera la necesidad de conocer las realidades propias de cada lugar, en lo referente al consumo de tabaco en estudiantes de nivel medio y medio superior.

## Referencias

1. Berenson S, Villatoro J, Medina-Mora ME, Fleiz C, Alcántar-Molinari E, Navarro C. El consumo del tabaco en la población estudiantil de la ciudad de México. *Salud Mental* 1999;22:20-25.
2. Soto-Estrada G. Tabaquismo en niños y adolescentes, la necesidad de la prevención. *Rev Mex Pediatr* 2006;73:135-138.
3. Zavaleta A, Salas M, Peruga A. Tabaquismo en escolares de secundaria: Encuesta mundial de tabaquismo en jóvenes 2003. *Cuadernos de Promoción de la Salud* 2005;15:1-49.
4. Organización Panamericana de Salud. Cifras del tabaquismo. Washington: Organización Panamericana de Salud; 2004. Disponible en [www.tabaquismo.freehosting.net](http://www.tabaquismo.freehosting.net)
5. Pérez-Milena A, Martínez-Fernández ML, Pérez-Milena R, Jiménez-Pulido I, Leal-Helmling FJ, Mesa-Gallardo I. Tabaquismo y adolescentes: ¿buen momento para dejar de fumar? Relación con factores sociofamiliares. *Atención Primaria* 2006;37:452-456.
6. Tapia-Conyer R, Cravioto P, de la Rosa B, Kuri P, Gómez-Dantés H. Encuesta Nacional de Adicciones 1993. *Salud Publica Mex* 1995;37:83-87.
7. Medina-Mora ME, Cravioto P, Villatoro-Velázquez J, Fleiz C, Galván-Castillo F, Tapia-Conyer R. Consumo de drogas entre adolescentes: Resultados de la Encuesta Nacional Adicciones 1998. *Salud Publica Mex* 2003;45:16-25.
8. Urquieta J, Hernández-Ávila M, Hernández B. El consumo de tabaco y alcohol en jóvenes de zonas urbanas marginadas de México. Un análisis de decisiones relacionadas. *Salud Publica Mex* 2006;48:30-40.
9. Tapia-Conyer R, Kuri-Morales P, Hoy-Gutiérrez Ma. Panorama epidemiológico del tabaquismo en México. *Salud Publica Mex* 2001;43:478-484.
10. Anaya-Ocampo R, Arillo-Santillán E, Sánchez-Zamorano L, Lazcano-Ponce E. Bajo desempeño escolar relacionado con la persistencia del tabaquismo en un cohorte de estudiantes en México. *Salud Publica Mex* 2006;48:17-29.
11. Secretaría de Salud. Encuesta Nacional de Adicciones 2002. México Distrito Federal: Secretaría de Salud; 2004. Disponible en: <http://www.inegi.gob.mx>
12. Javier MR, Suárez-Lugo N. Comportamiento del tabaquismo en adolescentes de la Escuela Secundaria Técnica no. 10. Cárdenas, Tabasco. 2005. *Horizonte Sanitario* 2006;5:26-43.
13. Kuri-Morales P, González-Roldán J, Hoy M, Cortés-Ramírez M. Epidemiología del tabaquismo en México. *Salud Publica Mex* 2006;48:91-98.
14. Valdés-Salgado R, Thrasher J, Sánchez-Zamorano L, Lazcano-Ponce E, Reynales-Shigematsu. Los retos del Convenio Marco para el Control del Tabaco en México: un diagnóstico a partir de la encuesta sobre tabaquismo en jóvenes. *Salud Publica Mex* 2006;48:5-16.
15. Villatoro-Velázquez J, Medina-Mora ME, Cardiel H, Fleiz C, Alcántar E, Hernández S, et al. La situación del consumo de sustancias entre estudiantes de la ciudad de México, medición otoño de 1997. *Salud Mental* 1999;22:7-17.
16. Villatoro-Velázquez J, Medina-Mora ME, Rojano C, Fleiz C, Bermúdez P, Castro P, et al. ¿Ha cambiado el consumo de drogas de los estudiantes? Resultados de la encuesta de estudiantes, medición otoño del 2000. *Salud Mental* 2002;25:43-54.
17. Villatoro-Velázquez J, Medina-Mora ME, Hernández-Váldez M, Fleiz C, Amador-Buenabad N, Bermúdez-Lozano P. La encuesta de estudiantes de nivel medio y medio superior de la ciudad de México: noviembre 2003. Prevalencias y evolución del consumo de drogas. *Salud Mental* 2005;28:38-51.
18. Medina-Mora ME, Gómez-Mont F, Campillo-Serrano gC. Validity and reability of high school drug use questionnaire among mexican students. *Bull Narc* 1981;33:67-76.
19. González-Forteza C, Villatoro-Velázquez J, Medina-Mora ME, Juárez F, Carreño S, Berenson S, et al. Indicadores sociodemográficos de riesgo de estrés psicosocial en estudiantes de educación media y media superior en la República Mexicana. *Salud Mental* 1997;20:1-7.
20. Juárez F, Medina-Mora ME, Berenson S, Villatoro J, Carreño S, López E, et al. Antisocial behavior: its relation to selected sociodemographic variables and alcohol and drug use among mexican students. *Subs Use Misuse* 1998;33:1437-1459.
21. Villatoro-Velázquez J, Andrade-Palos P, Fleiz C, Medina-Mora ME, Reyes I. La relación padres e hijos: una escala para evaluar el ambiente familiar en adolescentes. *Salud Mental* 1997;20:21-27.
22. Ramos-Lira L. Percepciones sobre la violencia y criminalidad en dos comunidades de la ciudad de México. *Rev Mex Psicol* 1992;9:59-69.
23. Villatoro-Velázquez J, Doménech M, Medina-Mora ME, Fresan A, Fleiz C. Percepción de inseguridad social y su relación con el uso de drogas. *Rev Mex Psicol* 1997;14:105-112.
24. Mariño MC, Medina-Mora ME, Chaparro JJ, González-Corteza C. Confiabilidad y estructura factorial del CES-D en adolescentes mexicanos. *Rev Mex Psicol* 1993;10:141-145.
25. López E, Villatoro-Velázquez J, Medina-Mora ME, Juárez F. Auto percepción del rendimiento académico en estudiantes mexicanos. *Rev Mex Psicol* 1996;13:37-47.



# Evidencia del impacto de los anticuerpos anti-HLA y anti-MICA en la pérdida del injerto renal

Luis E. Morales-Buenrostro,<sup>a</sup> Roxana Rodríguez-Romo,<sup>b</sup> Claudia de Leo-Cervantes,<sup>b</sup> Mayra López,<sup>b</sup> Jesús Pérez-Garrido,<sup>b</sup> Norma Uribe-Uribe,<sup>c</sup> Josefina Alberú-Gómez<sup>b\*</sup>

Departamentos de <sup>a</sup>Nefrología-Metabolismo Mineral, <sup>b</sup>Trasplantes y <sup>c</sup>Patología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", México D.F., México.

Recibido en su versión modificada: 23 de abril de 2008

Aceptado: 25 de abril de 2008

## RESUMEN

**Antecedentes:** Los anticuerpos anti-HLA y anti-MICA se han asociado cada vez con mayor frecuencia a menor supervivencia del injerto renal. El objetivo de este estudio es comunicar la frecuencia de pérdida del injerto dos años después de la detección de anticuerpos anti-HLA, anti-MICA, o ambos, en un grupo de receptores de trasplante renal (RTR).

**Métodos:** Estudiamos a 196 RTR con injerto funcional. El suero de los pacientes fue analizado para la presencia de anticuerpos IgG anti-HLA clase I y clase II con Luminex utilizando LABScreen® Mixed y LABScreen® PRA. La presencia de anticuerpos anti-MICA en el mismo suero se analizó por Luminex.

**Resultados:** De 196 RTR (edad promedio 36.7 años, 42% sexo femenino), 124 (63.3%) fueron negativos a todos los anticuerpos estudiados y 72 (36.7%) fueron positivos: 34 para anticuerpos anti-HLA solo, 29 para anticuerpos anti-MICA solo y nueve para anticuerpos anti-HLA+anti-MICA. A una mediana de seguimiento de 20.5 meses (1.2-25.2), ocho pacientes perdieron el injerto por daño crónico del mismo, confirmado por biopsia: 2/124 (1.6%) del grupo de anticuerpos negativos y 6/72 (8.3%) del grupo de anticuerpos positivos, con una supervivencia del injerto significativamente inferior para el grupo de anticuerpos positivos ( $p=0.046$ , log-rank test).

**Conclusiones:** La presencia de anticuerpos circulantes estuvo asociados con riesgo incrementado para pérdida del injerto; la coexistencia de anticuerpos anti-HLA y anti-MICA produjo el riesgo más alto para pérdida del injerto en la población analizada.

### Palabras clave:

Anticuerpos anti-HLA, anti-MICA, trasplante renal, supervivencia, función del injerto renal

## SUMMARY

**Background:** HLA and MICA antibodies are increasingly associated with poorer graft survival. The aim of this study is to report the frequency of graft loss 2 years after the detection of HLA abs and MICA abs among a group of kidney transplant recipients.

**Methods:** We tested 196 patients with a functioning graft. Sera were screened for HLA and MICA IgG abs by Luminex, using the LABScreen® Mixed, and LABScreen® PRA. The sera were screened for MICA abs by Luminex.

**Results:** Of 196 kidney transplant recipients (mean age 36.7 years, 42% female), one hundred twenty four (63.3%) were negative to all tested abs, and 72 (36.7%) were positive for: HLA abs alone=34, MICA abs alone=29, and HLA+MICA abs=9. At a median follow-up of 20.5 (1.2-25.2) months, 8 patients lost their grafts due to biopsy-confirmed chronic allograft injury: 2/124 (1.6%) ab-negative, and 6/72 (8.3%) ab-positive, with a significantly lower survival for the Ab-positive group ( $p=0.046$ , log-rank test).

**Conclusions:** The presence of circulating abs was associated with an increased risk of graft loss, and the coexistence of HLA and MICA abs increases the risk of graft loss.

### Key words:

HLA antibody, MICA antibody, kidney transplantation, survival, graft function

## Introducción

El efecto deletéreo de la respuesta inmune humoral en el injerto, descrita hace más de tres décadas, ha recobrado importancia en el escenario de trasplantes.<sup>1,2</sup>

Observaciones en el transcurso de los últimos 15 años han confirmado y descifrado progresivamente las características clínicas, histo e inmunopatológicas que ocurren en el rechazo humoral agudo y su fuerte correlación con anticuerpos anti-HLA clase I y clase II.<sup>3-5</sup> En forma temporalmente muy

\* Correspondencia y solicitud de sobretiros: Josefina Alberú-Gómez. Departamento de Trasplantes, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", Vasco de Quiroga 15, Col. Sección XVI, Del. Tlalpan, 14000 México D.F., México. Correo electrónico: josefinaalberu@hotmail.com

próxima y afortunada a las observaciones clínico-patológicas de esta "nueva era", asiste como un importante acontecimiento la descripción de depósitos capilares de fragmentos de complemento C4d en biopsias de injertos renales de pacientes con disfunción temprana del injerto, sugiriendo alorreactividad humoral.<sup>6</sup> Posteriormente, estos depósitos de C4d en capilares peritubulares fueron correlacionados con la presencia de anticuerpos circulantes anti-HLA *de novo*, donador específico al momento de disfunción del injerto,<sup>7</sup> hallazgos que aunados ponían en evidencia los mecanismos de daño que resultan de la interrelación de anticuerpos unidos al endotelio y la activación del complemento.

Menor supervivencia y mayor intensidad del rechazo (frecuentemente resistente a terapias antirrechazo convencionales) han sido asociados al desarrollo postrasplante de anticuerpos *de novo* donador específico.<sup>8</sup> Adicionalmente, ha sido establecida una correlación significativa entre la presencia pre o postrasplante de anticuerpos anti-MICA y pérdida de injerto ( $p < 0.001$ ), ya sea por rechazo agudo irreversible<sup>9</sup> o contribuyendo significativamente junto con anticuerpos *de novo* anti-HLA después del trasplante a la pérdida crónica del injerto ( $p < 0.01$ ).<sup>10</sup>

Los anticuerpos anti-HLA están dirigidos a antígenos HLA clase I y clase II presentes en el injerto. Su generación obedece a las diferencias antigénicas en estas moléculas entre donador y receptor. Estas moléculas antigénicas codificadas en la región del complejo principal de histocompatibilidad contenida en el brazo corto del cromosoma 6, se expresan en todas las células nucleadas del organismo —para el caso de las moléculas clase I—, y tienen una expresión celular más restringida en las moléculas antigénicas clase II (células presentadoras de antígeno como linfocitos B, monocitos o macrófagos, células endoteliales activadas).<sup>11</sup> De manera sucinta recordaremos que la respuesta inmune que ocurre en el huésped ante la exposición a los antígenos presentes en el injerto, involucra un evento de tres señales, en el cual la señal 1 está otorgada por los antígenos HLA "no propios" distintos a los del receptor y contenidos en el injerto, al unirse al receptor correspondiente de la célula T; la señal 2 la aportan las moléculas de coestimulación (CD40-CD40L y CD28-B7) y la señal 3 está dada por una citocina, como la interleucina 2, que se une a su receptor y conduce a la célula linfocitaria T a dividirse causando expansión clonal. Las células T "activadas" interactuarán subsecuentemente con células efectoras de la respuesta de rechazo vía contacto célula-célula y secreción de citocinas. Es en esta forma como el linfocito T CD4 originalmente activado, promoverá la producción de aloanticuerpos por interacción, activación y función de linfocitos B.<sup>11</sup>

Por su parte, MICA (cadena A relacionada a MHC clase I) fue descrita en 1994 junto con MICB, como dos nuevas familias de genes polimórficos localizados de manera cercana al *locus* HLA-B del cromosoma 6; codifican glucoproteínas de superficie celular de 62 kDa que comparten homología de secuencia limitada con moléculas HLA clase I y no se asocian a  $\beta$ 2-microglobulina.<sup>12</sup> Las células endoteliales expresan MICA en su superficie haciendo de esta molécula polimórfica un posible blanco para la respuesta inmune celular y humoral durante el rechazo del injerto.<sup>13</sup>

Los anticuerpos anti-HLA desarrollados postrasplante no necesariamente resultan en eventos de rechazo agudo a través de una vía dependiente del complemento. Mecanismos efectoros adicionales —independientes de daño mediado por complemento— han sido propuestos mediante la unión del anticuerpo a moléculas de superficie celular seguido por transducción de señales, activación y proliferación de células endoteliales y de músculo liso, procesos que contribuyen a la arterioesclerosis del trasplante.<sup>14</sup>

Previamente informamos los resultados de un estudio transversal realizado en 198 receptores de trasplante renal, cuyo objetivo fundamental fue evaluar el impacto de anticuerpos anti-HLA clase I y clase II en la función de los injertos. La comunicación señala la ausencia de correlación entre la presencia de anticuerpos anti-HLA y una peor función renal.<sup>15</sup> En virtud del número de informes que indican que la contribución de estos anticuerpos al deterioro y pérdida de injertos es más evidente a largo plazo, decidimos llevar a cabo un nuevo análisis para conocer el destino de los injertos renales de los pacientes dos años después de la determinación de anticuerpos anti-HLA. Adicionalmente, los sueros obtenidos dos años antes, almacenados y congelados a  $-70^{\circ}\text{C}$ , fueron analizados para determinación de anticuerpos anti-MICA. En esta forma, el análisis actual evalúa la asociación entre anticuerpos anti-HLA clase I, clase II y anti-MICA en la función y pérdida de injerto de estos pacientes.

## Material y métodos

De una cohorte de 408 pacientes que han recibido trasplante renal en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" entre enero de 1990 y diciembre de 2003, 283 se encontraban con injerto funcional al momento de la planeación del estudio (marzo de 2004). El injerto funcional fue definido como creatinina sérica  $\leq 5$  mg/dl y tasa de filtración glomerular estimada por la fórmula MDRD  $\geq 10$  ml/min. A todos se les invitó a participar y acudieron 198 pacientes, los cuales firmaron el consentimiento informado constituyendo de esta forma la población de estudio. Se obtuvo una muestra de sangre de cada participante entre mayo y agosto de 2004. Las muestras fueron procesadas y el suero obtenido fue congelado a  $-70^{\circ}\text{C}$ . En septiembre de 2004 los sueros fueron analizados para documentar la presencia de anticuerpos anti-HLA. A finales de 2005, 196 de 198 muestras de suero congelado (muestra insuficiente de suero de dos pacientes) fueron enviadas a los laboratorios de *Terasaki Foundation* para la determinación de anticuerpos anti-MICA. De esta forma, el análisis actual incluye a 196 pacientes.

Los datos obtenidos de los expedientes clínicos fueron sexo, edad al momento de la toma de la muestra para determinación de anticuerpos, transfusiones sanguíneas, embarazos pretrasplante, fecha del trasplante renal, procedencia del injerto, rechazo agudo y, por último, esquema de inmunosupresión utilizado al momento de la toma de muestra sanguínea para determinación de anticuerpos anti-HLA y anti-MICA. Para evaluar el impacto de estos anticuerpos en la función y supervivencia de los injertos renales a dos años de

su detección, se utilizaron las cifras de creatinina sérica y la tasa de filtración glomerular estimada mediante la fórmula de MDRD al momento de la toma de la muestra (2004) y en la última consulta (dos años posterior a la determinación de anticuerpos). Adicionalmente, se calculó la delta de creatinina sérica y de la tasa de filtración glomerular entre estas dos mediciones. De igual forma se obtuvieron estos marcadores de función renal al tercer mes postrasplante, momento en que la función renal ya se considera estable, con el fin de comparar la evolución desde el momento de la toma de la muestra hasta dos años después.

### Detección de anticuerpos anti-HLA y anti-MICA

El suero de los 198 receptores de trasplante renal fue examinado para presencia de anticuerpos IgG anti-HLA clase I o II con LABScreen®Mixed, de acuerdo con las instrucciones del productor (One Lambda, Inc., Canoga Park, California, USA); se realizó LABScreen® PRA para clase I y II en los sueros positivos.

Los anticuerpos anti-MICA fueron determinados por Luminex flow. Los alelos de MICA utilizados para estudio de los sueros fueron 001, 002, 004, 007, 008, 012, 018, 019 y 027. Un valor de fluorescencia normalizado de 3000 o más fue informado como positivo.

### Análisis estadístico

Los resultados son presentados como media±desviación estándar para las variables numéricas continuas con distribución paramétrica, mientras que las variables con distribución no paramétrica como medianas con valores mínimos y máximos. Las variables nominales se muestran como frecuencia y proporción. Para demostrar diferencias entre pacientes positivos y negativos (Cuadro I) utilizamos t de Student para variables paramétricas, U de Mann-Whitney para variables no paramétricas, así como  $\chi^2$  con corrección de Yates o prueba exacta de Fisher según aplicara para las variables nominales. Cuando dividimos los pacientes en cuatro grupos (Cuadro II), utilizamos Anova de una vía para las variables numéricas con distribución paramétrica y prueba de Kruskal-Wallis para aquellas con distribución no paramétrica. Para comparar la proporción de pacientes que perdieron el injerto entre los grupos sin anticuerpos, con solo un tipo de anticuerpo o ambos anticuerpos, aplicamos  $\chi^2$  de tendencia. La supervivencia del injerto se analizó con curvas de Kaplan-Meier con *log-rank*. Se consideró estadísticamente significativa  $p < 0.05$ .

## Resultados

La edad promedio al momento de determinación de anticuerpos fue de  $36.7 \pm 13.8$  años. Los 196 pacientes estudiados, 114 hombres y 82 mujeres, tenían una media de edad de  $36.7 \pm 13.8$  años al momento de la medición de anticuerpos. La mediana de seguimiento del grupo desde el trasplante hasta la medición de anticuerpos fue de 51.4 meses (4.3 a

176.3). La procedencia de los injertos fue de donador vivo en 152 casos y el resto de donador fallecido.

*Anticuerpos anti-HLA y anti-MICA.* Setenta y dos pacientes (36.7%) fueron positivos para alguno de los anticuerpos estudiados; de ellos, 34 mostraron positividad solamente para anticuerpos dirigidos a antígenos HLA, en 29 la positividad fue exclusiva para anticuerpos anti-MICA y en nueve se documentaron anticuerpos tanto para HLA como para MICA. De los 43 pacientes con anticuerpos positivos contra HLA—solos o en combinación con anticuerpos anti-MICA—, 10 fueron positivos para clase I, 22 para clase II y 11 para ambos. Las características demográficas de los pacientes, agrupados por tipo de anticuerpos documentados, se muestran en el cuadro I. Cabe señalar que no ocurrieron diferencias significativas del tiempo de seguimiento señalado entre los pacientes con anticuerpos anti-HLA positivos a clase I, clase II o ambos (clase I y clase II) y los que resultaron negativos a estos anticuerpos ( $p=0.25$ , dato no mostrado en el cuadro I).

*Función del injerto.* La mediana de seguimiento desde el trasplante hasta la última consulta fue de 67.4 (14.6-198.8) meses. Uno de los aspectos más relevantes consistió en documentar la evolución de la función renal a la vuelta de dos años desde su determinación. El cuadro II muestra que todos los grupos, independientemente del estatus de anticuerpos, tuvieron un incremento en las cifras de creatinina sérica y en la delta de creatinina sérica, así como disminución en la tasa de filtración glomerular en cada uno de los grupos entre los valores basales (tres meses postrasplante) hasta la toma de la muestra (para determinación de anticuerpos) y entre la toma de la muestra a la evaluación efectuada dos años después.

Aun cuando no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes negativos comparados con los que tenían exclusivamente anticuerpos anti-HLA, anticuerpos anti-MICA o ambos, es evidente que el deterioro de estos indicadores de la función renal fue mayor para el grupo de pacientes en los que se detectaron anticuerpos combinados (anti-HLA+anti-MICA) (Cuadro II). Es necesario destacar que para el cálculo de la función renal de los pacientes que perdieron la función del injerto, las cifras fueron las previas inmediatas a que alcanzaran criterios de pérdida de la función acorde con los parámetros señalados en el apartado de Material y métodos.

*Pérdida del injerto.* A un seguimiento promedio de 20.5 meses (1.2-25.2) después de la determinación de anticuerpos, ocho pacientes perdieron su injerto. La causa en todos fue nefropatía crónica del injerto confirmada por biopsia. El impacto real de los anticuerpos determinados en este estudio pudo documentarse en la frecuencia de pérdida del injerto asociada a la presencia de los mismos. En esta forma, la pérdida del injerto ocurrió en 1.6% (2/124 pacientes) del grupo de pacientes con ausencia de anticuerpos comparado con 8.3% (6/72 pacientes) en quienes se documentó al menos alguno de los anticuerpos estudiados. Cabe resaltar que existió aumento en la pérdida de injerto proporcional al número de anticuerpos detectados: 0 versus 1 versus 2 anticuerpos ( $p=0.003$ ,  $\chi^2$  de tendencia). La figura 1 muestra las curvas de supervivencia de injerto para el grupo de

**Cuadro I. Características de los pacientes**

Variable	Negativos (n = 124)	Positivos (n = 72)	p
Sexo masculino	71 (57.3)	43 (59.7)	0.85
Edad (años en la toma de la muestra)	37.9 ± 11.15	38.5 ± 12.90	0.76
Seguimiento postrasplante (meses)	65.4 (46.0–108.5)	71.4 (47.9–108.9)	0.73
Donador fallecido	28 (22.6)	16 (22.2)	1.00
DVNR	10 (8.1)	3 (4.2)	0.38
DVR			
2 Haplotipos	14 (16.3)	5 (6.9)	0.46
1 Haplotipos	64 (74.4)	39 (54.2)	0.84
0 Haplotipos	8 (9.3)	9 (12.5)	0.24
Transfusiones	75 (60.5)	44 (61.1)	1.00
Embarazos	27 (21.8)	12 (16.7)	0.55
Tacrolimus	38 (30.6)	19 (26.4)	0.64
CyA	63 (50.8)	33 (45.8)	0.60
AZA	80 (64.5)	44 (61.1)	0.75
MMF	36 (29.0)	24 (33.3)	0.64
RAPA	8 (6.5)	6 (8.3)	0.84
Inducción con anti-IL2r	39 (31.5)	24 (33.3)	0.91
Primer trasplante	116 (93.5)	68 (94.4)	1.00
Rechazo agudo	24 (19.7)	18 (25.0)	0.46

VNR = donador vivo no relacionado, DVR = donador vivo relacionado, CyA = ciclosporina, AZA = azatioprina, MMF = micofenolato de mofetilo, RAPA = rapamicina.

pacientes negativos a todo tipo de anticuerpos estudiados (n=124) versus los que conformaban el grupo en quienes al menos un anticuerpo fue detectado (n=72); fue documentada una supervivencia significativamente inferior para el grupo positivo a anticuerpos ( $p=0.046$ ).

De los seis pacientes que perdieron el injerto pertenecientes al grupo de anticuerpos positivos, dos tenían anticuerpos anti-MICA y otro solamente anticuerpos anti-HLA clase II; los tres restantes tuvieron una combinación de anticuerpos: uno, anti-MICA+anti-HLA clase I; uno, anti-MICA+anti-HLA clase II; uno, anti-HLA clase I+anti-HLA clase II.

Decidimos analizar la supervivencia del injerto en pacientes con o sin anticuerpos anti-HLA sin excluir la presencia de anticuerpos anti-MICA. Como se muestra en la figura 2, la

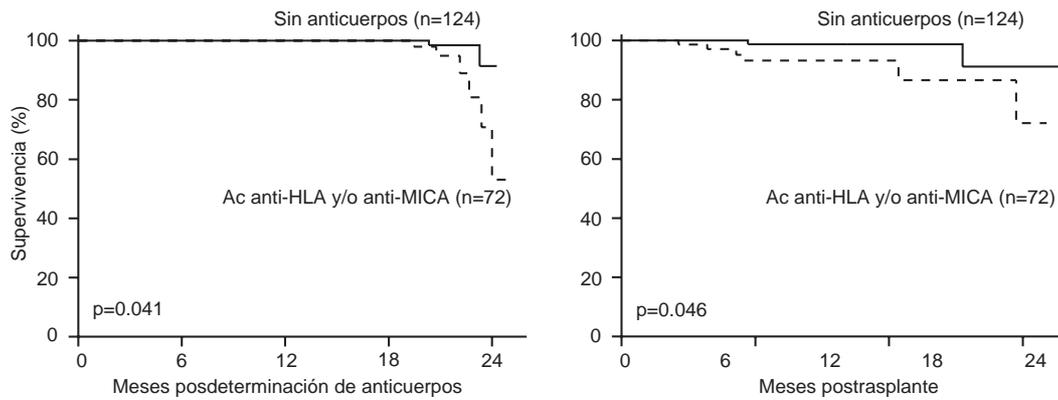
supervivencia del injerto tendió a disminuir en el grupo con anticuerpos anti-HLA, sin que se estableciera una diferencia significativa ( $p=0.097$ ). No se encontraron diferencias entre pacientes anti-HLA negativos, con solo anticuerpos anti-HLA clase I, clase II o con ambos (clase I y clase II). De manera similar, cuando analizamos el grupo con o sin anticuerpos anti-MICA sin excluir la presencia de anticuerpos anti-HLA, observamos tendencia a disminución en la supervivencia del injerto en el grupo que tenía anticuerpos anti-MICA,  $p=0.058$  (figura 3).

El impacto, independiente en la supervivencia del injerto, de la presencia de anticuerpos anti-HLA, anti-MICA y de la coexistencia de estos anticuerpos (anti-HLA y anti-MICA) se muestra en la figura 4. Una diferencia significativa en la

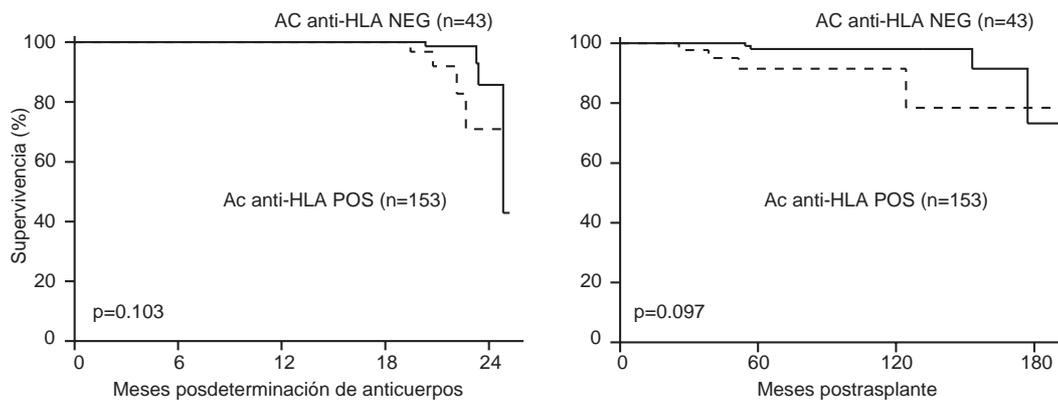
**Cuadro II. Función del injerto de acuerdo al tipo de anticuerpo**

	Negativos (n= 124)	Ac anti-HLA (n= 34)	Ac anti-MICA (n= 29)	Ac anti-HLA + Ac anti-MICA (n= 9)	p
CrS basal(3 meses)	1.34 ± 0.41	1.23 ± 0.31	1.47 ± 0.68	1.31 ± 0.28	0.57
CrS a la evaluación de Ac	1.45 ± 0.64	1.41 ± 0.60	1.60 ± 0.91	1.84 ± 1.44	0.84
CrS última visita	1.48 ± 0.74	1.51 ± 0.99	1.65 ± 1.22	2.30 ± 1.70	0.33
Δ CrS (última vs. Basal)	0.14 ± 0.58	0.28 ± 0.96	0.19 ± 0.85	0.99 ± 1.75	0.27
Δ CrS (última vs. evaluación de Ac)	0.03 ± 0.36	0.10 ± 0.55	0.05 ± 0.50	0.46 ± 1.2 8	0.55
TFGe basal (3 meses)	63.41 ± 18.38	71.06 ± 26.07	58.23 ± 20.13	67.05 ± 19.14	0.081
TFGe a la evaluación de Ac	57.32 ± 19.15	60.27 ± 22.86	53.52 ± 22.35	54.11 ± 26.66	0.60
TFGe última visita	56.60 ± 21.55	59.96 ± 25.20	52.99 ± 27.10	45.88 ± 28.63	0.36
Δ TFGe (última visita vs. basal)	- 6.80 ± 16.1	-11.10 ± 18.07	- 5.7 ± 14.4	-21.2 ± 22.7	0.11
Δ TFGe (última visita vs. evaluación de Ac)	- 0.71 ± 14.5	- 0.31 ± 11.15	- 0.53 ± 17.4	- 8.2 ± 13.5	0.27

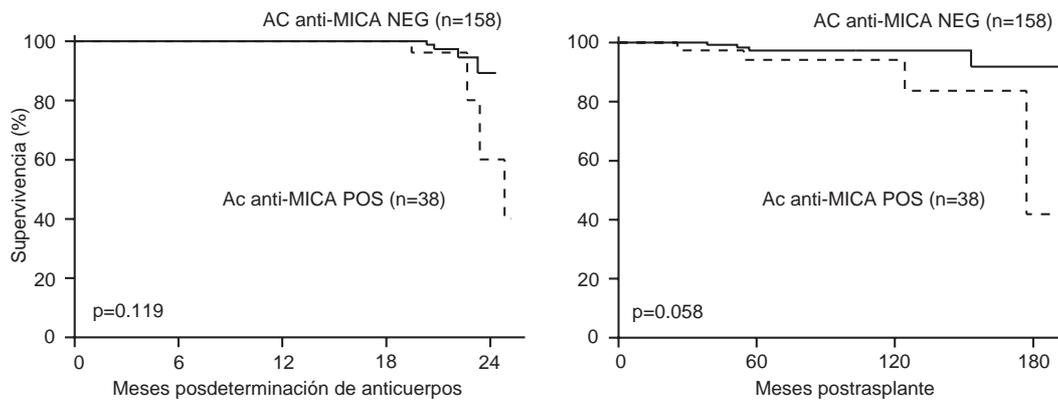
Ac = anticuerpos, CrS = creatina sérica, TFG = tasa de filtración glomerular estimada por la fórmula MDRD.



**Figura 1.** Supervivencia del injerto acorde a la determinación de anticuerpos. El grupo positivo incluye a los pacientes con anticuerpos anti-HLA o anticuerpos anti-MICA. A) Resultados a partir del momento de la toma de la muestra para determinación de anticuerpos. B) Resultados a partir de la fecha del trasplante.



**Figura 2.** Supervivencia del injerto acorde a la presencia de anticuerpos anti-HLA.

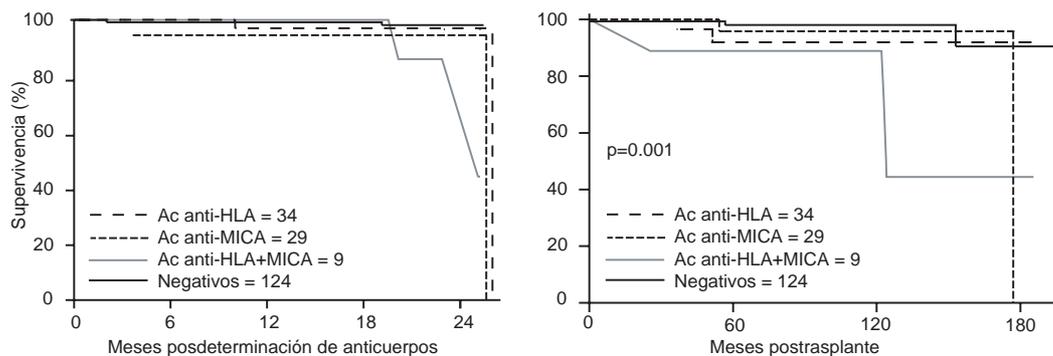


**Figura 3.** Supervivencia del injerto acorde a la presencia de anticuerpos anti-MICA.

supervivencia del injerto ocurrió para el grupo que mostró coexistencia de anticuerpos anti-HLA y anti-MICA comparado con el grupo negativo a anticuerpos ( $p=0.001$ ) y no se observaron diferencias significativas cuando existían exclusivamen-

te anticuerpos anti-HLA ( $p=0.19$ ) o anticuerpos anti-MICA ( $p=0.12$ ), comparados con el grupo negativo a anticuerpos.

Debido a que no todos los pacientes de este estudio contaban con biopsias del injerto a tiempos de evolución



**Figura 4.** Supervivencia del injerto acorde al tipo de anticuerpos;  $p=0.001$  para anticuerpos anti-HLA+anti-MICA versus negativos. No hubo diferencia entre los otros grupos.

semejante postrasplante, optamos por no analizar si se establecía algún tipo de asociación entre la intensidad o tipo de daño histológico y la presencia o no de anticuerpos. Seguramente este factor hubiera creado un sesgo de interpretación.

