

# Consumo de bebidas para una vida saludable: recomendaciones para la población mexicana\*\*

Juan A. Rivera,<sup>a\*</sup> Onofre Muñoz-Hernández,<sup>b</sup> Martín Rosas-Peralta,<sup>c</sup>  
Carlos A. Aguilar-Salinas,<sup>d</sup> Barry M. Popkin<sup>e</sup> y Walter C. Willett<sup>f</sup>

<sup>a</sup>Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca, Morelos, México,

<sup>b</sup>Hospital Infantil de México "Federico Gómez", México D.F., México,

<sup>c</sup>Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", México D.F., México,

<sup>d</sup>Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", México D.F., México,

<sup>e</sup>School of Public Health, University of North Carolina, Chapel Hill, NC, EUA, <sup>f</sup>Harvard School of Public Health, Boston, MA, EUA

## RESUMEN

El Secretario de Salud convocó al Comité de Expertos para la elaboración de las "Recomendaciones sobre el consumo de bebidas para la población mexicana"; la finalidad fue desarrollar lineamientos basados en evidencia científica para los consumidores, los profesionales de la salud y el sector gubernamental. Las prevalencias de sobrepeso, obesidad y diabetes han aumentado con rapidez en México y las bebidas representan la quinta parte de la energía que consumen los mexicanos. La evidencia señala que las bebidas con aporte energético incrementan el riesgo de obesidad. Considerando los beneficios y riesgos para la salud y nutrición, así como el patrón de consumo de las bebidas en México, el Comité clasificó las bebidas en seis categorías de acuerdo con su contenido energético, valor nutricional y riesgos a la salud, en una escala que clasifica las bebidas de la más (nivel 1) a la menos (nivel 6) saludable. Nivel 1: agua potable; nivel 2: leche baja en grasa (1%) y sin grasa y bebidas de soya sin azúcar; nivel 3: café y té sin azúcar; nivel 4: bebidas no calóricas con edulcorantes artificiales; nivel 5: bebidas con alto valor calórico y beneficios a la salud limitados (jugos de fruta, leche entera, licuados de fruta con azúcar o miel, bebidas alcohólicas y bebidas deportivas); y nivel 6: bebidas con azúcar y bajo contenido de nutrientes (refrescos y otras bebidas con altas cantidades de azúcares agregadas como jugos, aguas frescas, café y té). El Comité recomienda el consumo de agua en primer lugar, seguido de bebidas sin o con bajo aporte energético y leche descremada. Estas deben tener prioridad sobre las de mayor aporte energético o endulzadas, incluso con edulcorantes artificiales. Se presentan cantidades recomendadas para cada categoría de bebidas y se ilustran patrones de consumo saludable para adultos de ambos sexos.

### Palabras clave:

Agua, café, leche, jugo de fruta, agua fresca, alcohol, bebidas azucaradas, bebidas calóricas, recomendaciones sobre bebidas, México

## SUMMARY

The Expert Committee in charge of developing the Beverage Consumption Recommendations for the Mexican Population was convened by the Ministry of Health with the aim of drafting evidence-based guidelines for consumers, health professionals, and government officials. The prevalence of overweight, obesity and diabetes have dramatically increased in Mexico; beverages contribute a fifth of all calories consumed by Mexicans. Extensive research has documented that caloric beverages increase the risk of obesity. Taking into consideration multiple factors, including health benefits, risks, and nutritional implications associated with beverage consumption, as well as consumption patterns in Mexico, the committee classified beverages in six categories. Classifications were made based on caloric content, nutritional value, and health risks associated with the consumption of each type of beverage. Ranges included healthier (level 1) to least healthy (level 6) options as follows: Level 1: water; Level 2: skim or low fat (1%) milk and sugar free soy beverages; Level 3: coffee and tea without sugar; Level 4: non-caloric beverages with artificial sweeteners; Level 5: beverages with high caloric content and limited health benefits (fruit juices, whole milk, and fruit smoothies with sugar or honey; alcoholic and sports drinks), and Level 6: beverages high in sugar and with low nutritional value (soft drinks and other beverages with significant amounts of added sugar like juices, flavored waters, coffee and tea). The committee recommends the consumption of water as a first choice, followed by no or low-calorie drinks, and skim milk. These beverages should be favored over beverages with high caloric value or sweetened beverages, including those containing artificial sweeteners. Portion size recommendations are included for each beverage category together with healthy consumption patterns for men and women.

### Key words:

Water, coffee, milk, fruit juice, flavored water, alcohol, sweetened beverage, caloric beverages, beverage recommendations, Mexico

\*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Juan A. Rivera. Centro de Investigación en Nutrición y Salud, Instituto Nacional de Salud Pública, Av. Universidad 655, Col. Santa María Ahuacatitlán, 62508 Cuernavaca, Morelos, México. Correo electrónico: jrivera@insp.mx

\*\*Este artículo es una adaptación autorizada del artículo publicado en inglés en *The American Journal of Clinical Nutrition* (Popkin BM, Armstrong LE, Bray GM, Caballero B, Frei B, Willett WC. A new proposed guidance system for beverage consumption in the United States. *Am J Clin Nutr* 2006;83:529-542), por la Sociedad Americana de Nutrición, y posteriormente en su versión en español en *Salud Pública de México* (Rivera JA, Muñoz-Hernández O, Rosas-Peralta M, Aguilar-Salinas CA, Popkin BM, Willett WC. Consumo de bebidas para una vida saludable: recomendaciones para la población mexicana. *Salud Pública Mex* 2008;50:173-195). La traducción al español del material adaptado no fue producida ni encargada por la Sociedad Americana de Nutrición. La Sociedad Americana de Nutrición no es responsable de la integridad o la exactitud de la traducción y no es responsable de errores en la misma. Se invita a los lectores a consultar la publicación original, para verificar la exactitud del contenido. El formato que se presenta en esta versión fue adaptado para *Gaceta Médica de México*, por solicitud de los editores.

El Comité de Expertos para las Recomendaciones de Bebidas se creó por la iniciativa del secretario de salud de México para proporcionar una guía sobre los beneficios y riesgos nutricionales y para la salud de varias categorías de bebidas. El desarrollo de las "Recomendaciones sobre el consumo de bebidas para la población mexicana" es consecuencia del gran aumento de los patrones de peso no saludable y de diabetes mellitus tipo 2 en los últimos 20 años, junto con el incremento del consumo de energía proveniente de las bebidas durante el mismo periodo. Para este fin, el Comité hizo una revisión de las publicaciones sobre los beneficios y riesgos nutricionales y a la salud de varias categorías de bebidas. Se utilizó como punto de partida la revisión en la que participaron dos de los miembros de este Comité,<sup>1</sup> que se actualizó y complementó con evidencia más reciente. Además, se dispuso de la información sobre el patrón de consumo de bebidas en México.

Las guías nutricionales en México se han enfocado hasta el momento en los alimentos, a pesar de que la ingestión de energía proveniente de las bebidas representa 21% del consumo total de energía de adolescentes y adultos mexicanos, una verdadera preocupación para la salud pública en México.\* Esta cantidad de calorías de los líquidos, que procede en particular de las bebidas azucaradas, jugos, leche entera y alcohol (en adultos varones), se adiciona a la energía proveniente de los alimentos de la dieta y contribuye al consumo excesivo de energía vinculado con la obesidad y la diabetes.<sup>2-6</sup> Según sea el punto de referencia, el promedio de ingestión energética proveniente de bebidas calóricas para los mexicanos mayores de dos años ha aumentado de 100 a 300 kcal al día, para los diferentes grupos de edad y en ambos sexos. Entre 1999 y 2006, la proporción de energía obtenida del conjunto de varias bebidas con aporte energético, incluidos refrescos, bebidas que contienen jugo de fruta adicionado con azúcar (aguas frescas), jugos de fruta sin azúcar y leche entera, se ha duplicado. Las recomendaciones que se proponen suministran lineamientos para satisfacer la mayor cantidad posible de las necesidades diarias de líquidos a través del agua y otras bebidas con bajo contenido energético, y promover un buen perfil nutricional.

Una dieta saludable no requiere líquidos para satisfacer las necesidades de energía y nutrientes. En consecuencia, el agua potable puede utilizarse para satisfacer casi todas las necesidades de líquidos de los individuos sanos. Sin embargo, para permitir cierta variedad y preferencias individuales, una dieta saludable puede incluir diversos tipos de bebidas, además del agua. Otra razón que explica el desarrollo de estas recomendaciones de bebidas es la posibilidad de ayudar a los consumidores a elegir y al gobierno a promover una variedad de bebidas sanas, con objeto de sustituir el patrón actual poco saludable de las bebidas ingeridas.

\* Barquera S, Tolentino ML, Espinosa J, Leroy J, Rivera J, Popkin BM. Dynamics of adolescent and adult beverage intake patterns in Mexico. Este estudio está siendo considerado actualmente para su publicación.

La situación de salud en México ha cambiado profundamente en las últimas dos décadas, a tal grado que las preocupaciones alrededor de la desnutrición se encuentran limitadas a grupos de la población específicos; en cambio, la obesidad se ha generalizado a los diversos grupos sociales, regiones y grupos de edad. La preocupación que suscita la excesiva ingestión, dado el bajo gasto energético, es el paradigma predominante que enfrenta el país. Los aumentos de la prevalencia de la obesidad en México son los más rápidos documentados en el plano mundial. De 1988 a 2006, la obesidad en mujeres de 20 a 49 años de edad se incrementó de 9.5 a 32.4% y el sobrepeso de 25% a casi 37%. En relación con estas tendencias se encuentra el incremento de la mortalidad por diabetes mellitus tipo 2, mayor que la registrada en la población de origen mexicano en Estados Unidos.<sup>7,8</sup> Las enfermedades no transmisibles relacionadas con la nutrición (NR-NCD: *nutrition-related non-communicable diseases*) son el mayor problema en México. La prevalencia de desnutrición aguda en el ámbito nacional es baja (menos de 3% en niños menores de cinco años) y la prevalencia de retardo en talla (baja talla para la edad) en el mismo grupo de edad ha disminuido a casi la mitad (12.7%) en las últimas dos décadas. Las prevalencias de anemia y deficiencias de micronutrientes son todavía elevadas en niños pequeños y mujeres embarazadas, aunque son casi siempre menores que las prevalencias de sobrepeso y obesidad. Por lo tanto, a pesar de que la mala nutrición por deficiencias está aún presente en la agenda nacional, la justificada preocupación por el aumento de la obesidad en México ha identificado como una de las prioridades para la población la disminución de la ingestión de energía y la adopción de patrones saludables de consumo de alimentos y bebidas para los mexicanos.<sup>9</sup>

Existe amplia evidencia de que las bebidas tienen poca capacidad de saciedad e implican una pobre compensación dietética. Estudios sobre las sensaciones del apetito (esto es, hambre, saciedad e ingestión posterior a una comida) apoyan la idea de que los líquidos tienen menor capacidad de producir saciedad que los alimentos sólidos.<sup>10-16</sup> La compensación en la dieta (el ajuste en la ingestión de energía que hacen los individuos en comidas subsiguientes, en respuesta al consumo previo de alimentos) se ha estudiado con alimentos sólidos, semisólidos y líquidos. Para los líquidos, Mattes<sup>12</sup> informó una falta absoluta de compensación dietética, lo que sugiere que el organismo no registra la ingestión de energía a partir de bebidas para luego regular el apetito y la ingestión de alimentos. En fecha reciente, Mourao y colaboradores mostraron que la composición de macronutrientes de las bebidas no tiene efecto en esta falta de compensación.<sup>16</sup> Se desconocen los mecanismos que explican esta pobre respuesta compensatoria de los líquidos.

Por estas razones, es de esperar que la ingestión de bebidas con aporte energético se vincule con un equilibrio positivo de energía y obesidad. Esto se confirmó en un estudio que encontró que una ingestión de 450 kcal a partir de bebidas de frutas azucaradas produjo un aumento significativo del peso corporal, que no se identificó cuando la misma cantidad de calorías se consumió a través de alimentos sólidos por los mismos individuos.<sup>14</sup> Un reciente meta-

análisis halló nexos claros del consumo de refrescos con el incremento de la ingestión de energía y peso corporal, con una menor ingestión de leche, calcio y otros nutrientes, y con el riesgo de diabetes y otras NR-NCD.<sup>6</sup>

Los académicos reconocen que los requerimientos de líquidos varían en grado considerable entre los individuos y las poblaciones;<sup>17</sup> por lo tanto, no se ha determinado un valor para los requerimientos promedio de agua, de manera que sólo se puede hablar de lo que se ha llamado ingestión adecuada, la cual se deriva del consumo habitual del total de líquidos por día en la población general. Esta cifra se ha establecido en 3.7 litros al día para hombres y 2.7 litros para mujeres. Cerca de 80% de esas necesidades diarias las aporta la ingestión de bebidas, incluida el agua; el resto se adquiere a través de los alimentos sólidos.<sup>17</sup> Por el contrario, la contribución de los líquidos para satisfacer la cantidad de nutrientes esenciales recomendados es mínima, excepto por la leche. El equilibrio entre energía y contenido de nutrientes es un factor crítico para definir el papel de las bebidas en una dieta sana. En las recomendaciones propuestas se clasificó el agua en el nivel 1 (es decir, las bebidas que deben consumirse con frecuencia) y las bebidas azucaradas, con alto valor energético, en el nivel 6 (deben consumirse de forma esporádica).

El sistema de lineamientos que se propone se centra en los edulcorantes energéticos y no energéticos y en otras sustancias que afectan la densidad energética (kcal/240 ml) y la densidad de nutrientes de cada bebida. Se sabe que el concepto de "densidad energética" para sólidos y líquidos no es equivalente, en especial si se consideran las respuestas de hambre y saciedad. Sin embargo, el concepto lo emplean algunos académicos de forma indistinta para alimentos sólidos, sopas y bebidas,<sup>18-22</sup> mientras que otros no lo usan en sus mediciones.<sup>23</sup> En este artículo se utiliza una definición operativa simple basada en el contenido energético por unidad de volumen. En relación con los alimentos, la mayoría de las bebidas tiene una densidad energética baja (menos de 1 kcal por dl), ya que el agua es el ingrediente que más reduce dicha densidad energética.<sup>24,25</sup> Con el propósito de jerarquizar los diversos grupos de bebidas, la densidad energética relativa de cada categoría de bebidas se comparó con otras categorías de bebidas.

Las recomendaciones de este Comité de Expertos se dirigen a la población mayor de dos años de edad, ya que antes de esa edad existen recomendaciones internacionales relacionadas con lactancia materna, la alimentación complementaria y la transición hacia la dieta familiar que guían la selección y el consumo de las bebidas.