Durante el periodo de seguimiento tras la evaluación de anticuerpos, dos pacientes fallecieron, ambos con injerto funcional, debido a infarto agudo del miocardio y a neumonía de focos múltiples adquirida en la comunidad, respectivamente. Uno fue negativo a todo tipo de anticuerpos y el otro correspondía al grupo de pacientes con anticuerpos anti-HLA clase I y clase II.

## Discusión

Cuando se determinó de manera transversal la existencia de anticuerpos anti-HLA en el grupo de pacientes referidos en esta serie, encontramos que la presencia de estos anticuerpos no mostraba asociación negativa con la función de los injertos renales en el momento de la evaluación. No fue posible precisar si se trataba de anticuerpos anti-HLA existentes pretrasplante o desarrollados postrasplante, debido a la inexistencia de determinaciones previas.<sup>15</sup>

El estudio de anticuerpos anti-MICA en el suero de estos pacientes, adicional al de anticuerpos anti-HLA, amplió las posibilidades del análisis para evaluar su posible efecto en la evolución de los injertos a dos años de su determinación. La prevalencia obtenida de anticuerpos anti-HLA de 21.9% es similar a la encontrada en estudios previos,<sup>16</sup> y la correspondiente a anticuerpos anti-MICA de 19.4% resultó inferior a la informada por otros autores, quienes por la naturaleza de sus estudios pudieron evaluar la frecuencia acumulada de estos anticuerpos.<sup>9,10</sup>

Actualmente, el seguimiento del grupo de nuestros pacientes ha permitido documentar que la existencia de estos anticuerpos circulantes se asoció a mayor pérdida de injertos renales. En forma global, el porcentaje de pacientes que han perdido el injerto a una mediana de seguimiento de 20.5 meses tras la evaluación de anticuerpos es de 4.1%. Conforme a lo expresado, el grupo de pacientes con al menos uno

de los anticuerpos determinados comparados con los que no tenían anticuerpo alguno, resultaba en una diferencia significativa en la supervivencia del injerto ( $p=0.046$ ). Sin embargo, la evaluación independiente del impacto representado por la sola existencia de anticuerpos anti-HLA, anti-MICA o por la presencia de ambos, evidencian que hasta el momento el impacto real lo estableció poseer la combinación de anticuerpos circulantes anti-HLA+anti-MICA ( $p=0.001$ ). Datos recientemente publicados, producto de un estudio prospectivo,<sup>10</sup> señalan que anticuerpos anti-HLA se encontraron en 72% de los pacientes que eventualmente perdieron su injerto comparados con 46% con injertos funcionales ( $p<0.05$ ). El porcentaje de los que perdieron el injerto se incrementó a 77% cuando se analizó a los que tenían anticuerpos anti-HLA+anti-MICA ( $p<0.01$ ). Por otra parte, información muy reciente procedente de 1910 receptores de trasplante renal muestran de manera contundente que en los sujetos con buena compatibilidad HLA, la sensibilización a MICA estuvo asociada de manera independiente con una supervivencia inferior del injerto ( $83.2\pm 5.8\%$  entre los que tenían anticuerpos anti-MICA versus  $95.1\pm 1.3\%$  entre aquellos sin estos anticuerpos,  $p=0.002$ ).<sup>17</sup>

El motivo por el cual en este estudio no se observó asociación entre la presencia aislada de anticuerpos anti-HLA o anti-MICA y la pérdida de injerto podría sugerir que se requiere mayor tiempo de evolución para documentar su influencia en la reducción de la supervivencia de éstos; ciertamente, el factor tiempo en la pérdida del injerto asociada a anticuerpos anti-HLA *de novo* postrasplante fue evaluado en un estudio con determinaciones anuales a lo largo de ocho años, en éste la detección de anticuerpos pudo anteceder por años la pérdida del injerto.<sup>18</sup> Abundando en este aspecto, el seguimiento a dos años tras la determinación de anticuerpos anti-HLA en receptores de trasplante renal que tenían por lo menos seis meses de evolución postrasplante, mostró incremento sustancial de la falla de injerto a 15.1% en los que tenían anticuerpos comparados a 6.8% en el grupo de pacientes que no los tenían, porcentajes que duplicaron las cifras encontradas en el mismo estudio un año antes. Estos datos, que proceden de una investigación colaborativa en más de 2 mil pacientes, definen que la

detección de anticuerpos anti-HLA postrasplante conlleva un incremento sustancial en el riesgo de pérdida de injerto subsecuente conforme el tiempo avanza.<sup>19</sup>

Por otra parte, el presente estudio no pretendía buscar anticuerpos anti-HLA o anti-MICA específicos *versus* inespecíficos. En esta forma, el suero fue analizado para determinar la presencia o ausencia de anticuerpos anti-HLA clase I o clase II y anti-MICA. No establecimos si los anticuerpos anti-HLA o anti-MICA existían pretrasplante o si aparecieron postrasplante. Independientemente, existen significativamente más pérdidas de injertos en pacientes con anticuerpos anti-HLA y anti-MICA a dos años de su detección. Este hallazgo ocurrió en ausencia de otros factores asociados a este fenómeno. Ciertamente no fue posible relacionar la detección de anticuerpos anti-HLA o anti-MICA con ninguno de los eventos sensibilizantes conocidos, por ejemplo, transfusiones sanguíneas previas, embarazos y episodios de rechazo agudo.

Aun cuando no se observaron diferencias significativas en la función del injerto entre los diferentes grupos con anticuerpos y los que no tenían anticuerpos, es evidente que los del grupo conformado por pacientes con anticuerpos anti-HLA+anti-MICA mostraban mayor cifra de creatinina sérica en la última visita y una delta de tasa de filtración glomerular que traduce mayor pérdida funcional del injerto. Sería posible formular que el daño dual producido por estos anticuerpos (HLA+MICA) contra antígenos que se expresan en las células del endotelio vascular del injerto condujera a deterioro crónico del mismo más evidente y posiblemente en menor tiempo que el derivado de la acción de anticuerpos anti-HLA o anti-MICA de manera individual. En el estudio colaborativo previamente citado se evaluó la relación entre el valor de creatinina sérica al momento de evaluación de anticuerpos y la pérdida de injerto dos años después; se documentó mayor proporción de pérdidas de injertos en los que teniendo anticuerpos anti-HLA tenían cifras de creatinina sérica entre 2 y 3.4 mg/dl, independientemente del tiempo transcurrido desde el trasplante a la evaluación de anticuerpos.<sup>19</sup> Basados en esos datos y en la función renal actual de los pacientes que integran el subgrupo con anticuerpos anti-HLA+anti-MICA de este estudio, es factible suponer que tendrán una menor supervivencia del injerto comparados con el resto.

La secuencia de eventos que ha sido propuesta para explicar el daño a ultranza que ocurre en el injerto señala que la fijación de anticuerpos al endotelio produce un ciclo de daño y reparación, con proliferación de células endoteliales y de músculo liso, resultando en engrosamiento de la íntima. Este proceso contribuye como factor inmunológico a un peor resultado a largo plazo, ejemplificado por el patrón histológico de arterioesclerosis del trasplante.<sup>14,20</sup>

Es también conocido que los anticuerpos anti-HLA y posiblemente otros producidos *de novo* postrasplante, pueden estar presentes por años en forma indolente antes de condicionar pérdida del injerto.<sup>18</sup> Una fracción importante de receptores de injerto renal desarrollará anticuerpos donador específico en la etapa postrasplante. Worthington y colaboradores encontraron que 25% de 235 receptores de trasplante renal desarrolló anticuerpos anti-HLA donador específico a un tiempo promedio de 1582 días postrasplante; el impacto

de estos anticuerpos donador específico fue evidente al observar que 52% de 112 pacientes del estudio que tuvieron falla del injerto había desarrollado estos anticuerpos, comparado con solamente 1.6% de 123 pacientes con injerto funcional; el tiempo promedio desde la detección de anticuerpos donador específico a la pérdida del injerto fue de 1409 días.<sup>21</sup> Este documento plantea dos aspectos de inusitada relevancia: establece y reitera la necesidad de efectuar un seguimiento prospectivo postrasplante que permita identificar a los pacientes que desarrollan anticuerpos HLA donador específico, quienes serían candidatos a la utilización de agentes inmunomoduladores para regular a la baja la producción de anticuerpos anti-HLA; demuestra también que existe una brecha temporal entre la detección de estos anticuerpos y la pérdida del injerto, que permitiría efectuar la mencionada intervención inmunomoduladora, mitigando posiblemente el curso del daño inmunológico crónico que conduciría a reducción en la supervivencia del injerto.

Como maniobra inmunomoduladora al detectar anticuerpos anti-HLA postrasplante, hay algunos datos que indican que la combinación de tacrolimus y mofetil micofenolato suprime efectivamente la producción de anticuerpos antidonador a corto y largo plazo en receptores con disfunción aguda o tardía del injerto mediado por aloanticuerpos.<sup>22,23</sup> Aún no hay estudios prospectivos para evaluar si esta combinación farmacológica u otra, incluyendo tacrolimus o ciclosporina con sirolimus o everolimus, resultará más efectiva para este propósito. También será necesario investigar el efecto de depletar las células B a través de anticuerpos monoclonales anti-CD20 y a través de las propiedades inmunomoduladoras de IVIG para una terapia "anticipada" en pacientes que producen anticuerpos anti-HLA postrasplante, mucho antes que ocurran lesiones glomerulares a través de mecanismos inmunológicos. Como propusieran Akalin y Pascual,<sup>24</sup> un seguimiento de receptores de trasplante renal que incluya monitorización secuencial de anticuerpos anti-HLA de *novo* —con métodos sensibles y específicos— junto con biopsias seriadas protocolizadas, contribuirán a identificar las diferencias entre desarrollo temprano y tardío de anticuerpos anti-HLA sobre la patología del injerto. La información así generada adicional al estudio de los eventos secuenciales a nivel de la célula endotelial, probablemente permitirá un mejor entendimiento del fenómeno de acomodamiento,<sup>25,26</sup> y determinar en qué condiciones de este escenario ocurre este fenómeno.

Finalmente, los hallazgos aquí presentados apoyan la noción de que el estudio secuencial de anticuerpos anti-MICA en adición a anticuerpos anti-HLA en el seguimiento de receptores de trasplante renal puede delinear mejor a los pacientes con mayor riesgo de pérdida del injerto. Esta observación, sin embargo, requiere confirmación en un estudio prospectivo de gran escala.

## Agradecimientos

Este trabajo fue realizado con recursos del proyecto Salud 2004 CO1-030/A1 del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, México.

## Referencias

1. **Jeannet M, Pinn VW, Flax MH, Winn HJ, Russell PS.** Humoral antibodies in renal allotransplantation in man. *N Engl J Med* 1970;282:111-117.
2. **Terasaki PI, Kreisler M, Mickey RM.** Presensitization and kidney transplant failures. *Postgrad Med J* 1971;47:89-100.
3. **Halloran PF, Wadgyar A, Ritchie S, Falk J, Solez K, Srinivasa NS.** The significance of the anti-class I antibody response. I. Clinical and pathologic features of anti-class I-mediated rejection. *Transplantation* 1990;49:85-91.
4. **Zhang Q, Liang LW, Gjertson DW, Lassman C, Wilkinson AH, Kendrick E, et al.** Development of posttransplant antidonor HLA antibodies is associated with acute humoral rejection and early graft dysfunction. *Transplantation* 2005;79:591-598.
5. **Karpinski M, Rush D, Jeffery J, Exner M, Regele H, Dancea S, et al.** Flow cytometric crossmatching in primary renal transplant recipients with a negative anti-human globulin enhanced cytotoxicity crossmatch. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2807-2814.
6. **Feucht HE, Schneeberger H, Hillebrand G, Burkhardt K, Weiss M, Beretz A, et al.** Capillary deposition of C4d complement fragment and early graft loss. *Kidney Int* 1993;43:1333-1338.
7. **Crespo M, Pascual M, Tolkoff-Rubin N, Mauyyedi S, Collins AB, Fitzpatrick D, et al.** Acute humoral rejection in renal allograft recipients: incidence, serology, and clinical characteristics. *Transplantation* 2001;71:652-658.
8. **McKenna RM, Takemoto SK, Terasaki PI.** Anti-HLA antibodies after solid organ transplantation. *Transplantation* 2000;69:319-326.
9. **Sumitran-Holgersson S, Wilczek HE, Holgersson J, Soderstrom K.** Identification of the nonclassical HLA molecules, mica, as targets for humoral immunity associated with irreversible rejection of kidney allografts. *Transplantation* 2002;74:268-277.
10. **Mizutani K, Terasaki P, Rosen A, Esquenazi V, Miller J, Shih RN, et al.** Serial ten-year follow-up of HLA and MICA antibody production prior to kidney graft failure. *Am J Transplant* 2005;5:2265-2272.
11. **Alberú J, Dib-Kuri A.** Inmunología de los trasplantes. En: Aguirre-Rivero R, de la Garza-Villaseñor L, editores. *Tratado de cirugía general*. México: El Manual Moderno/Consejo Mexicano de Cirugía General; 2003. pp. 1315-1325.
12. **Bahram S, Bresnahan M, Geraghty DE, Spies T.** A second lineage of mammalian major histocompatibility complex class I genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:6259-6263.
13. **Zwirner NW, Marcos CY, Mirbaha F, Zou Y, Stastny P.** Identification of MICA as a new polymorphic alloantigen recognized by antibodies in sera of organ transplant recipients. *Human Immunol* 2000;61:917-924.
14. **Reed EF.** Signal transduction via MHC molecules in endothelial and smooth muscle cells. *Crit Rev Immunol* 2003;23:109-128.
15. **Morales-Buenrostro LE, Buzo-Romero JM, de Leo C, López M, Ortiz-Arroyo VM, Pérez-Garrido J, et al.** Prevalence of HLA antibodies and its impact on graft function in a group of kidney transplant recipients: a cross-sectional study. *Transplant Proc* 2006;38:899-902.
16. **Terasaki PI, Ozawa M.** Predicting kidney graft failure by HLA antibodies: a prospective trial. *Am J Transplant* 2003;4:438-443.
17. **Zou Y, Stastny P, Süsal C, Döhler B, Opelz G.** Antibodies against MICA antigens and kidney-transplant rejection. *N Engl J Med* 2007;357:1293-1300.
18. **Lee PC, Terasaki PI, Takemoto SK, Lee PH, Hung CJ, Chen YL, et al.** All chronic rejection failures of kidney transplant were preceded by development of HLA antibodies. *Transplantation* 2002;74:1192-1194.
19. **Terasaki PI, Ozawa M.** Predictive value of HLA antibodies and serum creatinine in chronic rejection: results of a 2-year prospective trial. *Transplantation* 2005;80:1194-1197.
20. **Harris PE, Bian H, Reed EF.** Induction of high affinity fibroblast growth factor receptor expression and proliferation in human endothelial cells by anti-HLA antibodies: a possible mechanism for transplant atherosclerosis. *J Immunology* 1997;159:5697-5704.
21. **Worthington JE, Martin S, Al-Husseini DM, Dyer PA, Johnson RWG.** Posttransplantation production of donor HLA-specific antibodies as a predictor of renal transplant outcome. *Transplantation* 2003;75:1034-1040.
22. **Pascual M, Saidman S, Tolkoff-Rubin N, William WW, Mauyyedi S, Duan JM, et al.** Plasma exchange and tacrolimus-mycophenolate rescue for acute humoral rejection in kidney transplantation. *Transplantation* 1998;66:1460-1464.
23. **Theruvath TP, Saidman SL, Mauyyedi S, Delmonico FL, Williams WW, Tolkoff-Rubin N, et al.** Control of antidonor antibody production with tacrolimus and mycophenolate mofetil in renal allograft recipients with chronic rejection. *Transplantation* 2001;72:77-83.
24. **Akalin E, Pascual M.** Sensitization after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:433-440.
25. **Salama AD, Delikouras A, Pusey CD, Cook HT, Bhargal G, Lechler RI, et al.** Transplant accommodation in highly sensitized patients: a potential role for Bcl-xL and alloantibody. *Am J Transplant* 2001;1:260-269.
26. **Williams JM, Holzkecht ZE, Plummer TB, Lin SS, Brunn GJ, Platt JL.** Acute vascular rejection and accommodation: divergent outcomes of the humoral response to organ transplantation. *Transplantation* 2004;78:1471-1478.

# Riesgo cardiovascular en adultos con síndrome de apnea obstructiva del sueño. A 25 años de los primeros estudios de asociación

Luis Torre-Bouscoulet,\* María Sonia Meza-Vargas, Armando Castorena-Maldonado y Rogelio Pérez-Padilla

*Clínica de Sueño, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, México D.F., México*

Recibido en su versión modificada: 17 de agosto de 2007

Aceptado: 31 de agosto de 2007

## RESUMEN

*Las enfermedades cardiovasculares y los trastornos respiratorios durante el sueño representan un grave problema de salud pública en México y el mundo. En los últimos 25 años se han realizado estudios que demuestran que el síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) es un factor de riesgo independiente para hipertensión arterial sistémica, cardiopatía isquémica y enfermedad vascular cerebral. Se ha descrito también otras asociaciones con hipertensión arterial pulmonar, arritmias, muerte súbita durante el sueño e insuficiencia cardíaca. El tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea en pacientes con SAOS ha mostrado tener un efecto positivo sobre la prevención primaria y secundaria de las principales enfermedades cardiovasculares. En este manuscrito revisamos la evidencia epidemiológica que relaciona el SAOS con incremento en el riesgo cardiovascular y proponemos algunas estrategias para hacer frente al creciente problema del SAOS en su asociación con enfermedades cardiovasculares.*

### Palabras clave:

*Apnea del sueño, epidemiología, riesgo cardiovascular, presión positiva continua en la vía aérea, síndrome de apnea obstructiva del sueño, SAOS*

## SUMMARY

*Cardiovascular diseases and sleep-disordered breathing have been recognized as a public health problem in Mexico and worldwide. These two groups of disorders are closely associated and the evidence accumulated over the last 25 years indicates that obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is an independent risk factor in systemic arterial hypertension, coronary artery disease and stroke. Other associations have also been described, linking these disorders with pulmonary hypertension, cardiac arrhythmias, sudden death during sleep and congestive heart failure. Treatment with continuous positive airway pressure in patients with OSAS has proven to be an efficient primary and secondary cardiovascular prevention strategy. This article reviews the epidemiological evidence that links OSAS with increased cardiovascular risk, and proposes strategies designed to address this growing health problem.*

### Key words:

*Sleep apnea, epidemiology, cardiovascular risk, CPAP, obstructive sleep apnea syndrome, OSAS*

## Introducción

El síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) es un trastorno caracterizado por un número anormal de episodios intermitentes en los que cesa (apnea) o se reduce (hipopnea) el flujo respiratorio durante el sueño. Un indicador común de la gravedad de este trastorno es el índice de apnea-hipopnea (IAH) que se obtiene al dividir el número total de apneas y de hipopneas entre el número de horas de sueño.<sup>1</sup> Un IAH > 5 se considera actualmente como anormal.<sup>2,3</sup> Los periodos de apnea o hipopnea se acompañan frecuentemente de desaturación de oxígeno, fragmentación del sueño y somnolencia excesiva diurna.<sup>3</sup> Los pacientes con SAOS que no reciben tratamiento tienen mayor riesgo para enfermedades cardiovasculares,<sup>4-7</sup> sufrir accidentes de tráfico o laborales<sup>8-10</sup>

y menor calidad de vida.<sup>11,12</sup> La prevalencia de este trastorno oscila entre 2 y 3% en mujeres y 4 y 6% en hombres,<sup>2,13-17</sup> lo que aunado a sus graves consecuencias y a la existencia de un tratamiento eficaz mediante la presión positiva continua en la vía aérea (CPAP por sus siglas en inglés),<sup>18-25</sup> colocan al SAOS como un problema de salud pública.<sup>26</sup>

La principal causa de mortalidad en México y en muchos otros países son las enfermedades cardiovasculares, por lo que es importante conocer los factores de riesgo asociados.<sup>27</sup> El sobrepeso, que según la Encuesta Nacional de Salud 2006 afecta a 70% de la población adulta en México,<sup>28</sup> es un factor de riesgo compartido por el SAOS y las enfermedades cardiovasculares. La hipertensión arterial sistémica, según la misma encuesta, afecta casi a una tercera parte de la población adulta en nuestro país.<sup>28</sup>

\* Correspondencia y solicitud de sobretiros: Luis Torre-Bouscoulet. Clínica del Sueño. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Tlalpan 4502. Col. Sección XVI. Del. Tlalpan, México D.F. CP 14080.

En la actualidad existe evidencia suficiente para considerar al SAOS como un factor de riesgo independiente para algunas enfermedades cardiovasculares como hipertensión arterial sistémica,<sup>5,6,29,30</sup> cardiopatía isquémica<sup>31,32</sup> y enfermedad vascular cerebral.<sup>7,33</sup> También se ha relacionado con hipertensión arterial pulmonar,<sup>34</sup> arritmias,<sup>35</sup> muerte súbita durante el sueño<sup>36</sup> e insuficiencia cardíaca.<sup>37</sup>

Los mecanismos de daño cardiovascular en pacientes con SAOS no son conocidos en su totalidad, sin embargo, el entendimiento de los cambios fisiológicos del aparato cardiovascular durante el sueño en sujetos normales ha proporcionado información valiosa para una mejor comprensión de la interacción entre SAOS y riesgo cardiovascular. En condiciones normales, la transición del estado de vigilia a las etapas iniciales del sueño se acompaña de cambios en la fisiología cardiovascular y en la regulación del control respiratorio. En la etapa de sueño en la que no existen movimientos oculares rápidos (actualmente nombrado simplemente como sueño N)<sup>38</sup> desaparece el componente conductual del control respiratorio y su regulación depende principalmente de la actividad metabólica.<sup>39</sup> Esto se asocia a un patrón respiratorio regular con disminución de la ventilación minuto e incremento de la PaCO<sub>2</sub> con disminución de la PaO<sub>2</sub>. Durante el sueño N se incrementa la actividad del sistema nervioso parasimpático y disminuye la actividad simpática, la frecuencia cardíaca, la presión arterial, la resistencia vascular sistémica y el volumen sistólico.<sup>40</sup> Por estos cambios es que se considera al sueño N como una etapa de "quietud" para el sistema cardiovascular. En el sueño de movimientos oculares rápidos (sueño REM o sueño R) se observa disminución de la respuesta ventilatoria a la hipoxemia e hipercapnia, lo que genera mayor disminución de la ventilación minuto con incremento de la PaCO<sub>2</sub> y disminución de la PaO<sub>2</sub>. Durante el sueño R se reestablece el componente conductual del control respiratorio y la actividad nerviosa simpática, la presión arterial y la frecuencia cardíaca semejan a las cifras observadas en el estado de vigilia.<sup>40</sup> Por el contrario, en pacientes con SAOS, los ciclos repetitivos de apnea o hipopnea que alternan con periodos en los que abruptamente se reestablece la respiración, generan respuestas fisiológicas que potencialmente afectan al sistema cardiovascular. Dentro de estas respuestas se incluyen el fenómeno de hipoxemia-reoxigenación, hipercapnia-hipocapnia, cambios en la presión intratorácica y alertamientos. A partir de estas respuestas intermitentes que siguen a cada periodo de apnea o hipopnea, se desencadenan otros mecanismos que se han asociado a daño cardiovascular, como el incremento de la actividad del sistema nervioso simpático, respuesta inflamatoria, estrés oxidante, disfunción endotelial y anormalidades de la coagulación.<sup>41-43</sup> Varias revisiones acerca de los mecanismos de daño cardiovascular se han hecho recientemente y pueden consultarse para mayores detalles.<sup>26,40-46</sup>

En este manuscrito se revisa la evidencia epidemiológica que asocia al SAOS con incremento en el riesgo cardiovascular y se proponen algunas estrategias para hacer frente al creciente problema del SAOS en su asociación con enfermedades cardiovasculares.

## Riesgo cardiovascular en adultos con SAOS

Antes de analizar los resultados de estudios epidemiológicos que han asociado al SAOS con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, es importante considerar algunos conceptos metodológicos. El diseño metodológico es de gran importancia en el análisis de factores de riesgo. Los estudios con diseño transversal permiten identificar asociación entre dos eventos, pero no es posible definir cuál condiciona la aparición del otro. En este sentido, los de cohorte son superiores ya que permiten hacer comparaciones longitudinales entre los pacientes expuestos (con SAOS) y los no expuestos (sin SAOS). Otro aspecto importante es la población representada, es decir, numerosas investigaciones incluyen a grupos de pacientes altamente seleccionados como los que acuden a una clínica de sueño de un hospital de tercer nivel, y por lo tanto los fenómenos observados en este grupo no necesariamente son los que se presentan en la población general. Por lo tanto, los mejores estudios para analizar los factores de riesgo son las cohortes que provienen de un muestreo poblacional y que tienen un periodo de seguimiento biológicamente suficiente para que se presente el desenlace por analizar. Los factores de riesgo compartidos por el SAOS y las enfermedades cardiovasculares (obesidad, sexo masculino, tabaquismo) deben considerarse en el análisis estadístico, ya que estos factores deben de ser "controlados" para establecer la independencia de la asociación. Los estudios de intervención mediante los cuales se evalúa el efecto del tratamiento sobre el riesgo cardiovascular a largo plazo, también plantean dificultades debido a que aspectos éticos limitan la asignación aleatoria del tratamiento con CPAP ya que éste ha mostrado ser de utilidad en pacientes con SAOS.<sup>24</sup> Por ello, en estudios que analizan la utilidad del tratamiento se compara a pacientes que tuvieron adherencia a la CPAP *versus* quienes rehusaron el tratamiento.

### Hipertensión arterial sistémica

Una de las primeras investigaciones que asociaron el ronquido y SAOS con hipertensión arterial sistémica fue el de Lugaresi y colaboradores<sup>47</sup> en 1980, en Italia. Posteriormente, en Estados Unidos, Partinen y colaboradores<sup>48</sup> llevaron a cabo un estudio no aleatorizado prospectivo de siete años, en 198 pacientes con SAOS quienes recibieron tratamiento conservador (pérdida de peso) o traqueostomía. Encontraron que aquellos con tratamiento conservador tuvieron un riesgo relativo de 2.3 (IC95%=1.5-3.6) de desarrollar enfermedades cardiovasculares al ser comparados con los pacientes sometidos a traqueostomía. Lavie y colaboradores<sup>49</sup> propusieron, en 1984, que el diagnóstico de SAOS debía ser "tomado en cuenta" en pacientes con hipertensión arterial sistémica ya que observaron una prevalencia de SAOS de 22% en 50 pacientes con esta entidad. En la década de 1980 fueron publicados algunos otros análisis de asociación.<sup>50,51</sup> En 1990, Hoffstein<sup>52</sup> en una revisión sistemática de lo disponible hasta entonces acerca de la asociación entre

SAOS y hipertensión arterial sistémica, concluyó que la fuerza de la asociación era "inestable". En la década de 1990 y en lo transcurrido de la actual, se han divulgado varias investigaciones que sustentan dicha asociación.<sup>6,53-55</sup> Incluso, ahora se dispone de estudios con base poblacional y con seguimiento de varios años que dan mayor solidez a la asociación independiente entre ambos trastornos.<sup>5,24,56</sup>

Una de las aportaciones se originaron del Estudio de Sueño y Corazón llevado a cabo en Estados Unidos de América entre 1995 y 1998, en el que participaron poco más de 6000 sujetos seleccionados con una base poblacional. A partir de sus resultados y después de haber controlado por otros factores de riesgo como el índice de masa corporal, circunferencia de cuello, radio cintura-cadera y consumo de alcohol o tabaco, Nieto y colaboradores<sup>6</sup> informaron que los pacientes con IAH>30 tuvieron mayor riesgo de hipertensión arterial sistémica (OR=1.37, IC95%=1.03-1.83). Es importante mencionar que el OR es relativamente bajo, sin embargo, un incremento en 37% del riesgo implica un impacto enorme a nivel poblacional.

El otro gran estudio poblacional es la Cohorte de Sueño de Wisconsin, en el que Peppard y colaboradores<sup>5</sup> siguieron durante cuatro años a 709 participantes. El hallazgo más importante fue que los sujetos con IAH>15 tuvieron más riesgo de hipertensión arterial sistémica y se documentó OR=2.89 (IC95%=1.46-5.64) ajustado para otras variables confusoras, dentro de las que se incluyó el consumo de medicamentos antihipertensivos al inicio del seguimiento.<sup>57</sup>

La asociación entre SAOS e hipertensión arterial sistémica se modifica con la edad.<sup>29,58</sup> Hass y colaboradores<sup>29</sup> han indicado que en sujetos menores de 60 años, un IAH  $\geq$ 30 se asoció con mayor presión arterial sistólica y diastólica (OR=2.24, IC95%=1.10-4.54), sin embargo, la asociación desapareció en sujetos mayores de 60 años. Es posible que el "efecto de los sobrevivientes" influya: la mayoría de los sujetos genéticamente susceptibles no sobrevive más de 60 años de edad y esto hace que se pierda la asociación en este grupo de edad. No queda claro el impacto del SAOS a mediano plazo en sujetos mayores de 60 años.

La utilidad de la CPAP para disminuir la presión arterial es discutible,<sup>25,59</sup> ya que la mayoría de los estudios deriva de poblaciones altamente seleccionadas, sin embargo, algunos han mostrado que el tratamiento con CPAP es efectivo aun por periodos cortos de dos semanas en pacientes con hipertensión arterial sistémica y SAOS.<sup>60</sup> La utilidad de la CPAP parece estar limitada a quienes cursan con somnolencia excesiva diurna.<sup>61,62</sup> Barbe y colaboradores investigaron a 55 pacientes con IAH>30 sin somnolencia y demostraron que el tratamiento con CPAP no tuvo efecto sobre la presión arterial.<sup>62</sup> Resultados semejantes han sido informados por Robinson y colaboradores.<sup>63</sup> Por el contrario, los pacientes con SAOS e hipertensión arterial sistémica de difícil control muestran adecuada respuesta al tratamiento con CPAP;<sup>64,65</sup> la efectividad para disminuir la presión arterial está relacionada con la gravedad del SAOS.<sup>66</sup> Haentjens y colaboradores,<sup>67</sup> en un metanálisis que incluyó a 572 pacientes, demostraron que la CPAP disminuye la presión arterial en pacientes con SAOS y este efecto estuvo relacionado al IAH. Es claro

que se requieren más análisis para aclarar la utilidad de la CPAP en diferentes grupos de pacientes con SAOS.<sup>59,68</sup>

Otro aspecto importante es el concepto de presión óptima de CPAP. Becker y colaboradores<sup>69</sup> demostraron en 60 pacientes con SAOS moderado a grave, que el tratamiento con CPAP se asoció con una disminución promedio de la presión arterial media de 10 mmHg, efecto no presente en pacientes con tratamiento subóptimo. Esto subraya la importancia de la presión óptima de CPAP<sup>70</sup> y le da relevancia a lo descrito por Balizan y colaboradores,<sup>70</sup> quienes en 101 pacientes con SAOS encontraron que 17% tenía apnea persistente (IAH>5) a pesar del tratamiento con CPAP. Es posible, por tanto, que los sujetos con apnea persistente no obtengan los beneficios de la CPAP en términos de disminución del riesgo cardiovascular.

### Cardiopatía isquémica

En 2001, Shahar y colaboradores<sup>71</sup> publicaron los datos de la fase transversal del Estudio de Sueño y Corazón en el que se investigó la asociación entre SAOS (menor *versus* mayor cuartil de IAH) y el diagnóstico autoinformado de enfermedades cardiovasculares en 6424 participantes. Las asociaciones más importantes fueron con insuficiencia cardíaca (OR=2.38), enfermedad vascular cerebral (OR=1.58) y enfermedad arterial coronaria (OR=1.27). Posteriormente, Milleron y colaboradores<sup>72</sup> estudiaron de manera prospectiva (mediana de seguimiento de 86 meses) a 54 pacientes con enfermedad arterial coronaria documentada y SAOS (IAH>15). Las variables analizadas durante el periodo de seguimiento fueron muerte cardiovascular, síndromes coronarios agudos, hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y necesidad de revascularización coronaria. Algunas de estas complicaciones se presentaron en 24% de los pacientes que recibieron tratamiento con CPAP *versus* 58% del grupo que rehusó el tratamiento, lo cual se asoció a disminución significativa del riesgo (razón de riesgo de 0.24, IC95%=0.09-0.62). Estos resultados han sido confirmados por Marín y colaboradores,<sup>24</sup> quienes informaron que los pacientes con SAOS grave sin tratamiento (n=235) tuvieron mayor riesgo de eventos cardiovasculares fatales (muerte por infarto al miocardio o enfermedad vascular cerebral) (OR=2.87, IC95%=1.17-7.51) y no fatales (infarto del miocardio, enfermedad vascular cerebral, cirugía de revascularización coronaria o angioplastia coronaria) (OR=3.17, IC95%=1.12-7.51) al ser comparados con quienes recibieron tratamiento con CPAP. También se demostró la utilidad de la CPAP para prevenir los eventos fatales y los no fatales.

De igual forma ha sido demostrada la efectividad de la CPAP en disminuir el riesgo cardiovascular en pacientes con SAOS leve-moderado, independientemente de la somnolencia.<sup>56</sup> Este estudio apoya la idea de ofrecer el tratamiento con CPAP a todos los pacientes con SAOS moderado-grave y no solo a quienes cursan con somnolencia, como ha sido propuesto.<sup>62</sup> Sin embargo, no sería factible brindar atención médica al enorme número de pacientes que requerirían tratamiento con CPAP, y por ello es conveniente identificar a los grupos de pacientes con SAOS y mayor riesgo cardiovascular.

A pesar de que existen investigaciones en las que se demuestra que la somnolencia predice el apego al tratamiento con CPAP a largo plazo,<sup>73,74</sup> Sampol y colaboradores<sup>73,75</sup> estudiaron a 75 pacientes con SAOS y enfermedad arterial coronaria y demostraron que el apego a la CPAP a un año de seguimiento fue semejante en pacientes con y sin somnolencia (5.4 hora/noche *versus* 5.1 hora/noche, respectivamente). Estos resultados podrían estar relacionados a que los pacientes con enfermedad arterial coronaria podrían estar más sensibilizados a la necesidad de apegarse a tratamientos que podrían modificar el curso natural de la enfermedad, independientemente de la presencia de somnolencia.