## Términos y definiciones

Las bebidas se definen como todos los líquidos que ingieren los seres humanos, incluida el agua. Sin embargo, se excluyeron productos líquidos para el reemplazo de comidas usados en el control de peso y las sopas. Se prescindió de estas últimas porque se comportan más como los alimentos sólidos que como líquidos, en términos de saciedad y

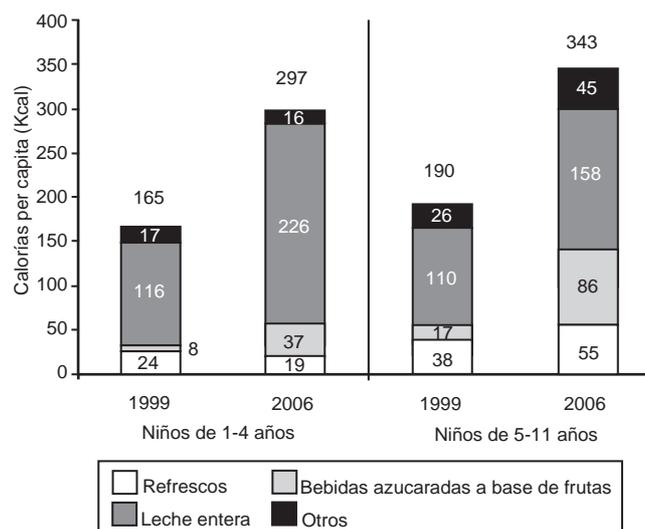
compensación dietética.<sup>24-26</sup> Al evaluar cada categoría de bebidas se consideraron los siguientes factores:

1. Densidad energética y de nutrientes. La densidad energética se definió como kcal/240 ml. La densidad de nutrientes se definió como el contenido nutricional (en las unidades específicas de cada nutriente) por 240 ml.
2. Contribución al consumo total de energía y peso corporal.
3. Contribución a la ingestión diaria de nutrientes esenciales.
4. Evidencia de efectos benéficos en la salud.
5. Evidencia de efectos adversos a la salud.

El comité usó 240 ml (una taza) como unidad de referencia, empero, el tamaño de la porción que se consume es casi siempre mayor en la actualidad. Dada la tendencia a aumentar el tamaño de las porciones servidas, en particular en el caso de los refrescos, se recomienda volver a porciones más pequeñas como norma social. El cuadro 1 presenta un conjunto de definiciones de los conceptos básicos usados en esta revisión referente a las bebidas.

## Antecedentes

Existen tres características importantes relacionadas con la ingestión de bebidas calóricas en México. En primer lugar, la tasa de incremento. Durante el periodo de 1999 a 2006 se duplicó el consumo de energía a partir de bebidas en todos los grupos de edad; éste es un incremento sin precedentes en el ámbito internacional. Las figuras 1 y 2 muestran el ascenso de la ingestión de energía de las bebidas en conjunto en niños de uno a cuatro años y en los de cinco a 11 años de edad, en adolescentes de 12 a 18 años y en mujeres de 19 a 49 años. Éstos son los grupos de edad para



**Figura 1.** Tendencias del consumo de bebidas en niños mexicanos, 1999-2006.

Nota: Los jugos endulzados incluyen jugos 100% de fruta a los que se han agregado azúcares, aguas frescas (agua, jugo y azúcar). Los refrescos incluyen bebidas embotelladas carbonatadas o no carbonatadas con azúcares. Datos de la Escuela Nacional de Salud y Nutrición 2006.

**Cuadro I.** Definiciones de los conceptos clave y las bebidas

Agua metabólica	Agua formada durante el metabolismo de los alimentos
Agua potable	Agua adecuada para el consumo humano, libre de elementos patógenos y los principales contaminantes; tiene menos de 50 mg de nitratos por litro (estándar europeo) y está libre de cantidades tóxicas de cualquier mineral
Edulcorantes con contenido energético agregado	Todos los compuestos de azúcares añadidos a los alimentos, incluidos sacarosa, jarabe de maíz de alta fructosa, miel, melaza y otros jarabes
Azúcares presentes naturalmente	Azúcar contenida en los alimentos, no agregada en el proceso, la preparación o la mesa. En términos de los efectos en el peso y la salud, no hay una diferencia clara entre los azúcares presentes naturalmente y los agregados
Bebidas con edulcorantes con contenido energético	Cualquier bebida a la que se le añade edulcorantes con contenido energético. Estas bebidas incluyen refrescos carbonatados y no carbonatados, bebidas a base de fruta, jugos de fruta, aguas frescas, atole, café, té, bebidas en polvo azucaradas o cualquier otra bebida, excepto las endulzadas con edulcorantes artificiales sin calorías
Refrescos	Bebidas sin alcohol carbonatadas o no carbonatadas que contienen edulcorantes calóricos y saborizantes
Bebidas a base de fruta	Bebidas con edulcorantes con contenido energético que contienen un bajo porcentaje de jugo de fruta o saborizante de fruta, agua carbonatada y saborizantes
Jugos de fruta	Bebidas compuestas exclusivamente de un líquido acuoso o de líquidos extraídos de una o más frutas, sin adición de edulcorantes calóricos
Bebidas con edulcorantes artificiales sin calorías	Refrescos (dietéticos), bebidas a base de fruta, té o café con edulcorantes artificiales sin calorías aprobados por la <i>Food and Drug Administration</i> . Los edulcorantes artificiales sin calorías proporcionan sabor dulce sin agregar calorías. Los edulcorantes artificiales sin calorías en uso actual son aspartame (Equal, Canderel o NutraSweet), acesulfamo K (Sunett), sacarina o benzosulfamida (Sweet 'n Low) y sucralosa (Splenda). Los ciclamatos de sodio son legales en México pero debido a preocupaciones en relación con la salud se han prohibido en algunos países. Todas estas sustancias son mucho más dulces que el azúcar, por gramo
Densidad energética	Kilocalorías por 240 ml de bebida
Densidad de nutrientes	Contenido de cada nutriente en 240 ml de bebida
Beneficios y riesgos para la salud	Los beneficios y riesgos que han de considerarse incluyen el sobrepeso y la obesidad, enfermedades no transmisibles como la diabetes mellitus tipo 2, enfermedades del corazón, varios cánceres, caries dental y salud ósea

Adaptado con permiso de *The American Journal of Clinical Nutrition*.<sup>1</sup>

los que se tienen medidas detalladas para ambos años estudiados. La proporción de energía aportada por las bebidas de la energía total de la dieta es de 20 a 22% en los distintos grupos de edad.

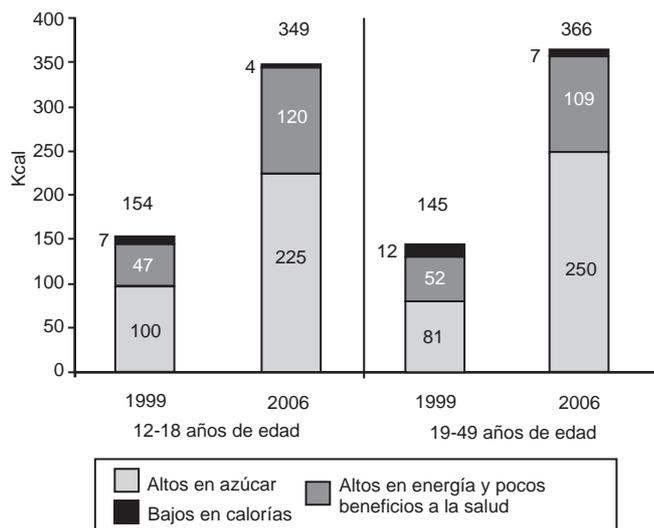
En la figura 3 se muestra el patrón de consumo para los diferentes grupos de edad de adolescentes y adultos en 2006. Todos los grupos de edad consumen proporciones similares de energía en relación con el total de energía en la dieta. Estos datos indican que México tiene uno de los más elevados, si no el más elevado, índice de consumo de bebidas con aporte energético en el mundo para los grupos de edad de un año de vida en adelante. En segundo lugar, los tres principales tipos de bebidas que contribuyen con el mayor aporte energético en la población son refrescos (carbonatados y no carbonatados); bebidas elaboradas con jugos de fruta, con o sin azúcar, que se toman como jugos naturales, aguas frescas y jugos elaborados con 100% de fruta, a los que se agrega azúcar; y leche entera. Para los adultos del sexo masculino, el alcohol representa una cuarta bebida con alto aporte energético. El análisis más detallado de los patrones y tendencias del consumo de bebidas en México se presenta en otros documentos.\*\*\*

## Clasificación y jerarquización

El Comité de Expertos consideró diferentes ideas sobre posibles sistemas de agrupación de bebidas que permitieran el desarrollo de recomendaciones claras para la población. Se acordó por consenso que el sistema de clasificación propuesto por Popkin y colaboradores,<sup>1</sup> incluyendo el número de categorías, era conveniente para el desarrollo de recomendaciones dirigidas a la población mexicana, por lo que dicho sistema fue adoptado. Las bebidas fueron, por lo tanto, clasificadas en seis niveles; desde las menos reco-

\*Barquera S, Tolentino ML, Espinosa J, Leroy J, Rivera J, Popkin BM. Dynamics of adolescent and adult beverage intake patterns in Mexico. Este trabajo está sometido actualmente para publicación en una revista científica.

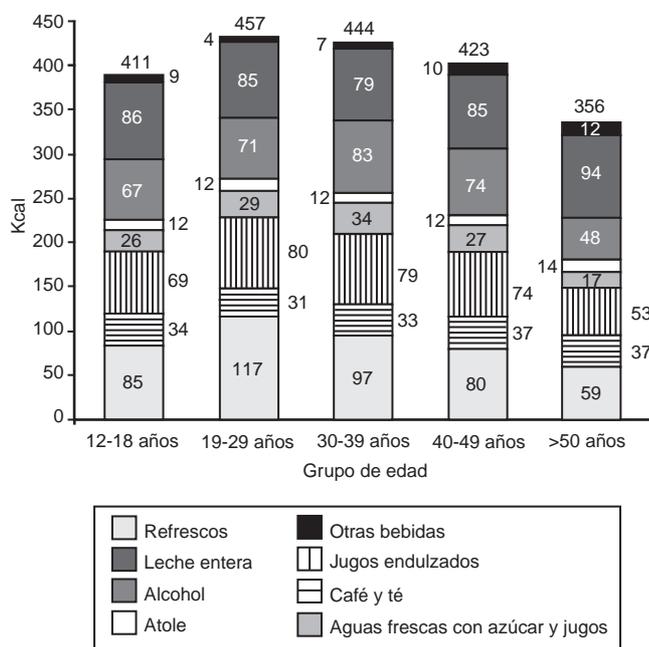
\*\*Barquera S, Campirano F, Bonvecchio A, Hernandez L, Espinosa J, Rivera J, *et al.* Trends and characteristics of caloric beverage consumption in Mexican pre-school and school age children. Este trabajo está sometido actualmente para publicación en una revista científica.



**Figura 2.** Tendencias del consumo de bebidas en adolescentes mexicanos y mujeres adultas, 1999-2006.

Nota: Altos en azúcar, incluye refrescos, jugos endulzados, aguas frescas y el alcohol. Altos en energía y con pocos beneficios a la salud, se limita a la leche entera. Bajos en calorías son los cáfes sin o con pocos azúcares y la leche sin grasa. Datos de la Escuela Nacional de Salud y Nutrición.

mendadas (nivel 6), integradas por bebidas que deben consumirse sólo de forma esporádica y en cantidades limitadas, hasta las más recomendadas (nivel 1), que deben constituir la principal fuente de líquidos: el agua.



**Figura 3.** Consumo calórico diario proveniente de bebidas en adolescentes y adultos, por grupo de edad, en 2006.

Nota: Datos ajustados por el diseño complejo de la muestra. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006.

No es posible definir la cantidad de agua recomendada para cada persona, ya que las necesidades dependen parcialmente del contenido de los alimentos consumidos en la dieta habitual. El cuadro II reproduce un ejemplo del Instituto de Medicina de Estados Unidos de América (IOM, por sus siglas en inglés) en su Informe sobre Agua y Electrólitos<sup>17</sup> de un menú saludable que cubre todos los requerimientos nutricionales, incluida la fibra, de un adulto sano del sexo masculino. En este ejemplo, las bebidas proveen 65% del total de las necesidades de líquidos; el resto procede de los alimentos sólidos. El cuadro puede verse en términos del total de líquidos ingeridos. La dieta de esta persona requiere 2520 ml de bebidas, de las cuales los principales contribuyentes son agua potable (52%), café sin azúcar (20%), jugo y agua fresca (14%) y leche baja en grasa (14%). El mensaje fundamental es que todas las bebidas combinadas contribuyen sólo con 10.9% de la ingestión calórica total. Este porcentaje se halla ligeramente por

**Cuadro II.** Consumo diario de agua de una dieta que proporciona 2200 kcal de energía y una ingestión adecuada de todos los nutrientes esenciales

Comida Alimentos/bebidas consumidas	Energía (kcal)	Agua (ml)
<b>Desayuno</b>		
Total de alimentos	439	230
Leche baja en grasa (1%) (1 taza)	104	240
Café negro sin azúcar (1 taza)	5	240
Agua (1 vaso)	0	240
Jugo de naranja (½ vaso)	54	120
Total para el desayuno	602	1 070
<b>Refrigerio</b>		
Total de alimentos	220	140
Agua (1 vaso)	0	240
Total para el refrigerio	220	380
<b>Comida</b>		
Total de alimentos	671	652
Agua fresca con 5 g de azúcar (1 vaso)	20	240
Agua (1 vaso)	0	240
Total para la comida	691	1 132
<b>Refrigerio</b>		
Total de alimentos	220	5
Café negro sin azúcar (1 taza)	5	240
Agua (1½ vasos)	0	360
Total para el refrigerio	225	605
<b>Cena</b>		
Total de alimentos	410	355
Leche baja en grasa 1% (½ taza)	52	120
Agua (1 vaso)	0	240
Total para la comida	462	715
<b>Total energía y agua</b>		
Obtenida de los alimentos	1 960	1 382
Obtenida de las bebidas	240	2 520
Obtenida de todas las fuentes	2 200	3 902

Fuente: IOM Panel on Dietary Reference Intakes for Electrolytes and Water, 2004 (12). Adaptado para México. Adaptado con permiso de The American Journal of Clinical Nutrition.<sup>1</sup>

encima del porcentaje de calorías provenientes de bebidas que el Comité recomienda ( $\leq 10\%$ ), dada la elevada prevalencia de peso no saludable en México.

Con base en el razonamiento descrito, pueden usarse diferentes combinaciones de bebidas para satisfacer las necesidades de líquidos de un adulto o un niño sano, siempre y cuando no contribuyan con energía excesiva. Las siguientes pautas proveen un marco de referencia para escoger una combinación saludable de bebidas. El Comité aconseja al consumidor revisar el contenido calórico de todas las bebidas (según las etiquetas de los alimentos), dado que existen grandes variaciones incluso dentro de cada una de las categorías propuestas por el Comité. Se describen primero las bebidas agrupadas en los diversos niveles y a continuación las directrices de ingestión recomendada para cada nivel.

### Nivel 1. Agua potable

El agua es la esencia de la vida. Era la única bebida que consumían los seres humanos en sus primeras etapas, hasta hace aproximadamente 11 000 años, cuando se iniciaron los descubrimientos de otras bebidas para el consumo.\* El consumo de agua es necesario para el metabolismo, las funciones fisiológicas normales y puede proporcionar minerales esenciales como el calcio, el magnesio y el flúor. Para una revisión detallada del mantenimiento del equilibrio de agua, se recomienda consultar el informe del IOM *Panel on Dietary Reference Intakes for Electrolytes and Water*, 2004.<sup>17</sup> A pesar de la importancia del agua en la vida humana y debido a que el proceso de renovación permanente de agua se conoce de manera parcial, los requerimientos de agua en las personas han recibido la atención de los científicos hasta hace relativamente poco tiempo, hasta la conducción de estudios para evaluar la hidratación y la relación entre el estado de hidratación y la salud humana.<sup>27-29</sup>

La falta de agua corporal o deshidratación aguda afecta los procesos cognitivos, provoca estados de ánimo variables, disminuye la regulación térmica, reduce la función cardiovascular y afecta la capacidad para el trabajo físico.<sup>17,30-35</sup> Por otro lado, se ha documentado que la deshidratación crónica eleva el riesgo de cáncer de la vejiga.<sup>17,36,37</sup>

El agua potable carece casi por completo de efectos adversos en los individuos sanos cuando se consume en los intervalos de valores aceptados y no provee energía; por estas razones se considera la elección más saludable para lograr una adecuada hidratación.

### Nivel 2. Leche baja en grasa (1%) y sin grasa y bebidas de soya sin azúcar adicionada

La leche es la principal fuente de calcio y vitamina D en los niños y es una excelente proteína de alta calidad. Las leches bajas en grasa y sin grasa, y sus derivados, incluidos los

yogures líquidos bajos en grasa, pueden contribuir a una dieta sana, pero no son indispensables. La leche de soya fortificada sin azúcar adicionada es una buena alternativa para individuos que prefieren no tomar leche de vaca y proporciona cerca de 75% del calcio biodisponible en la leche.<sup>38</sup>

Las bebidas de yogur contienen una menor cantidad de lactosa que la leche y pueden ser una mejor opción para los sujetos que tienen baja tolerancia a la lactosa. En general, los productos lácteos bajos en grasa y la leche de soya fortificada son una importante fuente de proteína, calcio y otros micronutrientes.

Un gran número de beneficios y algunos efectos adversos se han atribuido al consumo de leche de vaca. El papel del consumo de la leche en el control del peso se ha explorado en varios estudios.<sup>39-41</sup> En un estudio longitudinal, que incluyó a varios miles de adolescentes, el consumo de leche baja en grasa se vinculó en grado positivo con el aumento del índice de masa corporal, algo atribuido a una ingestión mayor de energía entre los que consumían más leche.<sup>42</sup> El Comité para las Guías Dietéticas de los Estadounidenses 2005 (*Dietary Guidelines for Americans Committee* 2005)<sup>43</sup> hizo una revisión detallada sobre este tema y concluyó que no había suficiente evidencia para sostener que consumir leche reduce o evita el aumento de peso. Investigaciones publicadas con posterioridad, incluido un ensayo clínico de 48 semanas financiado por el Consejo Nacional de Productos Lácteos (*National Dairy Council*),<sup>44,45</sup> han encontrado que la leche no evita el incremento de peso. Un metaanálisis más reciente halló que los resultados de los estudios financiados por la industria de los lácteos diferían en proporción significativa de los estudios cuyas fuentes de financiamiento eran distintas respecto de la industria de lácteos, lo cual fortalecía la falta de relación entre el consumo de leche y la pérdida de peso.<sup>6</sup>

Un segundo aspecto es el relacionado con la salud ósea. Éste es un tema complejo porque el calcio y la vitamina D son nutrientes esenciales con requerimientos que varían con la edad y la leche puede ser una buena fuente de ambos nutrientes. La vitamina D no está presente de forma natural en la leche, pero a menudo se agrega al fortificarla. Distintos comités constituidos para establecer recomendaciones nutricionales han sugerido muy diferentes niveles de ingestión adecuada de calcio; por ejemplo, el IOM de Estados Unidos de América ha sugerido como nivel adecuado 1200 mg diarios para personas mayores de 50 años, pero la Organización Mundial de la Salud recomienda 500 mg diarios para adultos.<sup>46</sup> Aunque algunos estudios han señalado un pequeño aumento de la densidad ósea cuando hay un mayor consumo de leche,<sup>47-49</sup> estudios prospectivos de gran tamaño en población adulta han mostrado de manera consistente que no existe una relación significativa entre la ingestión de leche y el riesgo de fracturas.<sup>50-55</sup>

La leche es una fuente importante de calcio y la fuente clave de la vitamina D (debido a la fortificación), en particular para las edades de seis a 18 años, cuando los requerimientos de calcio son más elevados. Los productos lácteos también contribuyen de forma notoria al consumo de nutrientes esenciales en la dieta de niños y adolescentes. Sin

\* Wolf A, Bray GA, Popkin BM. A Short History of Beverages and How Our Body Treats Them. *Obes Rev* (en prensa).

embargo, los productos lácteos pueden reemplazarse por productos elaborados con soya y otros grupos de alimentos que son fuente de calcio y otros nutrimentos, en especial frutas y verduras o tortillas nixtamalizadas. Los micronutrientes esenciales en los productos lácteos pueden también sustituirse por suplementos de multivitaminas/minerales y calcio tomados diariamente. La fortificación de la leche con vitamina D ha reducido el raquitismo en niños, pero podrían utilizarse otras fuentes de vitamina D. No obstante, la leche y sus derivados tienen una alta aceptación y consumo en la población mexicana y su reemplazo efectivo requeriría una selección muy cuidadosa de alimentos.

Algunos estudios han documentado un efecto benéfico de la leche en reducir el riesgo de síndrome metabólico y una serie de trastornos que incluye resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, hipertensión, hipertrigliceridemia y niveles bajos de lipoproteína de alta densidad.<sup>56,57</sup> En un análisis clínico de corta duración se usaron dos patrones dietéticos: uno enfatizaba el consumo de frutas y verduras y otro el consumo de frutas y verduras, productos lácteos bajos en grasa, consumo alto de proteína y fibra y consumo bajo de grasa (*Dietary Approaches to Stop Hypertension* [DASH]). Ambas intervenciones fueron eficaces en reducir la presión arterial en grado significativo en hombres y mujeres de diversos grupos étnicos que tenían presión arterial normal o hipertensión de nivel 1. La dieta DASH tuvo un efecto mucho más alto en reducir la presión arterial que la dieta basada en frutas y verduras, y es uno de los patrones dietéticos que recomiendan las Guías Dietéticas de Estados Unidos de América.<sup>58,59</sup> Es importante hacer notar que la dieta DASH contenía más frutas y verduras que la dieta de comparación, basada en frutas y verduras, de modo que los efectos positivos de esta dieta no pueden atribuirse en todos los casos a los productos lácteos. Por otra parte, un estudio multicéntrico riguroso demostró que un aumento de tres vasos en el consumo diario de leche no tuvo ningún efecto preventivo en la hipertensión.<sup>60</sup>

Dentro de la evidencia de posibles efectos adversos del consumo de leche, un metaanálisis de estudios de casos y controles notificó 70% de aumento del riesgo de cáncer de próstata en los hombres con categorías altas de consumo de leche en comparación con los de categorías bajas de consumo.<sup>61</sup> Este mayor riesgo de cáncer de próstata vinculado con el consumo de leche se ha confirmado en fecha reciente en un análisis sistemático de la bibliografía.<sup>62</sup> Otros protocolos han sugerido un incremento del riesgo de cáncer agresivo en ovarios en mujeres que consumen más de 88.7 ml de productos lácteos por día, aunque estas publicaciones no son consistentes<sup>63</sup> y no se confirmaron en el reciente análisis bibliográfico sistemático.<sup>62</sup> Se ha conjeturado que el efecto adverso de la leche en el aumento de cáncer de próstata puede relacionarse con sus efectos bien documentados en los niveles circulantes de factor de crecimiento de la insulina (IGF)-1,<sup>60,64,65</sup> que se ha vinculado con el incremento de varios tipos de cáncer tanto en seres humanos como en animales.<sup>65</sup>

Algunas bebidas de soya saborizadas y con azúcar agregada tienen una mayor cantidad de calorías comparadas con la mayor parte de las bebidas incluidas en esta

categoría. Se recomienda a los consumidores revisar el etiquetado nutricional de cada producto y prestar especial atención al contenido calórico y la cantidad de azúcar agregada.

### Nivel 3. Té y café sin azúcar

**Té:** los tés negro, verde y oolong son los más consumidos en el mundo. El té provee una variedad de flavonoides y antioxidantes, así como micronutrientes, en especial el fluoruro.<sup>66</sup> Aunque existe evidencia sólida de que el té protege contra cánceres químicamente inducidos en animales experimentales, aún no está claro si su consumo reduce el riesgo de cáncer en humanos.<sup>67</sup> El té también provee algunos aminoácidos, entre los cuales el más importante es la teanina. Se ha demostrado en fecha reciente que ésta mejora la inmunidad innata (la capacidad del organismo para resistir infecciones) y estimula las células T  $\gamma$ - $\delta$ ,<sup>68</sup> un efecto que se ha reproducido con la cantidad de té que habitualmente consumen los seres humanos (cinco o seis tazas al día).<sup>68-70</sup>

Existen varios estudios epidemiológicos que han examinado el nexo entre el consumo de té y el riesgo de enfermedades cardiovasculares. Un metaanálisis que conjuntó los datos de 10 estudios de cohorte prospectivos y siete de casos y controles concluyó que un aumento del consumo de té de tres tazas grandes (720 ml) al día se relaciona con 11% de disminución del riesgo de sufrir infarto del miocardio.<sup>71</sup> Sin embargo, los resultados entre los estudios de cohorte prospectivos son inconsistentes.<sup>72-74</sup> Aunque el consumo de té verde puede proporcionar beneficios similares,<sup>75</sup> todavía no existen datos suficientes para arribar a conclusiones definitivas. Evidencias más recientes sugieren que el consumo de té aumenta la vasodilatación dependiente del endotelio, lo que puede explicar en parte la reducción del riesgo de enfermedades cardiovasculares.<sup>76-79</sup> A pesar de estos interesantes resultados, el beneficio potencial de los flavonoides en el té y sus mecanismos de acción antioxidante (en comparación con la no antioxidante) requieren mayor estudio antes de formular conclusiones definitivas.<sup>80</sup>

**Café:** varios estudios de cohorte prospectivos han observado algunas relaciones significativas inversas entre la ingestión regular de café y el riesgo de diabetes mellitus tipo 2.<sup>81-84</sup> En una cohorte en Estados Unidos de América se observó también una modesta relación inversa entre el consumo de café descafeinado y el riesgo de diabetes mellitus tipo 2, lo que sugiere que tal vez algunos componentes diferentes de la cafeína podrían contribuir a la reducción de este riesgo.<sup>83</sup> El consumo de café en grandes cantidades se ha vinculado con una reducción significativa del riesgo de cáncer colorrectal en varios estudios de casos y controles; empero, en estudios prospectivos de cohorte casi nunca se han reconocido estas relaciones.<sup>85,86</sup> El consumo de café y cafeína se ha acompañado de reducciones significativas del riesgo de la enfermedad de Parkinson en hombres,<sup>87</sup> pero no en mujeres,<sup>88</sup> lo cual puede atribuirse a los efectos modificadores de los estrógenos. En dos estudios grandes de cohorte prospectivos, el consumo de

café se relacionó inversamente con el riesgo de enfermedad de Parkinson en mujeres que nunca habían consumido estrógenos en la posmenopausia; esta asociación inversa no se identificó en las mujeres que consumieron estrógenos en la posmenopausia.<sup>88,89</sup> En un estudio de cohorte en cerca de 90 mil enfermeras en Estados Unidos de América, el consumo de seis o más tazas de café al día se vinculó con un aumento significativo del riesgo de enfermedad de Parkinson en mujeres que habían consumido estrógenos para la posmenopausia.<sup>89</sup>

Dos estudios prospectivos de cohorte en Estados Unidos de América encontraron relaciones significativas inversas entre el consumo de café y el riesgo de suicidio.<sup>90,91</sup> Sin embargo, en un estudio en Finlandia, donde el consumo de café asciende a ocho o más tazas al día se observó una relación en forma de "J" entre el consumo de café y el riesgo de suicidio. El consumo alto en esta población se vinculó con el aumento significativo del riesgo de suicidio en comparación con consumos moderados.<sup>92</sup>

La mayoría de los estudios de cohorte prospectivos grandes no ha encontrado que el consumo alto de café o cafeína se relacione en grado significativo con un riesgo mayor de enfermedad coronaria o infarto del miocardio.<sup>93-95</sup> En contraste, el consumo de café se ha acompañado de un incremento de varios factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares.

El consumo de café hervido y sin filtrar es una preocupación en particular, ya que en México hay grupos de población que todavía acostumbran hervir el café directamente en el agua y no lo filtran. Se ha encontrado que el café preparado de esta manera eleva las concentraciones plasmáticas de colesterol total y colesterol LDL. Por el contrario, el café filtrado no parece tener estos efectos adversos en los perfiles de lípidos.<sup>96</sup> Algunos compuestos presentes en los granos de café tostados (los diterpenos cafestol y kahweol) se han identificado como factores que elevan el colesterol.<sup>97</sup> Los diterpenos son extraídos por el agua caliente cuando se prepara el café y quedan atrapados en los filtros de papel, razón por la cual el café filtrado contiene pocas cantidades de cafestol y kahweol, mientras que el café hervido y el expés pueden contener cantidades significativas.<sup>98</sup>

Calorías añadidas: agregar leche, crema o edulcorantes calóricos incrementa la densidad energética de estas bebidas y ello hace menos recomendable su consumo. Una parte importante (cerca de 40%) de la población adulta en México consume el café con una cantidad excesiva de azúcar y leche.\* Éste es un factor importante también para los que consumen cafés gourmet, bebidas que se han popularizado recientemente en México a través de cadenas de expendio de café, que han proliferado y que mezclan el café con ingredientes de alto contenido energético, esto es, grasas saturadas y ácidos grasos trans, que suministran una gran

cantidad de energía. En un estudio con una pequeña muestra de mujeres universitarias que tomaban café gourmet, se encontró que consumían 206 calorías más al día que quienes no bebían café gourmet.<sup>99</sup>

Consumo de cafeína: hay mayor cantidad de cafeína en el café que en el té (Cuadro III). Asimismo, hay notorias y casi siempre mayores cantidades de cafeína en muchos refrescos, bebidas energizantes y otros tipos de bebidas desarrolladas en fechas recientes.<sup>100</sup> Aunque la cafeína es un diurético suave, los estudios con seres humanos indican que el consumo de cafeína menor a 500 mg al día no causa deshidratación o desequilibrio crónico de agua,<sup>101,102</sup> ya que el contenido líquido de la bebida con estas cantidades de cafeína compensa el efecto diurético agudo. Hasta la fecha, la evidencia que predomina en adultos saludables sugiere que una ingestión moderada de cafeína hasta de 400 mg al día no guarda relación con un aumento del riesgo de enfermedades del corazón, hipertensión, osteoporosis o colesterol elevado.<sup>103</sup> Algunas personas son más sensibles a los efectos de la cafeína que otras y pueden sentir sus efectos en dosis más bajas. El embarazo y el envejecimiento pueden afectar la sensibilidad a la cafeína. Se recomienda que las mujeres embarazadas limiten su consumo de cafeína, dado que el consumo en cantidades mayores de 300 mg por día se ha vinculado con un aumento del riesgo de aborto y bajo peso al nacer.<sup>104-106</sup> No está claro si la cafeína tiene efectos adversos en niños, pero la preocupación sobre sus efectos en el desarrollo del sistema nervioso ha llevado a la recomendación de que se limite el consumo de cafeína en niños a 2.5 mg por kg de peso por día.<sup>103</sup>

En estudios aleatorios controlados se ha encontrado que el consumo de café con cafeína eleva leve, pero significativamente, la presión arterial sistólica (2.0-2.4 mmHg) y diastólica (0.7-1.2 mmHg).<sup>96,107,108</sup> Si bien el consumo de café se relacionó con pequeños incrementos de la presión sanguínea sistólica y diastólica en un estudio de cohorte prospectivo, el riesgo de desarrollar hipertensión después de un promedio de 33 años no se modificó.<sup>109</sup>

Es interesante que una variedad de investigaciones hayan documentado una relación de "U" invertida al graficar las respuestas fisiológicas y psicológicas contra el consumo de cafeína. Esto significa que la magnitud del efecto de la cafeína es menor a niveles bajos y altos, pero mayor a niveles intermedios. Esta relación se ha informado en el desempeño al realizar ejercicio,<sup>110,111</sup> el tiempo de reacción,<sup>112</sup> el estado de alerta,<sup>113</sup> la capacidad de procesar información<sup>114</sup> y el estado de ánimo,<sup>115</sup> aunque la relación podría ser diferente para otras respuestas fisiológicas y psicológicas. De modo adicional, esta relación de "U" invertida se puede desplazar a la derecha o la izquierda al habituarse a la cafeína.