El SAOS también modifica la evolución de los pacientes con enfermedad arterial coronaria admitidos en una unidad de cuidados coronarios.<sup>76</sup> En este grupo, el índice de eventos respiratorios (subrogado de IAH) se mantuvo como un predictor independiente de mortalidad, y se ha propuesto que dicho índice sea considerado en los modelos de prevención secundaria.<sup>76</sup> Otros autores<sup>77-79</sup> han informado resultados semejantes e incluso se ha indicado que los pacientes con SAOS tienen más complicaciones después de angioplastia coronaria.<sup>79</sup>

### Enfermedad vascular cerebral

Los estudios iniciales con diseño transversal en los que se asoció el SAOS con enfermedad vascular cerebral no permitieron concluir si el SAOS precedía a enfermedad vascular cerebral o si ésta generaba cambios en el control respiratorio que facilitaba la aparición del SAOS.<sup>80,81</sup> Este hecho no ha sido aclarado en su totalidad. En el análisis transversal de la Cohorte de Sueño de Wisconsin, Arzt y colaboradores<sup>33</sup> encontraron una fuerte asociación entre SAOS (IAH $\geq$ 20) y enfermedad vascular cerebral en 1475 participantes con OR=4.33 (IC95%=1.32-14.24). Sin embargo, en la fase longitudinal (seguimiento promedio de cuatro años) que incluyó a 1189 sujetos no se mantuvo la asociación después de ajustar para otros factores de riesgo. Por el contrario, Yaggi y colaboradores<sup>7</sup> efectuaron un estudio de cohorte en el cual siguieron durante 3.4 años a 1022 sujetos, de los cuales 68% tenía SAOS (IAH promedio de 35). Los pacientes con SAOS tuvieron una razón de riesgo de 1.97 (IC95%=1.12-3.48) después de ajustar para múltiples factores de riesgo dentro de los que se incluyó fibrilación auricular e hipertensión arterial sistémica; también observaron un efecto dosis-dependiente. El alto riesgo se mantiene (razón de riesgo 2.52) en grupos específicos de pacientes con SAOS, como los mayores de 70 años.<sup>82</sup> Los hallazgos epidemiológicos que asocian al SAOS con el desarrollo de enfermedad vascular cerebral son consistentes con las observaciones recientes de que los pacientes con SAOS tienen progresión temprana de la arterioesclerosis y que el IAH está asociado con la velocidad de la onda de pulso, grosor de íntima-media y diámetro carotídeo.<sup>83,84</sup> Estos resultados le dan dirección a la asociación entre SAOS y enfermedad vascular cerebral y permiten concluir que para esta última se debe considerar al SAOS como un factor de riesgo.

El tratamiento con CPAP en pacientes con SAOS disminuye el riesgo de enfermedad vascular cerebral fatal y no fatal, lo cual demuestra su utilidad como medida de prevención primaria.<sup>24</sup> Sin embargo, los pacientes con SAOS que desarrollaron enfermedad vascular cerebral tienen bajo apego al CPAP,<sup>85,86</sup> y existe controversia si la CPAP tiene efecto como medida de prevención secundaria.<sup>87-89</sup> En este sentido se sabe que el IAH obtenido en la etapa aguda de la enfermedad vascular cerebral se relaciona con peor pronóstico neurológico<sup>90,91</sup> y se ha descrito también una prevalencia de IAH $\geq$ 5 de 81% en pacientes que han sobrevivido durante tres años a una enfermedad vascular cerebral.<sup>92</sup> La interpretación de este alto IAH<sup>90</sup> debe hacerse con cautela, ya que es posible que el IAH se incremente como respuesta a las alteraciones en el control respiratorio y que los pacientes genéticamente susceptibles desarrollen inestabilidad del control respiratorio con alta ganancia, favoreciendo la aparición de apneas centrales y obstructivas.<sup>93,94</sup> En este subgrupo de pacientes, el SAOS podría, efectivamente, ser consecuencia de la enfermedad vascular cerebral. Incluso se ha descrito disminución espontánea del IAH después de un mes, lo cual apoya que en etapas iniciales de la enfermedad vascular cerebral, la afectación al control respiratorio podría estar participando en la generación de apneas y el IAH disminuye una vez que se ha limitado el daño y reestablecido los mecanismos de control.<sup>95</sup> El IAH obtenido después de que se establece la enfermedad vascular cerebral no permite hacer especulaciones sobre la presencia de SAOS ante dicha entidad y mucho menos sobre su gravedad. Los estudios longitudinales han aportado información relevante para identificar mejor a los pacientes con alto riesgo de enfermedad vascular cerebral.<sup>7,82,96</sup>

## Otras enfermedades cardiovasculares

### Arritmias cardíacas

El primer estudio que demostró asociación entre SAOS y arritmias cardíacas fue publicado en 1983 por Guilleminault y colaboradores,<sup>97</sup> quienes realizaron un registro electrocardiográfico de 24 horas a 400 pacientes con SAOS y encontraron que 48% presentó arritmias durante la noche, siendo las más frecuentes las pausas sinusales, taquicardia ventricular no sostenida, bloqueo auriculoventricular de segundo grado y contracciones ventriculares prematuras. Ese estudio, aunque pionero, carecía de un grupo de comparación y no estuvo controlado para factores de riesgo.<sup>97</sup> Otras investigaciones posteriores dieron resultados contradictorios.<sup>98,99</sup>

El Estudio de Sueño y Corazón ha aportado también información sobre el riesgo de arritmias cardíacas durante el sueño en pacientes con SAOS. Mehra y colaboradores<sup>35</sup> realizaron un análisis transversal en el que incluyeron a 228 sujetos con SAOS y 338 controles (pareados por edad, sexo, raza e índice de masa corporal) a quienes se les realizó simultáneamente una polisomnografía estándar nocturna y un registro electrocardiográfico. Los autores informaron que los pacientes con SAOS (IAH $\geq$ 30) tuvieron más riesgo de

fibrilación auricular (OR=4.02), taquicardia ventricular no sostenida (OR=3.4) y ectopia ventricular compleja (OR=1.74). El riesgo de presentar arritmias se relacionaba de manera inversa con la edad y disminuyendo significativamente a los 50 años de edad y disminuyendo significativamente a los 70 (OR=1.98).<sup>35</sup> Sin embargo, y de igual manera a lo que sucede en hipertensión arterial sistémica,<sup>29</sup> no es posible descartar el sesgo de sobrevivencia debido al diseño transversal del estudio.

Otro análisis que sugiere una asociación independiente entre SAOS y arritmias es el publicado por Kanagala y colaboradores,<sup>100</sup> quienes observaron pacientes sometidos a cardioversión eléctrica por fibrilación auricular. Identificaron que los pacientes con SAOS sin tratamiento tuvieron una recurrencia de fibrilación auricular a un año de 82%, mientras que en los pacientes con SAOS en tratamiento con CPAP y en el grupo sin SAOS la recurrencia fue de 42 y 53%, respectivamente. Encontraron que la recurrencia de fibrilación auricular estuvo relacionada a la magnitud de la hipoxemia. La utilidad de la CPAP para prevenir arritmias clínicamente relevantes durante la noche ha sido informada también por otros autores.<sup>101,102</sup>

Los resultados de los estudios disponibles hasta la actualidad sugieren que el SAOS está relacionado con la aparición de arritmias y, posiblemente, con mayor riesgo de muerte súbita durante la noche. Lo anterior ha sido propuesto por Gami y colaboradores,<sup>36</sup> quienes informaron que los pacientes con SAOS tienen alto riesgo (riesgo relativo de 2.57) de muerte súbita de origen cardíaco entre las 12 de la noche y las seis de la mañana, al ser comparados con pacientes sin SAOS. Estos resultados son consistentes con lo indicado en otros estudios que han demostrado una distribución circadiana del inicio de fibrilación auricular con mayor frecuencia durante la noche.<sup>103</sup>

### Hipertensión arterial pulmonar

Aunque la asociación es menos clara, en general se acepta que el SAOS es un factor de riesgo "leve"<sup>34</sup> y que una tercera parte de los pacientes con SAOS cursa con hipertensión arterial pulmonar.<sup>104,105</sup> Se sabe que durante los episodios de apnea se incrementa la presión arterial pulmonar de manera transitoria como consecuencia, probablemente, de la vasoconstricción pulmonar hipóxica<sup>106</sup> y del incremento de la presión negativa intratorácica.<sup>107</sup> En modelos animales, la hipoxemia intermitente se ha asociado a remodelación de la vasculatura pulmonar e hipertensión arterial pulmonar.<sup>108</sup> Aun cuando en humanos no se ha logrado demostrar que los incrementos repetitivos de la presión pulmonar causen hipertensión arterial pulmonar crónica,<sup>109</sup> Guidry y colaboradores<sup>110</sup> informaron que los pacientes con SAOS tienen mayor frecuencia de hipertrofia del ventrículo derecho, lo que indirectamente podría suponer un incremento crónico en la resistencia vascular pulmonar.

Es posible que factores que generan hipoxemia crónica (como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica) y trastornos que se acompañan de hipertensión venocapilar pulmonar pudieran confundir la asociación.<sup>34,108,111</sup> Por ello,

Bady y colaboradores<sup>105</sup> estudiaron, mediante cateterismo derecho, a 44 pacientes con SAOS sin enfermedad pulmonar obstructiva crónica, quienes habían sido referidos para iniciar tratamiento con CPAP. Hallaron que 27% de los pacientes con SAOS tuvo hipertensión arterial pulmonar (presión media >20 mmHg), sin embargo, el IAH no fue estadísticamente diferente entre el grupo con y sin hipertensión arterial pulmonar y en el análisis multivariado el IAH no fue predictor de la presión pulmonar. En un estudio semejante por Sanner y colaboradores,<sup>106</sup> se identificó que 20 % de los pacientes con SAOS cursaba con hipertensión arterial pulmonar y que el tiempo de sueño en el paciente con SpO<sub>2</sub> por debajo de 90% (que tomaron como indicador de la gravedad del SAOS) estuvo asociado a la presión arterial pulmonar. Weitzenblum y colaboradores también identificaron que la presión pulmonar estuvo relacionada con hipoxemia y no a IAH.<sup>112</sup>

Se ha descrito también que el sueño de movimientos oculares rápidos (sueño REM o R) guarda relación con el tono vascular de la circulación pulmonar, independientemente de hipoxemia, y que el incremento en el tono vascular está relacionado con hipertensión arterial pulmonar durante el día.<sup>113</sup> Esto indica la complejidad de las interacciones de la circulación pulmonar durante el sueño tanto en sujetos sanos como en pacientes con SAOS.

Sin considerar el mecanismo exacto que origina el incremento de la presión pulmonar, el tratamiento con CPAP ha mostrado ser benéfico sobre la hemodinámica pulmonar en pacientes con SAOS que cursan con hipertensión arterial pulmonar con disminuciones promedio de 3 a 5 mmHg en la presión arterial pulmonar media.<sup>114,115</sup>

### Insuficiencia cardíaca

La asociación entre SAOS e insuficiencia cardíaca es compleja ya que interaccionan factores relacionados con el control de la respiración.<sup>41,94,116,117</sup> Los pacientes con insuficiencia cardíaca frecuentemente presentan apnea central durante el sueño con un patrón característico de tipo Cheyne-Stokes, asociado a mal pronóstico.<sup>116,118</sup> La apnea central durante el sueño en pacientes con insuficiencia cardíaca suele acompañarse también de apneas obstructivas<sup>119</sup> por lo que se acepta como diagnóstico de apnea central durante el sueño un IAH ≥15 con más de 50% de los eventos, siendo de tipo central.<sup>120</sup> Incluso se ha informado que la apnea central durante el sueño en pacientes con insuficiencia cardíaca es un factor que puede hacer inestable al sistema de control respiratorio y que en pacientes con alta quimiosensibilidad (alta ganancia) puede favorecer la aparición de apnea obstructiva.<sup>94,116</sup> Desde el punto de vista clínico, los pacientes con SAOS que cursan con insuficiencia cardíaca tienen menos somnolencia excesiva diurna que quienes tienen SAOS sin insuficiencia cardíaca,<sup>121</sup> lo cual sugiere que los mecanismos generadores de la fragmentación del sueño (elevación del CO<sub>2</sub> versus incremento en la presión negativa intratorácica) tienen diferente efecto sobre la percepción de somnolencia, y que el SAOS pudiera estar particularmente subdiagnosticado en pacientes con insuficiencia cardíaca.

La identificación del SAOS como factor de riesgo para insuficiencia cardiaca se ha basado en estudios transversales.<sup>37</sup> Shahar y colaboradores<sup>71</sup> informaron que los pacientes con SAOS tienen alto riesgo de insuficiencia cardiaca con OR=2.38 (IC95%=1.22-4.62) al ser comparados con pacientes sin SAOS. A pesar de esa asociación independiente, otros autores han sugerido que la hipertensión arterial sistémica y la cardiopatía isquémica pudieran estar participando como mediadores.<sup>37,122,123</sup>

El efecto del SAOS sobre la mortalidad por insuficiencia cardiaca ha sido estudiada a largo plazo (media de seguimiento de tres años) por Wang y colaboradores,<sup>118</sup> quienes informaron que los pacientes con insuficiencia cardiaca que cursan con IAH $\geq$ 15 tienen mayor mortalidad que aquellos con el mismo grado de insuficiencia cardiaca pero con IAH<15. En ese trabajo, al igual que lo descrito por otros autores,<sup>120,124</sup> no se documentó que el tratamiento con CPAP disminuyera la mortalidad por insuficiencia cardiaca, sin embargo, la mortalidad global de causas cardiovasculares se disminuye dramáticamente con el uso de la CPAP<sup>24</sup> y hay evidencia de que a seis y 12 semanas de seguimiento mejora la eficiencia cardiaca en pacientes con insuficiencia cardiaca.<sup>125,126</sup>

La disfunción diastólica en pacientes con SAOS también ha sido estudiada.<sup>127,128</sup> Arias y colaboradores<sup>128</sup> llevaron a cabo un ensayo clínico controlado en el que evaluaron la utilidad de la CPAP sobre la función diastólica a 12 semanas de tratamiento en pacientes con SAOS. Los principales resultados fueron que la frecuencia de alteraciones en la relajación del ventrículo izquierdo en pacientes con SAOS (IAH promedio de 44) fue de 40% *versus* 20% en el grupo control, y que en las etapas iniciales la CPAP podría evitar la progresión de las anomalías diastólicas e incluso revertirlas. Estos resultados provienen de pacientes altamente seleccionados y se desconoce si los cambios favorables sobre la función diastólica inducidos por la CPAP modifican la mortalidad a largo plazo.

## Asociación entre SAOS y síndrome metabólico

Se mencionaran brevemente los estudios de asociación entre SAOS y síndrome metabólico ya que existe gran interrelación entre ambos y son considerados factores de riesgo cardiovascular.

El diagnóstico de síndrome metabólico se acepta, con fines de clasificación, cuando se reúnen tres de cinco criterios:<sup>129</sup> obesidad abdominal (circunferencia de cintura >102 cm en hombres y >88 cm en mujeres), elevación en los niveles de triglicéridos (>150 mg/dl<sup>-1</sup>), disminución de las lipoproteínas de alta densidad (<40 mg/dl<sup>-1</sup> en hombres y <50 mg/dl<sup>-1</sup> en mujeres), elevación de la presión arterial ( $\geq$ 130/85 mmHg) y elevación de la glucosa en ayuno (>110 mg/dl). Existen otras alteraciones que pueden acompañar al síndrome metabólico como inflamación sistémica, disfunción endotelial, estrés oxidante e hipercoagulabilidad.<sup>130</sup> El síndrome metabólico, conformado por estas alteraciones estrechamente interrelacionadas, incrementa el riesgo cardio-

vascular y se ha informado que la resistencia a la insulina podría ser el factor central en este trastorno.<sup>130</sup>

La dificultad para analizar de manera independiente la asociación entre SAOS y síndrome metabólico radica en que ambas entidades comparten la obesidad como factor de riesgo principal.<sup>131,132</sup> Sin embargo, existen algunos análisis que sugieren que el SAOS incrementa el riesgo de síndrome metabólico.<sup>133,134</sup> Punjabi y colaboradores,<sup>133</sup> en un estudio que incluyó a 150 hombres, concluyeron que el SAOS (IAH>5) se asoció a intolerancia a la glucosa (OR=2.15) independientemente de obesidad. Resultados semejantes fueron informados por Ip y colaboradores,<sup>135</sup> quienes identificaron a la obesidad y al IAH como los principales factores independientes asociados a resistencia a la insulina. Otras investigaciones también han sugerido la asociación independiente entre SAOS y resistencia a insulina después de haber ajustado para obesidad central, edad y consumo de alcohol.<sup>136</sup> En el Estudio de Sueño y Corazón<sup>137</sup> se obtuvieron resultados semejantes con un mayor riesgo de intolerancia a la glucosa (OR=1.46, IC95%=1.09-1.97) en pacientes con IAH $\geq$ 15; la hipoxemia estuvo relacionada a la intolerancia a la glucosa. Lo anterior sugiere que la magnitud de la hipoxemia, de manera independiente al IAH, pudiera tener un efecto negativo sobre el metabolismo de la glucosa.<sup>137-139</sup>

Reichmuth y colaboradores,<sup>140</sup> en la Cohorte de Sueño de Wisconsin encontraron 14.7% de diabetes mellitus en pacientes con IAH $\geq$ 15 *versus* 2.8% en sujetos con IAH<5. Sin embargo, durante el seguimiento de cuatro años no se demostró que el SAOS se relacionara con la aparición de casos nuevos de diabetes. De igual manera, Sharma y colaboradores<sup>141</sup> no lograron demostrar que el SAOS estuviera asociado de manera independiente con anomalías de los lípidos, resistencia a insulina o niveles de leptina y adiponectina; también informaron que la obesidad fue el único determinante de las anomalías metabólicas. Sin embargo, dicho estudio fue llevado a cabo en un número limitado de pacientes.

El sexo y la edad parecen también influir en la asociación entre SAOS y síndrome metabólico. Sasanabe y colaboradores<sup>142</sup> demostraron que en hombres los factores asociados a síndrome metabólico fueron edad, índice de masa corporal y IAH>15; por el contrario, en mujeres solo el índice de masa corporal. En niños con SAOS, al igual que lo que sucede en mujeres adultas, la disfunción metabólica parece estar relacionada más con la obesidad que con el SAOS.<sup>143</sup> Estos resultados, en conjunto, sugieren que en hombres parece ser más clara la asociación entre SAOS y síndrome metabólico, y que en mujeres y niños con SAOS el riesgo depende más de la obesidad que de la presencia de IAH patológico. También se han estudiado los factores que se asocian a SAOS y se ha descrito que la edad, el sexo, el índice de masa corporal y el síndrome metabólico son predictores independientes de SAOS.<sup>144</sup>

El tratamiento con CPAP ha mostrado efectos benéficos en relación al síndrome metabólico<sup>145</sup> con mejoría en la sensibilidad a la insulina después de tres meses de tratamiento,<sup>146</sup> sin embargo, el efecto de la CPAP sobre la sensibilidad a la insulina fue menor en pacientes con obesidad,<sup>147</sup> lo cual sugiere que la resistencia a la insulina está

principalmente asociada a la obesidad y en menor medida a SAOS. La CPAP favorece el control de la diabetes mellitus en pacientes quienes también cursan con SAOS.<sup>148</sup> La pérdida de peso, como una medida de tratamiento en pacientes con SAOS, ha mostrado tener también un efecto favorable tanto en hombres como en mujeres<sup>149</sup> y la reducción de peso mejora la sensibilidad a la insulina.

Aunque faltan estudios prospectivos basados en muestras representativas de la población general, la evidencia actual sugiere una asociación independiente entre SAOS y alteraciones en la homeostasis de la glucosa. Se han propuesto algunos mediadores potenciales de esta asociación como las alteraciones en la función adrenérgica, efecto directo de la hipoxemia sobre la regulación de la glucosa y liberación de citocinas inflamatorias que afectan la homeostasis de la glucosa.<sup>138</sup>

### Perspectivas y conclusiones

En este manuscrito se han discutido las evidencias más importantes para considerar al SAOS como un factor independiente de riesgo cardiovascular (Cuadro I). El SAOS, además, se asocia también a otros problemas de salud como los accidentes de tráfico,<sup>8</sup> alteraciones metabólicas,<sup>150,151</sup> déficit neuropsiquiátrico,<sup>152</sup> depresión<sup>153</sup> y baja ca-

lidad de vida.<sup>11,154</sup> En la mayoría de estos escenarios clínicos, el tratamiento con CPAP ha demostrado efectos benéficos a corto, mediano y largo plazo. Por el contrario, no hay evidencia suficiente para recomendar el tratamiento quirúrgico a pacientes con SAOS moderado-grave como una medida para disminuir el riesgo cardiovascular.<sup>155</sup>

El que las enfermedades cardiovasculares sean la principal causa de mortalidad en México<sup>27</sup> hace urgente que se identifiquen los factores de riesgo potencialmente modificables, como el SAOS. De aquí se desprende la necesidad de diagnosticar de manera temprana a dichos pacientes e iniciar el tratamiento con CPAP lo antes posible. Esto plantea, sin embargo, grandes retos al sistema de salud.

La problemática para hacer frente a este grave problema de salud pública radica en varios aspectos. Uno es que el estándar de oro para el diagnóstico de SAOS es la polisomnografía.<sup>156</sup> Este estudio requiere no solo de un equipo sofisticado y caro, sino también de infraestructura y personal médico y paramédico altamente capacitado. En consecuencia, suele ser costoso y esto hace que muchos pacientes gasten sus recursos en el diagnóstico en vez de invertirlo en el tratamiento. Esta forma de hacer frente al problema, aunque eficaz, es poco eficiente. Por estas razones, existe una tendencia casi universal a simplificar los métodos de diagnóstico.<sup>157</sup> Los monitores portátiles, en un principio

**Cuadro I. Principales estudios en los que se ha demostrado asociación entre SAOS y alto riesgo cardiovascular**

Estudio	Diseño del estudio	Número participantes	Definición de AOS y comparación	Asociación identificada	Medida de riesgo
Nieto <sup>6</sup>	Transversal poblacional	6 132	AH $\geq$ 30 vs. IAH $<$ 1.5	HAS	OR=1.37 (IC95%=1.03-1.83)
Peppard <sup>5</sup>	Longitudinal (4 años) poblacional	709	IAH $>$ 15 vs. IAH=0	HAS	RR=2.89 (IC95%=1.46-5.64)
Hass <sup>29</sup>	Transversal poblacional Sujetos $<$ 60 años	2 467	IAH $>$ 30 vs. IAH $<$ 1.5	HAS	OR=2.24 (IC95%=1.10-4.54)
Milleron <sup>72</sup>	Longitudinal (7 años)	54 (25 con tratamiento)	Pacientes con EAC e IAH $\geq$ 15	MuerteSCA Hospitalización por IC Revascularización	Razón de riesgo 0.24 (IC95%=0.09-0.62) en grupo con tratamiento
Arzt <sup>33</sup>	Transversal	1 475	IAH $>$ 20 vs. IAH $<$ 5	EVC	OR=4.33 (IC95%=1.32-14.24)
Yaggi <sup>7</sup>	Longitudinal (3.4 años)	1 022	IAH $\geq$ 5 vs. IAH $<$ 5	EVC	razón de riesgo 1.97 (IC95%=1.12-3.48)
Mehra <sup>35</sup>	Transversal	566	IAH $\geq$ 30 vs. IAH $<$ 5	Fibrilación auricular	OR=4.02 (IC95%=1.03-15.74)
Gami <sup>36</sup>	Cohorte retrospectiva	112	IAH $>$ 5 vs. IAH $<$ 5	Muerte súbita durante el sueño	RR=2.57 (IC95%=1.87-3.52)
Shahar <sup>71</sup>	Transversal	6 424	Cuarto cuartil vs. primer cuartil de IAH	Insuficiencia cardiaca	OR=2.38 (IC95%=1.22-4.62)
Punjabi <sup>137</sup>	Transversal	2 656	IAH $\geq$ 15 vs. IAH $<$ 5	Intolerancia a la glucosa	OR=1.46 (IC95%=1.09-1.97)

AOS=apnea obstructiva del sueño; IAH=índice de apnea-hipopnea; HAS=hipertensión arterial sistémica; OR=razón de momios (odds ratio); RR=riesgo relativo; EAC=enfermedad arterial coronaria; SCA=síndrome coronario agudo; IC=insuficiencia cardiaca; EVC=enfermedad vascular cerebral; IC95%=intervalo de confianza a 95%.

como una herramienta de escrutinio, han ganado terreno como herramienta diagnóstica y son utilizados de manera rutinaria en numerosos países.<sup>157</sup> Estos equipos se utilizan en el domicilio del paciente y la interpretación se hace mediante algoritmos automatizados que han sido comparados previamente contra el estándar de referencia.<sup>158</sup> La simplificación en el diagnóstico abre la posibilidad de dar atención a un mayor número de pacientes a un costo menor.

Los dispositivos de CPAP a mediados de la década de 1980 eran poco accesibles para la mayoría de los pacientes, sin embargo, los costos han disminuido y en la actualidad es posible adquirir un equipo de CPAP por 400 dólares americanos. Este costo, que a primera vista parece oneroso, no lo es si lo comparamos con el que actualmente tienen otros tratamientos crónicos como los antihipertensivos.<sup>159</sup> Por otro lado, la adherencia crónica al CPAP en pacientes mexicanos con SAOS es de 80% a tres años,<sup>160</sup> lo que permite especular que la mayoría de los pacientes con SAOS y acceso a los métodos diagnósticos y al tratamiento con CPAP, se podría beneficiar de los efectos a largo plazo que tiene la CPAP sobre el riesgo cardiovascular. El advenimiento de los equipos automáticos de CPAP ha contribuido también a hacer más eficiente la atención de los pacientes con SAOS.<sup>161</sup>

En conclusión, después de 25 años de intensa investigación en el campo de los trastornos respiratorios del dormir en su relación con el riesgo cardiovascular, hay suficiente evidencia para considerar al SAOS como un factor independiente y modificable de riesgo cardiovascular. La identificación temprana y el tratamiento oportuno con CPAP son medidas útiles en la prevención primaria y secundaria de las principales enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, en algunos grupos de pacientes (prevención secundaria de enfermedad vascular cerebral, pacientes con insuficiencia cardíaca, sujetos >60 años) se requieren estudios adicionales para aclarar la utilidad del tratamiento con CPAP. Los principales síntomas relacionados al SAOS (ronquido, somnolencia y pausas respiratorias durante el sueño) deben ser rutinariamente investigados en la historia clínica de cualquier paciente, pero en particular en aquellos con otros factores de riesgo cardiovascular. Los esfuerzos se deben examinar a simplificar los métodos diagnósticos y hacer más accesible el tratamiento al enorme grupo de pacientes con SAOS que, en su mayoría, se encuentran sin diagnóstico y en alto riesgo cardiovascular.

## Referencias

1. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep* 1999;22:667-689.
2. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badret S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328:1230-1235.
3. Flemons WW. Clinical practice. Obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2002;347:498-504.
4. Young T, Peppard P. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: epidemiologic evidence for a relationship. *Sleep* 2000;23 Suppl 4:S122-S126.
5. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000;342:1378-1384.
6. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *JAMA* 2000;283: 1829-1836.

7. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* 2005;353:2034-2041.
8. Terán-Santos J, Jiménez-Gómez A, Cordero-Guevara J. The association between sleep apnea and the risk of traffic accidents. Cooperative Group Burgos-Santander. *N Engl J Med* 1999;340:847-851.
9. Lindberg E, Carter N, Gislason T, et al. Role of snoring and daytime sleepiness in occupational accidents. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:2031-2035.
10. Torre-Bouscoulet L, Castorena-Maldonado A, Meza-Vargas MS. Otras consecuencias de los trastornos del dormir. A propósito de los accidentes vehiculares. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 2005;18:162-169.
11. Baldwin CM, Griffith KA, Nieto FJ, et al. The association of sleep-disordered breathing and sleep symptoms with quality of life in the Sleep Heart Health Study. *Sleep* 2001;24:96-105.
12. Goncalves MA, Paiva T, Ramos E, et al. Obstructive sleep apnea syndrome, sleepiness, and quality of life. *Chest* 2004;125:2091-2096.
13. Olson LG, King MT, Hensley MJ, et al. A community study of snoring and sleep-disordered breathing. Prevalence. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:711-716.
14. Duran J, Esnaola S, Rubio R, et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:685-689.
15. Sharma SK, Kumpawat S, Banga A, et al. Prevalence and risk factors of obstructive sleep apnea syndrome in a population of Delhi, India. *Chest* 2006;130:149-156.
16. Kim J, In K, Kim J, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in middle-aged Korean men and women. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1108-1113.
17. Torre-Bouscoulet L, Chávez E, Meza MS, Vázquez JC, Franco F, Muino A, Márquez M, López MV, Valdivia G, Lisboa C, Pertuze J, Jorquera J, Menezes AM. Snoring and sleep-related symptoms in three Latin-American cities. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2:A767.
18. Rapoport DM, Garay SM, Goldring RM. Nasal CPAP in obstructive sleep apnea: mechanisms of action. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1983;19:616-620.
19. Leech JA, Onal E, Lopata M. Nasal CPAP continues to improve sleep-disordered breathing and daytime oxygenation over long-term follow-up of obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1992;102:1651-1655.
20. Findley L, Smith C, Hooper J, et al. Treatment with nasal CPAP decreases automobile accidents in patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:857-859.
21. Montserrat JM, Ferrer M, Hernández L, et al. Effectiveness of CPAP treatment in daytime function in sleep apnea syndrome: a randomized controlled study with an optimized placebo. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:608-613.
22. Kawahara S, Akashiba T, Akahoshi T, et al. Nasal CPAP improves the quality of life and lessens the depressive symptoms in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Intern Med* 2005;44:422-427.
23. Martí S, Sampol G, Muñoz X, et al. Mortality in severe sleep apnoea/hypopnoea syndrome patients: impact of treatment. *Eur Respir J* 2002;20:1511-1518.
24. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, et al. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005;365:1046-1053.
25. Gay P, Weaver T, Loube D, et al. Evaluation of positive airway pressure treatment for sleep related breathing disorders in adults. *Sleep* 2006;29:381-401.
26. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1217-1239.
27. Mexico's mortality statistics. Deaths registered in 2003. *Salud Pública Mex* 2005;47:171-187.
28. Olaiz-Fernández G, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Rojas R, Villalpando-Hernández S, Hernández-Avila M, Sepúlveda-Amor J. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Cuernavaca, Morelos: Instituto Nacional de Salud Pública; 2006.
29. Haas DC, Foster GL, Nieto FJ, et al. Age-dependent associations between sleep-disordered breathing and hypertension: importance of discriminating between systolic/diastolic hypertension and isolated systolic hypertension in the Sleep Heart Health Study. *Circulation* 2005;111:614-621.
30. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, et al. Association of hypertension and sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med* 2000;160:2289-2295.
31. Moore T, Franklin KA, Wiklund U, et al. Sleep-disordered breathing and myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *Chest* 2000;117:1597-1602.
32. Peker Y, Carlson J, Hedner J. Increased incidence of coronary artery disease in sleep apnoea: a long-term follow-up. *Eur Respir J* 2006;28:596-602.
33. Arzt M, Young T, Finn L, et al. Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1447-1451.
34. Atwood CW, Jr., McCrory D, Garcia JG, et al. Pulmonary artery hypertension and sleep-disordered breathing: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004;126:72S-77S.
35. Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:910-916.
36. Gamí AS, Howard DE, Olson EJ, et al. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2005;352:1206-1214.
37. Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: Part I: obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003;107:1671-1678.

38. **Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan SF**, The American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Rules, terminology and technical specifications. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine; 2007.
39. **Phillipson EA**. Control of breathing during sleep. *Am Rev Respir Dis* 1978;118: 909-939.
40. **Leung RS, Bradley TD**. Sleep apnea and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:2147-2165.
41. **McNicholas WT, Bonsignore MR**. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. *Eur Respir J* 2007;29:156-178.
42. **Caples SM, García-Touchard A, Somers VK**. Sleep-disordered breathing and cardiovascular risk. *Sleep* 2007;30:291-303.
43. **El Solh AA, Akinunsi ME, Baddoura FH, et al**. Endothelial cell apoptosis in obstructive sleep apnea: a link to endothelial dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:1186-1191.
44. **Williams A, Scharf SM**. Obstructive sleep apnea, cardiovascular disease, and inflammation-is NF-kappaB the key? *Sleep Breath* 2007.
45. **Wolk R, Shamsuzzaman AS, Somers VK**. Obesity, sleep apnea, and hypertension. *Hypertension* 2003;42:1067-1074.
46. **Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK**. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *JAMA* 2003;290:1906-1914.
47. **Lugaresi E, Cirignotta F, Coccagna G, et al**. Some epidemiological data on snoring and cardiocirculatory disturbances. *Sleep* 1980;3:221-224.
48. **Partinen M, Guilleminault C**. Daytime sleepiness and vascular morbidity at seven-year follow-up in obstructive sleep apnea patients. *Chest* 1990;97:27-32.
49. **Lavie P, Ben-Yosef R, Rubin AE**. Prevalence of sleep apnea syndrome among patients with essential hypertension. *Am Heart J* 1984;108:373-376.
50. **Fletcher EC, DeBehnke RD, Lovoi MS, et al**. Undiagnosed sleep apnea in patients with essential hypertension. *Ann Intern Med* 1985;103:190-195.
51. **Williams AJ, Houston D, Finberg S, et al**. Sleep apnea syndrome and essential hypertension. *Am J Cardiol* 1985;55:1019-1022.
52. **Hoffstein V, Chan CK, Slutsky AS**. Sleep apnea and systemic hypertension: a causal association review. *Am J Med* 1991;91:190-196.
53. **Davies CW, Crosby JH, Mullins RL, et al**. Case-control study of 24 hour ambulatory blood pressure in patients with obstructive sleep apnoea and normal matched control subjects. *Thorax* 2000;55:736-740.
54. **Young T, Peppard P, Palta M, et al**. Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med* 1997;157:1746-1752.
55. **Lavie P, Herer P, Hoffstein V**. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ* 2000;320:479-482.
56. **Peker Y, Hedner J, Norum J, et al**. Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea: a 7-year follow-up. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:159-165.
57. **Pankow W, Lies A, Lohmann FW**. Sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000;343:966;author reply 967.
58. **Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, et al**. Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:144-148.
59. **Giles TL, Lasserson TJ, Smith BH, et al**. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD001106.
60. **Norman D, Loredo JS, Nelesen RA, et al**. Effects of continuous positive airway pressure versus supplemental oxygen on 24-hour ambulatory blood pressure. *Hypertension* 2006;47:840-845.
61. **Hui DS, To KW, Ko FW, et al**. Nasal CPAP reduces systemic blood pressure in patients with obstructive sleep apnoea and mild sleepiness. *Thorax* 2006;61:1083-1090.
62. **Barbe F, Mayoralas LR, Duran J, et al**. Treatment with continuous positive airway pressure is not effective in patients with sleep apnea but no daytime sleepiness. a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2001;134:1015-1023.
63. **Robinson GV, Smith DM, Langford BA, et al**. Continuous positive airway pressure does not reduce blood pressure in nonsleepy hypertensive OSA patients. *Eur Respir J* 2006;27:1229-1235.
64. **Martínez-García MA, Gómez-Aldaravi R, Soler-Cataluña JJ, et al**. Positive effect of cpap treatment on the control of difficult-to-treat hypertension. *Eur Respir J* 2007;29:951-957.
65. **Logan AG, Tkacova R, Perlikowski SM, et al**. Refractory hypertension and sleep apnoea: effect of CPAP on blood pressure and baroreflex. *Eur Respir J* 2003;21:241-247.
66. **Pepperell JC, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N, et al**. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial. *Lancet* 2002;359:204-210.
67. **Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Moscariello A, et al**. The impact of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome: evidence from a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Arch Intern Med* 2007;167:757-764.
68. **Montserrat JM, García-Río F, Barbe F**. Diagnostic and therapeutic approach to non-sleepy apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2007.
69. **Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T, et al**. Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003;107:68-73.
70. **Baltzan MA, Kassissia I, Elkholi O, et al**. Prevalence of persistent sleep apnea in patients treated with continuous positive airway pressure. *Sleep* 2006;29:557-563.
71. **Shahar E, Whitney CW, Redline S, et al**. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:19-25.
72. **Milleron O, Pilliere R, Foucher A, et al**. Benefits of obstructive sleep apnoea treatment in coronary artery disease: a long-term follow-up study. *Eur Heart J* 2004;25:728-734.
73. **Beecroft J, Zanon S, Lukic D, et al**. Oral continuous positive airway pressure for sleep apnea: effectiveness, patient preference, and adherence. *Chest* 2003;124:2200-2208.
74. **Lindberg E, Berne C, Elmasry A, et al**. CPAP treatment of a population-based sample—what are the benefits and the treatment compliance? *Sleep Med* 2006;7:553-560.
75. **Sampol G, Rodes G, Romero O, et al**. Adherence to nCPAP in patients with coronary disease and sleep apnea without sleepiness. *Respir Med* 2007;101:461-466.
76. **Peker Y, Hedner J, Kraiczki H, et al**. Respiratory disturbance index: an independent predictor of mortality in coronary artery disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:81-86.
77. **Moore T, Franklin KA, Holmstrom K, et al**. Sleep-disordered breathing and coronary artery disease: long-term prognosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1910-1913.
78. **Moore T, Rabben T, Wiklund U, et al**. Sleep-disordered breathing in women: occurrence and association with coronary artery disease. *Am J Med* 1996;101:251-256.
79. **Yumino D, Tsurumi Y, Takagi A, et al**. Impact of obstructive sleep apnea on clinical and angiographic outcomes following percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2007;99:26-30.
80. **Yaggi H, Mohsenin V**. Obstructive sleep apnoea and stroke. *Lancet Neurol* 2004;3:333-342.
81. **Neau JP, Paquereau J, Meurice JC, et al**. Stroke and sleep apnoea: cause or consequence? *Sleep Med Rev* 2002;6:457-469.
82. **Muñoz R, Durán-Cantolla J, Martínez-Vila E, et al**. Severe sleep apnea and risk of ischemic stroke in the elderly. *Stroke* 2006;37:2317-2321.
83. **Drager LF, Bortolotto LA, Lorenzi MC, et al**. Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:613-618.
84. **Nachtmann A, Stang A, Wang YM, et al**. Association of obstructive sleep apnea and stenotic artery disease in ischemic stroke patients. *Atherosclerosis* 2003;169:301-307.
85. **Palombini L, Guilleminault C**. Stroke and treatment with nasal CPAP. *Eur J Neurol* 2006;13:198-200.
86. **Sandberg O, Franklin KA, Bucht G, et al**. Nasal continuous positive airway pressure in stroke patients with sleep apnoea: a randomized treatment study. *Eur Respir J* 2001;18:630-634.
87. **Hsu CY, Vennelle M, Li HY, et al**. Sleep-disordered breathing after stroke: a randomised controlled trial of continuous positive airway pressure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:1143-1149.
88. **Martínez-García MA, Galiano-Blancart R, Román-Sánchez P, et al**. Continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea prevents new vascular events after ischemic stroke. *Chest* 2005;128:2123-2129.
89. **Bassetti CL, Milanova M, Gugger M**. Sleep-disordered breathing and acute ischemic stroke: diagnosis, risk factors, treatment, evolution, and long-term clinical outcome. *Stroke* 2006;37:967-972.
90. **Turkington PM, Allgar V, Bamford J, et al**. Effect of upper airway obstruction in acute stroke on functional outcome at 6 months. *Thorax* 2004;59:367-371.
91. **Dzievas R, Humpert M, Hopmann B, et al**. Increased prevalence of sleep apnea in patients with recurring ischemic stroke compared with first stroke victims. *J Neurol* 2005;252:1394-1398.
92. **Cadilhac DA, Thorpe RD, Pearce DC, et al**. Sleep disordered breathing in chronic stroke survivors. A study of the long term follow-up of the SCOPES cohort using home based polysomnography. *J Clin Neurosci* 2005;12:632-637.
93. **Parrá O, Arboix A, Bechich S, et al**. Time course of sleep-related breathing disorders in first-ever stroke or transient ischemic attack. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:375-380.
94. **White DP**. Pathogenesis of obstructive and central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1363-1370.
95. **Hui DS, Choy DK, Wong LK, et al**. Prevalence of sleep-disordered breathing and continuous positive airway pressure compliance: results in Chinese patients with first-ever ischemic stroke. *Chest* 2002;122:852-860.
96. **Elwood P, Hack M, Pickering J, et al**. Sleep disturbance, stroke, and heart disease events: evidence from the Caerphilly cohort. *J Epidemiol Community Health* 2006;60:69-73.
97. **Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA**. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol* 1983;52:490-494.
98. **Flemons WW, Remmers JE, Gillis AM**. Sleep apnea and cardiac arrhythmias. Is there a relationship? *Am Rev Respir Dis* 1993;148:618-621.
99. **Hoffstein V, Mateika S**. Cardiac arrhythmias, snoring, and sleep apnea. *Chest* 1994;106:466-471.
100. **Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, et al**. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation* 2003;107:2589-2594.
101. **Harbison J, O'Reilly P, McNicholas WT**. Cardiac rhythm disturbances in the

- obstructive sleep apnea syndrome: effects of nasal continuous positive airway pressure therapy. *Chest* 2000;118:591-595.
102. **Ryan CM, Usui K, Floras JS, et al.** Effect of continuous positive airway pressure on ventricular ectopy in heart failure patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax* 2005;60:781-785.
  103. **Mitchell AR, Spurrell PA, Sulke N.** Circadian variation of arrhythmia onset patterns in patients with persistent atrial fibrillation. *Am Heart J* 2003;146:902-907.
  104. **Yamakawa H, Shiomi T, Sasanabe R, et al.** Pulmonary hypertension in patients with severe obstructive sleep apnea. *Psychiatry Clin Neurosci* 2002;56:311-312.
  105. **Bady E, Achkar A, Pascal S, et al.** Pulmonary arterial hypertension in patients with sleep apnoea syndrome. *Thorax* 2000;55:934-939.
  106. **Sanner BM, Doberauer C, Konermann M, et al.** Pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Arch Intern Med* 1997;157:2483-2487.
  107. **Schafer H, Hasper E, Ewig S, et al.** Pulmonary haemodynamics in obstructive sleep apnoea: time course and associated factors. *Eur Respir J* 1998;12:679-684.
  108. **Weitzenblum E, Chaouat A.** Obstructive sleep apnea syndrome and the pulmonary circulation. *Ital Heart J* 2005;6:795-798.
  109. **Zielinski J.** Effects of intermittent hypoxia on pulmonary haemodynamics: animal models versus studies in humans. *Eur Respir J* 2005;25:173-180.
  110. **Guidry UC, Mendes LA, Evans JC, et al.** Echocardiographic features of the right heart in sleep-disordered breathing: the Framingham Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:933-938.
  111. **Krieger J, Sforza E, Apprill M, et al.** Pulmonary hypertension, hypoxemia, and hypercapnia in obstructive sleep apnea patients. *Chest* 1989;96:729-737.
  112. **Weitzenblum E, Krieger J, Apprill M, et al.** Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:345-349.
  113. **Niijima M, Kimura H, Edo H, et al.** Manifestation of pulmonary hypertension during REM sleep in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1766-1772.
  114. **Alchanatis M, Tourkohoriti G, Kakouros S, et al.** Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea: the effect of continuous positive airway pressure on pulmonary hemodynamics. *Respiration* 2001;68:566-572.
  115. **Sajkov D, Wang T, Saunders NA, et al.** Continuous positive airway pressure treatment improves pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:152-158.
  116. **Eckert DJ, Jordan AS, Merchia P, et al.** Central sleep apnea: pathophysiology and treatment. *Chest* 2007;131:595-607.
  117. **Tkacova R, Wang H, Bradley TD.** Night-to-night alterations in sleep apnea type in patients with heart failure. *J Sleep Res* 2006;15:321-328.
  118. **Wang H, Parker JD, Newton GE, et al.** Influence of obstructive sleep apnea on mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1625-1631.
  119. **Ryan CM, Bradley TD.** Periodicity of obstructive sleep apnea in patients with and without heart failure. *Chest* 2005;127:536-542.
  120. **Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, et al.** Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med* 2005;353:2025-2033.
  121. **Arzt M, Young T, Finn L, et al.** Sleepiness and sleep in patients with both systolic heart failure and obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med* 2006;166:1716-1722.
  122. **Kaneko Y, Floras JS, Usui K, et al.** Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2003;348:1233-1241.
  123. **Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, et al.** Relationship of systolic BP to obstructive sleep apnea in patients with heart failure. *Chest* 2003;123:1536-1543.
  124. **Arzt M, Bradley TD.** Treatment of sleep apnea in heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1300-1308.
  125. **Yoshinaga K, Burwash IG, Leech JA, et al.** The effects of continuous positive airway pressure on myocardial energetics in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:450-458.
  126. **Sin DD, Logan AG, Fitzgerald FS, et al.** Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular outcomes in heart failure patients with and without Cheyne-Stokes respiration. *Circulation* 2000;102:61-66.
  127. **Hogg K, Swedberg K, McMurray J.** Heart failure with preserved left ventricular systolic function epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:317-327.
  128. **Arias MA, García-Río F, Alonso-Fernández A, et al.** Obstructive sleep apnea syndrome affects left ventricular diastolic function: effects of nasal continuous positive airway pressure in men. *Circulation* 2005;112:375-383.
  129. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-2497
  130. **Wolk R, Somers VK.** Sleep and the metabolic syndrome. *Exp Physiol* 2007;92:67-78
  131. **Young T, Shahar E, Nieto FJ, et al.** Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med* 2002;162:893-900.
  132. **Young T, Skatrud J, Peppard PE.** Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA* 2004;291:2013-2016.
  133. **Punjabi NM, Sorkin JD, Katzel LI, et al.** Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:677-682.
  134. **Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, et al.** Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J* 2004;25:735-741.
  135. **Ip MS, Lam B, Ng MM, et al.** Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:670-676.
  136. **McArdle N, Hillman D, Beilin L, et al.** Metabolic risk factors for vascular disease in obstructive sleep apnea: a matched controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:190-195.
  137. **Punjabi NM, Shahar E, Redline S, et al.** Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* 2004;160:521-530.
  138. **Punjabi NM, Ahmed MM, Polotsky VY, et al.** Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance. *Respir Physiol Neurobiol* 2003;136:167-178.
  139. **Oltmanns KM, Gehring H, Rudolf S, et al.** Hypoxia causes glucose intolerance in humans. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:1231-1237.
  140. **Reichmuth KJ, Austin D, Skatrud JB, et al.** Association of sleep apnea and type II diabetes: a population-based study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1590-1595.
  141. **Sharma SK, Kumpawat S, Goel A, et al.** Obesity, and not obstructive sleep apnea, is responsible for metabolic abnormalities in a cohort with sleep-disordered breathing. *Sleep Med* 2007;8:12-17.
  142. **Sasanabe R, Banno K, Otake K, et al.** Metabolic syndrome in Japanese patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Hypertens Res* 2006;29:315-322.
  143. **Waters KA, Sitha S, O'Brien L M, et al.** Follow-up on metabolic markers in children treated for obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:455-460.
  144. **Lam JC, Lam B, Lam CL, et al.** Obstructive sleep apnea and the metabolic syndrome in community-based Chinese adults in Hong Kong. *Respir Med* 2006;100:980-987.
  145. **Ambrosetti M, Lucioni AM, Conti S, et al.** Metabolic syndrome in obstructive sleep apnea and related cardiovascular risk. *J Cardiovasc Med* 2006;7:826-829.
  146. **Harsch IA, Schahin SP, Bruckner K, et al.** The effect of continuous positive airway pressure treatment on insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnoea syndrome and type 2 diabetes. *Respiration* 2004;71:252-259.
  147. **Harsch IA, Schahin SP, Radespiel-Troger M, et al.** Continuous positive airway pressure treatment rapidly improves insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:156-162.
  148. **Babu AR, Herdegen J, Fogelfeld L, et al.** Type 2 diabetes, glycemic control, and continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med* 2005;165:447-452.
  149. **Newman AB, Foster G, Givelber R, et al.** Progression and regression of sleep-disordered breathing with changes in weight: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med* 2005;165:2408-2413.
  150. **Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP.** Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. *Sleep Med* 2005;9:211-224.
  151. **Onat A, Hergenc G, Uyarel H, et al.** Obstructive sleep apnea syndrome is associated with metabolic syndrome rather than insulin resistance. *Sleep Breath* 2007;11:23-30.
  152. **Kim HC, Young T, Matthews CG, et al.** Sleep-disordered breathing and neuropsychological deficits. A population-based study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1813-1819.
  153. **Peppard PE, Szklo-Coxe M, Hla KM, et al.** Longitudinal association of sleep-related breathing disorder and depression. *Arch Intern Med* 2006;166:1709-1715.
  154. **Engleman HM, Douglas NJ.** Sleep. 4: Sleepiness, cognitive function, and quality of life in obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax* 2004;59:618-622.
  155. **Ryan CF.** Sleep x 9: an approach to treatment of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome including upper airway surgery. *Thorax* 2005;60:595-604.
  156. **Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, et al.** Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep* 2005;28:499-521.
  157. **Flemons WW, Douglas NJ, Kuna ST, et al.** Access to diagnosis and treatment of patients with suspected sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:668-672.
  158. **Flemons WW, Littner MR, Rowley JA, et al.** Home diagnosis of sleep apnea: a systematic review of the literature. An evidence review cosponsored by the American Academy of Sleep Medicine, the American College of Chest Physicians, and the American Thoracic Society. *Chest* 2003;124:1543-1579.
  159. **Ayas NT, FitzGerald JM, Fleetham JA, et al.** Cost-effectiveness of continuous positive airway pressure therapy for moderate to severe obstructive sleep apnea/hypopnea. *Arch Intern Med* 2006;166:977-984.
  160. **Torre Bouscoulet L, López-Escárcega E, Castorena-Maldonado A, et al.** Continuous positive airway pressure used by adults with obstructive sleep apneas after prescription in a public referral hospital in Mexico City. *Arch Bronconeumol* 2007;43:16-21.
  161. **Cross MD, Vennelle M, Engleman HM, et al.** Comparison of CPAP titration at home or the sleep laboratory in the sleep apnea hypopnea syndrome. *Sleep* 2006;29:1451-1455.

# Terapias moleculares dirigidas en los pacientes con cáncer: logros y perspectivas

Víctor Manuel Valdespino-Gómez<sup>a\*</sup> y Víctor Edmundo Valdespino-Castillo<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Unidad Xochimilco, Universidad Autónoma Metropolitana. Unidad de Medicina Genómica, Hospital General de México, Secretaría de Salud, México D.F., México

<sup>b</sup>Hospital General de Zona 1, Instituto Mexicano del Seguro Social. Clínica Hospital "Dr. Patricio Trueba Regil", Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Campeche, Camp., México

Recibido en su versión modificada: 28 de septiembre de 2007

Aceptado: 28 de septiembre de 2007

## RESUMEN

Los avances recientes en la patogénesis molecular del cáncer han permitido descubrir y desarrollar estrategias basadas en la utilización de moléculas con actividad biológica específicas o terapias moleculares dirigidas (TMD). El cáncer es un proceso complejo debido a la acumulación de mutaciones y alteraciones en el genoma. Las células tumorales parecen depender de una continua desregulación de una o varias vías de señalamiento intracelular. El conocimiento integral de estas vías logrará descifrar la biología de trasfondo de la mayoría de los cánceres. Las tecnologías de punta en genómica y proteómica pueden ayudar a identificar la respuesta in vitro e in vivo del intervencionismo de las TMD, las cuales comprenden agentes que bloqueando los oncogenes o las vías oncogénicas de señalamientos, pueden secundariamente detener la carcinogénesis y la progresión tumoral. Revisamos los conceptos de adicción oncogénica, de rúbrica de la vía oncogénica, algunas tecnologías, los resultados obtenidos con TMD en pacientes con cáncer que no responde a tratamiento convencional, y las limitaciones y perspectivas de esta nueva estrategia. Potencialmente, la TMD conseguirá mayor desarrollo a través de identificar un número progresivo de oncogenes blanco-moleculares y sus correspondientes agentes bloqueadores. Se requiere mejorar los criterios de diseño, ejecución y valoración clínicos en la aplicación de protocolos con terapias moleculares dirigidas.

### Palabras clave:

Cáncer, terapia molecular dirigida, vías oncogénicas de señalización

## SUMMARY

Recent advances and insights into the molecular pathogenesis of cancer provide unprecedented opportunities for discovery and development of molecularly target-therapeutic (MTT) strategies. Cancer is a complex process due to accumulation of multiple mutations and alterations in the genome. Tumor cells seem to rely heavily on the continued deregulation of one or more signaling pathways. Complete identification on cell signaling deregulations have provided greater understanding on the biology that underlies most cancers. High-throughput technologies in genomics and proteomics can help to detect the response in vitro and in vivo of targeted MTT effects. Cancer MTT are drugs blocking specific oncogenes or oncogenic signaling pathways and can secondary block off the growth and spreading involved in carcinogenesis and tumor progression. In this paper we revised concepts of oncogene addiction, oncogenic pathways signature and commented the high-tech technologies related to their study. Also we revised the favorable clinical results using new MTT strategies for hard-to-treat cancers in the last year, and the limitations and perspectives to achieve more effective targeted cancer therapy results. Identification of a progressive number of molecularly targeted oncogenes and their corresponding blocking agents will give cancer MTT strategies great potential for development in the next years. Novel biologic endpoints and innovative clinical designs are also required to the successful application of the therapies.

### Key words:

Cancer, targeted cancer therapy, oncogenic pathway signatures

**E**l cáncer es una enfermedad compleja multifactorial en la cual se han identificado condiciones poligénicas y poliepigénicas; estas últimas probablemente inducidas por ciertos estilos de vida y exposiciones ambientales. Diferentes alteraciones genéticas que participan en el desarrollo y progresión del cáncer incluyen deleciones, amplificaciones, mutaciones puntuales del ADN y rearrreglos cromosómicos. La identificación a través de investigación preclínica de una

gama de moléculas esenciales y específicas relacionadas con la carcinogénesis y la progresión tumoral en cada uno de los modelos tumorales, ha conducido a desarrollar nuevos agentes anticancerosos, muchos de los cuales están siendo trasladados a la investigación clínica.

Lo cautivante del uso de las tecnologías genómicas y proteómicas emergentes en los diversos cánceres, es su potencial de identificar nuevos biomarcadores para predecir

\*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Víctor Valdespino-Gómez. Ángel Urraza 517, Col. Del Valle, Del. Cuauhtémoc, 03100 México D.F., México. Correo electrónico: valdespinov@yahoo.com

cómo responderán a los tratamientos convencionales y particularmente a las nuevas terapias blanco-moleculares.

Aunque los pacientes con un tipo y etapa clínica particular son a menudo tratados de una misma forma, cada uno puede representar una patofisiopatología molecular diferente y requerir tratamientos más específicos.

Las terapias moleculares dirigidas (TMD) en cáncer, o terapias blanco-moleculares, se refieren a drogas contra el cáncer que interactúan con blancos moleculares específicos situados funcionalmente en distintas vías intracelulares que conducen al crecimiento tumoral o progresión. La selección de los blancos adecuados debe estar basada en un detallado conocimiento de las alteraciones que conducen a la tumorigénesis y a la progresión tumoral. Las TMD contrastan con la estrategia tradicional de emplear terapias citotóxicas no específicas. La terapia blanco-molecular promete ser más selectiva, dañar menos a las células normales, reducir los efectos secundarios a la terapia y mejorar la calidad de vida. El Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos cuenta con el Programa para desarrollar blancos moleculares (MTDP), el cual trabaja en la búsqueda, desarrollo e investigación de blancos moleculares específicos de vías oncogénicas de señalamiento intracelular. La página web del MTDP está disponible en <http://home.ncifcrf.gov/mtdp/>

Los primeros ejemplos de éxito clínico con TMD fueron el ácido holotransretinoico en pacientes con leucemia promielocítica aguda, y el imatinib en pacientes con leucemia mielocítica crónica y pacientes con tumores del estroma gastrointestinal. En ensayos clínicos, la aplicación de ácido holotransretinoico como producto único alcanzó una tasa de remisión completa de 90% (aunque frecuentemente se presenta recaída a los seis meses) y aquellos con imatinib, respuesta hematológica completa de 97% y respuesta citogenética completa en 76% en leucemia mielocítica crónica.<sup>1</sup> En el cuadro I se enlistan los agentes aprobados por la *Food Drug Administration* contra blancos moleculares en el tratamiento contra el cáncer.

El objetivo del presente artículo es revisar los logros, limitaciones y expectativas de la terapia molecular dirigida en pacientes con cáncer. Se enumeran algunos conceptos recientes de la patofisiología tumoral, las principales metodologías biomédicas para identificar blancos moleculares en los modelos de cáncer, algunas adecuaciones clínicas para implementar ensayos clínicos con TMD, así como principales avances y perspectivas en pacientes con cáncer empleando esta modalidad terapéutica.

## Necesidad de nuevos tratamientos en pacientes con cáncer refractario

En los pacientes con tumores sólidos con diseminación metastásica, con excepción de aquellos con cáncer testicular, la enfermedad permanece virtualmente incurable a pesar del tratamiento convencional. Debido a que el intervencionismo terapéutico dirigido a blancos moleculares se encuentra en las primeras etapas de su desarrollo, la selección del agente molecular o la combinación de ellos en el

**Cuadro I.** Agentes aprobados previamente por la FDA contra blancos moleculares en el tratamiento del cáncer.

Medicamento	Blanco molecular	Tipo de tumor comercial	Nombre
Anastrozole	Receptor estrogénico (RE)	Cáncer de mama RE-positivo	Arimidex
Bevacizumab	VEGF	Cáncer de colon metastásico	Avastin
Bortezomib	Proteosoma	Mieloma múltiple avanzado	Velcade
Cetuximab	EGFR	Cáncer de cabeza y cuello avanzado	Erbitux
Erlotinib	EGFR	Cáncer de pulmón NCP avanzado	Tarceva
Exemestane	RE	Cáncer de mama RE-positivo	Aromasin
Geftinib	EGFR	Cáncer de pulmón avanzado	Iressa
Imatinib	BCR-ABL, KIT	L. Mieloide crónica, tumores estromales gastrointestinales	Gleevec
Sorafenib	Raf, VEGF, KIT, FLT3	Cáncer de riñón avanzado	Nexavar
Tamoxifen	RE	Cáncer de mama RE-positivo	Novaldex
Trastuzumab	ERBB2	Cáncer de mama ERBB2-positivo	Herceptin

FDA=Food Drugs Administration de Estados Unidos de Norteamérica.

paciente con cáncer, guarda todavía diferentes niveles de empirismo.

La identificación de nuevos biomarcadores moleculares en los pacientes con cáncer ha iniciado una nueva era en la cual los médicos no solo seleccionarían los tratamientos basados en los perfiles epidemiológicos convencionales de la población, sino en las características moleculares específicas del individuo y su tumor.

## Conceptos recientes en la patofisiología del micro y nanoambiente tumoral

### *Diferentes rutas etiológicas de los modelos tumorales.*

Aunque cada uno de los diferentes 200 tipos de cánceres humanos se presenta por la acumulación de cambios genéticos y epigenéticos en oncogenes, genes supresores tumorales y en genes que estabilizan el ADN, la etiología de un tipo específico de cáncer puede tener diferente ruta.

Algunos genes están involucrados en el desarrollo del tumor y otros promueven la diseminación de las células cancerosas a otros órganos.<sup>2</sup> Por ejemplo, el carcinoma escamoso de cabeza y cuello (CEACC) muestra dos rutas

etiológicas: la química asociada al estilo de vida (abuso de tabaco y alcohol) y la viral, asociada a infección persistente por virus del papiloma humano oncogénicos (VPH).<sup>3,4</sup> Se ha demostrado que el proceso de carcinogénesis en ambos tipos son genéticamente diferentes; el grupo CEACC-VPH positivo no muestra mutaciones de p53, y cursa con pérdidas alélicas mínimas en 3p, 9p y 17p, mientras que el grupo CEACC-VPH negativo muestra mutaciones en p53 (75%), y cursa con pérdidas marcadas en áreas de los cromosomas 3p11.2-26.3, 5q11.2-35.2, 9q21.1-24 y 18q12.1-23, y amplificación marcada en 11q12.1-13.4.<sup>4</sup> Ello implica que en los CEACC, por lo menos dos vías intracelulares diferentes causan la carcinogénesis, por lo que el patrón de oncogenes predominantes es diferente. En la progresión tumoral hay alteraciones genéticas comunes en ambos tipos. La identificación de la ruta etiológica en los pacientes con CEACC ayudaría eventualmente a escoger por lo menos dos estrategias diferentes de TMD en este grupo de pacientes.

Otro ejemplo reciente fue el estudio de Gupta<sup>5</sup> y col (2007) sobre genes marcadores de la diseminación metastásica pulmonar en líneas celulares tumorales y células metastásicas de efusión pleural de pacientes con cáncer mamario, en el cual demostraron que cuando la epiregulina (uno de los ligandos del EGFR), la ciclooxigenasa COX2 y las metaloproteinasas de matriz 1 y 2 son sobreexpresadas (colectivamente) en las células de cáncer mamario, facilitan la angiogénesis, la liberación de las células a la circulación y su penetración a los capilares pulmonares. Estos hallazgos revelaron que patrones específicos de expresión de genes en las células tumorales se asocian con elevados potenciales de diseminación metastásica pulmonar. Este grupo de genes marcadores de diseminación metastásica pueden ser el blanco para la terapia molecular dirigida.

### *Microambiente tumoral interconectado. Participación de los principales grupos celulares*

En el microambiente del tumor, además de las células neoplásicas intervienen otras en la progresión del cáncer; entre ellas las células madre tumorales (*tumor-stem cells*), las de respuesta inflamatoria/inmunológica, los fibroblastos del estroma, las células de angiogénesis y las células normales. Todas intercambian señales moleculares con las células del tumor a través de la liberación de factores de crecimiento, citocinas, proteasas y otras moléculas bioactivas.<sup>6</sup>

**Células madre tumorales.** Datos recientes sugieren que la mayoría de los cánceres se originan de células madre tumorales, biológica y numéricamente distintas a su progenie diferenciada. En el modelo de la leucemia mielocítica crónica representan menos de 0.1% de la población tumoral. Sólo en escasos modelos tumorales se han identificado células madre tumorales: en la leucemia mieloide aguda, linfoblástica aguda y mieloide crónica, y más recientemente en mieloma múltiple (2003), en los cánceres de mama (2003) del sistema nervioso central (2004) y de próstata (2005).

Probablemente por sus semejanzas, las células madre tumorales derivan de las células madre normales mutadas o

de su progenie mutadas en las primeras etapas de diferenciación. Las células madre tumorales conservan las propiedades de autorrenovación, proliferación, generación de células diferenciadas, de estados prolongados de quiescencia, plasticidad, y adquieren fenotipos asociados a la progresión tumoral, de inestabilidad genética y de resistencia a drogas (debido a su elevada actividad de transportadores transmembranales de multidrogas).<sup>7,8</sup> El aislamiento de las células madre tumorales se basa en la identificación de marcadores de superficie (por ejemplo CD34<sup>+</sup>CD38<sup>-</sup> en leucemia mieloide aguda, y CD44<sup>+</sup>CD24<sup>-low</sup> en cáncer de mama).<sup>9</sup> Las diferentes vías de señalización que promueven la autorrenovación celular y que regulan negativamente la proliferación celular se mantienen activas en las células madre normales y en las cancerosas. Las vías de Wnt, Notch y Hedgehog (de autorrenovación) y las vías BMP y TGF- $\beta$  (que regulan negativamente la proliferación) se encuentran desreguladas en las células madre tumorales; eventualmente estas vías de señalización podrían ser blanco molecular para dirigir el intervencionismo terapéutico.<sup>10</sup>

**Células de la respuesta inflamatoria/inmunológica.** En el proceso de carcinogénesis y progresión tumoral se establece un entrecruzamiento de señales entre los factores intrínsecos de la célula tumoral con las células efectoras locales del sistema inmunológico. Numerosas células efectoras y moléculas de la inmunidad innata y adaptativa participan en el reconocimiento y destrucción de las células tumorales. Sin embargo, las células cancerosas evitan la reacción inmunológica antitumoral a través de su conversión en células pobremente inmunogénicas (selección) y en perturbar la respuesta inmunológica (subversión).<sup>11</sup> Como más adelante comentaremos, la densidad y el tipo de infiltrado inflamatorio en el tumor son un importante biomarcador de respuesta inmunológica antitumoral.

**Células del estroma.** Los carcinomas están constituidos por células parenquimatosas y células estromales. Las células tumorales pueden inducir diferenciación de los miofibroblastos y generar una reacción estromal desmoplástica intensa; asimismo, las células estromales (miofibroblastos) son capaces de influir en el fenotipo de invasividad, progresión y capacidad de metastatizar. Los elementos del parénquima y del estroma interactúan en forma muy compleja, y recíprocamente pueden influir en sus comportamientos biológicos.<sup>12</sup>

### *Receptores, vías de señalización intracelular y genes efectores*

El sistema de circuitos que regulan la traducción de señales y la expresión génica en las células neoplásicas es diferente en cada tipo de cáncer (proliferación, inhibición del crecimiento, diferenciación, apoptosis). En las células cancerosas, un oncogene puede desempeñar un papel esencial o cualitativamente diferente en una vía dada. Así, las células tumorales pueden ser mucho más dependientes de la actividad de un oncogene específico que las células normales.<sup>13</sup>

Así por ejemplo, uno de los más excitantes desarrollos en la investigación del cáncer en los últimos años ha sido la validación clínica de las drogas dirigidas molecularmente que inhiben la acción patogénica de las tirosina-cinasas

mutadas (PTCM). Estas enzimas regulan múltiples procesos celulares que contribuyen al desarrollo y progresión del cáncer, incluyendo sobrevivencia, proliferación celular, diferenciación, apoptosis, resistencia a drogas citotóxicas, incremento de angiogénesis, invasividad y potencial de metastatizar. El genoma humano codifica 90 proteínas con dominios de tirosina-cinasas; 27% de los 364 genes que causan cáncer registrados actualmente (Censo de genes del cáncer humano en *Cancer Genome Project*)<sup>14,15</sup> codifica dominios de cinasas. Cerca de un tercio de la familia de las proteínas tirosina-cinasas y algunas proteínas serina/treonina-cinasas están implicadas en el cáncer. Varios de los diferentes mecanismos de la activación de proteincinasas en cáncer han sido esclarecidos. Los mecanismos mejor caracterizados son que la activación de las cinasas provoca rearrreglos conformacionales de las propias cinasas, activación de proteínas vecinas o mutaciones puntuales en regiones reguladoras de otras cinasas.<sup>16</sup>

Para los tumores cuyo crecimiento está provocado por estas PTCM activadas, las drogas dirigidas contra ellas pudieran potencialmente inhibir o revertir la progresión tumoral.<sup>17,18</sup>

En cáncer, los mecanismos de desregulación de las PTCM se ubican en múltiples niveles. Un mecanismo frecuente es la fusión de una PTCM-receptor o una PTCM-no receptor con alguna proteína anómala que provoque una oligomerización constitutiva de tirosina-cinasas en ausencia de su ligando (por ejemplo, BCR-ABL, por translocación cromosomal balanceada, resultando un gen quimérico). Otro importante mecanismo es que la mutación perturbe la autorregulación de la cinasa y la active en ausencia de su ligando (por ejemplo, FLT3 en leucemia mieloide aguda y EGFR en algunos cánceres pulmonares de células no pequeñas). Un tercer mecanismo es un incremento o la expresión errónea de un receptor tirosina-cinasa, de su ligando, o de ambos (por ejemplo, HER-2/neu en cáncer de mama y factor de crecimiento derivado de las plaquetas mutante en dermatofibrosarcoma *protuberans* con t[11;17]). Otros mecanismos menos frecuentes implican disminución de la expresión de factores que limitan la función de la tirosina-cinasa, como tirosina-fosfatasa o proteínas inhibitoras específicas.<sup>16</sup>

La activación de las vías de señalización intracelulares de los receptores de las tirosina-cinasas puede ser regulada en múltiples niveles: por las moléculas específicas que participan, por la duración de las señales y, finalmente, por la activación de los genes efectores. Relacionado a esto, Schamhl y colaboradores<sup>19</sup> identificaron la compleja red de genes que funcionan como efectores en las vías intracelulares de señalización del factor de crecimiento derivado de las plaquetas. En ese estudio, 12 genes blanco de esta vía de señalización participaron en procesos fenotípicos específicos (morfogénesis de vasos sanguíneos, de riñón, de áreas del esqueleto y en migración celular). Esto ejemplifica que la activación de un receptor tirosina-cinasa conlleva a la activación de una o varias vías de señalización intracelulares (por ejemplo, Ras, MAPK, PI3K) y a la activación de varios genes (por ejemplo, Zfand5m, BCO58969, Myole, Arid5b, etc.), cuyo efecto fue modificar el fenotipo celular/tisular.