Es importante advertir que la mayoría de estos estudios sobre la cafeína y la capacidad de rendimiento se centran en personas que consumen cafeína de modo habitual, a las cuales se somete a disminución o aumento de dicha sustancia. Rogers y otros han sugerido que en individuos que no consumen cafeína con regularidad, la ingestión de cafeína tendría un efecto mínimo o nulo.<sup>116,117</sup>

\* Barquera S, Tolentino ML, Espinosa J, Leroy J, Rivera J, Popkin BM. Dynamics of adolescent and adult beverage intake patterns in Mexico. Este estudio está siendo considerado actualmente para su publicación.

**Cuadro III.** Composición de algunas bebidas selectas en el mercado en México (en 240 ml, excepto cuando se indique otro volumen)

Bebida	Kcal	Grasas totales (g)	Grasa saturada (g)	Azúcares (g)	Cafeína (mg)	Sodio (mg)	Fuente de datos
<b>Nivel 6. Bebidas con azúcar y bajo contenido de nutrimentos</b>							
Coca-Cola normal	100.8	0.0	0.0	25.2	ND	52.8	**
Pepsi normal	104.0	0.0	0.0	26.0	27.0	4.0	**
Refresco de naranja	115.0	0.0	0.0	32.0	2.0	29.0	*
Mirinda	118.0	0.0	0.0	29.0	ND	10.0	**
Sprite	106.0	0.0	0.0	26.0	ND	72.0	**
Manzana Lift roja	100.0	0.0	0.0	25.0	0.0	71.0	**
Manzanita Sol	98.0	0.0	0.0	25.0	ND	15.0	**
Refrescos de manzana (promedio)	106.0	0.0	0.0	25.0	ND	59.0	***
Delaware Punch	125.0	0.0	0.0	31.0	ND	96.0	**
Barrilito de manzana	130.0	0.0	0.0	32.0	ND	8.0	**
Red Bull	108.0	0.0	0.0	27.0	81.0	192.0	**
Bebida azucarada sin gas para niños (promedio)	108.2	0.0	0.0	21.6	ND	22.8	***
Jugo industrializado de piña Jumex	153.6	0.0	0.0	37.2	ND	37.0	**
Jugo de frutas de concentrado (promedio)	116.0	0.0	0.0	29.0	0.0	36.0	***
Néctar de naranja Minute Maid	144.0	0.0	0.0	36.0	ND	48.0	**
Jugo de frutas con néctar (promedio)	123.5	0.0	0.0	15.0	0.0	29.0	***
Jugo de naranja Jumex Único Fresco	107.5	0.0	0.0	25.0	0.0	3.0	**
Jugo de toronja industrializado	91.0	0.0	0.0	20.0	ND	ND	**
Té Nestea de limón	78.0	0.0	0.0	22.0	11.0	94.0	**
Café negro con azúcar	54.0	0.0	0.0	14.2	86.0	7.1	*
Tés/infusiones de hojas o flores con azúcar	39.6	0.0	0.0	14.2	ND	2.5	*
Agua fresca de frutas	100.0	0.0	0.0	25	0.0	10.0	*
Atole casero promedio	200.1	7.6	4.9	25.5	0.0	129.6	*
Atole industrializado de sabores (Maizena)	217.0	7.8	5.0	29.3	0.0	19.0	*
Malteada de leche	167.0	4.5	0.0	33.3	0.0	111.0	*
<b>Nivel 5. Bebidas con alto valor calórico y beneficios a la salud limitados</b>							
Leche entera (promedio)	145.0	7.7	5.0	13 <sup>a</sup>	0	133.0	∞
Leche entera saborizada	198.0	7.2	4.7	11.3 <sup>a</sup>	ND	120.0	**∞
Leche Yomi Lala	206.0	4.0	ND	11.3 <sup>a</sup>	ND	140.0	**
Leche Nesquik chocolate	201.0	5.0	ND	11.3 <sup>a</sup>	ND	154.0	**
Leche Hershey's (chocolate)	155.6	0.5	ND	11.3 <sup>a</sup>	ND	125.0	**
Leche de soya	118.0	5.0	0.1	6.0	ND	120.0	**
Leche Alpura semidescremada (3%)	119.0	4.8	ND	11.5	ND	120.0	**
Leche Lala semidescremada (3%)	109.4	3.8	ND	11.1	ND	120.0	**
Leche Lala light (2%)	96.0	2.4	ND	11.1	ND	120.0	**
Licuada de frutas natural con leche	152.0	4.0	0.0	24.9	0.0	92.0	*
Jugo de naranja natural	108.0	0.5	0.0	25.0	0.0	2.0	*
Jugo de zanahoria natural	108.0	0.5	0.0	25.2	0.0	158.0	*

(Continúa)

**Cuadro III.** Composición de algunas bebidas selectas en el mercado en México (en 240 ml, excepto cuando se indique otro volumen).  
(Continuación)

Bebida	Kcal	Grasas totales (g)	Grasa saturada (g)	Azúcares (g)	Cafeína (mg)	Sodio (mg)	Fuente de datos
<b>Bebidas deportivas</b>							
(promedio)	56.5	0.0	0.0	14.2	ND	103.0	**
Ron (45 ml)	100.0	0.0	0.0	0.0	ND	ND	****
Vino tinto (150 ml)	115.0	0.0	0.0	0.0	ND	ND	****
Vino blanco (150 ml)	105.0	0.0	0.0	0.0	ND	5.0	****
Cerveza (330 ml)	135.0	0.0	0.0	0.0	ND	14.0	****
Cerveza light (330 ml)	85.0	0.0	0.0	0.0	ND	14.0	****
Tequila (45 ml)	119.0	0.0	0.0	ND	ND	ND	**
Cuba (refresco de cola con azúcar 180 ml, con 45 ml de ron)	180.0	0.0	0.0	19.5	13.7	5.7	*
Cuba (refresco de cola dietético 180 ml, con 45 ml de ron)	100.0	0.0	0.0	1.1	21.3	12.2	*
<b>Nivel 4. Bebidas no calóricas con edulcorantes artificiales</b>							
<b>Refrescos dietéticos</b>							
de cola (promedio)	1.0	0.0	0.0	0.0	31.0	29.5	*
<b>Refrescos dietéticos de sabores (promedio)</b>							
	1.0	0.0	0.0	0.0	ND	55.5	***
Nestea light mandarina	3.6	0.0	0.0	0.0	ND	120.0	**
<b>Nivel 3. Té y café sin azúcar</b>							
Café negro sin azúcar	4.8	0.0	0.0	ND	86.0	7.2	*
Té negro si azúcar	0.0	0.0	0.0	0.0	47.0	7.0	*****
Té verde sin azúcar	0.0	0.0	0.0	0.0	30.0	0.0	*****
Tés/infusiones de hojas o flores sin azúcar	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	*****
<b>Nivel 2. Leche baja en grasa (1%) y sin grasa y bebidas de soya sin azúcar</b>							
Leche semidescremada (1%)	102.0	2.4	1.5 <sup>a</sup>	11.3 <sup>a</sup>	0.0	130.0	**
Leche de soya light	81.6	0.8	ND	17.0	0.0	0.0	**
Leche descremada (promedio)	80.3	0.5	ND	12.3	0.0	135.5	**
<b>Nivel 1. Agua potable</b>							
Agua natural embotellada	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	2.4	*
Agua mineral embotellada	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	50.4	*

ND= no disponible.

<sup>a</sup>Estimado.

\*Base de datos del Instituto Nacional de Salud Pública.

\*\*Información del fabricante/etiqueta del producto/página web.

\*\*\*Promedio de varios productos del mercado.

\*\*\*\*Sistema Mexicano de Equivalentes.

\*\*\*\*\*Referencia 1.

∞Villalpando S, Ramírez-Silva I, Bernal-Medina D, De la Cruz-Góngora V. Grasas, dieta y salud: tablas de composición de ácidos grasos de alimentos frecuentes en la dieta mexicana. Colección Perspectivas en Salud Pública. Serie Nutrición y Salud. Cuernavaca: Instituto Nacional de Salud Pública, 2007.

Adaptado con permiso de *The American Journal of Clinical Nutrition*.<sup>1</sup>

**Nivel 4. Bebidas no calóricas con edulcorantes artificiales (café, té y refrescos de dieta)**

Las bebidas con edulcorantes no calóricos (refrescos de dieta, aguas con vitaminas, bebidas energizantes y otras

bebidas dietéticas a base de café o té) son preferibles a las endulzadas con calorías, ya que proveen agua y sabor dulce pero no energía. Se considera que los edulcorantes no calóricos aprobados por la *Food and Drug Administration* no son dañinos, aunque no hay ninguna otra evidencia disponi-

ble para este Comité en relación con la seguridad de estos productos, más allá de los sistemas de vigilancia de la *Food and Drug Administration*.

Raben y colaboradores<sup>3</sup> han mostrado que las bebidas con edulcorantes artificiales sin calorías se relacionan con una disminución de peso cuando se toman en cantidades similares a las bebidas con edulcorantes calóricos, las cuales se han vinculado con aumento de peso y presión arterial.

Hallazgos publicados por un grupo de investigadores italianos sugieren que en ratas el aspartame consumido de por vida y en cantidades mayores a las que habitualmente consumen los seres humanos puede incrementar el riesgo de cáncer,<sup>118,119</sup> aunque estos experimentos deben reproducirse para alcanzar conclusiones firmes. Existen dos estudios epidemiológicos en los que no se halló relación entre el consumo de aspartame y la incidencia de cáncer.<sup>120,121</sup> No obstante, estos estudios no pueden considerarse definitivos debido a que el aspartame se introdujo en el mercado de alimentos en la década de 1980 y no hay datos disponibles sobre las consecuencias del consumo a largo plazo de este edulcorante artificial, sobre todo en niños.

Se han publicado algunos estudios que sugieren que el sabor muy dulce en estas bebidas puede propiciar la preferencia por dicho sabor.<sup>122,123</sup> Este condicionamiento al sabor dulce de niños y durante el embarazo es de especial preocupación para este Comité, dados sus posibles efectos en el largo plazo. Hay evidencia de que la exposición crónica a los alimentos dulces puede influir en las preferencias y consumo de estos alimentos a largo plazo, por lo menos en los niños. Los niños alimentados con soluciones de azúcar tienden a mostrar mayor gusto por el sabor dulce y los alimentos dulces en etapas posteriores de su vida respecto de aquellos que no se alimentaron con agua dulce.<sup>124</sup> Más aún, los niños que reciben con regularidad agua azucarada en la infancia temprana necesitan niveles mayores de endulzantes más adelante en su vida, en comparación con aquellos que tuvieron un consumo bajo de agua endulzada en esa etapa.<sup>125</sup> La administración de líquidos dulces en etapas iniciales de la vida es una práctica común en México y por esta razón una preocupación para el Comité, en virtud de su posible influencia en el consumo posterior de bebidas y alimentos dulces.<sup>126</sup>

#### **Nivel 5. Bebidas con alto valor calórico y beneficios a la salud limitados: jugos de fruta, leche entera, bebidas alcohólicas, bebidas deportivas**

*Jugos de frutas:* proveen la mayor parte de los nutrientes de su fuente natural, pero también tienen un alto contenido energético y con frecuencia alteran el contenido de fibra, vitaminas y otros beneficios nutritivos presentes en la fruta entera antes de licuarla. Los jugos de frutas se emplean cada vez en mayor cantidad en la industria como la bebida para reemplazar los refrescos. Sin embargo, no son un buen sustituto ya que proveen un número igual o mayor de calorías, lo que contrarresta sus beneficios para la salud. No existe una necesidad específica para consumir jugos de frutas; se recomienda el consumo de la fruta entera por razones de saciedad y equilibrio energético y para evitar

pérdidas en nutrimentos y otros componentes dietéticos derivados del proceso del licuado y la posterior oxidación. El Comité considera que esta preocupación es en particular importante en México, donde los jugos de frutas son ampliamente consumidos. Es preferible consumir fruta en abundancia y no ingerir más de medio vaso (125 ml) de jugo al día.

El consumo de jugos de frutas se ha relacionado con una mayor probabilidad de obesidad en un estudio longitudinal realizado en Australia, entre otros.<sup>127,128</sup> En el estudio de cohorte de enfermeras ya citado, el consumo frecuente de jugo de fruta se relacionó con un aumento del riesgo de diabetes mellitus tipo 2.<sup>129</sup>

*Leche entera:* la leche entera, la cual preserva la totalidad de la grasa, suministra entre 138 y 150 kcal por 240 ml, un aporte muy superior al de la leche baja en grasa (1%: 103-105 kcal por 240 ml) y la leche descremada o sin grasa (80-90 kcal por 240 ml). Además, la grasa de la leche tiene alto contenido de ácidos grasos saturados, cuyos efectos adversos se han documentado con amplitud en numerosos estudios, en particular en relación con el mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares.<sup>130</sup> Los productos de leche entera son una fuente importante de grasa saturada en la dieta de México.\*

Los mexicanos de todas las edades consumen gran cantidad de leche entera o leche con 2% de grasa; ambas son una fuente considerable de energía y grasa saturada. El Comité considera que estas leches deben reemplazarse en todos los individuos mayores de dos años por leches sin grasa o con 1% de grasa. La única excepción posible es el caso de los niños de zonas con altas prevalencias de desnutrición aguda en algunas localidades muy pobres del país. Además, el Comité recomienda que la leche saborizada debe evitarse o consumirse sólo de modo esporádico, ya que se añaden excesivas calorías a las ya contenidas en la bebida.

*Bebidas deportivas:* contienen 50 a 90% de energía (75-140 kcal por 240 ml) de las contenidas en refrescos con azúcar y proveen pequeñas cantidades de sodio, cloruro y potasio. Estas bebidas están formuladas para atletas de alta resistencia y no son útiles o importantes para otros atletas o individuos que hacen ejercicio.<sup>131</sup> El Comité recomienda que estas bebidas se consuman de manera eventual, excepto en los casos de atletas de resistencia, ya que proporcionan energía.