### *Estrategias de amplia cobertura para la identificación del número de copias y transcritos de oncogenes y genes supresores en el genoma de las células tumorales*

**Empleo de SNP como reporteros.** Una de las aportaciones de la secuenciación del genoma humano demostró que 99.9% del ADN de las diversas poblaciones humanas es idéntico, y que en el resto (0.1%) se presentan variaciones en la secuencia. La variación identificada más frecuente en el genoma humano correspondió a la sustitución de un simple nucleótido por otro (por ejemplo, C por G) en la cadena de ADN, denominada *polimorfismos de un solo nucleótido* (*single-nucleotide polymorphisms, SNP*). Los SNP distribuidos en el genoma son muy abundantes (6 a 10 millones en todo el genoma). El diferente patrón de distribución y diversidad de los SNP en el ADN de los individuos se asocia con riesgos relativos de susceptibilidad a enfermedades, de respuesta individual a medicamentos, etc. Los diferentes SNP pueden localizarse intragénicos (localizados en exones) e intergénicos (localizados en intrones).<sup>20</sup>

El Proyecto Internacional HapMap ([www.hapmap.org](http://www.hapmap.org)) identificó y registró las similitudes y diferencias de las secuencias génicas en diferentes poblaciones, realizando el mapeo de los SNP en el genoma humano (genotipificación con microarreglos de ADN de alta densidad, de 500 mil SNP). Esto fue efectuado en 270 muestras de cuatro poblaciones diferentes en el mundo, y permitió construir un mapa de haplotipos poblacionales, describiendo su ubicación y distribución intra e interpoblacional (esta determinación no pretende identificar genes asociados a enfermedades). En México, el Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN) inició en 2005 un estudio similar al del HapMap, con muestras de la población mexicana de seis estados de la República.<sup>21</sup> Este mapa podrá ser consultado gratuitamente a finales del 2007 en [www.inmegen.org.mx](http://www.inmegen.org.mx)

Diferentes grupos han empleado microarreglos de ADN en la tipificación de la secuencia del genoma en los diferentes modelos de cáncer para explorar y ubicar genes reporteros asociados a su carcinogénesis y progresión tumoral (con microarreglos de ADN de 10, 100, y 500 K de SNP). Así, por ejemplo, Liu y colaboradores<sup>22</sup> encontraron desequilibrios específicos de patrones alélicos recurrentes (355 pérdidas y 223 ganancias en número de copias de alelos en diferentes regiones del ADN tumoral) en pacientes con cáncer de próstata con progresión y pobre diferenciación. Otro reciente ejemplo es el estudio de Mullighan y colaboradores,<sup>23</sup> en el cual tipificaron las alteraciones del genoma en 242 pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda. En 40% de este grupo encontraron alteraciones genómicas específicas en los genes que regulan el desarrollo y diferenciación de los linfocitos B, siendo el gen PAX5 el más frecuentemente alterado por mutación somática. En nuestro medio, el grupo de Medicina Genómica del Hospital General de México trabaja en la búsqueda de asociaciones génicas y patrones de expresión en los procesos de iniciación y progresión del cáncer cervicouterino con similar tecnología (Berumen y colaboradores, comunicación personal).

Otra utilidad de la identificación de SNP es usarlos como marcadores de polimorfismos de enzimas que metabolizan medicamentos (por ejemplo, la metilentetrahidrofolato reductasa para el 5-fluorouracilo) o que funcionan como transportadores de drogas al compartimiento intracelular; lo cual permitiría entender las diferencias interindividuales de respuesta a las drogas.<sup>24,25</sup>

Otra estrategia, y quizás una de las más importante del uso de los microarreglos de ADN, es utilizarlos para analizar la expresión de los oncogenes en los diferentes modelos de cánceres por medio de la identificación de sus transcritos (ARNm), empleando oligonucleótidos complementarios (ADNc). Este análisis comparativo de la expresión de los genes identificados en la iniciación y progresión tumoral, ha logrado establecer nuevas clasificaciones moleculares de los tumores malignos. Los resultados de estas investigaciones son depositados frecuentemente en bases de datos accesibles al público.<sup>26,27</sup> Los primeros perfiles de expresión de oncogenes y genes supresores fueron obtenidos a partir de estudios supervisados (pacientes conocidos, con cánceres caracterizados), lo cual permitió establecer asociaciones con sus características fenotípicas. Un ejemplo fue el realizado por van't Veer y colaboradores<sup>28</sup> relacionado con el seguimiento clínico de pacientes con cáncer de mama. La expresión diferencial de 5000 genes involucrados en el ciclo celular, invasividad, metástasis, angiogénesis (por ejemplo, ciclina E2, MCM6, MMP9, MP1, RAB6B, PK428, etc.), indicó que el pronóstico de pacientes con cáncer de mama T1 o T2, N0, puede asociarse al perfil de expresión génico del tumor primario. Este y otros múltiples estudios similares han generado novedosas clasificaciones que enriquecen a las previas. A estos éxitos preliminares de clasificación de los tumores sólidos mediante la aplicación de microarreglos de expresión, podrán adicionarse a corto plazo estudios similares en proteómica y de perfil metabólico, los cuales serán elementos potenciales para mejorar dichas clasificaciones.<sup>27</sup>

Los estudios del perfil de proteínas usando microarreglos son más recientes que los que identifican ADN. Comparados con los de los microarreglos de ADN, su poder de identificar numéricamente proteínas a gran escala es aún limitado, debido a la falta de agentes de identificación, como anticuerpos específicos. Más todavía: debido a que las proteínas sufren numerosas modificaciones postraduccionales, en ocasiones ello limita su reconocimiento por medio de proteínas recombinantes o anticuerpos.<sup>29</sup>

### **Oncogenes críticos para el desarrollo y el mantenimiento del fenotipo tumoral (dependencia o adicción del modelo tumoral por uno o algunos oncogenes)**

Hasta ahora, solo en muy escasos ejemplos de modelos de cáncer han sido identificados oncogenes críticos para el desarrollo y mantenimiento del fenotipo tumoral, cuya neutralización de uno o pocos de ellos puede inhibir el crecimiento de las células tumorales y en muchas ocasiones conducir a respuestas clínicas objetivas.

Weinstein y Joe<sup>13</sup> denominaron adicción oncogénica de un cáncer hacia un gen a la participación protagónica de uno o varios oncogenes para mantener el fenotipo de malignidad, en cada uno de los modelos tumorales. El paradigma funcional de la adicción oncogénica (dependencia oncogénica) es que estos oncogenes terdiversan las vías intracelulares de señalamiento condicionando la iniciación y progresión tumoral. Una de las maneras experimentales *in vitro* de identificar o probar la adicción oncogénica, es tratar de inhibir el crecimiento de líneas celulares de cáncer humano, bloqueando la expresión de dichos oncogenes con estrategias de oligonucleótidos antisentido o mediante la interferencia de sus secuencias con ARN de bajo peso molecular (siARN).<sup>30</sup>

La marcada eficacia terapéutica de algunos compuestos inhibidores de PTCM, proporcionó la evidencia directa del concepto de adicción oncogénica. Algunos de estos ejemplos incluyen al imatinib, cuyo blanco son las proteínas oncogénicas BCR-ABL y c-KIT, y gefitinib y erlotinib, cuyo blanco es el EGFR (en carcinoma pulmonar de células no pequeñas, cáncer pancreático y glioblastoma).<sup>31</sup>

Sin embargo, dado que la mayoría de los tumores sólidos avanzados son genéticamente complejos, es poco probable que un tumor específico sea totalmente dependiente de un solo oncogene o de una vía de señalización para su comportamiento maligno (existe además comunicación cruzada entre las distintas vías de regulación de proliferación, tráfico y sobrevivencia). Por ello y en analogía al uso de agentes de quimioterapia convencional, donde los esquemas de tratamiento combinado son a menudo más efectivos, con el empleo de combinaciones de agentes dirigidos a varios blancos moleculares probablemente se logre obtener un efecto más potente que con agentes únicos.<sup>1,32</sup>

¿Como identificar los oncogenes críticos que mantienen el fenotipo tumoral en un modelo específico de cáncer? La respuesta no está establecida en la actualidad, sin embargo, existen ciertas orientaciones para seleccionarlos. Por ejemplo, los candidatos serían los oncogenes amplificados y expresados con mayor intensidad en el modelo tumoral (>50%), que sufrieron mutaciones durante el proceso poliépico del desarrollo tumoral, particularmente en las etapas de iniciación y progresión (no simplemente sobreexpresados, o con anormalidades epigénicas), o que sean expresados tanto en las poblaciones de las células madre tumorales como en la progenie celular tumoral.<sup>1,10,13</sup>

El concepto de adicción oncogénica podría ser también aplicable en las interacciones celulares del microambiente del tumor y en los procesos de invasión y de metástasis.

### **La identificación de la vía oncogénica (rúbrica de los tumores) en los modelos tumorales como una guía para la terapia blanco-molecular**

La acumulación de mutaciones y alteraciones múltiples en el genoma de la célula cancerosa subyace en la complejidad de su fenotipo. La secuencia, estructura, variación epigenética y expresión del genoma de la célula cancerosa, afectan la

progresión tumoral, el proceso de metástasis, la respuesta a drogas y el desenlace clínico de la enfermedad. Una consecuencia de estas alteraciones es la desregulación de varias vías celulares de señalización que controlan la función de la célula.

Los estudios para determinar el perfil molecular, particularmente los análisis con microarreglos de ADN, tienen el potencial de describir dicha complejidad.<sup>27,33</sup>

Su aplicación permite dejar al descubierto fenotipos del proceso oncogénico estructuralmente complejos y funcionalmente distintos (por ejemplo, subfenotipos, ruta etiológica, selección de blanco molecular, predicción de sensibilidad hacia las drogas, etc.). Particularmente en las células tumorales, el patrón de expresión diferencial de genes específicos (ARNm) ubicados con las vías oncogénicas de señalamiento (alrededor de 12 vías), le da la rúbrica de su expresión oncogénica (*oncogenomic signature*). Sin embargo, cada vía puede ser activada en diferentes puntos, por lo que no es fácil precisar el punto de alteración de la vía de señalización con solo determinar las mutaciones o la expresión de los genes conocidos asociados al cáncer (oncogenes y genes supresores tumorales). El agrupamiento de los tumores basado en su perfil de expresión oncogénica (*oncogenic pathway signature*) mejora la predicción del pronóstico en pacientes con cáncer en etapas clínicas similares (de acuerdo a la UICC y a la AJCC).<sup>34-36</sup>

La predicción de la vía oncogénica desregulada en las líneas celulares tumorales y en muestras tumorales ha demostrado que también permite la predicción de la sensibilidad/resistencia al uso de agentes quimioterapéuticos individuales.<sup>35</sup> Zhang estudió la expresión de 35 transportadores-ABC (*ATP-binding casete*, relacionados con la resistencia a multidroga) midiéndola en líneas celulares y en muestras de cáncer con ensayos de microarreglos y PCR cuantitativa, encontrando que los diferentes polimorfismos de los transportadores-ABC se asocian a la sensibilidad/resistencia de las diferentes drogas contra el cáncer.<sup>37</sup>

La capacidad de determinar la desregulación de diferentes vías oncogénicas a través del análisis de la expresión de genes (rúbrica oncogénica), ofrece la oportunidad de identificar nuevas opciones terapéuticas para los pacientes empleando drogas dirigidas a moléculas de vías específicas.<sup>38,39</sup>

Los avances en la teoría de redes y biología tumoral de sistemas aplicados al análisis de los resultados de ensayos comparativos de microarreglos de genómica y proteómica entre el tejido normal, el tejido tumoral y los subtipos específicos de cáncer, favorecerán la identificación de la adicción de los diferentes modelos de cáncer con oncogenes específicos, para con ello guiar el uso de agentes moleculares dirigidos.<sup>38,40</sup>

## Metodologías recientes para valorar la biología tumoral relacionada con la terapia de agentes moleculares dirigidos

*Estudio molecular de la citogenética tumoral.* Gracias a la confluencia de la secuenciación del genoma y la revolución

digital, la genotipificación del ADN de interés puede ser relativamente factible y rápida en la actualidad. Dos potentes metodologías para el estudio molecular citogenético fueron desarrolladas en la última década: la hibridación genómica comparativa y los microarreglos de ADN. Ambas permiten la identificación de los cambios numéricos de copias en segmentos del ADN (ganancia/pérdida, amplificación).

La hibridación genómica comparativa utiliza cientos o miles de sondas de cromosomas artificiales bacterianos y permite explorar segmentos de ADN mayores de 1 Mb. En los últimos años una segunda generación denominada hibridación genómica comparativa basada en microarreglos (CGH-m) alcanzó un mayor nivel de resolución (entre 1 Mb a cientos de Kb).<sup>41</sup> Mediante esta metodología se pueden identificar los desequilibrios genómicos de un segmento cromosómico (ganancias o pérdidas) en las citobandas cromosómicas, y correlacionar estas alteraciones con ampliificaciones y deleciones de los genes ubicados localmente (empleando la base de datos del *Human Genome Project* para su ubicación). Lockwood y colaboradores<sup>42</sup> examinaron el genoma de ocho líneas celulares de cáncer del cuello uterino empleando la CGH-m. Sus observaciones demostraron 27 alteraciones en pequeñas regiones distribuidas en su ADN, comunes en la mayoría de las líneas celulares y particularmente la amplificación de la citobanda 11q22 (relacionada a la coamplificación de los genes BIRC y MMP).

La exploración del ADN humano mediante ensayos de microarreglos con SNP (100 K, 500 K) ofrece además la posibilidad de registrar simultáneamente el número de copias de los eventos de la pérdida de heterocigocidad de las alteraciones somáticas y germinales que ocurren en un tumor (principalmente en los genes supresores tumorales). Se estima en promedio la presentación de un SNP por cada 500 nucleótidos, y de 25 SNP por cada gen. Algunos SNP específicos pueden servir como marcadores de alelos de diferentes poblaciones susceptibles al cáncer, y de patrones de expresión génica de diferentes oncogenes ligados al fenotipo tumoral.<sup>43</sup> Los recientes métodos de genotipificación con microarreglos de ADN logran identificar 100 mil y 500 mil SNP simultáneamente en una sola corrida (nivel de resolución de 24 Kb).<sup>44,45</sup> El análisis de millones de datos del resultado de estas determinaciones requiere el empleo de herramientas bioinformáticas potentes capaces de generar datos funcionales, por ejemplo, normalización de datos, organizar grupos jerárquicos, determinar distancias métricas y semimétricas, etc.<sup>46</sup>

Los microarreglos de expresión del ADN permiten identificar los transcritos o ARN mensajeros expresados por las células tumorales (comparativamente con células sanas) basados en la aplicación de la RT-PCR. Los datos son analizados por algoritmos bioinformáticos complejos para determinar el perfil de expresión génica.<sup>47</sup>

*Tubos de ensayo celulares para valorar el efecto de las tirosina-cinasas.* Como más adelante lo comentaremos, las proteincinasas mutadas pueden funcionar como oncogenes dominantes en algunos tumores, y por ello diversas moléculas inhibitoras de PTCM se emplean exitosamente como tratamiento clínico. Una herramienta útil para la evaluación

preclínica de estas pequeñas moléculas inhibitoras es el uso de las células Ba/F3, las cuales gracias a su fenotipo sirven de tubo de ensayo para ello. Las células Ba/F3 son una línea celular hematopoyética (pro B) murina (Balb/c) dependiente para su crecimiento de interleucina 3 (IL-3). La transfección retroviral de las células Ba/F3 con BCR-ABL permite su crecimiento independiente de IL3. Por estas propiedades, las células Ba/F3 pueden ser usadas para evaluar el potencial terapéutico y los mecanismos de resistencia de las moléculas inhibitoras de PTCM, tanto en modelos *in vitro* como *in vivo*.<sup>48</sup>

**Estudio de estructura y funcionamiento de las oncoproteínas.** La proteómica puede ser descrita como el estudio de todas las proteínas expresadas por un organismo, define su identidad, cantidad, estructura y funciones en los diferentes contextos celulares. El estudio de la proteómica ha promovido un mejor entendimiento de los procesos celulares normales y de enfermedad, ha desarrollado nuevas biomarcas para el diagnóstico y la detección temprana de las enfermedades, y ha favorecido y acelerado el desarrollo de medicamentos. El proteoma humano está constituido aproximadamente de 500 mil a un millón de proteínas, y comparando su organización con la del genoma humano, es más diverso en estructura, función y variedad dinámica. Los métodos para el aislamiento, purificación y análisis de las proteínas son complejos, los tres más importantes son la electroforesis en geles de poliacrilamida de dos dimensiones, la cromatografía líquida multidimensional y la espectrometría de masas. Las dos primeras separan las moléculas con base en sus características físicas o de composición bioquímica (masa, carga eléctrica), la primera en fase sólida (gel) y la segunda en fase líquida, ambas pueden ser complementarias; luego sus productos son identificados por espectrometría de masas. La espectrometría de masas es el estándar de oro para identificar las proteínas y tiene como variantes la desorción con láser a través de una matriz (MALDI, *matriz-assisted laser desorption*), y la ionización electro-spray acoplada a analizadores.<sup>29</sup>

Nuevas y recientes variantes en estudios de proteómica para identificar biomarcadores en cáncer han sido informadas, en una de ellos, a la que Hwang y colaboradores<sup>49</sup> denominaron análisis proteómico directo, en el cual fue identificada la expresión de 428 proteínas en tejido conservado en parafina de cáncer de próstata.

**Nuevos criterios clínicos ayudan a valorar la respuesta de la TMD en los pacientes.** Se requiere adicionar nuevos criterios clínicos en el diseño y evaluación de los protocolos actuales de terapia dirigida a blancos moleculares. Entre algunos de ellos, precisar la respuesta bioquímica terapéutica (por ejemplo, nivel de biomarcadores tumorales, inhibición del blanco molecular, inducción de apoptosis, inhibición de angiogénesis), así como emplear otros criterios no clásicos de respuesta clínica al tratamiento a los establecidos por la Organización Mundial de la Salud y por el Criterio de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST),<sup>50</sup> como el efecto en la calidad de vida, en la tasa de estatus de la enfermedad, en el tiempo y tasa de progresión, en la respuesta clínica de los síntomas, etc.<sup>51</sup>

**Obtención representativa de muestras de tejido tumoral.** Para seleccionar los blancos en los ensayos de terapia dirigidos en el contexto molecular, conviene emplear metodologías más precisas para obtener una mejor muestra representativa de tejido para estudios genómicos y proteómicos; ello ha conducido a emplear estrategias de microselección de tejido. El uso de captura de tejido con microdissección con láser ha permitido obtener mayor cantidad de tejido representativo.<sup>29</sup>

**Imagenología funcional a nivel molecular.** La tecnología en imágenes de apoyo al diagnóstico médico empleando biomarcadores tumorales permite al clínico no solo identificar dónde está localizado el tumor sino visualizar la expresión de la actividad de moléculas bioactivas específicas (por ejemplo, proteasas, proteincinasas) o de diversos procesos biológicos (por ejemplo, apoptosis, angiogénesis, metástasis) que influyen en el comportamiento tumoral o en la respuesta al tratamiento. A los tradicionales métodos de imagenología anatómica/funcional se han agregado otros nuevos,<sup>52</sup> como la endoscopia microscópica confocal, que permite magnificar las imágenes del epitelio gastrointestinal; el empleo de nanopartículas magnéticas que administradas por vía sistémica ayudan a detectar metástasis en ganglios linfáticos (son fagocitadas por los macrófagos de los ganglios linfáticos); o la tomografía por emisión de positrones con <sup>18</sup>F-deoxiglucosa y otros agentes radiomarcadores, como anticuerpos monoclonales, nucleósidos (compuestos de timidina, marcadores de proliferación celular), péptidos, pequeñas moléculas (inhibidores de proteína-kinasas), anexina-V (mide apoptosis), avb3 p o VCAM-1 (mide angiogénesis), con lo cual se pueden obtener imágenes funcionales dirigidas para la valoración del diagnóstico y respuesta terapéutica.<sup>52</sup>

## Terapias moleculares dirigidas empleando moléculas inhibitoras y anticuerpos monoclonales

Las PTCM pueden ser bloqueadas a través de dos principales mecanismos. El primero por medio de pequeñas moléculas orgánicas que inhiben directamente la actividad catalítica de la cinasa a través de interferir con el sitio de unión del ATP o con sus ligandos. Algunos de los inhibidores forman parte actualmente de los regímenes de tratamiento estándares de tipos específicos de tumores. Éstos incluyen al imatinib (dirigido contra la BCR-ABL y otras cinasas), erlotinib y gefitinib.<sup>1,17</sup> El mesilato de imatinib (Gleevec), la 2-fenilaminopirimidina, es un compuesto inhibidor específico de varias PTCM (ABL, c-KIT y PDGFR) que induce remisiones completas hematológicas y citogenéticas en la mayoría de los pacientes en la fase crónica de la leucemia mielocítica crónica,<sup>16,17</sup> y respuestas clínicas objetivas en más de la mitad de los pacientes con tumores del estroma gastrointestinal que contienen mutaciones en c-KIT.

Los señalamientos de los receptores PTCM pueden también ser inhibidos con anticuerpos monoclonales contra el receptor o contra su ligando. El receptor tirosina-kinasa,

ERBB2 o HER-2 es sobreexpresado en 20 a 25% de las pacientes con carcinoma mamario invasor o metastásico. El uso de trastuzumab (Herceptin), anticuerpo monoclonal humanizado recombinante contra HER-2, aumenta las tasas de respuesta clínica e incrementa la sobrevida cuando es agregado a los esquemas de quimioterapia en pacientes con cáncer mamario metastático que sobreexpresan HER-2. Otros anticuerpos monoclonales contra EGFR como el cetuximab (Erbix) combinado con irinotecan producen discreta mejoría en la sobrevida.<sup>17</sup> El factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) es esencial para la angiogénesis, y tanto el VEGFR-1 como el VEGFR-2 son sobreexpresados en muchos cánceres del pulmón, mama, próstata, riñón y colorectal. La adición del bevacizumab (Avastin), anticuerpo monoclonal humanizado anti-VEGF a irinotecan, fluoracilo y leucovorin, ha prolongado la sobrevida a los pacientes tratados con esta combinación.<sup>1,16</sup>

A pesar del éxito inicial con el uso de inhibidores de tirosina-cinasas en los modelos de cáncer descritos, la mayoría de los pacientes que responden a este tratamiento desarrolla eventualmente resistencia a estas drogas. La resistencia puede ser causada por la amplificación del gen de la PTCM oncogénica o por segunda mutación del gen. Nuevas drogas han sido desarrolladas en relación a las PTCM con segundas mutaciones (Cuadro II).

### Terapia blanco molecular en la plataforma de modulación de la respuesta inmunológica adaptativa

El objetivo de los tratamientos de inmunoterapia antitumoral es reestablecer una eficiente respuesta inmunológica antitumoral.

A las seis marcas clásicas reconocidas de las células cancerosas (autosuficiencia en señales de crecimiento, insensibilidad para las señales anticrecimiento, evasión de apoptosis, potencial ilimitado de replicación, desarrollo de angiogénesis, invasión tisular y metástasis),<sup>53</sup> se ha reconocido una más, aquella por la cual los tumores desarrollan diferentes estrategias para escapar de la respuesta del sistema inmunológico.<sup>11</sup> Así, una estrategia que frecuentemente emplean los tumores para eludir la respuesta inmuno-

**Cuadro II.** Inhibidores de tirosina-cinasas mutadas empleados en el tratamiento de algunos tipos de cáncer

Tipo de cáncer	Dirigidos a la tirosina-cinasa	Inhibidor	
		Primera generación	Segunda generación
Leucemia mieloide crónica	BCR-ABL	Imatinib	Dasatinib
Tumores estromales gastrointestinales	c-KIT, PDGFR	Imatinib	Sunitinib
Cáncer mamario	HER2	Trastuzumab	Lapatinib
Cáncer pulmonar	EGFR	Erlotinib, Gefitinib	Inhibidores no competitivos (EKB569)

lógica mediada por los linfocitos T es disminuir la regulación o eliminar la expresión de las moléculas HLA clase I (inmunoselección). Aunque los mecanismos exactos por los cuales los tumores desarrollan inmunosupresión es objeto de intensa investigación, un ejemplo es que algunos tumores (carcinomas de próstata, colon y páncreas) producen indolamina 2,3-dioxigenasa (por degradación del triptofano), lo cual puede bloquear localmente la proliferación de los linfocitos T CD8<sup>+</sup> e induce apoptosis de los linfocitos T CD4<sup>+</sup>.<sup>54,55</sup>

Las células tumorales expresan antígenos, los cuales pueden ser blanco de la respuesta inmunológica adaptativa. La identificación de antígenos asociados a los tumores, reconocidos por los linfocitos B y T en los diferentes modelos de carcinogénesis y progresión tumoral, ha permitido construir estrategias de inmunoterapia profiláctica y terapéutica dirigida a dichos blancos moleculares oncogénicos.

En los últimos años se ha demostrado que el tipo, la densidad y localización de la respuesta inmunológica en el tumor son algunos de los mejores marcadores para predecir la sobrevida en los pacientes con cáncer.<sup>56</sup> En dos estudios complementarios, Pages y colaboradores<sup>56,57</sup> demostraron que el tiempo de recurrencia y prolongación de la supervivencia global en pacientes con cáncer de colon, está regido en una gran parte por el estado de la respuesta inmunológica adaptativa local (migración, activación y diferenciación de los linfocitos T).

El gran éxito en la prevención del carcinoma hepatocelular a través de la vacunación de amplia cobertura contra el virus de la hepatitis B en las poblaciones de alto riesgo para desarrollar cáncer hepático, parece corresponder con los resultados iniciales en los estudios clínicos fase III para prevenir el cáncer cervicouterino empleando la vacunación contra los VPH oncogénicos más frecuentes.<sup>58</sup> Los ensayos clínicos de inmunoterapia adaptativa en los pacientes en los diferentes modelos de cáncer solo han obtenido éxitos limitados.<sup>59</sup>

### Terapia blanco molecular en la plataforma de las células madre tumorales

Todas las células madre de los tumores tienen el mismo fenotipo, o muy parecido al de su contraparte de los tejidos que derivan. Así la células madre hematopoyéticas neoplásicas expresan CD34<sup>+</sup>CD38<sup>-</sup>Thy1<sup>-</sup>Lin<sup>-</sup>; las del tejido mamario tumoral, CD44<sup>+</sup>CD24<sup>-/low</sup>ESA<sup>+</sup>Lin<sup>-</sup>; las tumorales del tejido del sistema nervioso central, CD133<sup>+</sup>; y las del tejido prostático tumoral, CD44<sup>+</sup>a2b1<sup>high</sup>CD133<sup>+</sup>. En un futuro, la identificación de las características específicas de las células madre cancerosas que las discriminen de las células madre normales será el principio fundamental para diseñar terapias específicas antitumorales.<sup>60,61</sup>

### Avances recientes obtenidos en el tratamiento de pacientes con cáncer empleando terapia blanco-molecular en pacientes con cáncer

La TMD en cáncer incluye, además, de las estrategias mencionadas, algunas modalidades de terapia génica y

otras. Eventualmente, los tratamientos deben ser individualizados basados en los blancos moleculares producidos por el tumor del paciente.

En una revisión reciente realizada la Sociedad Americana de Oncología Clínica de los avances clínicos en cáncer alcanzados en el año 2006,<sup>62</sup> particularmente, en relación a terapia blanco molecular, fueron reportados algunos resultados exitosos en tumores que habitualmente responden mal al tratamiento convencional (cáncer renal, cáncer de mama-HER-2 positivo, leucemia mielocítica crónica resistente y CEACC). Utilizando diferentes estrategias de TMD empleadas, se demostraron comparativamente mejores resultados en pacientes con cáncer renal avanzado, empleando Temsirolimus, un inhibidor de la mTOR (proteína que regula el crecimiento celular y la angiogénesis; con supervivencia media de 11 vs. 7 meses) y con Sunitinib (supervivencia de 47 *versus* 25 semanas); en pacientes con cáncer mamario avanzado HER-2 positivo empleando la combinación de lapatinib con capecitabine (tiempo de progresión de 37 *versus* 20 semanas); en pacientes con leucemia mielocítica crónica resistentes o no tolerantes a imatinib, el dasatinib produjo respuesta clínica de 92%; y en pacientes con CEACC localmente avanzado, en quienes les fue agregado cetuximab al tratamiento de radioterapia a dosis altas, se logró una supervivencia de casi el doble (49 *versus* 29.3 meses), estos últimos resultados condujeron a que la *Food Drug Administration* aprobara el uso de cetuximab en este tipo de pacientes.

Otros dos éxitos del empleo de terapia molecular dirigida en cáncer fueron resaltados por la Sociedad Americana de Oncología Clínica: el uso y aplicación de la primera vacuna para prevenir la infección por VPH oncogénicos, conocida como Gardasil (Merck & Co Inc, Whitehouse Station, NJ) y con ello el cáncer cervicouterino; y la prueba denominada modelo metagénico, que consiste en la determinación del perfil de expresión de algunos genes en pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas. La aplicación de esta prueba, permite predecir la recurrencia tumoral en el 75% de pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas con etapa I-A, (tasa más precisa, comparada con la tasa clínica), y con ello decidir o no, el uso de quimioterapia adyuvante (Cuadro III).<sup>62</sup>

### Diseño de protocolos clínicos identificando blancos moleculares específicos en el tratamiento personalizado del paciente con cáncer que presenta recaída

La selección del paciente, de tipo de tumor, del momento patofisiológico de la enfermedad y del blancos moleculares expresados en esas condiciones, son decisivos para lograr el éxito clínico al utilizar un fármaco molecular dirigido.<sup>63</sup> La verificación situacional dominante del blanco molecular en el mantenimiento del fenotipo tumoral, es crucial para retroalimentar los resultados del intervencionismo con la terapia

**Cuadro III.** Agentes aprobados en el año 2006\* por la FDA contra blancos moleculares en el tratamiento del cáncer

Agente nuevo (N), o conocido previamente con extensión en su indicación (E)	Nombre genérico	Indicación (es)	Nombre comercial
N	Sorafenib	Cáncer renal avanzado	Nexavar
N	Lenalidomide	Síndromes mielodisplásicos	Revlimid
N	Sunitinib	TEGI y cáncer renal avanzado	Sutent
N	Decitabine	Síndromes mielodisplásicos	Dacogen
N	Vacuna cuadrivalente vs. VPH	Mujeres entre 9 a 26 años	Gardasil
N	Dasatinib	Leucemia mielocítica crónica con resistencia o intolerancia al imatinib	Sprycel
N	Panitumunab	Cáncer colorectal metastático-EGFR positivo	Vectibix
N	Vorinostat	Linfoma cutáneo de células T recurrente	Zolinza
E	Erlotinib (en combinación con gemcitabine)	Cáncer de páncreas avanzado	Tarceva
E	Rituximab (en combinación con quimioterapia)	Linfoma no Hodgkin difuso de células B	Rituxan
E	Cetuximab (en combinación con radioterapia)	Cáncer de cabeza y cuello avanzado	Erbitux
E	Thalidomide	Mieloma múltiple	Thalomid
E	Bevacizumab (combinado con quimioterapia)	Cáncer colorectal avanzado (segunda línea)	Avastin
E	Lenalidomide (en combinación con dexametasona)	Mieloma múltiple	Revlimid
E	Bevacizumab (combinado con quimioterapia)	Cáncer de pulmón- NCP avanzado	Avastin

\*Durante este periodo, la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) aprobó la expansión de indicación terapéutica de 4 agentes quimioterapéuticos.

blanco-molecular. Para obtener los mejores resultados es necesario no tan solo identificar las proteínas del gen o los genes adictos al cáncer como blancos moleculares, sino que es también necesario evaluar su actividad bioquímica *in situ*, para con ello correlacionar la respuesta al intervencionismo dirigido en el contexto molecular.

Por la heterogeneidad de las clonas tumorales dentro un cáncer, y por la mayor inestabilidad génica que conduce el escapar de un primer o subsecuente intervencionismo dirigido al oncogene crítico del fenotipo tumoral, se ha considerado combinar diferentes estrategias terapéuticas para mejorar las posibilidades de éxito.<sup>13</sup>

Las actuales terapias contra el cáncer han sido desarrolladas para disminuir la masa tumoral (dirigidas a las células tumorales diferenciadas). Globalmente si la TMD provocara respuestas clínicas a corto plazo, esto podría asociarse a recaídas a mediano plazo, debido a que seguramente las células madre tumorales no fueron eliminadas. Por el contrario, si el objetivo del tratamiento es eliminar las células madre tumorales, la respuesta clínica no sería detectable a corto plazo. Por ello, el desarrollo de terapias dirigidas contra las células madre tumorales tiene otros criterios de respuesta en los tumores.<sup>60</sup>

Conocer la biología integral de cada uno de los modelos específicos de los cánceres permite escoger racionalmente la mejor estrategia de terapia dirigida y alcanzar éxitos aún no logrados. La biología integral de los diferentes cánceres es solo parcialmente conocida en la actualidad. Los modelos de cáncer en los cuales su conocimiento integral sea mayor, tendrán una mejor oportunidad de intervencionismo dirigido en el contexto molecular. Actualmente innumerables grupos trabajan en esta área, como el de Sjoblom y colaboradores,<sup>64</sup> quienes realizaron un análisis sistemático de 13 023 genes codificantes en pacientes con cánceres de mama y colorrectal para conocer su biología, encontrando que estos tumores acumulan 90 genes mutantes en promedio, pero solo 15 repetitivamente comunes. La mayoría de las mutaciones correspondieron a la sustitución de una base (en el par C:G), y entre los genes identificados, varios no habían sido reconocidos asociados a dichos cánceres. El espectro mutacional (genes candidatos de la transformación maligna) fueron diferentes entre los cánceres de mama y colorrectal, y frecuentemente se presentó variedad en la heterogeneidad de genes mutados de acuerdo con el tipo de tumor (incluso de diferentes áreas de los especímenes derivados del mismo tipo histopatológico).

En otro estudio reciente, Gray-Schopfer y colaboradores<sup>65</sup> analizaron la biología de la iniciación y progresión del melanoma con la intención de dirigir nuevas direcciones en su intervencionismo terapéutico. Por medio de hibridación genómica comparativa y análisis de mutaciones por secuenciación génica, identificaron algunas de las más importantes vías intracelulares de señalización oncogénicas del melanoma. Identificaron a BRAF (uno de los tres genes Raf humanos) como el oncogene predominante (protagónico) alterado de la vía Ras/Raf/MEK/ERK (vía reguladora de la proliferación celular en el modelo de melanoma), observando que la mutación más frecuente de BRAF fue el cambio de una

valina por el ácido glutámico en la posición 600 (V600E). También detectaron otras alteraciones por las cuales el melanoma mantiene bajos niveles de apoptosis, entre ellas la alteración de la vía Ras/PI(3)K/Akt/PKB/mTOR, así como niveles bajos de MITF (regulador positivo de la diferenciación del melanocito) e inactivación de la vía p16<sup>INK4a</sup>/Rb (genes supresores); esta última vía asociada a la progresión del melanoma. Esto podría explicar la resistencia del melanoma a agentes quimioterapéuticos y a los efectos de citotoxicidad por inmunoterapia. A partir de este cuerpo de conocimientos se han diseñado nuevos protocolos clínicos de terapia molecular en pacientes con progresión del melanoma, dirigidos contra una o múltiples vías intracelulares alteradas.<sup>66,67</sup>

## Futuras direcciones

En la actualidad no hay métodos que valoren totalmente los circuitos que controlan la proliferación celular, diferenciación y apoptosis en células normales o cancerosas.

La identificación progresiva de éstas más los avances en la teoría de redes, de sistemas biológicos y modelos bioinformáticos, podrán hacerlo posible.

Las nuevas terapias blanco-moleculares en los diversos tipos de cánceres necesitan determinar cuali y cuantitativamente las interacciones dinámicas entre las células cancerosas, las moléculas blanco y sus agentes terapéuticos. Una comprensión cuantitativa de la biología del cáncer, requiere el desarrollo de una estructura matemática capaz de describir los principios fundamentales que gobiernan la iniciación, la progresión tumoral y la respuesta a la terapia. El Instituto del Cáncer en Estados Unidos de Norteamérica ha iniciado recientemente el proyecto *The Cancer Genome Atlas*, en cuya primera fase del proyecto se identificarán las alteraciones genómicas de los cánceres del pulmón, del ovario y del cerebro (glioblastoma).

La meta radica en disponer de un perfil genómico completo de cada uno de los modelos de cánceres, de cada uno los cánceres recurrentes o resistentes al tratamiento en los pacientes, y acto seguido, la selección del tratamiento pasaría a ser un proceso de ejecución racional. Así los pacientes con tumores que desarrollen una segunda o tercera mutación en su oncogen predominante, a partir de su caracterización molecular, recibirían un tratamiento específico y eficaz mediante agentes que actuarán sobre esa alteración específica. Antes de alcanzar este objetivo, queda mucho trabajo por delante.

Mientras no conozcamos el perfil genético y proteómico completo de cada uno de tumores malignos, los diferentes ensayos clínicos terapéuticos mantendrán un grado variable de empirismo.

En un futuro próximo, la atención personalizada del paciente con cáncer se ejercitará en un ciclo continuo; el ciclo empezaría en el registro o descubrimiento de las alteraciones moleculares específicas del tumor (relacionada con el estado clínico específico del paciente), seguirá con la aplicación de un ensayo clínico terapéutico de TMD (se escogerá

la o las mejores estrategias de tratamiento) y se evaluará el resultado. La información de los resultados se registrará en una base de datos con acceso público, y esta última servirá de antecedente inmediato para reiniciar una etapa "mejorada", con la nueva determinación de las alteraciones moleculares que presente el tumor, para continuar con las correspondientes etapas del ciclo.<sup>68</sup>

## Referencias

- Druker BJ. Presente y futuro del tratamiento de blancos moleculares. En: Abeloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, Kastan MB, McKenna WG, editores. *Oncología clínica*. 3ª edición. Madrid: Elsevier Churchill Livingstone.; 2004, pp. 269-286.
- Christofori G. Division of labour. *Nature* 2007;446:735-736.
- Dahlgren L, Mellin H, Wangsa D, Heselmeyer-Haddad K, Bjornestal L, Lindholm J, et al. Comparative genomic hybridization analysis of tonsillar cancer reveals a different pattern of genomic imbalances in human papillomavirus-positive and -negative tumors. *Int J Cancer* 2003;107:244-249.
- Smeets SJ, Braakhuis BJM, Abbas S, Snijders PJF, Ylstra B, van de Wiel MA, et al. Genome-wide DNA copy number alterations in head and neck squamous cell carcinomas with or without oncogen-expressing human papillomavirus. *Oncogenomics* 2006;25:2558-2564.
- Gupta GP, Nguyen DX, Chiang AC, Bos PD, Kim JY, Nadal C, et al. Mediators of vascular remodeling co-opted for sequential steps in lung metastasis. *Nature* 2007;446:765-770.
- Aritzia EV, Lee CJ, Gogoi R, Fishman DA. The tumor microenvironment: key to early detection. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2006; 43:393-425.
- Jordán CT, Guzmán ML, Noble M. Cancer stem cells. *N Engl J Med* 2006;355:1253-1261.
- Dean M, Fojo T, Bates S. Tumor stem cells and drug resistance. *Nature Rev Cancer* 2005;5:275-284.
- Nishizuka S. Profiling cancer stem cells using protein array technology. *Eur J Cancer* 2006;42:1272-1282.
- Galmozzi E, Facchetti F, La Porta CA. Cancer stem cells and therapeutic perspectives. *Curr Med Chem* 2006;13:603-607.
- Zitvogel L, Tesniere A, Kroemer G. Cancer despite immunosurveillance: immunoselection and immunosubversion. *Nature Rev Immunol* 2006;6:715-727.
- Zalatnai A. Molecular aspects of stromal-parenchymal interactions in malignant neoplasms. *Curr Mol Med* 2006; 6:685-693.
- Weinstein IB, Joe AK. Mechanisms of disease: oncogen addition-a rationale for molecular targeting in cancer therapy. *Nature Clin Pract Oncol* 2006;3:448-457.
- Cancer Genome Project. Cancer gene census. Disponible en <http://www.sanger.ac.uk/genetics/CGP/Census>
- Futreal PA, Coin L, Marshall M, Down T, Hubbard T, Wooster R, et al. A census of human cancer genes. *Nature Rev Cancer* 2004;4:177-183.
- Krause SD, Van Etten AR. Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. *N Engl J Med* 2005; 352:172-187.
- Arsilan MA, Kutuk O, Basaga H. Protein kinases as drug targets in cancer. *Curr Cancer Drug Targets* 2006; 6:623-634.
- Baselga J. Targeting tyrosine kinases in cancer: the second wave. *Science* 2006;312:1175-1178.
- Schmahl J, Raymond CS, Soriano P. PDGF signaling specificity is mediated through multiple immediate early genes. *Nature Genetics* 2007;39:52-60.
- Shastry BS. SNP alleles in human disease and evolution. *J Hum Genet* 2002;47:561-566.
- Jimenez-Sanchez G. Developing a platform for genomic medicine in Mexico. *Science* 2003;300:295-296.
- Liu W, Chang B, Sauvageot J, Dimitrov L, Gielzak M, Li T, et al. Comprehensive assessment of DNA copy alterations in human prostate cancers using Affymetrix 100K SNP mapping array. *Genes Chromosomes Cancer* 2006;45:1018-1032.
- Mullighan CG, Goorha S, Radtke I, Miller CB, Coustan-Smith E, Dalton J, et al. Genome-wide analysis of genetic alterations in acute lymphoblastic leukaemia. *Nature* 2007;446:758-764.
- Shastry BS. Pharmacogenetics and the concept of individualized medicine. *Pharmacogenomics* 2006;6:16-21.
- Etienne MC, Formento JL, Chazal M, Francoual M, Magne N, Formento P, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms and response to fluorouracil-based treatment in advanced colorectal cancer patients. *Pharmacogenetics* 2004;14:785-792.
- Ball CA, Brazma A, Causton H, Chervitz S, Edgar R, Hingamp P, et al. Submission of microarray data to public repositories. *PLoS Biol* 2004;2:E317.
- Quackenbush J. Microarray analysis and tumor classification. *N Engl J Med* 2006;354:2463-2472.
- van't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, He YD, Hart AAM, Mao M, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 2002;415:530-536.
- Hannash S. Disease proteomics. *Nature* 2003;422:226-232.
- Gaither A, Iorgenco V. RNA interference technologies and their use in cancer research. *Curr Opin Oncol* 2007;19:50-54.
- Weiner LM, Borghaei H. Targeted therapies in solid tumors: monoclonal antibodies and small molecules. *Hum antibodies* 2006;15:103-111.
- de Jonge MJA, Verweij J. Multiple targeted tyrosine kinase inhibition in the clinic: All for one or one for all. *Eur J Cancer* 2006;42:1351-1356.
- Diehl F, Diaz Jr LA. Digital quantification of mutant DNA in cancer patients. *Curr Opin Oncol* 2007;19:36-42.
- Bild AH, Potti A, Nevins JR. Linking oncogenic pathways with therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer* 2006;6:735-741.
- Potti A, Dressman HK, Bild A, Riedel RF, Chan G, Sayer R et al. Genomic signatures to guide the use of chemotherapeutics. *Nature Medicine* 2006;12:1294-1300.
- Potti A, Mukherjee S, Petersen R, Dressman HK, Bild A, Koontz J et al. A genomic strategy to refine prognosis in early-stage non-small-cell lung cancer. *N Engl Med* 2006;355:570-580.
- Zhang JT. Use of arrays to investigate the contribution of ATP-binding cassette transporters to drug resistance in cancer chemotherapy and prediction of chemosensitivity. *Cell Res* 2007;17:311-323.
- Bild A, Yao G, Chang JT, Wang Q, Potti A, Chasse D, et al. Oncogenic pathway signatures in human cancers as a guide to targeted therapies. *Nature* 2006;439:353-357.
- Downward J. Signatures guide drug choice. *Nature* 2006;439:274-275.
- Abbott LH, Michor F. Mathematical models of targeted cancer therapy. *BJC* 2006;95:1136-1141.
- Pinkel D, Albertson DG. Array comparative genomic hybridization and its applications in cancer. *Nat Genet* 2005;37:S11-S17.
- Lockwood WW, Coe BP, Williams AC, MacAulay C, Lam WL. Whole genome tiling path array CGH analysis of segmental copy number alteration in cervical cancer cell lines. *Int J Cancer* 2006;120:436-443.
- Dutt A, Beroukhim R. Single nucleotide polymorphism array analysis and cancer. *Curr Opin Oncol* 2007;19:43-49.
- Matsuzaki H, Dong S, Loi H, Di X, Liu G, Hubell G, et al. Genotyping over 100,000 SNPs on a pair of oligonucleotide arrays. *Nature Methods* 2004;1:109-111.
- Dove A. The SNPs are down: genotyping for the rest of us. *Nature Methods* 2005;2:989-993.
- Quackenbush J. Computational analysis of microarray data. *Nature Rev Genet* 2001;2:418-427.
- Michiels S, Koscielny S, Hill C. Interpretation of microarray data in cancer. *B J Cancer* 2007;96:1155-1158.
- Warmuth M, Kim S, Gu X, Xia G, Adrian F. Ba/F3 cells and their use in kinase drug discovery. *Curr Opin Oncol* 2007;19:55-60.
- Hwang S-I, Thumar J, Lundgren DH, Rezaul K, Mayya V, Wu L, et al. Direct cancer tissue proteomics: a method to identify candidate cancer biomarkers from formalin-fixed paraffin-embedded archival tissues. *Oncogen* 2007;26:65-76.
- Gollob JA, Bonomi P. Historic evidence and future directions in clinical trial therapy of solid tumors. *Oncology (Williston Park)* 2006;20(6suppl5):10-18.
- Ma BBY, Britten CD, Siu LL. Clinical trial designs for targeted agents. *Hematol Oncol Clin Am* 2002;16:1287-1305.
- Weissleder R. Molecular imaging in cancer. *Science* 2006;312:1168-1171.
- Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000;100:57-70.
- Uyttenhove C, Pilote L, Theate I, Stroobant T, Colau D, Parmentier N, et al. Evidence for a tumoral immune resistance mechanisms based on tryptophan degradation by indoleamine 2,3-dioxygenase. *Nature Med* 2003;9:1269-1274.
- Terness P, Bauer TM, Rose L, Dufter C, Watzlik A, Simon H, et al. Inhibition of allogenic T cell proliferation by indoleamine 2,3-dioxygenase expressing dendritic cells: mediation of suppression by tryptophan metabolites. *J Exp Med* 2002;196:447-457.
- Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, Kirilovsky A, Mlecnik B, Lagorce-Pages C, et al. Type, density, and location of immune cells with human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science* 2006;313:1960-1964.
- Pages F, Berger A, Camus M, Sanchez-Cabo F, Costes A, Molitor R, et al. Effector memory T cells, early metastasis and survival in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2005;353:2654-2666.
- Koutsky LA, Harper DM. Current findings from prophylactic HPV vaccine trials. *Vaccine* 2006;24S3:S114-S121.
- Gattinoni L, Powell DJ Jr, Rosenberg SA, Restifo NP. Adoptive immunotherapy for cancer: building on success. *Nat Rev Immunol* 2006;6:383-393.
- Huff CA, Matsui WH, Smith BD, Jones RJ. Strategies to eliminate cancer stem cells: clinical implications. *Eur J Cancer* 2006;42:1293-1297.
- Al Hajj M. Cancer stem cells and oncology therapeutics. *Curr Opin Oncol* 2007;19:61-64.
- Ozols RF, Herbst RS, Colson YL, Gralow J, Bonner J, Curran Jr WJ, et al. *Clinical Cancer Advances* 2006: Major research advances in cancer treatment,

- prevention and screening- A report from the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2007;25:146-162.
63. **Valdespino V, Tsagozis P, Pisa P.** Current perspectives in the treatment of advanced prostate cancer. *Med Oncol* 2007. (In press).
  64. **Sjoblom T, Jones S, Wood L, Parsons DW, Lin J, Barber TD, et al.** The consensus coding sequences of human breast and colorectal cancers. *Science* 2006;314:268-274.
  65. **Gray-Schopfer V, Wellbrock C, Marais R.** Melanoma biology and new targeted therapy. *Nature* 2007;445:851-857.
  66. **Queirolo P, Acquati M.** Targeted therapies in melanoma. *Cancer Treat Rev* 2006;32:524-531.
  67. **Solit DB, Garraway LA, Pratils CA, Sawai A, Getz G, Basso A, et al.** BRAF mutation predicts sensitivity of MEK inhibition. *Nature* 2006;439:358-362.
  68. **Dalton WS, Friend SH.** Cancer biomarkers-an invitation to the table. *Science* 2006;312:1165-1168.

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

# Paciente masculino de 74 años de edad con hiperemia conjuntival bilateral, polaquiuria, disuria, dolor urente en el meato urinario, dolor lumbar y artritis reactiva secundaria a aplicación de la vacuna BCG

Héctor Valenzuela-Suárez,<sup>a\*</sup> Javier García-Guerrero,<sup>a</sup> Luis Domínguez-Gordillo,<sup>a</sup> Pamela García Diego-Fossas,<sup>a</sup> Julia Rábago-Arredondo,<sup>a</sup> y Luis Navarro-Vargas,<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Departamentos de Medicina Interna y <sup>b</sup>Cirugía, American British Cowdray Medical Center I.A.P., México D.F., México

## Presentación del caso

Hombre de 74 años de edad quien acudió por cuadro de dolor articular, disuria e hiperemia conjuntival de seis días de evolución. Como antecedentes de importancia, tabaquismo durante 30 años aproximadamente, cinco a 10 cigarrillos por día (índice tabáquico de 15), suspendido hace 30 años. En cuanto a alcoholismo, refirió consumir una copa de whisky cada tres días, aproximadamente.

Originario de Oaxaca, residía en el Distrito Federal, jubilado, contador y administrador de empresas por profesión, viudo, de religión católica.

En junio de 2007 se le diagnosticó cáncer superficial de células transicionales de vejiga. Fue tratado mediante resección transuretral, quimioterapia intravesical y BCG semanal en seis ocasiones, la última dosis 15 días antes de su ingreso.

Desde cuatro años atrás con hipertensión arterial sistémica bajo tratamiento con diltiazem 30 mg, cada ocho horas por vía oral. Previamente había sido tratado con telmisartán. Durante su juventud se le diagnosticó estenosis aórtica de etiología desconocida. Alérgico a la penicilina.

El padecimiento que aquí se refiere inició seis días previos al ingreso hospitalario, con hiperemia conjuntival bilateral (Figura 1), visión borrosa y fotofobia, agregándose al día siguiente dolor óseo, localizado principalmente en rodilla derecha, con aumento de volumen y eritema en dicha articulación (Figura 2). El dolor aumentaba con la marcha y los movimientos; posteriormente se agregó dolor en la primera articulación metacarpofalángica de la mano izquierda (Figura 3), febrícula de 37.4 °C, de predominio nocturno, y un día después polaquiuria, disuria, dolor urente en el meato urinario, así como dolor lumbar.

## Exploración física

Tensión arterial 120/70 mmHg, frecuencia cardíaca 76 por minuto, frecuencia respiratoria 20 por minuto, temperatura 36.4 °C, saturación de oxígeno 92%; hiperemia conjuntival bilateral intensa, mínima secreción ocular hialina, ruidos cardíacos rítmicos, soplo sistólico 4 de 6 plurifocal, de mayor intensidad en foco aórtico; dolor a la palpación a nivel sacroiliaco, Giordano dudoso, extremidad inferior derecha con aumento de volumen de la rodilla derecha, eritema y dolor a la movilización, extremidad superior izquierda con aumento de volumen, eritema, y dolor a la movilización de la primera articulación metacarpofalángica.



Figura 1. Hiperemia conjuntival bilateral.

\* Correspondencia y solicitud de sobretiros: Héctor Valenzuela-Suárez. Departamento de Medicina Interna, American British Cowdray Medical Center I.A.P., Sur 136, esquina Observatorio, Col. Las Américas, 01120 México D.F., México. Tel.: 5230 8000, extensión 8570.



**Figura 2.** Aumento de volumen e hiperemia en la rodilla derecha.

### Estudios de laboratorio

Leucocitos 11 200, hemoglobina 14.2 g/dl, hematócrito 41.7%, plaquetas 289 000, segmentados 83%, bandas 0%, velocidad de sedimentación globular 63 mm/hora, PCR ultrasensible 16.6 mg/l, glucosa 93 mg/dl, BUN 14 mg/dl, creatinina 1.0 mg/dl, PFH y ES dentro de rangos normales, ácido úrico 5.9, FR <10 UI/ml. EGO: leucocitos incontables, eritrocitos 5-10 por campo, hemocultivo y urocultivo sin desarrollo bacteriano, coprológico con leucocitos 3-5, eritrocitos 1-3 por campo, no se observaron parásitos, coprocultivo con flora habitual (no *Salmonella* ni *Shigella*), reacciones febriles negativas, serología negativa para *Brucella*, *Chlamydia* y *Mycoplasma*. Al ingreso se solicitó HLA-B27.

### Estudios de gabinete e imagen

La radiografía de tórax sólo mostró banda de atelectasia en la base del pulmón izquierdo y el ultrasonido abdominal, vejiga sin lesiones ocupantes en su interior, con volumen premiccional de 167 ml, posmiccional de 62 ml. Próstata con volumen de 38.2 ml; riñones, hígado, vesícula y colédoco, de características normales. La radiografía de abdomen evidenció articulaciones sacroilíacas con aumento del espacio interarticular, sobre todo en el tercio inferior de ambas articulaciones y leve erosión ósea. Ecocardiograma transtho-



**Figura 3.** Aumento de volumen de la primera articulación metacarpofalángica de la mano izquierda.

rácico: estenosis aórtica con área valvular de 0.84 cm<sup>2</sup>, gradiente máximo 68 mmHg, gradiente medio 39 mmHg, FEVI 72%; no se observaron vegetaciones.

Clínicamente se diagnosticó síndrome de Reiter, por lo que se inició manejo antiinflamatorio con 25 mg de indometacina oral cada seis horas, evolucionando hacia la mejoría, por lo que el paciente fue egresado a los cuatro días de estancia hospitalaria. Una semana después se obtuvo el resultado de la determinación del antígeno HLA B27, el cual fue positivo.

## Discusión

La historia natural del cáncer de vejiga tiene un comportamiento variable y un espectro heterogéneo, pudiéndose manifestar como tumor superficial en 70%, como invasión muscular en 20% y en forma metastásica en 10%. Es la cuarta enfermedad maligna en varones, siguiendo al cáncer de próstata, pulmón y colon. En menores de 75 años, el riesgo de desarrollar cáncer vesical es de 2 a 4% en varones y de 0.5 a 1% en mujeres, siendo de 65 a 70 años la mediana de edad al diagnóstico.

La clasificación del cáncer vesical surgió de la necesidad de desarrollar un sistema universal y aceptable. Así, por consenso de la Organización Mundial de la Salud y de la Sociedad Internacional de Patólogos Urológicos se logró esta clasificación que asigna nomenclatura tanto a las condiciones neoplásicas como a las preneoplásicas.<sup>1</sup>

La estadificación patológica es el factor pronóstico más importante en el cáncer de vejiga. El sistema TNM es al que se recurre para este fin, definiendo a los T1 como invasores de la lámina propia pero no de la *muscularis* propia; T2 como los que invaden la *muscularis* propia (T2a músculo superficial y T2b músculo profundo); T3 los que invaden tejidos perivesicales (T3a microscópicamente y T3b macroscópicamente); T4 los que invaden otros órganos pélvicos (T4a próstata, útero y vagina, T4b pared abdominal y pélvica), con involucro nodal; N0 sin afección regional; N1 metástasis en un nódulo único <2 cm; N2 nódulo único >2 cm y <5 cm o múltiples <5; N3 nódulo >5 cm; M0 no metástasis a distancia y M1 metástasis a distancia. Esto en combinación ofrece el método de estadificación:

- 0a=T<sub>a</sub>, N<sub>0</sub>, M<sub>0</sub>
- 01s =T<sub>is</sub>, N<sub>0</sub>, M<sub>0</sub>
- I=T<sub>1</sub>, N<sub>0</sub>, M<sub>0</sub>
- II=T<sub>2</sub>, N<sub>0</sub>, M<sub>0</sub>-T<sub>3a</sub>, N<sub>0</sub>, M<sub>0</sub>
- III=T<sub>3b</sub>, N<sub>0</sub>, M<sub>0</sub>-T<sub>4a</sub>, N<sub>0</sub>, M<sub>0</sub>
- IV=T<sub>4b</sub>, N<sub>0</sub>, M<sub>0</sub>
- Cualquier T, N<sub>1</sub>, M<sub>0</sub>-N<sub>2</sub>, M<sub>0</sub>-N<sub>3</sub>, M<sub>0</sub>-cualquier N, M<sub>1</sub>

El tratamiento del cáncer vesical se resume en dos vertientes: la enfermedad superficial y la metastásica. La terapia estándar para la enfermedad superficial es la resección transuretral completa de la lesión, seguida de monitoreo a intervalos de tres meses por cistoscopia flexible. Las lesiones T<sub>a</sub> tienen un bajo potencial de progresar a enfermedad músculo invasiva, por lo cual se tratan de modo vigilante con resecciones transuretrales periódicas cada tres a seis

meses, por lo menos los primeros cinco años. El tratamiento intravesical es raramente indicado para los tumores de bajo grado Ta. Contrariamente, los pacientes con enfermedad T1, frecuentemente con recurrencia, o Ta de alto grado, multifocales o primarios de gran volumen, pueden ser considerados para tratamiento adyuvante con bacilo de Calmette-Guérin (BCG),<sup>2</sup> curando 75% de los TIS, disminuyendo la recurrencia y mejorando la sobrevida libre de tumor. Los pacientes con enfermedad metastásica o los que desarrollan recaída sistémica luego del tratamiento inicial de la enfermedad local, son tratados predominantemente por quimioterapia con compuestos de platino, antimetabolitos y taxanos.

La vacuna BCG representa la inmunoterapia más exitosa en el ser humano, especialmente en el tratamiento del cáncer vesical superficial y carcinoma *in situ*. El efecto adverso más común de la aplicación de BCG intravesical son los síntomas irritativos. El síndrome de Reiter es una complicación muy rara.<sup>3</sup> La aplicación de inmunoterapia con BCG intravesical es un tratamiento temprano efectivo para prevenir la recurrencia y la progresión del carcinoma superficial de la vejiga.<sup>4</sup>

La BCG se adhiere directamente a las células tumorales, permitiendo que los macrófagos reconozcan estas células y, en consecuencia, la estimulación de una respuesta inmune, provocando la destrucción del tumor.<sup>4,5</sup>

En una revisión de 2600 pacientes con utilización de BCG, 3% tuvo fiebre y prostatitis, 1% hematuria y eritema, 0.9% neumonitis y hepatitis, 0.7% artralgia, 0.4% epididimitis y sepsis y 0.1% toxicidad de la médula ósea. No se encontró ningún caso de síndrome de Reiter en estos pacientes. La mayoría de los pacientes con aplicación de BCG presenta-

ron sinovitis simétrica de articulaciones pequeñas de las manos, la cual se resolvió de manera espontánea después de algunas semanas. En estos casos se encontró infiltración de células monoclonales sin formación de granulomas en la membrana sinovial.<sup>5</sup>

La articulación afectada comúnmente en la artritis por BCG es la de la rodilla, pero también se pueden afectar otras articulaciones como la muñeca, el hombro y las metacarpo-falángicas. La artritis se evidencia más frecuentemente en la aplicación de la cuarta o quinta dosis de BCG.<sup>3</sup> La mayoría de los pacientes con artritis inducida por aplicación de BCG intravesical no presenta el antígeno HLA-B27.<sup>4</sup>

En la revisión de la literatura se encontraron 17 pacientes con artritis reactiva y uno con síndrome de Reiter a consecuencia de la administración intracavitaria de BCG.<sup>3,4</sup>

## Referencias

1. **Kirkali Z, Chan T, Manoharan M, Algaba F, Busch C, Cheng L, et al.** Bladder cancer: epidemiology, staging and grading and diagnosis. *J Urol Nephrol* 2005;66:4-34.
2. **Martínez J.** Reiter's syndrome after administration of intravesical bacille Calmette-Guérin. *Clin Infect Dis* 1993;17:526-527.
3. **Saporta L, Gumus E, Karadag H, Kuran B, Miroglu C.** Reiter syndrome following intracavitary BCG administration. *Scand J Urol Nephrol* 1997;31:211-212.
4. **Pancaldi P, Van Linthoudt D, Alborino D, Haefliger JM, Ott H.** Reiter's syndrome after intravesical bacillus calmette-guerin treatment for superficial bladder carcinoma. *Br J Rheumatol* 1993;32:1096-1098.
5. **Palnaes C, Mortensen S.** Epididymo-orchitis and Reiter's disease. Two infrequent complications after intravesical bacillus Calmette-Guérin Therapy. *Scand J Urol Nephrol* 1997;31:317-318.



# Nuevos hallazgos moleculares en el síndrome de Marfán

Fabio Salamanca-Gómez\*

\*Unidad de Investigación Médica en Genética Humana, Coordinación de Investigación Médica, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, México D.F., México

El síndrome de Marfán es una entidad que se transmite en forma autosómica dominante y que clínicamente se caracteriza por una tríada que incluye manifestaciones esqueléticas, oculares y cardiovasculares.

Dentro de las esqueléticas se encuentran aracnodactilia, laxitud articular, protrusión del esternón (*pectus carinatum*), depresión del esternón (*pectus excavatum*), disminución de la proporción entre el segmento superior y el segmento inferior, escoliosis mayor de 20°, desplazamiento de vértebras (espondilolistesis), especialmente en la columna lumbar, pie plano, protrusión del acetábulo, dolicocefalia e hipoplasia molar.

Los principales hallazgos oculares son ectopia *lentis* (sublaxación del cristalino), córnea plana, miopía e hipoplasia del iris.

En el sistema cardiovascular se encuentran dilatación de la aorta ascendente con o sin regurgitación aórtica, aneurisma disecante de la aorta, prolapso de la válvula mitral y calcificación del anillo de esta válvula.

En ausencia de antecedentes familiares, el diagnóstico clínico no siempre es fácil porque el padecimiento presenta notable expresividad variable. Algunos pacientes tienen sólo uno o dos de los síndromes cardinales.

El síndrome tiene una frecuencia de uno en 10 mil y cerca de la cuarta parte corresponde a mutaciones de *novus*, que se favorecen por efecto de la edad paterna avanzada.

Debe descartarse homocistinuria, en la cual también se encuentra ectopia *lentis* pero se acompaña de retardo mental, aterosclerosis, enfermedad vascular trombótica y osteoporosis. El patrón de herencia es autosómico recesivo y la mayor parte se debe a defectos en la cistationina-beta-sintetasa, aunque también puede ser por mutaciones en la metilen-tetrahidrofolato reductasa o en la metionina sintetasa.

El diagnóstico diferencial también debe hacerse con el síndrome de Loeys-Dietz, descrito en últimas fechas.<sup>1</sup> En esta entidad no se presenta ectopia *lentis* pero hay aracnodactilia, laxitud articular, *pectus carinatum*, escoliosis, aneurisma de la aorta y de otras arterias, ocurriendo la muerte más temprano que en el síndrome de Marfán, pero además hay úvula bífida, paladar hendido, hipertelorismo, craneosinostosis, malformaciones cardíacas congénitas tales como

conducto arterioso persistente, defecto septal auricular o válvula aórtica bicúspide y defectos en la piel.

El síndrome de Marfán se debe a mutaciones en el gen que codifica para la fibrilina-1 (FBNI) localizado en el brazo largo del cromosoma 15 (15q21).<sup>2</sup> Se supuso inicialmente que las manifestaciones clínicas se ocasionaban por un efecto dominante negativo de las mutaciones de la FBNI, ya que se requiere multimerización de los monómeros de esta proteína para formar las microfibrillas.

La utilización de un modelo de ratón con esta patología sugirió que se necesita un umbral en la reducción de la FBNI y que el efecto dominante negativo de sus mutaciones por sí solo no explica la etiopatogenia del síndrome de Marfán.

Investigaciones recientes con modelos murinos han demostrado que la deficiencia de fibrilina-1 produce incremento de la actividad del factor de crecimiento transformante beta (TGF-beta) y que dicho aumento está relacionado directamente con algunas de las manifestaciones más dramáticas del síndrome de Marfán, en especial las relacionadas con la debilidad de la pared de la aorta y la aparición del aneurisma disecante.<sup>3</sup>

La importancia de este hallazgo radica en que pueden ofrecerse nuevas posibilidades terapéuticas para esta patología. Tradicionalmente la terapia ha incluido el uso de propranolol u otros agentes bloqueadores beta-adrenérgicos con el objeto de disminuir la presión arterial y prevenir de esta manera la dilatación aórtica.

Como la activación del TGF-beta incrementa la actividad de la angiotensina II, se supuso que un bloqueador de los receptores de la angiotensina podría prevenir los principales efectos vasculares del síndrome de Marfán.

Habashi y colaboradores<sup>4</sup> han demostrado recientemente que la administración de losartán, un antagonista del receptor ATI de angiotensina pero no de su receptor AT2, previene la aparición del aneurisma aórtico en un modelo murino del síndrome de Marfán.

Los autores<sup>4</sup> expusieron claramente, además, que este efecto benéfico no se lograba con la administración de propranolol.

Estos hallazgos alentadores permiten prever que la administración de los bloqueadores de los receptores de la angiotensina II también puede tener efectos terapéuticos en

\* Correspondencia y solicitud de sobretiros: Fabio Salamanca-Gómez, Unidad de Investigación Médica en Genética Humana, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Apartado Postal 12-951, 03020 México D.F., México.

otras patologías tales como síndrome de Loeys-Dietz, el síndrome de tortuosidad arterial o patologías dermatológicas como *cutis laxa*.

Por otra parte, en un modelo murino de distrofia muscular de Duchenne, Cohn y colaboradores<sup>5</sup> demostraron últimamente que la administración de losartán mejoró de manera significativa la regeneración, la arquitectura y la función muscular.

Es notable que la investigación molecular en el síndrome Marfán haya contribuido al desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas no solo para esta entidad sino también para otras gravemente limitantes en el humano.

## Referencias

1. **Loeys BL, Chen J, Neptune ER.** A síndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurodegenerative and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2. *Nat Genet* 2005;37:275-281.
2. **Kainulainen K, Pulkkinen L, Savolainen A.** Location on chromosome 15 of the gene defect causing Marfan syndrome. *N Engl J Med* 1990;323:152-159.
3. **Neptune ER, Frischemeyer PA, Arking DE.** Dysregulation of TGF-beta activation contributes to pathogenesis in Marfan syndrome. *Nat Genet* 2003;33:407-411.
4. **Habashi JP, Judge DP, Holm TM.** Losartan, an ATI antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. *Science* 2006;312:117-121.
5. **Cohn RD, van Erp C, Habashi JP.** Angiotensin II type 1 receptor blockade attenuates TGF-beta-induced failure of muscle regeneration in multiple myopathic status. *Nat Med* 2007;13:204-210.

# Malformación de Arnold-Chiari tipo I, siringomielia, siringobulbia y atrapamiento del ventrículo IV

Raúl Carrillo-Esper,<sup>a</sup> Genaro Vázquez-Elizondo,<sup>b</sup> Linda G. Gutiérrez-Delgado,<sup>b</sup> Luis Guevara-Arnal<sup>b</sup> y Nahum Méndez-Sánchez<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Terapia Intensiva, Fundación Clínica Médica Sur, México D.F., México,

<sup>b</sup>Departamentos de Medicina Interna y <sup>c</sup>de Investigación Biomédica, Gastroenterología y Unidad de Hígado, Fundación Clínica Médica Sur, México D.F., México

Recibido en su versión modificada: 6 de diciembre de 2007

— Aceptado: 29 de febrero de 2008

## RESUMEN

La malformación de Arnold Chiari (MAC) fue descrita inicialmente por Hans Chiari en 1890. Existen cuatro tipos, de los cuales el tipo I es el más frecuente en adultos y se encuentra por la elongación de las amígdalas y las divisiones mediales del lóbulo inferior del cerebelo hacia las proyecciones cónicas que acompañan al bulbo raquídeo en el canal espinal. Su origen es congénito, aunque puede presentarse como una forma adquirida en el contexto de infecciones o tumores de fosa posterior. Clínicamente puede comportarse de manera asintomática o dar sintomatología de compresión de manera asintomática o dar sintomatología de compresión de bulbo raquídeo. La siringomielia —cavitación de las áreas centrales de la médula espinal— se asocia a la MAC tipo I; en 75 a 85% de los casos se manifiesta con dolor, debilidad o parestesias de extremidades. El ventrículo IV atrapado se debe a un cortocircuito a los ventrículos laterales y se asocia a bloqueo de la circulación del líquido cefalorraquídeo. Se describe un caso de MAC tipo I asociado a siringomielia, siringobulbia y ventrículo IV atrapado.

### Palabras clave:

Malformación Arnold-Chiari, siringomielia, siringobulbia, atrapamiento del ventrículo IV

## SUMMARY

Arnold-Chiari Malformation (ACM) was first described by Hans Chiari in 1890. Four types of this malformation are recognized, of those, type I is the most common among adults. It is caused by an elongation of the cerebellum into the conic projections that accompany the brain stem within the spinal channel. It is mostly congenital but “acquired” forms can be seen in the context of infections or posterior fossa tumors. Clinically, it can present as an asymptomatic finding, but it can produce brain stem compression. Syringomyelia – cavitation of the brain stem central areas – is associated with MAC type I in 75 to 85% of cases. Clinical signs include pain, weakness, extremity paresthesia. A shunt to the lateral ventricles can produce IV ventricle entrapment and is associated with cerebrospinal fluid blockage. We describe a case of MAC type I associated with the presence of syringomyelia, syringobulbia and IV ventricle entrapment.

### Key words:

Arnold-Chiari malformation, syringomyelia, syringobulbia, trapped IV ventricle

## Caso clínico

Hombr e de 38 años de edad con antecedente de tabaquismo con índice tabáquico 40, aspergilosis en el 2001 tratada con itraconazol e hidrocefalia obstructiva por lo que se le colocó válvula de derivación ventriculoperitoneal; malformación de Arnold-Chiari tipo I tratada quirúrgicamente en 2006.

Ingresó por cuadro de cinco días de evolución de hemiparesia faciocrorporal derecha no densa desproporcionada, acompañada de síndrome cerebeloso vermiano derecho con imposibilidad progresiva para la marcha, disfagia, diplopia e hipoestesia en hemicara derecha.