*Bebidas alcohólicas:* el Comité no recomienda el consumo de alcohol; empero, si se consume en cantidades moderadas provee algunos beneficios para los adultos, sobre todo en la salud cardiovascular. El consumo moderado se define como no más de una bebida al día para mujeres y dos para hombres.<sup>132,133</sup> En la revisión bibliográfica sistemática sobre dieta y cáncer, mencionada con anterioridad,<sup>62</sup> se encontró un aumento del riesgo de varios tipos de cáncer, en especial del tracto gastrointestinal y de mama, en relación con el consumo de alcohol, por lo que también se recomienda

\* Barquera S, Tolentino ML, Espinosa J, Leroy J, Rivera J, Popkin BM. Dynamics of adolescent and adult beverage intake patterns in Mexico. Este trabajo está sometido actualmente para publicación en una revista científica.

limitar su consumo a no más de una bebida al día para mujeres y dos para hombres. Las bebidas alcohólicas tienen un aporte relativamente alto de energía. El adulto mexicano hombre consume en promedio 140 calorías al día provenientes de bebidas alcohólicas.\*

Esta cantidad es alrededor de dos terceras partes de la cantidad total de energía proveniente de bebidas que el Comité recomienda para un adulto mexicano sano. Por esta razón, el Comité aconseja limitar su consumo, aun en el adulto de sexo masculino, a una bebida al día, para evitar el peso excesivo.

Una bebida estándar de alcohol se define como la que contiene 14 g de alcohol.<sup>134</sup> El cuadro IV muestra la cantidad de cada bebida y las kilocalorías aportadas por cerveza, vino, bebidas destiladas de 40% gl para una bebida estándar (14 g de alcohol). El alcohol suministra alrededor de 7 kcal/g (unas 100 kcal) por bebida alcohólica estándar. Las bebidas alcohólicas refrescantes (coolers) a base de vino, malta o licor contienen 3 a 7% de alcohol y azúcar agregada y se encuentran ampliamente disponibles. A menudo su mercadotecnia va dirigida a jóvenes y se empacan para parecer refrescos. Una de estas bebidas de 237 ml puede contener más alcohol que una cerveza del mismo volumen y algunas contienen más de 250 kcal (en comparación con 104 kcal de un refresco del mismo volumen). El efecto en la salud de estas bebidas refrescantes no se ha estudiado, pero evidentemente su contenido de energía es suficiente para sugerir que se evite o limite su consumo.

El consumo excesivo de alcohol (etanol) se ha vinculado con graves problemas sociales y de salud.<sup>135</sup> La relación entre el consumo de alcohol y la mortalidad describe a menudo una forma de "J", lo que significa que el consumo leve a moderado se acompaña de tasas más bajas de mortalidad, en particular por enfermedad coronaria y accidentes vasculares cerebrales,<sup>136,137</sup> disminución del riesgo de diabetes mellitus tipo 2<sup>138,139</sup> y cálculos biliares,<sup>140,141</sup> que la abstención o el consumo excesivo. Dichos beneficios parecen derivarse del alcohol mismo y no de otros ingredientes presentes en las bebidas alcohólicas. En cambio, el consumo de altos niveles de alcohol se vincula con tasas elevadas de mortalidad por diversas causas. El consumo de bebidas alcohólicas, incluso en cantidades moderadas, se relaciona con un incremento del riesgo de defectos del nacimiento,<sup>142</sup> por lo que las mujeres embarazadas no deben consumir alcohol.

El consumo de alcohol en cantidades elevadas se acompaña de otros problemas de salud significativos, como cirrosis hepática,<sup>143</sup> hipertensión,<sup>144</sup> accidente vascular cerebral hemorrágico,<sup>134</sup> miocardiopatía,<sup>145</sup> fibrilación auricular<sup>146</sup> y demencia.<sup>147</sup>

*Alcohol combinado con bebidas energéticas o refrescos:* una nueva e importante tendencia es la combinación del alcohol con bebidas energéticas u otras bebidas con cafeína. Estas bebidas son una práctica muy común, y especial-

\* Barquera S, Tolentino ML, Espinosa J, Leroy J, Rivera J, Popkin BM. Dynamics of adolescent and adult beverage intake patterns in Mexico. Este trabajo está sometido actualmente para publicación en una revista científica.

**Cuadro IV.** Comparación del contenido energético de las bebidas alcohólicas

Bebida	Energía (kcal)	Cantidad (ml)
Cerveza	140	355
Cerveza light	100	355
Bebida refrescante (Cooler) a base de vino	110-275	355
Vino	115	148
Bebidas destiladas (40% gl)	100	44
Refresco	150	355

Adaptado con permiso de *The American Journal of Clinical Nutrition*.<sup>1</sup>

mente peligrosas al combinarse con alcohol, porque reducen la propensión a sentir la embriaguez. Las bebidas energéticas son estimulantes y el alcohol es un depresivo; por lo tanto, la combinación de estos dos efectos puede ser peligrosa. Los efectos estimulantes pueden enmascarar la intoxicación y afectar la capacidad del individuo de reconocer la cantidad de alcohol que ha consumido. El estímulo de las bebidas energéticas da a la persona la impresión de que el alcohol no la ha afectado. Se dispone de pocos estudios sobre este tema; existe sólo uno basado en la mezcla de una muy pequeña cantidad de alcohol y una lata de Red Bull, en el que no se encontró ningún efecto en la coordinación de la persona pero sí en la percepción de dolor de cabeza, debilidad, boca seca y dificultades en la coordinación motora.<sup>148,149</sup> El nivel de alcohol consumido en estos estudios se aproximó a un gramo de vodka por kilogramo de peso; para un hombre de 99.7 kg (220 libras), menos de 120 ml de vodka.

Estas bebidas contienen gran cantidad de cafeína y ésta es peligrosa en exceso. Infortunadamente, se desconoce la cantidad de cafeína que contienen varias de estas bebidas energéticas, ya que no es obligatorio especificar la cantidad de cafeína en la etiqueta y, como es de esperar, muchas compañías han optado por soslayar esta información. Sin embargo, es claro que el nivel de cafeína es alto y potencialmente peligroso. Un estudio señaló que el contenido de cafeína en estas bebidas era tres veces mayor que el de una Coca-Cola normal o de cualquier otra bebida a base de cafeína.<sup>100</sup> De alguna manera, la cafeína se ha vuelto la única droga legal para alterar el estado de ánimo, que se vende sin prescripción médica. En México se combina a menudo el alcohol con refrescos de cola u otras bebidas con cafeína (el ron en particular, combinado con bebidas de cola, es muy común) y estas nuevas bebidas energéticas han emergido apenas en el mercado mexicano, con posibilidades de inducir un mayor abuso si llegaran a generalizarse.

*Nivel 6. Bebidas con azúcar y bajo contenido de nutrimentos (refrescos, jugos, aguas frescas y café con azúcar)*

El Comité recomienda que este conjunto amplio de bebidas sólo se consuma de manera esporádica y en porciones pequeñas. Dichas bebidas proveen excesivas calorías y

ninguno o muy escaso beneficio nutricional. En México existe un amplio espectro de bebidas a las que se agregan excesivas cantidades de azúcar. Pueden mencionarse las bebidas carbonatadas y no carbonatadas endulzadas por lo regular con sacarosa o jarabe de maíz de alta fructosa (refrescos). México es uno de los principales consumidores de refrescos per cápita en el mundo. Además, se incluye el café y el té con leche o crema, una gran variedad de bebidas a base de jugos de fruta o soya, aguas frescas con cantidades excesivas de azúcar, atoles, bebidas energéticas y licuados (bebidas de fruta con azúcar y leche entera). La recomendación del Comité es consumir estas bebidas azucaradas sólo de modo eventual. Los edulcorantes calóricos se han vinculado con caries dental, consumo elevado de energía, consumo reducido de calcio y otros nutrimentos y aumento de peso, además de diabetes mellitus tipo 2.<sup>2-6,43,62,150</sup>

En las cantidades consumidas actualmente, estas bebidas contribuyen a la epidemia de obesidad y diabetes en México al facilitar la ingestión excesiva de calorías. Como se dijo en la introducción, existen estudios tanto en seres humanos como en animales que muestran que tales bebidas no producen saciedad y la compensación que proveen, en términos de la reducción del consumo de otros alimentos o bebidas en comidas posteriores, es baja, por lo que el efecto neto es un aumento del consumo de energía y por lo tanto la obesidad.<sup>2-4,10,12,151-154</sup>

Hay evidencia cada vez mayor acerca de otros efectos nocivos para la salud derivados del consumo de la fructosa. Aunque la hipótesis inicial de que el contenido de ésta modifica el equilibrio energético<sup>155</sup> parece no sostenerse;<sup>156</sup> la fructosa se ha relacionado con el aumento de triglicéridos.\* Se ha conjeturado sobre otros efectos potenciales de la fructosa, como la enfermedad cardiorenal.<sup>157</sup>

También hay evidencia que relaciona las bebidas azucaradas con un incremento del riesgo de diabetes mellitus tipo 2. Un estudio prospectivo reciente con datos del Estudio de Cohorte de Enfermeras de Estados Unidos de América encontró que las mujeres que consumen una o más porciones de refrescos endulzados con azúcar al día tienen un riesgo significativamente más alto de contraer diabetes mellitus tipo 2 respecto de aquellas que consumen menos de una porción al mes.<sup>4</sup> Otros estudios sugieren que los refrescos reemplazan a la leche en la dieta.<sup>151,158</sup>

Los refrescos y las bebidas azucaradas a base de fruta no son las únicas bebidas con alto contenido calórico. Nuevas bebidas, con el mismo perfil, se ofrecen de forma constante. Ejemplos de ello son los licuados con un contenido elevado de calorías. En México, las más importantes de estas bebidas son los cafés muy endulzados y todas las bebidas a base de jugos de fruta con azúcar adicionada; destacan las aguas frescas, que son jugos de frutas o infusiones de flores muy diluidas a los que se agregan cantidades muy elevadas de azúcar.

Se ha iniciado una nueva etapa de investigación sobre todos estos jugos endulzados, aguas frescas y atoles, al igual que los jugos normales de fruta ya mencionados. Como se ha dicho, los jugos de frutas, incluso cuando no se les añade azúcar, se han vinculado con resultados adversos en la salud, incluido el aumento del riesgo de diabetes mellitus tipo 2.<sup>127,128</sup> Por lo tanto, es de esperar que estas bebidas de frutas azucaradas y el atole incrementen los riesgos a la salud.

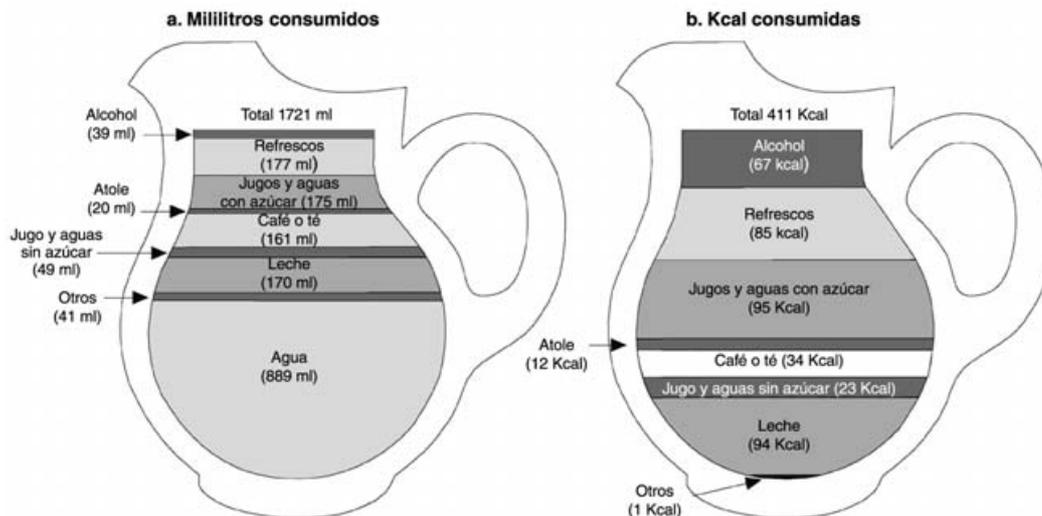
La clasificación y jerarquización presentada no aplica a los niños menores de dos años, quienes tienen necesidades muy específicas y para ellos el Comité apoya las recomendaciones sobre lactancia materna y alimentación complementaria que propuso la Organización Mundial de la Salud. Sin embargo, después de los dos años de edad existen efectos importantes en la salud si se consumen dietas con alto contenido de grasa saturada, por lo que se recomienda el consumo de leche baja en grasa (1%) o sin grasa. En una serie de artículos de un ensayo aleatorio bien conducido, en el que un grupo de niños se alimentó con dietas bajas en grasa desde los siete meses en adelante, se encontró que la dieta baja en grasa saturada desde la infancia temprana hasta la edad de cinco años reducía de manera segura y efectiva las concentraciones del colesterol sérico. A los siete años se observó que esta intervención había alterado de manera favorable no sólo las concentraciones séricas de colesterol total y colesterol LDL, sino también el tamaño de las partículas de LDL de los niños varones. A los nueve años la intervención tuvo un efecto positivo en el índice de resistencia a la insulina.<sup>159,160</sup> La Academia Americana de Pediatría y la Sociedad Americana del Corazón de Estados Unidos de América apoyan con solidez este enfoque de proveer leche desgrasada a niños preescolares desde los dos años de edad.<sup>161</sup>

El Comité está preocupado en particular por la preferencia de sabores dulces en los niños pequeños, en virtud de lo cual se recomienda limitar el consumo de bebidas endulzadas, sean refrescos, jugos de frutas, aguas frescas o bebidas dietéticas. La base científica para esta preocupación se ha señalado con anterioridad. El Comité recomienda que los jugos de frutas se limiten a medio vaso (125 ml) por día y se evite el consumo de bebidas con azúcar con alto valor calórico.

A continuación se presentan los criterios utilizados para establecer la proporción de energía proveniente de bebidas que debe consumir una persona. La figura 4 resume el patrón de consumo actual de bebidas en México para adultos mayores de 19 años por volumen e ingestión calórica.

El requerimiento total de bebidas se basa en la composición general de la dieta del individuo y sus necesidades fisiológicas de agua. Esta revisión utiliza el ejemplo de una dieta que ilustra el IOM de Estados Unidos de América<sup>17</sup> para calcular la contribución de las bebidas a la ingestión de nutrientes, ajustado al patrón de consumo de bebidas de un adulto varón en México (Cuadro II). En este ejemplo, la contribución de las bebidas al total de energía consumida es de casi 11%, similar a las recomendaciones de este Comité de mantener esta proporción en 10%.

\*Stanhope K, Havel PJ. Endocrine and metabolic effects of consuming beverages sweetened glucose, fructose, sucrose, or HFCS. *Am J Clin Nutr* (en prensa).