A la exploración física con nistagmo horizontal no agotable de componente rápido a la derecha, oftalmoplejía derecha, hipoestesia V derecho, paresia facial derecha, desviación de úvula a la izquierda, hipotrofia de mitad derecha de la lengua (Figura 1), paresia e hipotrofia de trapecio derecho, hemiparesia derecha con fuerza 3/5 proximal y 2/5 distal de brazo derecho, 4/5 en pierna derecha, hipotrofia en músculos de hemicuello derecho y brazo derecho de predominio interóseo (Figura 2), tono muscular aumentado en hemicuerpo derecho, hiperreflexia en extremidades inferiores y disociación termoalgésica bilateral de predominio en brazo derecho, vibración y sensibilidad protopática conservadas.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Raúl Carrillo-Esper. Departamento de Medicina Interna, Fundación Clínica Médica Sur, Puente de Piedra 150, Col. Toriello Guerra, Del. Tlalpan, 14050 México D.F., México. Tel.: (55) 5424 7200, extensión 4139. Correo electrónico: seconcapcma@mail.medinet.net.mx



**Figura 1.** Atrofia de mitad derecha de la lengua.

Con los diagnósticos clínicos de malformación de Arnold-Chiari tipo I, hipofunción de nervios craneales derechos y siringomielia, se realizó resonancia magnética nuclear en la que se demostró hidrocefalia secundaria a síndrome de cuarto ventrículo atrapado, siringomielia y siringobulbia asociadas a malformación de Arnold-Chiari tipo I (Figuras 3 y 4).

## Discusión

A finales del siglo XIX, Hans Chiari realizó en un estudio de autopsia de una mujer de 17 años, la primera descripción de lo que hoy conocemos como malformación de Arnold-Chiari, que describió como "alteraciones en el cerebelo como consecuencia de la presencia de hidrocefalia cerebelosa,"<sup>1</sup> correspondiente a la elongación de las amígdalas y de las divisiones mediales del lóbulo inferior del cerebelo hacia las proyecciones cónicas que acompañan al bulbo raquídeo en el canal espinal<sup>2</sup> (Figura 5). Su observación fue corroborada en una serie de 14 casos publicada cinco años después.<sup>3</sup> Arnold y otros autores hicieron una descripción de algunas variaciones de esta malformación, asociando el mielomeningocele lumbar y el encefalocele occipitocervical. Se han descrito cuatro tipos de malformación de Arnold-Chiari (Cuadro I), correspondiendo el tipo I al descrito originalmente por Hans Chiari, y que a su vez es el más frecuente en adultos (0.5% de la población).<sup>4</sup>

La malformación de Arnold-Chiari tipo I es de origen congénito y secundaria a defectos en el desarrollo del mesodermo,<sup>5</sup> o adquirida secundaria a cortocircuitos lumboperitoneales<sup>6</sup> o tumores de fosa posterior.<sup>7,8</sup> Clínicamente puede ser asintomática o manifestarse por el bloqueo de la circulación del líquido cefalorraquídeo con cefalea crónica, ataxia cerebelosa progresiva, cuadriparesia espástica progresiva o trastornos del sueño por compresión en los núcleos respiratorios.<sup>9,10</sup>

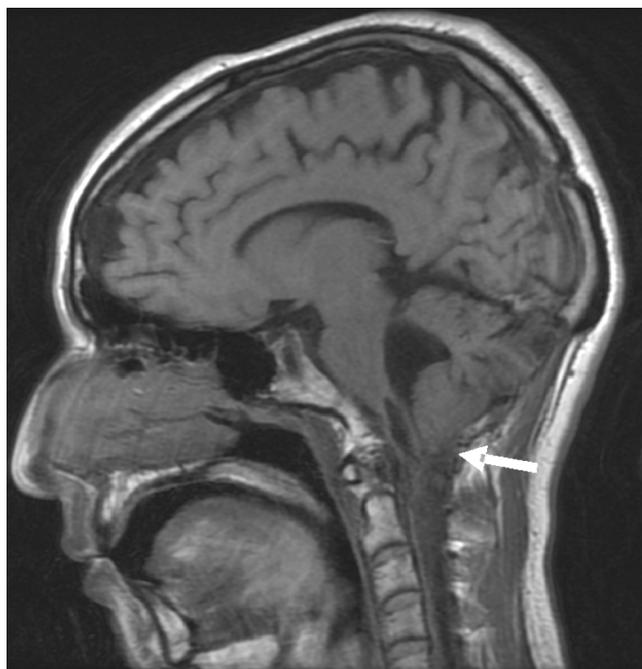
La siringomielia se asocia hasta en 75 a 85% de los casos<sup>8</sup> a malformación de Arnold-Chiari tipo I. Morfológicamente se caracteriza por cavitación de las áreas centrales de la médula espinal con dilatación del canal central. El meca-



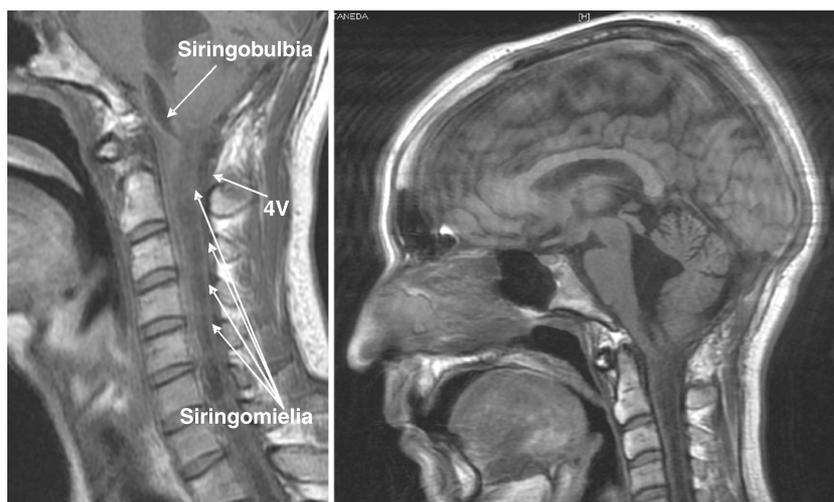
**Figura 2.** Atrofia de músculos interóseos y dedos adelgazados.

nismo fisiopatológico de la siringomielia en el contexto de la malformación de Arnold-Chiari tipo I se explica por:

1. La teoría del "martillo de agua", donde los pulsos arteriales del plexo coroide se transmiten hacia abajo a través de un ventrículo IV anormal y hasta la médula, "martillando" una dilatación en este sitio.
2. La teoría de la "válvula de una vía", en donde la comunicación anormal entre el ventrículo IV y la médula causan un gradiente de presión con cada maniobra de Valsalva, resultando en incremento de la presión y dilatación en la médula espinal.<sup>11</sup>



**Figura 3.** Resonancia magnética que muestra herniación de las amígdalas cerebelosas (flecha, secuencia Flair).



**Figura 4.** Resonancia magnética que muestra siringomielia con siringobulbia (flechas, imagen a la izquierda) y atrapamiento del cuarto ventrículo (imagen a la derecha, secuencia Flair).

Clínicamente, la siringomielia provoca dolor, debilidad o parestesias en los miembros torácicos o pélvicos, así como en la región de trapecios y cuello.<sup>12</sup>

El atrapamiento del ventrículo IV es poco frecuente y se presenta creando un cortocircuito hacia los ventrículos laterales.<sup>13</sup> Su mecanismo fisiopatológico se explica por la obstrucción de flujo del líquido cefalorraquídeo por bloqueo de los forámenes de Luschka y Magendie, así como del acueducto de Silvio.<sup>14</sup> La inflamación o fibrosis extensa dentro del sistema ventricular de origen infeccioso o hemorrágico son las causas más comunes del síndrome del ventrículo IV atrapado. Específicamente en la malformación de Arnold-Chiari tipo I, la hidrocefalia que desarrollan los pacientes se explica por un ventrículo IV atrapado sin obstrucción del acueducto.<sup>15</sup>

El diagnóstico radiológico de la malformación de Arnold-Chiari tipo I, siringomielia y el síndrome de ventrículo IV

atrapado debe sospecharse en base a las manifestaciones clínicas, que dependerán de la extensión de involucro del bulbo raquídeo, cerebelo y nervios craneales bajos. La piedra angular en el diagnóstico es la resonancia magnética nuclear. En la malformación de Arnold-Chiari tipo I el diagnóstico se establece por descenso de 5 mm de las amígdalas cerebelosas por debajo del foramen magno.<sup>12</sup> La dilatación del ventrículo IV, con o sin hidrocefalia, y la obstrucción localizada al acueducto de Silvio o a los forámenes de Luschka y Magendie definen síndrome de ventrículo IV atrapado,<sup>13</sup> mientras que la evidencia radiológica de dilatación en el bulbo raquídeo superior orienta a siringobulbia, así como la dilatación en la médula espinal indica siringomielia.<sup>16</sup>

El tratamiento de la malformación de Arnold-Chiari tipo I asociada a siringomielia tiene la finalidad de aliviar los síntomas por medio de diferentes tipos de abordaje, que incluyen el neuroendoscópico,<sup>17</sup> la craneotomía suboccipital o la resección de tejido cerebeloso y drenaje en el surco con



**Figura 5.** Ilustración original de la descripción de la Malformación de Chiari tipo I, que muestra ectopia de las amígdalas. (Tomado de: Bejjani GK. Definition of the adult Chiari malformation: a brief historical review. Disponible en: [http://www.medscape.com/viewarticle/405725\\_print](http://www.medscape.com/viewarticle/405725_print).)

#### Cuadro I. Tipos de la malformación de Chiari

Tipo	Características
I	Desplazamiento de las amígdalas cerebelosas, reclutamiento de la fosa posterior y siringomielia
II	Asociado a mielomeningocele, desplazamiento de la médula, ventrículo IV y cerebelo, elongación de la protuberancia, ventrículo IV e hidrocefalia
III	Disrafismo occipitocervical con herniación de la fosa posterior y tallo cerebral
IV	Falla en el desarrollo de la fosa posterior, con malformaciones en el tallo y cerebro

Tomado de Crosby ET: Considerations for airway management for cervical spine surgery in adults. *Anesthesiol Clin* 2007;25:511-533.

la colocación de un cortocircuito surco-subaracnoideo para casos refractarios.<sup>18</sup> El objetivo es mejorar la sintomatología del paciente así como evitar la progresión de lairingomielia.<sup>11</sup> Para el tratamiento del síndrome de ventrículo IV atrapado se sugieren los siguientes abordajes:

1. Colocación de una válvula de derivación: vía transcerebral, transaqueductal, transforaminal o transcortical.
2. Cirugía endoscópica: plastia acueductal, colocación de un stent acueductal o una fenestración cistoventricular.
3. Cirugía abierta, que incluye una cisternostomía del cuarto ventrículo.

## Referencias

1. **Chiari H.** Über Veränderungen des Kleinhirns Infolge von Hydrocephalie des Grosshirns. Dtsch Med Wschr 1891;17:1172-1175.
2. **Bejjani GK.** Definition of the adult Chiari malformation: a brief historical review. Disponible en [http://www.medscape.com/viewarticle/405725\\_print](http://www.medscape.com/viewarticle/405725_print)
3. **Chiari H.** Über die Veränderungen des Kleinhirns, der Pons und der Medulla Oblongata in Folge von Congenitaler Hydrocephalie des Grosshirns. Denkschr Akad Wissensch Math Naturw Cl 1895;63:71-116.
4. **Bindal AK, Dunker SB, Tew JM Jr.** Chiari I malformation: classification and management. Neurosurgery 1995;37:1069-1074.
5. **Badie B, Mendoza D, Batzdorf U.** Posterior fossa volume and response to suboccipital decompression in patients with Chiari I malformation. Neurosurgery 1995;37:214-218.
6. **Chumas PD, Armstrong DC, Drake JM, Kulkarni AV, Hoffman HJ, Humphreys RP, et al.** Tonsillar herniation: the rule rather than the exception after lumboperitoneal shunting in the pediatric population. J Neurosurg 1993;78:568-573.
7. **Klekamp J, Samii M, Tatagiba M, Sepehrnia A.** Syringomyelia in association with tumours of the posterior fossa: pathophysiological considerations, based on observations on three related cases. Acta Neurochir (Wien) 1995;137:38-43.
8. **Klekamp J, Laconetta G y Samii M.** Spontaneous resolution of Chiari I malformation and syringomyelia: case report and review of the literature. Neurosurgery 2001;48:664-667.
9. **Dauvilliers Y, Stal V, Abril B, Coubes P, Bobin S, Touchon J, et al.** Chiari malformation and sleep related breathing disorders. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007;78:1344-1348.
10. **Gagnadoux F, Meslier N, Svab I, Menei P, Racineux JL.** Sleep-disordered breathing in patients with Chiari malformation: improvement after surgery. Neurology 2006;66:136-138.
11. **Eule JM, Erickson MA, O'Brien MF, Handler M.** Chiari I malformation associated with syringomyelia and scoliosis: a twenty-year review of surgical and nonsurgical treatment in a pediatric population. Spine 2002;27:1451-1455.
12. **Szewka A, Walsh L, Boaz J, Carvalho K, Golomb M.** Chiari in the family: inheritance of the Chiari I malformation. Pediatr Neurol 2006;34:481-485.
13. **Harter DH.** Management strategies for the treatment of the trapped fourth ventricle. Childs Nerv Syst 2004;20:710-716.
14. **Zimmerman R, Bilaniuk LT, Gallo E.** Computed tomography of the trapped fourth ventricle. Am J Roentgenol 1977;130:503-506.
15. **Karachi C, LeGuerinel C, Brugieres P, Melon E, Decq P.** Hydrocephalus due to idiopathic stenosis of the foramina of Magendie and Luschka. Report of three cases. J Neurosurg 2003;98:897-902.
16. **Kumar A, Patni AH y Charbel F.** The Chiari malformation and the neurootologist. Otol Neurol 2002;23:727-735.
17. **Schroeder HWS, Oertel J, Gaab MR.** Endoscopic treatment of cerebrospinal fluid pathway obstructions. Oper Neurosurg 2007;60:44-52.
18. **Crosby ET.** Considerations for airway management for cervical spine surgery in adults. Anesthesiol Clin 2007;25:511-533.

## El poder de la palabra en la academia\*

Pedro Berruecos-Villalobos

Académico titular, Academia Nacional de Medicina, México D.F., México

### Consideraciones preliminares

Agradezco antes que nada a la Academia Nacional de Medicina, y en particular a nuestro buen amigo y presidente, Dr. Emilio García Procel, la enorme distinción de encomendarme en esta sesión solemne de admisión de nuevos académicos, la Conferencia Magistral “Dr. Miguel F. Jiménez”, que honra la memoria de uno de los pioneros de la Academia. Lo que fue la Sección de Medicina de la Comisión Científica, presidida por Carlos Alberto Ehrman, se convirtió en Sociedad Médica de México, precursora de nuestra Academia, de la que Miguel F. Jiménez fue en realidad su primer presidente en 1865, además de haberla presidido en 1866, 1870 y 1872. Miguel F. Jiménez estudió en el Establecimiento de Ciencias Médicas, se tituló en 1838 e hizo una brillante carrera. En la biografía que de él hizo su gran discípulo Gabino Barreda, a pesar de sus ideas políticas y religiosas totalmente opuestas, quedó marcada para la historia la verdad de la amistad sincera, el mutuo reconocimiento al talento, la lealtad a las causas propias y un profundo amor a México. Esa biografía glorifica al maestro, honra al alumno y nos da el ejemplo de la tolerancia y de la altura de miras que siempre deben prevalecer en nuestra corporación.

Intentar hablar de la fuerza que tiene la palabra, de las facultades que confiere y al mismo tiempo del ágora en que se ha convertido la Academia Nacional de Medicina desde hace casi 150 años, es un enorme atentado, porque es tan inacabable el tema como corto el tiempo. Sin embargo, sabiendo que la palabra debe tener en esta Academia más vigor que en cualquier otro entorno, acepté la oportunidad de hablar de la que es la principal herramienta del ser humano.

En el teatro clásico antiguo, la máscara de los actores se llamaba *per-sonare*. Su hendidura, cóncava hacia arriba o hacia abajo, para representar la comedia o la tragedia, aumentaba la intensidad vocal. Fue así como la *per-sonare* dio origen a las palabras persona y personalidad. Somos “per-sonas” porque “sonamos”, porque “hablamos”, y porque al hacerlo manifestamos nuestro carácter, emociones y afectos, con el más grande logro que distingue al hombre entre las especies.

### *El hombre, el medio y el arte*

El ser humano mantiene contacto con el medio que lo rodea por medio de los órganos de los sentidos, mediadores entre

sus necesidades internas y las circunstancias externas. Los más rudimentarios, inmaduros, elementales y antiguos en las escalas onto y filogenética, son los llamados receptores de contacto: gusto, olfato y tacto. Los más elaborados, finos, complejos y nuevos, son los telerreceptores, que captan estímulos que se generan a distancia: la vista y el oído.

La vida del ser humano es regulada por dos grandes parámetros: el espacio y el tiempo. La vista capta formas, colores y tamaños, que equivalen a los tonos, timbres e intensidades de los sonidos que llegan al oído. La vista tiene relación estrecha con objetos inmutables, fijos, concretos, mientras que la audición registra fenómenos temporales, cambiantes, subjetivos, abstractos. El oído capta elementos acústicos que no se pueden comprimir. Las notas, como los fonemas del lenguaje, se tienen que dar con armonía y en secuencia.

Cuando *el David* de Miguel Ángel es observado por amantes del arte, por turistas o por curiosos, está ahí, inmóvil, y es el centro de todas las miradas. Se capta el blanco del mármol del que fue extraído, los contornos del cuerpo tenso y la profundidad de la mirada. Por el contrario, cuando en una sala de conciertos escuchamos una sinfonía, las notas vuelan en el aire, no las vemos, no están fijas, se suceden unas a otras y nos envuelven. Se dan en el tiempo y somos, cada uno, el centro del fenómeno artístico musical. Nos convertimos en un centro tan cierto como *el David* de la Academia florentina.

Por ello, para que la vista tenga sentido, necesita objetos... pero el oído, necesita sujetos. Más aún, necesita sujetos que produzcan sonidos de lenguaje, porque como dijo Aristóteles: “cuando la capacidad de oír, oye, y lo que puede sonar, suena, el oír real y el sonar real forman una unidad. Para subrayar esta unidad no hablamos de oído y sonido, sino de audición y fonación” (de An, III, 2, 425b, 29ss).

El óleo de una marina hace sentir el peso de las olas, el color del cielo y el salpicar de espumas, pero el cuadro está inmóvil, en equilibrio y limitado al marco que lo contiene. El verdadero mar o el que con música fue representado por Ravel, crece y dialoga con el viento; la espuma nace de los platillos, tiene ritmo; los ascensos y descensos del oleaje se dibujan con tonalidades agudas o graves, con facetas intensas o suaves, en formas desatadas o lentas, y se convierten en agua que se rompe, se dispersa y desaparece, siempre en tiempos que no se pueden comprimir.

\* Conferencia Magistral “Dr. Miguel F. Jiménez”, Academia Nacional de Medicina, 25 de junio de 2008.

El arte visual se da en el espacio; el arte musical se da en el tiempo. Y tiempo y espacio, que modulan, fijan, regulan y aprisionan la vida del hombre, solo dejan de ser cadenas cuando a través de la abstracción se libera el espíritu y se emprenden los caminos de la aventura intelectual.

## **Niveles psicoacústicos de la audición**

El aparato auditivo tiene su ámbito de acción y niveles funcionales, pero también límites. El sonido es movimiento y el movimiento es vida. El mundo que nos rodea es sonoro porque está vivo y porque está en movimiento; así, en un primer nivel básico, primitivo, la audición nos sumerge en escenarios de la vida diaria: viento, lluvia, murmullos, tráfico. El contacto con sonidos, y por lo tanto con movimientos, nos permite la sensación básica de estar vivos y de estar, además, en un mundo vivo.

En un segundo nivel, llamado de avisos o señales, analizamos cargas de información específica: el zumbido de abejas, el timbre de un teléfono o la sirena de una ambulancia nos hace recibir no sólo vida y movimiento, sino algo más, que depende de las fuentes sonoras que las producen. Los otros dos niveles del fenómeno auditivo son los más importantes para el ser humano y nos permiten entrar al laberinto que siempre existe entre Arte y Medicina: en el tercer nivel, el simbólico, los sonidos del lenguaje hacen que la audición adquiera una dimensión espectacular. El hombre, único ser hablante, nombra objetos que puede ver, pero que tiene necesidad de designar, y al mismo tiempo expresa conceptos abstractos y emociones. El lenguaje nos libera de lo concreto y nos hace volar con la abstracción. El cuarto nivel, el estético, nos permite descifrar en un plano absoluto de placer, que sólo existe en quienes han desarrollado lo más fino de sus sensopercepciones, las experiencias que motivan esta presentación, consecuencia del lenguaje de la música y de la música del lenguaje.

## **El lenguaje de la música**

### *Raíces de la música*

Cuando el hombre un día se verticalizó y logró la oposición del pulgar, empezó la historia de la música, que transitó de la expresión tonal aislada al ritmo, la armonía y la melodía. Existen múltiples constancias de la creación musical del hombre desde docenas de siglos antes de Cristo: en Grecia y en la intensa vida musical de los egipcios, desde 2500 años antes de Cristo; en el relieve asirio del Palacio de Senaquerib en Nínive (700-600 a.C.) y en la Tomba dei Leopardi de Tarquinia (480 a.C.), en la que aparece un hombre tocando una tibia.

Ciertamente el hombre perfeccionó instrumentos: el silbato hecho de un hueso, el tam-tam y los crócalos antecedieron a la lira, la siringa y el aular, antepasados de la cítara, la flauta, el clarinete, el saxofón y el oboe; y a nadie escapa la sólida reputación de quienes en Cremona, hace ya mu-

chos siglos, se disputaban honores en la manufactura de instrumentos de cuerdas. Hermilo Novelo, gran amigo y uno de los más grandes violinistas mexicanos, trágica y prematuramente desaparecido, me contó la anécdota relacionada con su maravilloso violín Guarnerius: "en Cremona, en la casa de Amati había un letrado que decía *'aquí se hacen los mejores violines de Italia'*"; más adelante, en la misma calle pero en la casa de Stradivarius, el letrado decía *'aquí se hacen los mejores violines de Cremona'* y un poco más allá, en casa de Guarnerius, el letrado indicaba *'aquí se hacen los mejores violines de esta calle'*."

A la música primitiva siguieron las viejas expresiones de celtas, japoneses y chinos, como las de mujeres tocando que muestra un pergamino de la Dinastía Tang. Luego, intuitiva o racionalmente se apreciaron las relaciones físicas de los sonidos, que más adelante habrían de describirse en términos matemáticos y en gráficas de intensidades, en sentido vertical y tonalidades, en sentido horizontal y que se enlazaron con leyes de probabilidad, cuando se reconoció la existencia de patrones naturales de regularidad, de acuerdo con los estudios y las leyes de Fourier. Gafurio, teórico italiano (1451-1522), enseñó las proporciones simples de las tubas y de las cuerdas, estableciendo un enfoque racional matemático en el contexto musical.

En Grecia, Pitágoras descubrió que las principales consonancias correspondían a las divisiones exactas de la cuerda tendida de un arco, con lo que surgieron bemoles y sostenidos, consonancias y disonancias, escalas y géneros, de los que aún nos quedan los compases del coro para el *Orestes* de Eurípides o los himnos a Apolo, además de ritmo y melodía que van unidos en nuestra imaginación, respectivamente, al movimiento físico y a la emoción intelectual. El efecto de ambos fenómenos sigue siendo un profundo y maravilloso misterio.

### *El triunvirato de la música*

El oído es la base del sistema comunicativo del hombre. Recibe sonidos en el oído externo. Los conduce, gracias a un extraordinario sistema de balance de impedancias al oído interno y, finalmente, el órgano de Corti los procesa para enviarlos ordenadamente por la vía auditiva hasta la corteza cerebral. De igual manera que se da un hablante, un medio transmisor y un oyente, en el mecanismo de creación, transmisión y recepción de la música existe un triunvirato constituido por el compositor, el intérprete y el receptor.

Los compositores, como Scarlatti, Haendel y Bach (los tres curiosamente nacidos en 1685), crean, ponen en el papel sus notas con base en el sistema que inició en el siglo XI el ingenio de Guido D'Arezzo; recurren como el buen fraile a gotas de agua colgadas en un arco iris que se vuelven notas de diversas formas y colores prendidas en el pentagrama y alejadas por silencios que las separan, pero que al mismo tiempo las unen y escriben en un lenguaje tan preciso como el propio idioma. El creador musical no tiene que narrarnos una historia como el novelista; no tiene que copiar la naturaleza como el pintor o el escultor, ni tiene a la mano el dibujo de un arquitecto.... El compositor se plasma a sí

mismo en el pentagrama con su lenguaje de notas, porque ningún compositor de valía puede comunicar con su obra valores que no posea. Beethoven, por ejemplo, rudo dieciochesco brusco, hosco y poco afable, nos hizo saber que era la antítesis de lo suave y lo melífluo, y nos hizo sentir los cambios de su carácter musical entre la primera y la novena sinfonía, cuando al final se mostró como el fruto de las tendencias liberadoras del siglo XIX. El pintor usa lienzos, pinceles, paleta y tubos de colores. El compositor traduce sus ideas y sus emociones en notas que salpican el pentagrama. El creador musical está a sus anchas dentro de su propio lenguaje e imagina mentalmente los sonidos: graves o agudos, suaves o fuertes, largos o cortos, solos o combinados, rápidos o lentos.

Luego viene el director de orquesta y el intérprete, que como Haydn en una estampa que representa *L'incontro improvviso*, también dirige; o como el abate Liszt, a quien su aura de religioso de las órdenes menores de los franciscanos, probablemente le permitió tocar como si tuviera ocho manos. El contacto del pintor o del escritor con quien disfruta su obra es directo, pero la música requiere de intermediarios. Los intérpretes leen el mensaje de las notas y les dan vida de acuerdo con su carácter y personalidad. Sus habilidades y técnica se dan por descontadas, pero deben resolver los problemas de una notación mal transcrita, de omisiones, o de indicaciones vacilantes o ambiguas en cuanto a tiempos, cadencias y dinámica de la obra y así, o exageran su apego al texto escrito o le imprimen su sello.

Finalmente, el auditor es el tercer elemento del triunvirato que hace propia la música en un plano puramente estético; la recibe en un plano de sensualidad, cuando la imagina o siente, o la capta en el plano expresivo, cuando identifica significados que no puede traducir en palabras. El oyente ideal no usa su aparato auditivo periférico sino todo su sistema sensorial, ligado a cientos de estructuras del sistema nervioso central. El oyente debe estar dentro y fuera de la música para gozarla y juzgarla; para valorar su trama, estructura y desarrollo; para sentir emociones y para adivinar los mensajes que transmite.

## Evolución histórica del lenguaje musical

### *Grecia y Roma*

En la historia de la música, la griega fue vocal y la romana y la bizantina convirtieron el arte profano en arte religioso con las antífonas, traídas de Antioquía a Bizancio, por San Juan Crisóstomo y bajo el amparo de Santa Cecilia. En la Edad Media se usó el caramillo, las sonajas y el violín de cuatro cuerdas, como lo registra un tratado de astrología holandés, en el que se aprecia a un hombre armado con un violín oval de tres cuerdas y arco, una cítola de cinco cuerdas y un arpa. También en esos tiempos se hablaba de Venus tocando un salterio de 15 cuerdas y de la muy clara existencia de violines, gaitas y salterios, para que el *Minnesanger Heinrich von Meissen*, también llamado *Fraüenlob*, fuera verdaderamente lo que su nombre implica: un "ensalzador de mujeres".

Mientras la música profana unió voces, instrumentos y danzas para los bailes cortesanos en los que todo se iniciaba con la entrada de los tocadores de laúd, como lo muestra una acuarela de Daniel Rabel de 1625 que está en el Louvre, también crearon muchas obras las gentes del pueblo, los juglares o los trovadores en vertientes contrastantes de serenidad o euforia, de secreto o apertura y de sombras o luz.

### *Edad Media y Renacimiento*

La lengua y la música populares avanzaron tanto cuanto retrocedió la importancia del latín. Así se consolidaron las formas, la esencia y la libertad rítmica del canto gregoriano. Palestrina inició la supremacía musical italiana del siglo XVII y de principios del XVIII con cantatas, oratorios, sonatas y conciertos. La música dramática y recitativa propia del madrigal italiano de fines del siglo XVI hizo nacer, en un cenáculo de Florencia, el *bel canto* y la ópera, que se diseminó en muchos centros operísticos en Berlín, Weiman, Dresden, Bayraeuth, Munich y Viena, pero sobre todo en Torino, Milán, Venecia, Firenze, Roma y Nápoles. La tragedia pastoral se convirtió en espectáculo sin límites, que conjugó escenografía y vestuario; teatro y orquesta; drama y comedia; poesía y canto; voz y lenguaje, en la más prodigiosa de las manifestaciones artísticas del ser humano. La música expresó así innumerables sentimientos del alma humana que alguien convirtió en color, en amor o pasión, en angustia y esperanza, en vicios y virtudes, en metamorfosis o sosiego, en ilusión, inquietud y espera, o en meditación y vida.

### *Siglos XVIII y XIX*

El siglo XVIII abrió y cerró con dos grandes genios: Bach y Mozart. El primero, afortunadamente prolífico, tuvo 20 hijos de los cuales cuatro destacaron en la historia de la música. Lo antecedieron Pachelbel, Vivaldi y Couperin y lo acompañaron, en paralelo y en un pequeño gran mundo globalizado, Haendel en Alemania, Telemann en Hamburgo, Rameau en Francia y Gluck en Austria.

Tres grandes naciones musicales: Alemania, Francia e Italia, participaron en el nacimiento de la sonata clásica y de la sinfonía. Al mismo tiempo, se vivió la búsqueda de armonías con Liszt, seductor del espíritu, o con Chopin que habló siempre al corazón, en la intimidad de los salones. Con la revolución francesa, la música exaltó sentimientos de patriotismo y de amor por la libertad, con poderosos conjuntos vocales e instrumentales. El equilibrio y la sobriedad del arte clásico fueron sustituidos por la grandilocuencia y la exaltación de glorias. Beethoven, nacido en Bonn en 1770, reveló infinidad de estados anímicos. Entre ellos, penas y alegrías, como en el *Oiré cuando esté en el paraíso*, que compuso al iniciarse los síntomas de su sordera en 1800; luego, con la ayuda de cornetas acústicas, expresó amarguras, tragedias, amores o pasiones, como en su Sonata 53, *Appassionata*, sobre todo en su segundo movimiento, y secretos o sueños, hasta su muerte, ocurrida en 1827.

Wagner (1813-1883) empalmó la poesía con la música, interpretó estados del alma, revivió temas mitológicos, des-

cribió la naturaleza, analizó el amor humano y unió el drama a la música. En *Los Maestros Cantores*, la alegría de Nüremberg, la vieja ciudad medieval, contrasta con la amargura de quien renuncia al amor porque cree en el sacrificio y la virtud; en *Tristán e Isolda*, poema de pasión, el amor no tiene otra salida que la muerte.

A fines del siglo XIX y principios del XX, Ravel (1875-1937) conjuntó la lógica y la razón del siglo XVIII con la lucidez y el clasicismo. Debussy (1862-1918) mezcló el simbolismo de los poetas y el impresionismo de pintores como Monet, que lo plasmó en su serie de la Catedral de Rouen. Su constante búsqueda de sonoridades más sutiles, como en la pintura de *El Sena en Champrosay*, de Renoir, de 1876, lo llevó a crear atmósferas sensuales, mágicas, etéreas; espirituales y fugitivas, tornasoladas y misteriosas, con lo que creó un nuevo lenguaje musical. Debussy dibuja sus acordes con textura y color; mezcla sonidos, desdeña el uso único o predominante de los tonos mayor o menor, y nos atrapa con evocaciones que más que hablarle al corazón, se dirigen a la imaginación y al espíritu.

## Siglo XX

Desde hace poco más de medio siglo asistimos a una revolución del lenguaje musical. Debussy, Strauss y Mahler abrieron campos inexplorados; Stravinsky superpuso disonancias y Bartok, como cuando tocaba el *Allegro barbaro*, contrastó instrumentos de familias diferentes. De cualquier forma, la evolución del lenguaje de la música, a cargo de Stravinsky, Mendelssohn y Gershwin, entre muchos más, transformó gustos y estéticas. El desarrollo de instrumentos, la evolución de las técnicas de composición, de las formas de utilización de la orquesta o de las técnicas de interpretación, nunca permitirá ejecutar a Couperin en un piano si debe hacerse en un clavicembalo; una fuga de Bach en un armoño, cuando debe hacerse en un órgano monumental; o la música de Palestrina con un coro de voces femeninas, cuando debe oírse con la profundidad vocal de los barítonos y los bajos. En el lenguaje musical, muchos han intentado la adopción de fórmulas germánicas, orientales, eslavas o latinas, para lograr un lenguaje internacional, pero siempre tratando de incorporar tradiciones acumuladas durante siglos. Probablemente tratan de evitar que el ansiado encuentro con un esperanto de armonías y de melodías, se convierta en la frustrante ilusión perdida de una torre de Babel musical.

## La música de hoy

Cuando Paul McCartney, que con los Beattles unió su bajo a la guitarra solista de George Harrison, a la batería de Ringo Starr y a la guitarra rítmica de John Lennon, tomó hace no mucho tiempo su guitarra eléctrica y cantó *My love* frente a un público mexicano entusiasmado, agregó un eslabón más a una larga cadena de tradición musical, con una guitarra que era la última mutación de lo que se adivina en los bajorrelieves de los hititas de hace 3000 años. Esa canción, con escalas medievales dóricas de cinco notas, tiene reminiscencias de baladas inglesas, de blues y jazz y de ritmos

africanos como el de los tocadores de laúd de Nigeria; sus acordes son contribuciones europeas que lo mismo pueden haberse originado en las cortes de Borgoña, que en los aires americanos de Gershwin. Las palabras podrían haber salido de los bereberes del Sahara, de los cazadores de cabezas de Borneo, de los esquimales de Groenlandia, del folklore latinoamericano, del arpa y el requinto veracruzanos o de la hermosa lírica de Gardel y de Piazzola.

Por eso, podemos decir que los impulsos cinéticos y emocionales no son diferentes ni en el tiempo de la humanidad, ni entre Alaska y la Tierra del Fuego; podemos también decir que las leyes acústicas que los gobiernan son universales e inmutables. La globalidad de las canciones de amor es propia del folklore y también de las canciones de trabajo: pescadores de Grecia, marinos de Japón, maories de Nueva Zelanda o navegantes del Nilo o del Bramaputra, cantan muy parecido a los navajos al golpetear metales con su martillo, a los pescadores de aceitunas en los olivares españoles, a los greñudos de Guns'n Roses, a las canciones de Bob Dylan o a los mariachis de la Plaza Garibaldi.

Hoy, en las ciudades modernas, los centros nocturnos y las discotecas han restaurado a la danza su antiguo papel en el centro de la vida social de las tribus. El piso de un "antro" es una arena, similar a un claro en la selva iluminado por la luna. El centelleo de luces reflejadas es equivalente al resplandor de las estrellas entre los árboles. Los ritos que se desarrollan en las discotecas sirven a funciones sociales, similares a las que expresan las pinturas en paredes de adobe de las tribus saora en África, o las que desde hace 7000 años nos muestran músicos en la cueva de los Tres Hermanos en Ariège.

La belleza, sin embargo, es algo natural que florece por todas partes. Un hermoso perfil instantáneamente registrado en el Campanile de San Marco en Venecia puede enmarcarse con una misa de Palestrina, una sonata de Corelli, un concierto de Vivaldi o el *Aleluya* de Haendel. Tenemos de Schubert (1797-1828), su "divertida pieza para violín" en la que los gatos causan estragos en el pentagrama, o la dulzura de sus veladas; tenemos también los preludios de Chopin, los conciertos de Liszt, la *Consagración de la primavera* de Stravinsky, los cuartetos de Bartok, las *Bachianas brasileiras* de Villalobos, los conciertos de Rachmaninoff y de Mahler, o la ternura mexicana de Manuel M. Ponce. Son obras diferentes que nos permiten soñar o tener sensaciones contrastantes de religiosidad y ascetismo, o de erotismo y lujuria; de humildad o soberbia, de entrega o sacrificio, y de incredulidad o asombro. Son obras imperecederas, plenas de luz y ejemplo permanente de ciencia y belleza. Signo de lo grande y lo sagrado. Signo de lo que no se puede tocar o sentir, mas que con las fibras del espíritu.

## La música del lenguaje

### *Nacimiento de la voz y del lenguaje*

Cuando el hombre adoptó la bipedestación, dejó libres sus manos y su boca. Ésta, que servía sólo para el ataque o la

defensa y para la ingesta de aire o alimentos, le dio nuevas posibilidades cuando creó símbolos y claves de comunicación sonora. Imitó el canto de las aves; la membrana laríngea le permitió la sonoridad y superó los gritos del mandril gracias al desarrollo de centros corticales de lenguaje. Emitió sonidos propios, y pudo expresar, entre otras cosas, angustia, temor o llanto, como nos lo hizo ver el escultor Pablo Rivera. Luego, por mutaciones únicas entre las especies, se inició la incipiente comunicación entre los antropoides. Puso ritmo a sus emisiones a través de valores de tiempo, que moduló con la inserción valiosísima de silencios y que dan forma al *tempo* de la música, tanto por las relaciones entre los sonidos como por su secuencia, simultaneidad y duración.

Hablar no solo es una cualidad humana... es un deber. No fue la posición erecta, la oposición del pulgar, el fuego, la creación de utensilios primitivos ni la rueda, los que permitieron que avanzara nuestra especie, sino la posibilidad de compartir experiencias por medio del lenguaje. Cuando el hombre pudo dar vida a sus formas de expresión, pasó del grito al llanto; del llanto a la palabra y de la palabra a la poesía y al canto; con el lenguaje modificó costumbres, estableció alianzas, fortaleció conocimientos y perfeccionó el pensamiento, a un grado tal que por eso sabemos que la tierra sin nosotros *existe*, porque es realidad física, pero el mundo sin nosotros *no existe*, porque es creación verbal... porque el mundo no sería mundo sin palabras.

Hablar es una función impuesta por las leyes de la evolución: los órganos de la fonación y del lenguaje se convirtieron en una inacabada superimposición y sus delicados enlaces con el sistema nervioso son de instalación tan "reciente", que no sorprende la facilidad con la que pueden desorganizarse. Por eso, el más maravilloso de los instrumentos musicales del hombre es el propio. El fuelle respiratorio provee el aire indispensable para la fonación, con lo que se modula la intensidad de la voz. La laringe es responsable de la altura de los sonidos y pudo ser bien estudiada cuando el genio de Manuel García (1805-1906), hermano de *la Malibrán*, famosa cantante del siglo XIX, se hizo célebre con el espejo laríngeo que presentó en la Academia de Londres en 1854. Los resonadores supraglóticos, responsables del timbre, constituyen el tercer componente del aparato fonarticulador. Así, con base en la educación y el desarrollo de habilidades articulatorias, las funciones fonatorias culminan con las innumerables variables de la articulación del lenguaje al mismo tiempo que con los *fortes* o los *pianos*, el *vibrato* y los registros y los *arpeggios* o los *staccatos* del canto.

### Características musicales del lenguaje

La música tiene ritmo, armonía, melodía y silencios, pero no sabemos si el ritmo antecedió al llanto o si el canto precedió a la melodía. Lo que es un hecho es que la palabra está envuelta en pinceladas musicales.

Así como la música está sujeta a pautas temporales y a hechos físicos perfectamente definidos, el lenguaje también tiene alturas tonales, intensidades, ritmos, melodías, armonías y silencios. Las cinco vocales constituyen la mitad de todos los sonidos del lenguaje y son producidas por la laringe

cuando se cierra la glotis. A las vocales siguen, con mayor o menor frecuencia, alguno de los 17 fonemas consonánticos del español, en los que las cuerdas vocales generalmente se abren para dar paso al restante 50% de los sonidos del lenguaje.

### La voz, envoltura del lenguaje

La voz, compañeros académicos de nuevo ingreso, es la base, la envoltura, el ropaje que adorna al lenguaje. Expresa emociones y afectos en tanto el lenguaje es el vehículo del pensamiento y de la inteligencia. Voz y lenguaje revelan la personalidad y la condición física, emocional, intelectual y cultural de quien habla. La voz puede desmentir a la palabra, pero la voz rara vez miente. Por eso, escuchen: nadie habla bien si no piensa bien..., lo que se dice es producto del pensamiento, que ciertamente se enriquece con la duda permanente. Debemos por eso evitar que nuestras voces envuelvan palabras iguales que signifiquen cosas diferentes. Recordar que la emoción usa los agudos y que la reflexión usa los graves, y que la voz cuenta la historia del hombre, porque los seres humanos no se revelan en la laringe sino a través de ella. La palabra hace al hombre; sólo el hombre habla; sólo el hombre da nombre a las cosas; el hombre nombra, porque nombrar es conocer, porque conocer permite la abstracción y porque así, con la palabra, ha podido apoderarse del mundo y del universo.

La voz es altamente vulnerable a lo que ella misma transporta: la emoción. La articulación y el habla están al servicio de la abstracción y del concepto, en tanto la voz está al servicio de la emoción y de los sentimientos. Por eso y muchas cosas más, el canto es la sublimación de la expresión fónica del hombre, por lo que el desarrollo del arte vocal es uno de los hitos más importantes en la historia musical del ser humano. Nos impacta la gran masa corporal de Jessye Norman, que vale su peso en oro porque tiene "la voz más portentosa del siglo", con suntuosa belleza en su timbre, un rango dinámico amplísimo que viaja de *pianissimos* casi inaudibles a *fortes* que pueden despeñar a la orquesta y a la audiencia, y con una conmovedora entrega en sus espirituales a *capella* en los que su cara se deforma y pareciera reproducir "el Grito" del expresionista Edvard Munch.

También nos impactan las expresiones vocales de los cantantes pop, mientras que de manera contrastante, el genio de Verdi (1813-1901) con la magia y la profundidad de su *Requiem*, nos hace pensar en la dimensión de poderosos conjuntos vocales e instrumentales como los que dirigía Berlioz; en la delicada mezcla de tesituras en pequeños conjuntos vocales en los que, como en la música de cámara, no se pueden cometer errores, o también en la profundidad y solemnidad de la música religiosa, o en las virtudes contrastantes de solistas como el bajo de la *Oda a la alegría*, o la trágica heroicidad de la *Tosca* de Puccini, cuando se enfrenta al malvado Scarpia.

La voz es respiración sonorizada, manifestación armónica de vida, reflejo de las diferencias entre edades, condiciones físicas, texturas emocionales y sexo. En relación con el tiempo, mientras que en la música las notas están prác-

ticamente fijas y separadas por intervalos precisos, en la palabra, por el contrario, no hay leyes que determinen la duración de los fonemas y de los intervalos entre las unidades lingüísticas. La emisión muy rápida de la palabra es la taquilalia, que expresa un lenguaje sin pausas y que llevan al tartajeo y a la tartamudez, cuando se vuelve imposible la articulación de sonidos que implican movimientos precisos en tiempos menores a 1 o 2 centésimas de segundo. La emisión muy lenta es la bradilalia que expresa estados neuropatológicos por silencios que se alargan sin sentido o que expresa también lentitud en la ideación. En ambos casos, desaparece el ritmo del lenguaje que caracteriza al habla normal.

La laringe y la voz son también órgano y función que implican una definida característica sexual secundaria. Una voz de adulto, analizada con la luz estroboscópica, nos hace ver que su tono grave corresponde a un cierre glótico muy amplio. Por el contrario, con la voz aguda de la mujer se ve un cierre glótico limitado. El cambio de voz en la adolescencia es consecuencia de una acción gonadal específica, y a nadie escapa el hecho de que una voz bien timbrada, melodiosa y agradable —masculina o femenina— impacta favorablemente a las personas del sexo opuesto, mientras que es evidente el desagrado que produce una voz femenina virilizada o una voz masculina aguda... o en este caso, la duda de las mujeres que la escuchan, sobre la realidad de las posibles prestaciones de quien la emite.

Hablar por teléfono, dar órdenes a subordinados, intentar vender un producto, cuchichear, decir salmos en el umbral que separa a la palabra del canto, son formas de expresión que requieren usos particulares de voz y lenguaje y, por ello, la necesidad de expresar amor, cólera o dolor debe apoyarse en la entonación, el gesto y los acentos. El bien decir implica la discriminación de las leyes del género del discurso, el respeto a los preceptos del habla y el seguimiento de los hábitos consagrados por el uso y por la necesidad del objetivo que se pretende alcanzar. La palabra debe variar según el tema, el o los interlocutores, o la educación o el temperamento de quien habla. Nunca será lo mismo conversar, que hablar como profesor, abogado, predicador, ejecutivo o político. Sería absurdo hablar en casa con tono de sacerdote o utilizar las formas expresivas de un vendedor ambulante en esta Academia. No es lo mismo estar en familia, que convencer, apasionar, comprometer o impactar. La voz debe adaptar su intensidad al medio: en ambientes religiosos, en un monasterio, en una iglesia, se habla en voz baja o cuchicheada, mientras que en un mercado o en un palenque se grita. En cuanto a la altura tonal, la modulación melódica es signo de salud vocal, mientras que, por ejemplo, la monotonía, es propia del personaje inflexible o rígido que no modula su frecuencia. Un maniaco depresivo modula exageradamente en la fase patológica maníaca, o pierde las inflexiones melódicas en la fase depresiva. En otro aspecto de las características de voz y lenguaje, podemos distinguir con un oído bien adiestrado, las pequeñas facetas que distinguen el habla de un mexicano, un chileno, un costarricense, un argentino o un ecuatoriano, porque su habla no solo varía en una frase, sino también en una palabra, en una simple sílaba o en sus tonos y cadencias.

## La audición, la voz y el lenguaje

El mayor drama comunicativo se observa en los mecanismos expresivos del sordo congénito. Un niño con audición normal tiene un lenguaje melódico, claro, rítmico, acentuado, preciso y perfectamente inteligible; los hipoacúsicos y los sordos tienen graves problemas articulatorios, pérdida de acentuación, sustituciones fonémicas, monotonía, lenguaje entrecortado, pérdida del ritmo y alteraciones en la modulación de altura e intensidad. Esto marca la importancia de la audición para la producción lingüística y explica, sobre todo, que las características acústicas, melódicas y rítmicas se pierdan conforme el problema auditivo es más profundo. La verdadera tragedia se observa cuando se llega a la total ausencia del lenguaje en niños que nacieron sordos, a quienes no se les brindó la oportunidad de la identificación temprana con el tamiz auditivo neonatal, el diagnóstico oportuno y la pronta y adecuada intervención en los momentos en los que puede y debe aprovecharse su potencial de desarrollo lingüístico y su plasticidad cerebral. Por esto, por sus repercusiones humanas, familiares, educativas, económicas, laborales y sociales, esa discapacidad auditiva, "silenciosa", que no "hace ruido", que no se ve y que en general por eso no mueve conciencias a pesar de su importancia epidemiológica, debe tener prioridad en los programas de salud pública, porque, como ya mencioné no hace mucho en este mismo foro, cuando un niño nace sordo "*ya no arrancó parejo en la vida*". Todo recién nacido tiene derecho a oír. Precisamente por eso, no se puede ni debe permitir el alta hospitalaria de ningún neonato sin haberle realizado el tamiz auditivo neonatal, porque es la única forma de cumplir con esa obligación institucional y profesional, con el ordenamiento legal que lo ampara, pero, sobre todo, con la responsabilidad que nos impone la ética. Creo y espero firmemente que en relación con estas inquietudes pronto se pueda constatar "el poder de la palabra en la Academia".

## Epílogo

El arte nació por necesidad, por gusto o por exigencias de la tribu, la Iglesia, el Estado o la sociedad. En el campo médico de la audiología y foniatría somos afortunados, porque sus bases científicas van de la mano de las más finas sensopercepciones humanas; porque intentamos con la audición, seguir entretejiendo notas y fonemas y porque trabajamos con materiales que pueden teñir la paleta de un pintor, llenar un pentagrama o envolver con sonidos, el tiempo y el espacio.

El ser humano, por naturaleza, busca lo trascendente, lo superior, lo abstracto, lo espiritual. Es superior cuando en lugar de comer para satisfacer una necesidad, mezcla alimentos y sabores, agrega condimentos y presenta agradablemente los platillos. Es igualmente superior cuando en vez de simplemente cubrirse, combina telas de diferentes colores y texturas en diferentes formas.

Después de nacer, el arte ha evolucionado sin cesar. Desde el primer grito hasta la poesía de hoy; desde la primera nota emitida por una laringe humana, que envió señales a una faringe mucho más desarrollada que la de los

chimpancés; desde esas expresiones hasta las más finas modulaciones del canto; desde la mano anónima de Altamira o de las cuevas de San Francisco en Baja California, hasta la de Picasso en *El Guernica* o la del maravilloso y enorme indio Oswaldo Guayasamín en su *Piedad*, han pasado siglos. El artista ha sido instrumento de sí mismo, de gobiernos, de rituales políticos o religiosos, de creación, mito o moraleja, de filosofía o de fausto. El artista ha sido mago y científico, propagandista y embajador, decorador y recreador, sirviendo muchas veces más a la gente que quería ver al mundo como ésta quería verlo, que como el propio artista lo veía. El arte, como en la violenta dulzura del *Violín y uvas* de Picasso, es un gesto contra la muerte o un acto de amor; es resistencia al conformismo o modo de participación; es descubrimiento o invención; ideal, gusto o sentimiento y relación de vida con encuentros espirituales.

Hablar es el máximo don que la naturaleza dio al hombre a través de esa maravilla que es el sistema auditivo. Un bebé tiene voz pero no habla; aprende a hablar mientras oye hablar y por eso debe hablársele bien para que enseñándole bien, oiga bien y aprenda bien. La risa, pero sobre todo la sonrisa, es la sublimación de su espíritu expresivo, aunque cantar exige mucho más. Escribir es un arte maravilloso, pero *nadie tiene acceso a la lectura y la escritura si no habla por ser sordo...*, porque la lectura y la escritura se adquieren más gracias al oído que a la vista; porque el código escrito sigue al oral y porque gracias a la lengua, como dice Carlos Fuentes, somos sujetos y no objetos. En español, *decimos como escribimos y escribimos como decimos*. Por eso, lo que en esta Academia digamos o lo que escribamos para superar la transitoriedad de la palabra hablada, debe tener fuerza, decirse con plena convicción, mantenerse, convencer e impactar, para beneficio de todos a quienes nos debemos. Con la fuerza y la bondad de las palabras debemos calmar el sufrimiento al más puro estilo de Bertrand Russell: ansiando el amor para visualizar anticipadamente el cielo que han imaginado los santos y los poetas; diciendo lo que pensamos con integridad, compromiso, humildad y generosidad; enseñando y aprendiendo; debatiendo y esclareciendo; sin el temor que está implícito en esa máxima de que “somos amos de nuestros silencios y esclavos de nuestras palabras”, sino afrontándola con la seguridad de que debemos pensar lo que decimos, porque eso es compromiso y decir lo que pensamos, porque eso es liberación.... porque no podemos ser libres sin comprometernos.

La palabra, como en Atenas, seguirá reinando, con el hombre que vuela hacia lo alto apoyándose en ella misma, aunque ahora en el espacio infinito de la aldea global. Recordemos que a la edad tribal siguieron los feudos, y que Gutenberg cambió el rumbo cuando hizo que la palabra impresa superara fronteras, derrumbara hegemonías y amenazara a grupos de poder que intentaron acallarla con hogueras, que lo único que lograron fue iluminar la aurora del Renacimiento. La poesía, tengo la impresión, nunca se ha escrito. Se ha intentado escribir. Pero así como describir Venecia es imposible, si algún día un poeta consiguiera decir integralmente lo que piensa y siente, ya no volvería a escribir nunca más una línea... porque su poesía estaría acabada.

Por eso, porque la poesía nunca se agotará, transmito a ustedes un poco del ritmo, la melodía y la armonía que hay en la música de la *Oda a la palabra* de Pablo Neruda, el inolvidable Premio Nobel de Literatura:

*Bebo por la palabra levantando  
una palabra o copa cristalina  
en ella bebo el vino del idioma  
o el agua interminable,  
manantial maternal de las palabras  
y copa y agua y vino  
originan mi canto  
porque el verbo es origen y vierte vida  
es sangre  
es la sangre que expresa su substancia  
y está dispuesto así su desarrollo  
dan cristal al cristal, sangre a la sangre  
y dan vida a la vida  
las palabras*

Es así, con el poder de la palabra en nuestra Academia, como debemos combatir, compañeros que hoy ingresan a ella, la injusta distribución del saber, recordando que decir “no sé”, es preanuncio del conocimiento..., que si bien el desarrollo tecnológico ha creado nuevas palabras para bautizar nuevas necesidades, esas nuevas palabras no necesariamente han creado nuevas verdades, y que el hombre vale por lo que hace en su vida pero también por lo que su vida representa para los demás... porque la vida no es lo que la vida nos da, sino lo que nosotros damos a la vida.

Sólo así podremos entender que esta ceremonia de ingreso tenga una importancia que sobrepase con mucho la suma de experiencias de sus nuevos integrantes, por muy grandes que sean sus méritos y contribuciones. Debemos pensar que este momento debe ser el del encuentro de personas que quieren compartir fraternalmente sus conocimientos: creciendo en la verdad, sabiendo que la verdad es la bondad a largo plazo, que el genio no se encuentra en la grande paciencia sino en la larga conciencia, y creyendo que nuestro trabajo, expresado con palabras, debe tener en la fuerza de la razón su verdadera dimensión humana.

En la actualidad, en la era de la televisión y de la cibernética, ya en el Siglo XXI, sigue más vivo que nunca ese manantial interminable de palabras y de poemas musicales que describe Neruda y que ahora se registran en circuitos transistorizados o que se transmiten por medio de las ondas hertzianas o de los satélites artificiales.

Frente a este panorama electrificante, estremecedor y al mismo tiempo prodigioso, el órgano de Corti, junto con la voz y la palabra, deben llevarnos a un viaje que vaya mucho más allá del misterio y del secreto, para descubrir juntos la belleza del rumor del viento y el esplendor de una nueva aurora, y para compartir con esos artistas que cincelan poemas o que pintan armonías, la forma como podremos continuar dominando fantasmas, reales o hipotéticos, a través de la forma como nos expresamos... porque el hombre siempre será artista y siempre será hombre, en tanto hable porque vive y viva porque habla.

## Mensaje para los nuevos académicos\*

Emilio García-Procel

*Presidente de la Academia Nacional de Medicina de México, A.C.*

La Academia Nacional de Medicina recibe a 14 nuevos miembros numerarios, uno correspondiente y cuatro honorarios, al tiempo que otros 15 pasan a la categoría de titulares; todo esto sucede en una respetable ceremonia que se repite cada año desde hace más de 140. Los objetivos que se han perseguido invocan y refrendan las motivaciones que dieron origen a la propia institución en el siglo XIX.

Los médicos de aquellos remotos tiempos vieron en Francia el modelo remozado de la enseñanza y la funcionalidad de las asociaciones médicas. El primer resultado de estas inquietudes se materializó con la fundación del Establecimiento de Ciencias Médicas en 1833. La trascendencia del decreto del doctor Valentín Gómez Farías nos deja la fecha del 23 de octubre para conmemorar a los médicos. El segundo impulso permitió instalar una corporación que uniese a médicos y cirujanos en un solo organismo, como acontecía en la Academia de Medicina de París en 1820.

Nacieron de estos ímpetus varias academias o sociedades de corta vida que nos legaron sus intereses y preocupaciones con sus publicaciones regulares y periódicas.

Una nueva persuasión vino a agregarse a los estímulos anteriores con la implantación de los conocimientos prácticos de la filosofía positivista. Recordemos que esta corriente surgió en Europa a mediados del siglo XIX y fue primordialmente promovida por Augusto Comte. Mediante su aplicación se reforzaba el análisis de los problemas teórico-prácticos, desde la perspectiva de la ciencia positiva; de allí su nombre.

Pronto en nuestro país se buscó vincularla con los asuntos educativos superiores y la introducción novedosa de la biología, la química, así como con los conceptos de la física de su época.

Nacieron de todos estas poderosas inspiraciones la actual Academia Nacional de Medicina en 1864, y de manera coparticipativa le permitió al académico Gabino Barrera impulsar y fundar la Escuela Nacional Preparatoria en 1867.

Así, la Academia Nacional de Medicina se convirtió en una institución promotora del positivismo e incorporó "ciencia y medicina con ética y humanismo". Su vida ha sido de enorme trascendencia para la medicina y la sociedad mexicana.

Finalmente, a todo lo largo de siglo XX, la Academia favoreció la elaboración de estudios científicos que cada vez despertaron mayor preocupación e interés hacia los aspectos cotidianos de la salud y la sociedad. Algunos problemas

eran arcaicos, otros de reciente acuñación y provenían de los médicos, los enfermos, la población o los medios de comunicación. Ha sido el papel de la Academia asegurar que todos los asuntos se traten de manera abierta y pública.

Ahora, después de lograrse los innegables éxitos de la medicina contemporánea, surge la necesidad de contar con mayor apoyo de sus académicos para enfrentar los nuevos retos: profundos cambios epidemiológicos asociados a la marginación y la promiscuidad, mayor pobreza con desnutrición y hacinamiento, insuficiencia de los servicios de salud, diferencias conceptuales regionales sobre salud y enfermedad y una cauda de diversos conflictos sociales. A todo ello debemos agregar los efectos nocivos de los cambios ambientales y la ecología vulnerada, la globalización con sus implicaciones sobre la salud y la incorporación de innovaciones tecnológicas que inciden, en muchas ocasiones, sobre los aspectos humanísticos de la profesión.

La misión de la Academia consiste en pensar, estudiar, investigar, descubrir, evaluar y mejorar los grandes avances de la ciencia al tiempo que aborda los retos impuestos por la ética y el humanismo.

Se hace necesario volver a centrar la visión en los valores centenarios de la formación profesional en un sano deseo de reducir la brecha existente entre los avances de la biomedicina y los provenientes del decoro médico.

El acervo bibliográfico que ahora hemos distribuido refrenda a los nuevos miembros las características de la misión de la Academia y les brinda, al mismo tiempo, un panorama de la medicina del México Independiente (se entregó a los académicos de nuevo ingreso los discos DVD que recopilan la producción de Gaceta Médica de México entre 1864 y 2007 y la producción de las Academias previas, de 1836 a 1858). La colección muestra la preocupación personal de los académicos del pasado en relación a la temática mencionada y de manera colectiva, mediante la integración de comités abocados a delimitar el ideario académico.

La Academia Nacional de Medicina les invita a desplegar toda la imaginación posible hacia la relación médico-paciente, las estructuras asistenciales, la enseñanza y la investigación, con ideas, hechos y teorías que permitan una acción científica de fuerte sentido cultural; siempre mostrando una orientación que entremezcle tradición humanística e innovación científica con dimensión social.

\*Leído el 25 de junio de 2008 en la Ceremonia de Ingreso de Nuevos Académicos a la Academia Nacional de Medicina, México D.F., México.



## Discurso presentado en la Ceremonia de Ingreso de Nuevos Académicos\*

Martha Eugenia Rodríguez-Pérez

Agradezco en primer lugar a la honorable mesa directiva de la Academia Nacional de Medicina de México, haberme distinguido para representar a quienes con una gran satisfacción tenemos el privilegio de ingresar a esta noble institución médica, cuya fortaleza histórica data del siglo XIX y nos alienta con todo nuestro empeño a cumplir sus objetivos, que como bien sabemos, son “promover el estudio, la enseñanza y la investigación en el campo de la medicina, cuyos adelantos recoge, analiza y difunde con el fin de actualizar conocimientos y orientar criterios tanto de los profesionales de la salud como del público en general”.

Al dirigir ante ustedes estas palabras no puedo reprimir manifestar mis emociones complementarias, entre otras, el honor y orgullo que me compromete hablar a nombre del grupo de nuevos miembros. Otra es la identificación con el gran significado, trascendencia histórica, a la vez actual y también futura al pertenecer a ésta, la primera y más respetada institución médica de nuestro país, por su inobjetable importancia y a la vez órgano consultivo del gobierno federal.

Debo hacer hincapié en que mi presencia con la de mis compañeros constituye para todos nosotros un reconocimiento que mucho agradecemos, pero en particular, para quien les habla significa consolidar aún más el conocimiento de la historia de la medicina debido a mi formación profesional.

Como historiadora egresada de la Universidad Nacional Autónoma de México, donde he dedicado toda mi vida académica a la historia de la medicina, he profundizado en diferentes temas, entre ellos precisamente el que concierne a la vida de nuestra Academia.

En esta ocasión tan significativa también deseo expresar nuestro agradecimiento a quienes han estado cerca de nosotros con su apoyo: nuestras familias, los amigos y maestros que nos mostraron el camino de la superación.

Además, me llena de júbilo unirme a la pléyade de eminentes académicas que iniciara la doctora Rosario Barroso Moguel, quien ingresó a este organismo en el año 1957, y posteriormente fuera denominada “La Mujer del año 1988” por el Patronato Nacional de la Mujer del Año, A.C.

El ámbito de la medicina vive actualmente una época de muchas innovaciones, descubrimientos que ofrecen opciones curativas novedosas, progresos científicos y

avances tecnológicos excepcionales, originando que las especialidades y subespecialidades sean cada vez más numerosas; sin embargo, todo ello, lejos de debilitar su relación con la historia, la hace más necesaria. Recordemos que la historia no es lineal, existen cortes epistemológicos que delimitan bien una época de otra, que representan descubrimientos, cambios de pensamiento, tendencias nuevas, políticas por aplicar; en fin, sabemos que hay momentos relevantes en la marcha histórica de las sociedades. Nosotros, en actitud analítica y crítica de esos momentos, encontramos la trascendencia del cambio y de su conocimiento.

Por tanto, la historia de la medicina, entendida como una especialidad en el campo médico y de la historia en general, sirve para tomar conciencia de nuestro presente. De hecho, la historia como la entendemos actualmente fue otra conquista del ocio de los griegos, junto con la filosofía, la democracia y la medicina racional.

Con Herodoto, la historia nació para hacer comprensible el presente a nivel universal y particular. Profundizar en el devenir de lo que uno hace todos los días y evaluar ese trabajo desde una perspectiva histórica, constituye un halago para el espíritu.

Al reiterar mi representación de tan distinguido grupo de médicos, interpreto nuestro compromiso para lograr la excelencia en la Academia, en virtud de que habremos de compartir experiencias para la resolución de los problemas sanitarios del país, a favor de la calidad profesional, los avances en conocimientos médicos y, con solvencia moral, cumplir con el perfil del académico que se nos demanda, por lo que es imperativo recuperar la visión humanística de la medicina, que se acentuará seguramente con la presencia de quienes ingresamos a esta Academia.

El humanismo está ligado con la historia de la medicina a través de los tiempos, lo que justifica su impulso en la carrera de medicina.

¿Por qué debemos estudiar historia y filosofía de la medicina? ¿Qué justificaría su estudio?

Primero. Como diría el filósofo Baruch Spinoza: “Si no quieres repetir el pasado, estúdialo”, puesto que una cosa es continuar la historia y otra, repetirla.

\* Leído el 25 de junio de 2008 en la Academia Nacional de Medicina, México D.F., México.

Segundo. Todos tenemos algún personaje como fuente de inspiración en el que se basa nuestra lucha contra el dolor y la enfermedad. Esos personajes transmitieron saberes, creencias y habilidades, habiendo logrado hacer aportaciones significativas para el perfeccionamiento de la medicina, como Andrés Vesalio en el Renacimiento, quien después de practicar múltiples disecciones, se enfrentó a la anatomía de Galeno, que corrigió y profundizó.

Tercero. Es conveniente, como diría Ronald C. Merrell, pronosticar el cambio y el rumbo que va a seguir la medicina. Conectar los puntos de la historia con nuestro presente y proyectar esta línea hacia el futuro. La geometría nos dice que son necesarios dos puntos para definir una línea; pues bien, en nuestro caso, uno de estos puntos es el pasado.

Cuarto. En este tiempo, principios del siglo XXI, en que la medicina evoluciona aceleradamente y donde están por venir nuevos cambios, como en los ámbitos de la genética y de la nanotecnología, es forzoso que ciertos conocimientos y hábitos aprendidos en las aulas y practicados por años se corrijan. De no ser así, no habría progreso.

Nadie duda de que exista el progreso científico. Hace dos siglos, ¿cuántas disciplinas había? Matemáticas, física, química, biología. Hoy se han multiplicado porque muchas de ellas son disciplinas mixtas como la bioquímica, la socioeconomía y la bioética, que se van haciendo necesarias, por lo que debemos continuar el desarrollo de nuestros proyectos, efectuándolos con actitud científica para su avance y mejor aplicación, pero es preciso no perder el punto de partida.

Quinto. El estudio de la historia afirma que los principios fundamentales en medicina simplemente no se modifican a pesar de las transformaciones sociopolíticas, el progreso de la ciencia y las tecnologías.

La responsabilidad del médico es y será curar, ayudar a mantener la salud, promover la calidad de vida, prevenir las enfermedades y auxiliar a las personas a vivir mejor, aun con limitaciones. No se puede permitir que los triunfos de la medicina, apegada a la tecnología, al aumento de pruebas diagnósticas, al lenguaje ininteligible y al trato impersonal, sustituyan al médico que sabe escuchar a su paciente, que lo consuela y apoya.

Es indispensable recuperar y reafirmar el humanismo en el personal de salud, incluyendo médicos, enfermeras, sanitarias, sociólogos y bioeticistas, entre otros, a quienes todos podemos recurrir en algún momento de nuestra vida, debido a que, como dice aquella frase célebre: "nuestros predecesores pensaron que tenían el poder de los dioses, pero tuvieron que contar con la fragilidad del cuerpo humano".

Con estas cinco razones he realizado una breve semblanza de la importancia de la historia de la medicina que, en resumen, humaniza al hombre.

En el campo profesional que cultivo he aprendido que el humanismo debe fomentarse ante la acotación que ha impuesto una educación científica unilateral y exigente, pues lo importante no es solo saber sino comprender; comprender al ser humano en toda su integridad y su posición en la vida, así como comprender el mundo.

Refuerzo este pensamiento con lo que alguna vez expresó el doctor Ignacio Chávez, insigne académico, maestro por excelencia, filósofo y científico: "no somos mentalidades abstractas ni ideas puras ni ciencia en marcha. Somos seres de carne y hueso, de dolor y esperanza, que nos reunimos para hacer avanzar nuestra ciencia, pero con un fin supremo, el de mejor ayudar al hombre."

Distinguidas personalidades que integran esta ceremonia: la Academia Nacional de Medicina siempre ha mostrado su interés en sostener e incrementar la superación científica para el progreso de la medicina, por lo que es necesario el análisis de lo precedente que es historia y de lo actual que es avance para nuevas conquistas que serán lo futuro.

El glorioso pasado de esta ilustre corporación iniciada el 30 de abril de 1864 como la Sección Médica de la Comisión Científica y ahora nuestra Academia Nacional de Medicina, que integra todas las disciplinas de la ciencia médica nacional, nos recibe como nuevos miembros, quienes reitero, aceptamos nuestro ingreso con entereza y con gran orgullo, pero no como calificativo negativo, sino conceptualmente como alcanzar y realizar lo que sea importante tanto en beneficio propio como en el de los demás con total sentido positivo.

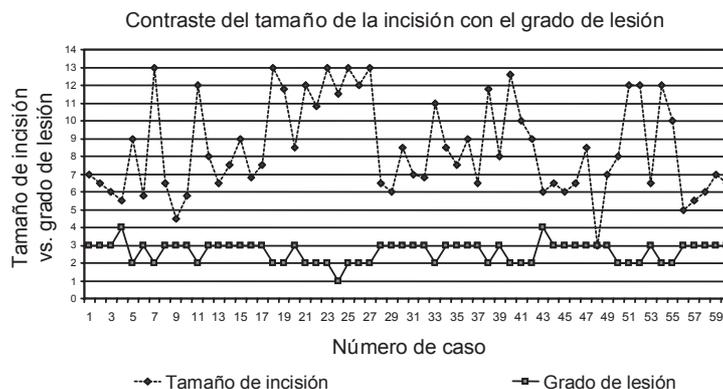
Asumimos nuestro ingreso como un reconocimiento que cumpliremos con el compromiso que significa no solamente pertenecer a esta institución, sino trabajar por ello en bien de la salud de nuestro país y de nuestro pueblo mexicano.

En el artículo **Saturación periférica de oxígeno por oximetría de pulso en recién nacidos clínicamente sanos a la altitud de la Ciudad de México (2240 m)**, publicado en el Vol 144, No. 3, 2008, página 207, en el apartado Métodos de el Resumen en español, dice: "...Se estudiaron de enero a abril de 2004, 218 RN, 89 de término y 128 pretérmino.", debe decir: "...Se estudiaron de enero a abril de 2004, 218 RN, 89 de término y 129 prétermino."

En el mismo apartado del resumen en inglés dice: "...Eighty nine were term and 128 were preterm.", debe decir: "...Eighty nine were term and 129 were preterm."

En el artículo **Efecto del tamaño de la incisión en la gravedad de la lesión de la vía biliar iatrogénica posterior a colecistectomía abierta**, publicado en el Vol 144, No. 3, 2008:

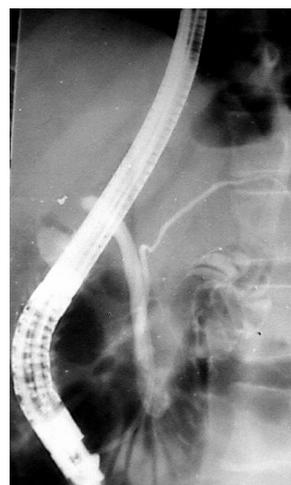
- En la página 215, último párrafo: eliminar la llamada a la figura 2.
- En la página 216, segunda columna, primer párrafo: dice (Figura 3), debe decir (Figura 2).
- En la página 217, primer párrafo, dice dice (Figura 4), debe decir (Figuras 3 y 4).
- Los pies de figura 2, 3 y 4 están invertidos. A continuación se da el orden correcto:



**Figura 2.** Correlación positiva entre el tamaño de la incisión y el grado de lesión de la vía biliar según la clasificación de Strasberg.



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



**Figura 4.** 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.