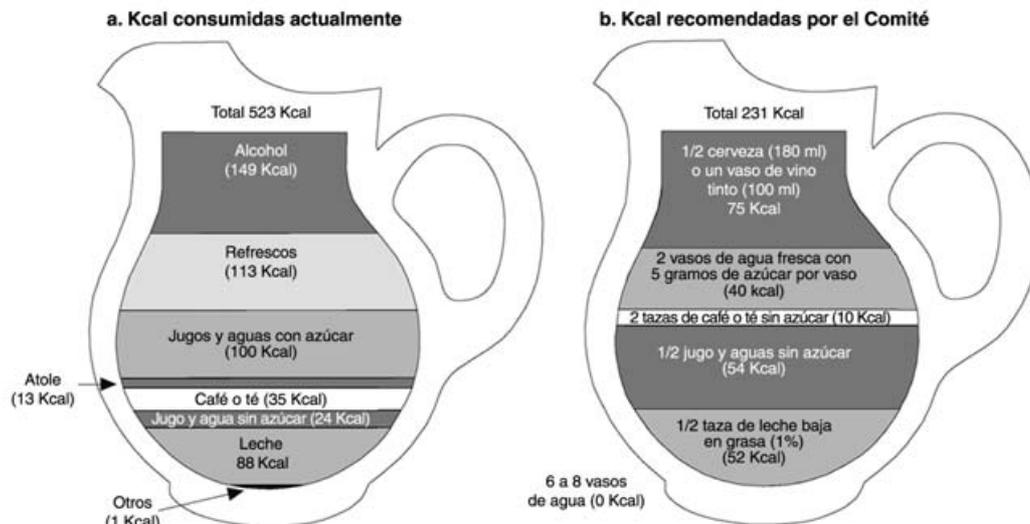


**Figura 4.** Patrón diario de consumo de bebidas en adultos mexicanos, 2006. Datos representativos en el ámbito nacional para adultos de 19 años y más. Adaptada con permiso de *The American Journal of Clinical Nutrition*.<sup>1</sup>

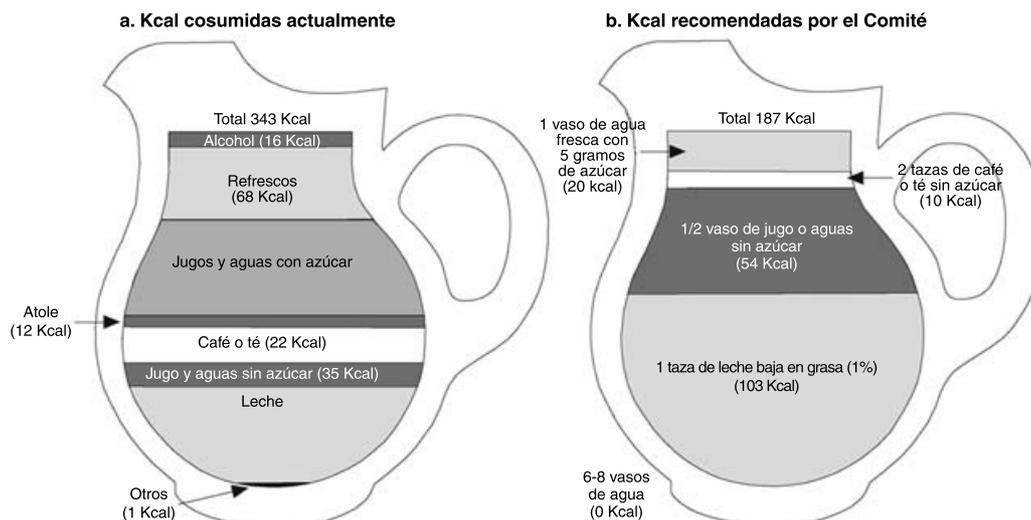
El adulto ejemplo del cuadro II tiene un requerimiento energético de 2200 kcal, lo que exige una ingestión total aproximada de líquidos de 3.9 l. En la dieta de este adulto, el agua contribuye con 52% del volumen total de bebidas que consume; otras bebidas no endulzadas (café y té) suministran 20% más; resta sólo 28% para la leche, el jugo y otras bebidas endulzadas con calorías. Estas proporciones pro-

veen 10.9%, menos de 1% de calorías por encima del perfil sugerido por el Comité.

Las recomendaciones establecidas por este Comité para un hombre y una mujer adultos se presentan en las figuras 5 y 6, respectivamente. Para el hombre mexicano promedio, la recomendación es el consumo de alrededor de 220 kcal o menos (la figura muestra 231 kcal), lo cual es menos de la



**Figura 5.** Patrones de consumo de bebidas para hombres adultos mexicanos, reales y recomendados, 2006. Datos representativos en el ámbito nacional para adultos de 19 años y más. El Comité recomienda agua, 750-2 000 ml al día (estas cantidades deben ser mayores en personas que practican actividad física vigorosa o en climas muy calurosos); leche baja en grasa (1%) o sin grasa y bebidas a base de soya, 0-500 ml al día; té y café (sin azúcar), 0-1 litro al día (puede reemplazarse por agua, dado que la cafeína es un factor limitante y se recomienda no tomar más de 400 mg al día, es decir, cerca de un litro al día de café filtrado); bebidas dietéticas, 0-500 ml al día; jugos 100% de fruta, 0-125 ml al día; alcohol, si se toma, 0-1 bebida al día para hombres y mujeres (una bebida = una cerveza de 240 ml, 150 ml de vino o 45 ml de bebidas destiladas). No se recomienda la leche entera ni refresco alguno. Adaptada con permiso de *The American Journal of Clinical Nutrition*.<sup>1</sup>



**Figura 6.** Patrones de consumo de bebidas para mujeres adultas mexicanas, reales y recomendados, 2006. Datos representativos en el ámbito nacional para adultos de 19 años y más. El Comité recomienda agua, 750-2 000 ml al día; leche baja en grasa (1%) o sin grasa y bebidas a base de soya, 0-500 ml al día; té y café (sin azúcar), 0-1 litro al día (puede reemplazarse por agua dado que la cafeína es un factor limitante y se recomienda no tomar más de 400 mg al día, es decir, cerca de un litro al día de café tipo americano o de olla filtrado); bebidas dietéticas, 0-500 ml al día; jugos 100% de fruta, 0-125 ml al día; alcohol, si se consume, limitar a una bebida al día para hombres y mujeres (una bebida = una cerveza de 240 ml, 150 ml de vino o 45 ml de bebidas destiladas); no se recomienda la leche entera ni refresco alguno. Adaptada con permiso de *The American Journal of Clinical Nutrition*.<sup>1</sup>

mitad del patrón de consumo actual. El Comité ilustra, a manera de ejemplo, una distribución en la cual dos tercios de las bebidas consisten en agua y café sin endulzar y una cantidad mucho menor consiste en agua fresca con poca azúcar, leche baja en grasa (1%), jugo y cerveza (Figura 5). Cabe aclarar que el Comité no promueve el consumo de bebidas alcohólicas a quienes no las consumen en la actualidad; la recomendación de cerveza se deriva del intento del Comité de basar sus recomendaciones en el patrón actual de consumo del adulto varón mexicano, el cual consume cerveza y otras bebidas, para que la adopción de las recomendaciones sea más fácil. En la ilustración del Comité para una mujer, las calorías promedio de consumo son de 1800 kcal; de éstas, sólo 180 calorías deben provenir de bebidas. El patrón actual y el recomendado para mujeres se presentan en la figura 6.

El diseño gráfico (Figuras 5 y 6) desarrollado por el Comité resume la importancia relativa de cada bebida que se ha presentado en esta revisión. Se sugiere que las proporciones de bebidas mostradas en las figuras 5 y 6 las consuma cualquier adulto. No obstante, cabe destacar que las cantidades de líquidos mostradas se calcularon con base en el patrón dietético presentado por el IOM en su publicación y resumido en el cuadro II. Las necesidades de líquidos varían de acuerdo con el tipo de dieta, por ejemplo las dietas altas en frutas, verduras y sopas, que aportan cantidades considerables de líquidos, requieren menores cantidades de líquidos provenientes de bebidas. Es decir, los patrones sugeridos en las figuras 5 y 6 constituyen sólo una guía para la población adulta, basada en una dieta considerada como

saludable. El patrón sugerido en las figuras 5 y 6 proporcionaría 10% o menos de la energía total a través de las bebidas. Esta recomendación del Comité se basa en la alta prevalencia de sobrepeso y obesidad en la población mexicana y el elevado aporte de energía a partir de las bebidas energéticas. El Comité recomienda, con base en esta revisión y su conocimiento sobre salud y nutrición, los siguientes intervalos de consumo de bebidas:

- **Nivel 1:** agua potable, 750-2000 ml al día (estas cantidades deben ser mayores en personas que practican actividad física vigorosa o en climas muy calurosos).
- **Nivel 2:** leche semidescremada (1%) y descremada y bebidas de soya sin azúcar adicionada, 0 a 500 ml al día (no se recomienda el consumo de ningún tipo de leche, excepto la materna, en niños menores de un año de edad; para preescolares mayores de dos años y escolares se sugiere sólo leche semidescremada (1%) o sin grasa).
- **Nivel 3:** café y té sin azúcar añadida, 0 a 1 litro al día (puede reemplazarse por agua; la cafeína es un factor limitante y no deben tomarse más de 400 mg por día o alrededor de un litro al día de café filtrado; dichas bebidas no se recomiendan para preescolares y escolares).
- **Nivel 4:** bebidas no calóricas con edulcorantes artificiales, 0 a 500 ml por día (se podrían sustituir por té y café, con las mismas limitaciones señaladas para la cafeína). Estas bebidas no se recomiendan para preescolares ni para escolares.
- **Nivel 5:** bebidas con alto valor calórico y limitados benefi-

cios a la salud, jugo 100% de frutas, 0 a 125 ml al día. No se promueve el consumo de alcohol, pero si se consume, las recomendaciones de bebidas alcohólicas es de 0 a una al día, para mujeres y hombres (se considera como una bebida una cerveza de 240 ml, 150 ml de vino o 45 ml de licores destilados). No se recomienda el consumo de leche entera en niños menores de un año ni en personas mayores de dos años.

- Nivel 6: bebidas con azúcar y bajo contenido de nutrientes, no se recomienda su consumo; si se ingieren debe ser sólo de manera ocasional y en una porción no mayor de 240 ml.

## Directrices sugeridas

El Comité ha revisado algunas opciones del gobierno para la institución de las recomendaciones emitidas por este Comité. A continuación se presentan algunas directrices sugeridas por el Comité a la Secretaría de Salud para ser consideradas y discutidas con los sectores involucrados, con el propósito de definir su viabilidad y los pasos necesarios para su aplicación.

### Sistema escolar

Existen varias formas en las que estos lineamientos pueden instituirse en las escuelas. Por ejemplo, algunas características de las escuelas públicas en México incluyen la incapacidad de ofrecer agua potable a los estudiantes y trabajadores; en consecuencia, la venta excesiva de bebidas azucaradas en las escuelas y sus alrededores y la difusión de bebidas azucaradas por parte de compañías patrocinadoras, con diferentes estrategias de mercadeo en las escuelas, promueven su consumo. En general, el ambiente escolar fomenta el consumo de bebidas azucaradas. Además, el programa de desayunos escolares distribuye por lo general leche entera a la que se agregan saborizantes y azúcar.

El Comité recomienda los siguientes esfuerzos en las escuelas:

- Ofrecer agua potable en las escuelas para el consumo general de toda la comunidad escolar.
- Intervenir en las cooperativas de las escuelas para modificar las reglas y sensibilizar a la Secretaría de Educación Pública y a los administradores y maestros de las escuelas en relación con la necesidad de restringir la disponibilidad de bebidas azucaradas.
- En la Ciudad de México y algunos estados hay vendedores que ofrecen a los niños, durante el receso, alimentos y bebidas azucaradas. La Secretaría de Educación Pública debe restringir la disponibilidad de bebidas azucaradas en todo el sistema escolar y seguir de modo estricto los lineamientos propuestos por este Comité en relación con jugos de frutas, agua y leche sin grasa. Hay que restringir la disponibilidad de bebidas a las tres siguientes opciones: porciones pequeñas de jugos 100% puros (125 ml/niño), leche descremada y agua potable.
- Proponer el uso de leche descremada, sin sabor y sin azúcar, en los desayunos que ofrece el DIF al sistema escolar. Este proceso de reducción de azúcar debe ser

gradual. Se recomienda que la propuesta provenga de la Secretaría de Salud.

- Proporcionar incentivos a las escuelas que sean certificadas como libres de bebidas azucaradas en sus instalaciones.

### Para edificios e instalaciones de gobierno

- La Secretaría de Salud debe establecer regulaciones basadas en estas guías para sus cafeterías, comedores y máquinas en las que se venden bebidas en los servicios y edificios del sector salud como primer paso, con especial énfasis en proveer agua, café y té sin azúcar, leche sin grasa y bebidas dietéticas.

### Para programas gubernamentales

- Varios programas gubernamentales, como Oportunidades, Liconsa, Programa de Ayuda Alimentaria (PAL) y Sistema de Tiendas Diconsa, distribuyen alimentos o transferencias de dinero en efectivo, la mayor parte de éstos manejados por instituciones diferentes de la Secretaría de Salud. Las mejoras en el ingreso y la distribución de alimentos podrían influir en el consumo y calidad de las bebidas en relación con estas guías. Se propone que la Secretaría de Salud instituya las recomendaciones anteriores en los programas bajo su responsabilidad y que sostenga negociaciones con las secretarías a cargo de otros programas para fomentar el cumplimiento de estas guías por parte de sus beneficiarios, a través de estrategias de comunicación, educación y otras intervenciones (como reducción del contenido de grasa en la leche distribuida por Liconsa). Es necesario recordar que la obesidad y las complicaciones relacionadas con ella tienen una elevada prevalencia en las personas de escasos recursos en México, las cuales son beneficiarias de varios de los programas mencionados.

### Para el sector productor de lácteos

- No existe un costo en términos de pérdida de ventas para el sector de lácteos, cuando se cambia la promoción de productos de leche entera a leche o yogur con 1% de grasa o sin grasa. Esto se ha observado en la experiencia de Europa y Estados Unidos de América. Se recomienda sostener reuniones con el sector lechero para abordar estos temas y solicitar su cooperación para seguir estas recomendaciones. Como ha sucedido en otros países, estos cambios no deben llevar a la pérdida de ingresos en el sector y pueden beneficiar la salud de todos.

### Reglamentación, subsidios e impuestos

- *Restaurantes de comida rápida:* se recomienda que la Secretaría de Salud trabaje con el grupo de nutrición de COFEPRIS en las formas para aplicar estas guías y convertirlas en regulaciones.
- *Impuestos:* se recomienda que la Secretaría de Salud trabaje con el Congreso para gravar con impuestos el contenido de grasa saturada en la leche y subsidiar la leche descremada; de ese modo se podrán cambiar los

precios relativos de la leche y el yogur para promover en los consumidores la compra de leche y bebidas de yogur sin grasa. También se recomienda que se cobren impuestos por cada gramo de azúcar agregado a todas las bebidas comerciales embotelladas, como café, té, refresco, bebidas energéticas, aguas con vitaminas, jugos o bebidas de yogur. En condiciones ideales, se sugiere encauzar los ingresos obtenidos por estos impuestos para asegurar el abastecimiento de agua potable y promover su consumo, sobre todo en comunidades pobres y escuelas públicas. Se entiende que el uso de los ingresos por impuestos se halla en manos del gobierno y se solicita que se consideren las necesidades de agua potable de las comunidades pobres y las escuelas.

- **Publicidad:** se recomienda regular los comerciales en radio, televisión e internet dirigidos a niños sobre bebidas con calorías. Debe estar prohibido anunciar por estos medios cualquier bebida con azúcar, jugos, leche entera y bebidas de yogur a base de leche entera. Este punto y el referente a los impuestos son los más difíciles y complejos de llevar a la práctica en virtud de los intereses comerciales.
- **Etiquetado:** otra buena opción consiste en incluir etiquetas en todas las bebidas cuyo consumo necesita minimizarse de acuerdo con estas guías. El Comité se inclina por el uso de leyendas de precaución que especifiquen el aumento de riesgo de obesidad, diabetes y otros efectos adversos para la salud por el consumo de estas bebidas. Esto es importante, pero debe instituirse sólo después de encontrar las palabras y formato adecuados a través de una investigación detallada.
- **Enriquecimiento de bebidas:** el enriquecimiento con nutrientes esenciales de bebidas sin calorías o bebidas con azúcares adicionadas es también una preocupación del Comité. Los lineamientos de la Organización de Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO, por sus siglas en inglés) sostienen que para justificar el enriquecimiento debe haber una necesidad demostrada para aumentar el consumo de algún nutriente esencial en uno o más grupos de población a los cuales va dirigido el alimento enriquecido.<sup>162</sup> No hay razón para enriquecer el agua o cualquier bebida calórica o endulzada con edulcorantes artificiales con vitaminas y minerales. Además, si bien las bebidas enriquecidas pueden proveer cantidades de micronutrientes comparables a las aportadas por algunos alimentos naturales, carecen de fibra, fitoquímicos y otros componentes naturales contenidos en alimentos y bebidas naturales ricas en nutrientes. Por lo tanto, las bebidas enriquecidas con o sin calorías no deben considerarse como equivalentes a alimentos ricos en micronutrientes. En las bebidas calóricas enriquecidas, su consumo puede incrementar aún más la ya excesiva ingestión de calorías en la población mexicana. La leche es una excepción, ya que es una fuente de varios nutrimentos importantes y es el vehículo elegido internacionalmente para adicionar la vitamina D. El Comité sugiere evitar el enriquecimiento con micronutrientes de bebidas sin calorías (dietéticas) o bebidas con azúcares adicionadas en México.

- **Bebidas que combinan alcohol y cafeína:** en relación con las bebidas que combinan alcohol y cafeína, aunque el gobierno no puede regular la venta de bebidas específicas, tiene la autoridad única para prohibir o gravar con impuestos altos las bebidas que combinan cafeína y alcohol. Se recomienda que el gobierno tome esta acción.

### *Asesorar a los padres de familia y población general*

Para llegar a los padres y adultos, los aspectos más difíciles son los relacionados con su propio consumo y los diferentes lugares para comprar los productos a los que se hace referencia. Los puntos a considerar son los siguientes:

- ¿Cómo puede el gobierno regular la venta de alimentos en la calle, hoy en día casi sin regulación? Si bien existen algunas reglamentaciones, no se refieren a la calidad nutritiva de los alimentos, lo cual es difícil de aplicar. Es posible que los impuestos sean la única manera de modificar la venta de bebidas azucaradas embotelladas que se promueven en estos lugares.
- Para asesorar a los padres se precisa una campaña educativa de comunicación masiva nacional.

## Conclusiones y recomendaciones

La razón que justifica las recomendaciones de este Comité de Expertos es la epidemia de obesidad y diabetes que enfrenta el país. El rápido crecimiento del consumo de bebidas que se muestra en las figuras y el texto representa la base para este trabajo. El consumo de bebidas calóricas en México es de los más elevados encontrados en el mundo y su aumento no tiene precedente en la historia mundial, de acuerdo con los conocimientos de este Comité y los datos publicados. Dado que estas bebidas proveen en esencia energía y pueden contribuir en grado significativo a un equilibrio positivo de energía, reducir su consumo es un componente vital de una conducta más amplia para reducir el consumo energético total y lograr un equilibrio energético en la población. Estas recomendaciones sólo describen en forma general la relativa densidad energética, densidad de nutrientes, beneficios para la salud y riesgos vinculados con cada categoría de bebidas, así como la importancia relativa de cada bebida; en consecuencia, no es posible proporcionar lineamientos claros en relación con las cantidades individuales específicas. Las cantidades exactas recomendadas para el consumo varían de acuerdo con las necesidades individuales de energía y líquidos y la cantidad de líquidos contenidos en la dieta habitual. Sin embargo, las recomendaciones proporcionan intervalos de valores aceptables y proponen una meta concreta: el aporte de las bebidas no debe rebasar 10% de las recomendaciones de energía.

El gran consumo actual de bebidas azucaradas contribuye de manera notoria al exceso de ingestión calórica y es un factor importante en el desarrollo de la obesidad en México. Si para resolver el problema debe reducirse el consumo de energía, la disminución del consumo de estas bebidas debe ser parte de la solución.

## Agradecimientos

El Comité de Expertos de Bebidas fue una iniciativa de la Secretaría de Salud y Juan A. Rivera lo coordinó. Este último y Barry M. Popkin hicieron el bosquejo del manuscrito, con incorporaciones importantes en todas las sesiones realizadas con cada uno de los coautores de manera iterativa hasta alcanzar un acuerdo general. Todos los autores participaron en el desarrollo de todas las secciones de la preparación del manuscrito y su revisión. Agradecemos a Anabelle Bonvecchio Arenas por suministrar la asistencia técnica esencial al Comité en todas las etapas de su proceso. Simón Barquera, Lucía Hernández y Fabricio Campirano contribuyeron con datos para el análisis de los patrones de consumo de bebidas y sus tendencias en México. Tom Swasey ofreció su ayuda en la graficación y Margarita Safdie elaboró el cuadro sobre composición de bebidas.

Nota: Juan A. Rivera, Carlos A. Aguilar Salinas, Onofre Muñoz-Hernández, Martín Rosas-Peralta, Barry M. Popkin y Walter C. Willett no tienen ninguna afiliación de consultoría, intereses financieros ni personales con ninguna compañía que fabrique bebidas.

## Referencias

1. **Popkin BM, Armstrong LE, Bray GM, Caballero B, Frei B, Willett WC.** A new proposed guidance system for beverage consumption in the United States. *Am J Clin Nutr* 2006;83:529-542.
2. **Ludwig DS, Peterson KE.** Relation between consumption of sugar-sweetened drinks and childhood obesity: A prospective, observational analysis. *Lancet* 2001;357:505-508.
3. **Raben A, Vasilaras TH.** Sucrose compared with artificial sweeteners: Different effects on ad libitum food intake and body weight after 10 wk of supplementation in overweight subjects. *Am J Clin Nutr* 2002;76:721-729.
4. **Schulze MB, Manson JE.** Sugar-sweetened beverages, weight gain, and incidence of type 2 diabetes in young and middle-aged women. *JAMA* 2004;292:927-934.
5. **Malik VS, Schulze MB.** Intake of sugar-sweetened beverages and weight gain: A systematic review. *Am J Clin Nutr* 2006;84:274-288.
6. **Vartanian LR, Schwartz MB.** Effects of soft drink consumption on nutrition and health: A systematic review and meta-analysis. *Am J Public Health* 2007;97:667-675.
7. **Barquera S, Tovar-Guzmán V.** Geography of diabetes mellitus mortality in Mexico: An epidemiologic transition analysis. *Arch Med Res* 2003;34:407-414.
8. **Durazo-Arvizu R, Barquera S.** Cardiovascular diseases mortality in Cuba, Mexico, Puerto Rico and US hispanic populations. *Prev Control* 2006;2:63-71.
9. **Rivera J, Shamah T, Villalpando S, Ávila MA, Jiménez A.** Estado nutricional (2006). En: Olaiz RJ, Shama T, Rojas R, Villalpando S, Hernández M, Sepúlveda J, eds. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2006. pp. 85-106.
10. **Hulshof T, De Graaf C.** The effects of preloads varying in physical state and fat content on satiety and energy intake. *Appetite* 1993;21:273-286.
11. **Raben A, Tagliabue A.** Resistant starch: The effect on postprandial glycemia, hormonal response, and satiety. *Am J Clin Nutr* 1994;60:544-551.
12. **Mattes RD.** Dietary compensation by humans for supplemental energy provided as ethanol or carbohydrate in fluids. *Physiol Behav* 1996;59:179-187.
13. **Haber G, Heaton K.** Depletion and disruption of dietary fiber. *Lancet* 1997;2:679-682.
14. **DiMeglio DP, Mattes RD.** Liquid versus solid carbohydrate: Effects on food intake and body weight. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:794-800.
15. **Mattes RD.** Fluid energy-Where's the problem? *J Am Diet Assoc* 2006;106:1956-1961.
16. **Mourao DM, Bressan J.** Effects of food form on appetite and energy intake in lean and obese young adults. *Int J Obes* 2007;31:1688-1695.
17. Panel on Dietary Reference Intakes for Electrolytes and Water, S. C. o. t. S. E. o. D. R. I., Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. 2004 Dietary reference intakes for water, potassium, sodium, chloride, and sulfate. Washington DC: National Academy Press; 2004.
18. **Seagle H, Davy B.** Energy density of self-reported food intake: Variation and relationship to other food components. *Obes Res* 1997;5:78S.
19. **Marti-Henneberg C, Capdevila F.** Energy density of the diet, food volume and energy intake by age and sex in a healthy population. *Eur J Clin Nutr* 1999;53:421-428.
20. **Cox DN, Mela DJ.** Determination of energy density of freely selected diets: Methodological issues and implications. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:49-54.
21. **Gibson SA.** Associations between energy density and macronutrient composition in the diets of pre-school children: Sugars vs. starch. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:633-638.
22. **Grunwald GK, Seagle HM.** Quantifying and separating the effects of macronutrient composition and non-macronutrients on energy density. *Br J Nutr* 2001;86:265-276.
23. **Ledikwe JH, Blanck HM.** Dietary energy density determined by eight calculation methods in a nationally representative United States population. *J Nutr* 2005;135:273-278.
24. **Rolls BJ, Bell EA.** Water incorporated into a food but not served with a food decreases energy intake in lean women. *Am J Clin Nutr* 1999;70:448-455.
25. **Rolls BJ, Drewnowski A.** Changing the energy density of the diet as a strategy for weight management. *J Am Diet Assoc* 2005;105(5 suppl 1):S98-S103.
26. **Rolls BJ, Fedoroff IC.** Foods with different satiating effects in humans. *Appetite* 1990;15:115-126.
27. **Armstrong LE.** Hydration assessment techniques. *Nutr Rev* 2005;63(6 Pt 2):S40-S54.
28. **Manz F, Wentz A.** The importance of good hydration for the prevention of chronic diseases. *Nutr Rev* 2005;63(6 Pt 2):S2-S5.
29. **Sawka MN, Cheuvront SN.** Human water needs. *Nutr Rev* 2005;63(6 Pt 2):S30-S39.
30. **Cian C, Barraud PA.** Effects of fluid ingestion on cognitive function after heat stress or exercise-induced dehydration. *Int J Psychophysiol* 2001;42:243-251.
31. **Ritz P, Berrut G.** The importance of good hydration for day-to-day health. *Nutr Rev* 2005;63(6 Pt 2):S6-S13.
32. **Cheuvront SN, Carter R.** Fluid balance and endurance exercise performance. *Curr Sports Med Rep* 2003;2:202-208.
33. **Maughan RJ.** Impact of mild dehydration on wellness and on exercise performance. *Eur J Clin Nutr* 2003;57(suppl 2):S19-S23.
34. **Shirreffs SM, Merson SJ.** The effects of fluid restriction on hydration status and subjective feelings in man. *Br J Nutr* 2004;91:951-958.
35. **Suhr JA, Hall J.** The relation of hydration status to cognitive performance in healthy older adults. *Int J Psychophysiol* 2004;53:121-125.
36. **Borghi L, Meschi T.** Urinary volume, water and recurrences in idiopathic calcium nephrolithiasis: A 5-year randomized prospective study. *J Urol* 1996;155:839-843.
37. **Siener R, Hesse A.** Fluid intake and epidemiology of urolithiasis. *Eur J Clin Nutr* 2003;57(suppl 2):S47-S51.
38. **Heaney RP, Skillman TG.** Calcium metabolism in normal human pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1971;33:661-670.
39. **Barr SI.** Increased dairy product or calcium intake: Is body weight or composition affected in humans? *J Nutr* 2003;133:245S-248S.
40. **Teegarden D, Zemel MB.** Dairy product components and weight regulation: Symposium overview. *J Nutr* 2003;133:243S-244S.
41. **Gunther CW, Legowski PA.** Dairy products do not lead to alterations in body weight or fat mass in young women in a 1-y intervention. *Am J Clin Nutr* 2005;81:751-756.
42. **Berkey CS, Rockett HR.** Milk, dairy fat, dietary calcium, and weight gain: A longitudinal study of adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159:543-550.
43. Health D. G. A. C. R. N. a. Y. Dietary guidelines for Americans. 6th ed. Washington DC: The Department of Health and Human Services and the Department of Agriculture; 2005.
44. **Clifton P.** The beginning of the end for the dietary calcium and obesity hypothesis? *Obes Res* 2001;13:1301.
45. **Thompson WG, Holdman NR, Janzow DJ, Slezak JM, Morris KL, Zemel MB.** Effect of energy-reduced diets high in dairy products and fiber on weight loss in obese adults. *Obes Res* 2005;13:1344-1353.
46. WHO/FAO. Expert Consultation on Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases Report of the Joint WHO/FAO Expert Consultation. Geneva: WHO; 2003.
47. Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes: Food and Nutrition Board. 1997 Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride. Washington DC: National Academy Press, Institute of Medicine; 1997.
48. **Bonjour JP, Ammann P.** Protein intake and bone growth. *Can J Appl Physiol* 2001;26(suppl):S153-S166.
49. **Bonjour JP, Chevalley T.** Gain in bone mineral mass in prepubertal girls 3.5 years after discontinuation of calcium supplementation: A follow-up study. *Lancet* 2001;358:1208-1212.
50. **Holbrook TL, Barrett-Connor E.** Dietary calcium and risk of hip fracture: 14-year prospective population study. *Lancet* 1998;2:1046-1049.
51. **Paganini-Hill A, Chao A.** Exercise and other factors in the prevention of hip fracture: The Leisure World Study. *Epidemiology* 1991;2:16-25.
52. **Cummings SR, Nevitt MC.** Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1995;332:767-773.
53. **Meyer HE, Pedersen JI.** Dietary factors and the incidence of hip fracture in middle-aged Norwegians. A prospective study. *Am J Epidemiol* 1997;145:117-123.

54. **Feskanich D, Willett WC.** Calcium, vitamin D, milk consumption, and hip fractures: A prospective study among postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2003;77:504-511.
55. **Michaelsson K, Melhus H.** Dietary calcium and vitamin D intake in relation to osteoporotic fracture risk. *Bone* 2003;32:694-703.
56. **Pereira MA, Jacobs DR.** Dairy consumption, obesity, and the insulin resistance syndrome in young adults: The CARDIA Study. *JAMA* 2002;287:2081-2089.
57. **Elwood PC, Pickering JE.** Milk drinking, ischaemic heart disease and ischaemic stroke II. Evidence from cohort studies. *Eur J Clin Nutr* 2004;58: 718-724.
58. **Appel LJ, Moore TJ.** A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1997;336:1117-1124.
59. **Sacks FM, Svetkey LP.** Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001;344:3-10.
60. **Barr SI, McCarron DA.** Effects of increased consumption of fluid milk on energy and nutrient intake, body weight, and cardiovascular risk factors in healthy older adults. *J Am Diet Assoc* 2000;100:810-817.
61. **Qin LQ, Xu JY.** Milk consumption is a risk factor for prostate cancer: Meta-analysis of case-control studies. *Nutr Cancer* 2004;48(1):22-27.
62. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: A global perspective. Washington DC: AICR; 2007.
63. **Fairfield KM, Hunter DJ.** A prospective study of dietary lactose and ovarian cancer. *Int J Cancer* 2004;110:271-277.
64. **Holmes MD, Pollak MN.** Dietary correlates of plasma insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor binding protein 3 concentrations. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2002;11:852-861.
65. **Giovannucci E, Pollak M.** Nutritional predictors of insulin-like growth factor I and their relationships to cancer in men. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2003;12:84-89.
66. **Steele VE, Bagheri D.** Preclinical efficacy studies of green and black tea extracts. *Proc Soc Exp Biol Med* 1999;220:210-212.
67. **Higdon JV, Frei B.** Tea catechins and polyphenols: Health effects, metabolism, and antioxidant functions. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2003;43:89-143.
68. **Kamath AB, Wang L.** Antigens in tea-beverage prime human Vgamma 2Vdelta 2 T cells in vitro and in vivo for memory and nonmemory antibacterial cytokine responses. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:6009-6014.
69. **Bukowski JF, Brenner MB.** Human gamma delta T cells recognize alkylamines derived from microbes, edible plants, and tea: Implications for innate immunity. *Immunity* 1999;11:57-65.
70. **Wang L, Das H, Li L, Bukowski JF.** Antibacterial effect of human V gamma 2V delta 2 T cells in vivo. *J Clin Invest* 2001;108:1349-1357.
71. **Peters U, Poole C.** Does tea affect cardiovascular disease? A meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2001;154:495-503.
72. **Geleijnse JM, Launer LJ.** Inverse association of tea and flavonoid intakes with incident myocardial infarction: The Rotterdam Study. *Am J Clin Nutr* 2002; 75:880-886.
73. **Sesso HD, Gaziano JM.** Flavonoid intake and the risk of cardiovascular disease in women. *Am J Clin Nutr* 2003;77:1400-1408.
74. **Sesso HD, Paffenbarger RS.** Lack of association between tea and cardiovascular disease in college alumni. *Int J Epidemiol* 2003;32:527-533.
75. **Nakachi K, Matsuyama S.** Preventive effects of drinking green tea on cancer and cardiovascular disease: Epidemiological evidence for multiple targeting prevention. *Biofactors* 2000;13:49-54.
76. **Duffy SJ, Keaney JF.** Short- and long-term black tea consumption reverses endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001;104:151-156.
77. **Hodgson JM, Puddey IB.** Regular ingestion of black tea improves brachial artery vasodilator function. *Clin Sci* 2002;102:195-201.
78. **Hirata K, Shimada K.** Black tea increases coronary flow velocity reserve in healthy male subjects. *Am J Cardiol* 2004;93:1384-8.A6.
79. **Anter EK, Chen H.** p38 mitogen-activated protein kinase activates eNOS in endothelial cells by an estrogen receptor alpha-dependent pathway in response to black tea polyphenols. *Circ Res* 2005;96:1072-1078.
80. **Williams RJ, Spencer JP.** Flavonoids: Antioxidants or signalling molecules? *Free Radic Biol Med* 2004;36:838-849.
81. **Van Dam RM, Feskens EJ.** Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus. *Lancet* 2002;360:1477-1478.
82. **Rosengren A, Dotevall A.** Coffee and incidence of diabetes in Swedish women: A prospective 18-year follow-up study. *J Intern Med* 2004;255:89-95.
83. **Salazar-Martinez E, Willett WC.** Coffee consumption and risk for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004;140:1-8.
84. **Tuomilehto J, Hu G.** Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus among middle-aged Finnish men and women. *JAMA* 2004;291:1213-1239.
85. **Giovannucci E.** Meta-analysis of coffee consumption and risk of colorectal cancer. *Am J Epidemiol* 1998;147:1043-1052.
86. **Tavani A, La Vecchia C.** Coffee, decaffeinated coffee, tea and cancer of the colon and rectum: A review of epidemiological studies, 1990-2003. *Cancer Causes Control* 2004;15:743-757.
87. **Hernan MA, Takkouche B.** A meta-analysis of coffee drinking, cigarette smoking, and the risk of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2002;52(3): 276-284.
88. **Ascherio A, Weisskopf MG.** Coffee consumption, gender, and Parkinson's disease mortality in the cancer prevention study II cohort: The modifying effects of estrogen. *Am J Epidemiol* 2004;160:977-984.
89. **Ascherio A, H. Chen.** Caffeine, postmenopausal estrogen, and risk of Parkinson's disease. *Neurology* 2003;60(5):790-795.
90. **Klatsky AL, Armstrong MA.** Coffee, tea, and mortality. *Ann Epidemiol* 1993;3:375-381.
91. **Kawachi I, Willett WC.** A prospective study of coffee drinking and suicide in women. *Arch Intern Med* 1996;156:521-525.
92. **Tanskanen A, Tuomilehto J.** Heavy coffee drinking and the risk of suicide. *Eur J Epidemiol* 2000;16:789-791.
93. **Kawachi I, Colditz GA.** Does coffee drinking increase the risk of coronary heart disease? Results from a meta-analysis. *Br Heart J* 1994;72(3):269-275.
94. **Willett WC, Stampfer MJ.** Coffee consumption and coronary heart disease in women. A ten-year follow-up. *JAMA* 1996;275:458-462.
95. **Kleemola P, Jousilahti P.** Coffee consumption and the risk of coronary heart disease and death. *Arch Intern Med* 2000;160:3393-2400.
96. **Jee SH, He J.** Coffee consumption and serum lipids: A meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Am J Epidemiol* 2001;153:353-362.
97. **Urgert R, Katan MB.** The cholesterol-raising factor from coffee beans. *J R Soc Med* 1996;89:618-623.
98. **Gross G, Jaccaud E.** Analysis of the content of the diterpenes cafestol and kahweol in coffee brews. *Food Chem Toxicol* 1997;35:547-554.
99. **Shields DH, Corrales KM.** Gourmet coffee beverage consumption among college women. *J Am Diet Assoc* 2004;104:650-653.
100. **McCusker RR, Goldberger BA, Cone EJ.** Caffeine content of energy drinks, carbonated sodas, and other beverages. *J Anal Toxicol* 2006;30(2):112-114.
101. **Armstrong LE.** Caffeine, body fluid-electrolyte balance, and exercise performance. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2002;12:189-206.
102. **Armstrong L, Pumerantz A.** Fluid-electrolyte and renal indices of hydration during eleven days of controlled caffeine consumption. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2005;15:252-265.
103. **Nawrot P, Jordan S.** Effects of caffeine on human health. *Food Addit Contam* 2003;20:1-30.
104. **Drugosz L, Belanger K.** Maternal caffeine consumption and spontaneous abortion: A prospective cohort study. *Epidemiology* 1996;7:250-255.
105. **Hinds TS, West WL.** The effect of caffeine on pregnancy outcome variables. *Nutr Rev* 1996;54:203-207.
106. **Rasch V.** Cigarette, alcohol, and caffeine consumption: Risk factors for spontaneous abortion. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:182-188.
107. **Jee SH, He J.** The effect of chronic coffee drinking on blood pressure: A meta-analysis of controlled clinical trials. *Hypertension* 1999;33:647-652.
108. **Noordzij M, Uiterwaal CS.** Blood pressure response to chronic intake of coffee and caffeine: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2005;23:921-928.
109. **Klag MJ, Wang NY.** Coffee intake and risk of hypertension: The Johns Hopkins precursors study. *Arch Intern Med* 2002;162:657-662.
110. **Cadarette B, Levine L.** Effects of varied dosages of caffeine on endurance performance to fatigue. In: Knuttgen H, Vogel J, Poortmans J, eds. *Biochemistry of exercise*. Champaign IL: Human Kinetics; 1983. pp. 871-876.
111. **Graham TE, Spriet LL.** Metabolic, catecholamine, and exercise performance responses to various doses of caffeine. *J Appl Physiol* 1995;78:867-874.
112. **Jacobson BH, Edgley BM.** Effects of caffeine on simple reaction time and movement time. *Aviat Space Environ Med* 1987;58:1153-1156.
113. **Frewer L, Lader M.** The effects of caffeine on two computerized tests of attention and vigilance. *Hum Psychopharm* 1991;6:119-128.
114. **Battig K, Buzzi R.** Effect of coffee on the speed of subject-paced information processing. *Neuropsychobiology* 1986;16:126-130.
115. **Lieberman HR, Tharion WJ.** Effects of caffeine, sleep loss, and stress on cognitive performance and mood during U.S. Navy SEAL training. *Sea-Air-Land. Psychopharmacology* 2002;164:250-261.
116. **Rogers PJ, Deroncourt C.** Regular caffeine consumption: A balance of adverse and beneficial effects for mood and psychomotor performance. *Pharmacol Biochem Behav* 1998;59:1039-1045.
117. **Rogers PJ.** Caffeine, mood and mental performance in everyday life. *Nutr Bull* 2007;32:84-89.
118. **Soffritti M, Belpoggi F, Degli Esposti D, Lambertini L, Tibaldi E, Rigano A.** First experimental demonstration of the multipotential carcinogenic effects of aspartame administered in the feed to Sprague-Dawley rats. *Environ Health Perspect* 2006;114:379-385.
119. **Soffritti M, Belpoggi F, Tibaldi E, Degli Esposti D, Dawley ML.** Life-span exposure to low doses of aspartame beginning during prenatal life increases cancer effects in rats. *Environ Health Perspect* 2007;115:1293-1297.
120. **Gallus S, Scotti L, Negri E, Talamini R, Franceschi S, Montella M, et al.** Artificial sweeteners and cancer risk in a network of case-control studies. *Ann Oncol* 2007;18:40-44.
121. **Lim U, Subar AM, Mouw T, Hartge P, Morton LM, Stolzenberg R, et al.** Consumption of aspartame-containing beverages and incidence of hemato-

- poietic and brain malignancies. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2006;15:1654-1659.
122. **Sclafani A.** Learned controls of ingestive behaviour. *Appetite* 1997;29:153-158.
  123. **Davidson TL, Swithers SE.** A pavlovian approach to the problem of obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28:933-935.
  124. **Beauchamp GK, Moran M.** Dietary experience and sweet taste preference in human infants. *Appetite* 1982;3:139-152.
  125. **Pepino MY, Mennella JA.** Factors contributing to individual differences in sucrose preference. *Chem Senses* 2005;30(suppl 1):i319-i320.
  126. **Schiffman SS, Graham BG.** Elevated and sustained desire for sweet taste in African-Americans: A potential factor in the development of obesity. *Nutrition* 2000;16:886-893.
  127. **Tam CS, Garnett SP.** Soft drink consumption and excess weight gain in Australian school students: Results from the Nepean study. *Int J Obes* 2006;30:1091-1093.
  128. **Sanigorski AM, Bell AC.** Association of key foods and beverages with obesity in Australian schoolchildren. *Public Health Nutr* 2007;10:152-157.
  129. **Bazzano LA, Tricia YL, Josphipura KJ, Hu FB.** Fruit and vegetable intake and risk of diabetes in women. Boston: Harvard University Department of Nutrition; 2007.
  130. **Temme E, Sabatini R.** Health effects of saturated fatty acids. In: Sadler M, Strain J, Caballer B, eds. *Encyclopedia of human nutrition*. London: Academic Press; 1998.
  131. **Armstrong L.** Considerations for replacement beverages: Fluid-electrolyte balance and heat illness. Fluid replacement and heat stress. In: Marriott B, ed. *Food and Nutrition Board*. Institute of Medicine, National Academy of Sciences; 1994, pp.7-54.
  132. **Services, U. S. D. o. A. U. S. D. o. H. a. H.** Home and Garden Bulletin No. 232. *Nutrition and your health: Dietary guidelines for Americans*. Washington DC: US Government Printing Office; 1990.
  133. **Meyerhoff DJ, Bode C.** Health risks of chronic moderate and heavy alcohol consumption: How much is too much? *Alcohol Clin Exp Res* 2005;29:1334-1340.
  134. **Alcoholism, NI o AA.** Helping patients with alcohol problems: A health practitioner's guide. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. Last updated March, 2004. Available at: <http://www.niaaa.nih.gov/publications/Practitioner/HelpingPatients.htm>
  135. **Klatsky AL.** Drink to your health? *Sci Am* 2003;288:74-81.
  136. **Rimm EB, Klatsky A.** Review of moderate alcohol consumption and reduced risk of coronary heart disease: Is the effect due to beer, wine, or spirits. *BMJ* 1996;312:731-736.
  137. **Reynolds K, Lewis B.** Alcohol consumption and risk of stroke: A meta-analysis. *JAMA* 2003;289:579-588.
  138. **Ajani UA, Hennekens CH.** Alcohol consumption and risk of type 2 diabetes mellitus among US male physicians. *Arch Intern Med* 2000;160:1025-1030.
  139. **Conigrave KM, Hu BF.** A prospective study of drinking patterns in relation to risk of type 2 diabetes among men. *Diabetes* 2001;50:2390-2395.
  140. **Leitzmann MF, Giovannucci EL.** Prospective study of alcohol consumption patterns in relation to symptomatic gallstone disease in men. *Alcohol Clin Exp Res* 1999;23:835-841.
  141. **Leitzmann MF, Tsai CJ.** Alcohol consumption in relation to risk of cholecystectomy in women. *Am J Clin Nutr* 2003;78:339-347.
  142. **Disabilities, A. A. o. P. C. o. S. A. a. C. o. C. W.** Fetal alcohol syndrome and alcohol-related neurodevelopmental disorders. *Pediatrics* 2000;106(2 Pt 1):358-361.
  143. **Mann RE, Smart RG.** The epidemiology of alcoholic liver disease. *Alcohol Res Health* 2003;27:209-19.
  144. **Xin X, He J.** Effects of alcohol reduction on blood pressure: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2001;38:1112-1117.
  145. **Piano MR.** Alcoholic cardiomyopathy: Incidence, clinical characteristics, and pathophysiology. *Chest* 2002;121:1638-1650.
  146. **Ruigomez A, Johansson S.** Incidence of chronic atrial fibrillation in general practice and its treatment pattern. *J Clin Epidemiol* 2002;55:358-363.
  147. **Zuccala G, Onder G.** Dose-related impact of alcohol consumption on cognitive function in advanced age: Results of a multicenter survey. *Alcohol Clin Exp Res* 2001;25:1743-1748.
  148. **Ferreira SE, Mello MT.** Does an energy drink modify the effects of alcohol in a maximal effort test? *Alcohol Clin Exp Res* 2004;28:1408-1412.
  149. **Ferreira SE, Mello MT.** Effects of energy drink ingestion on alcohol intoxication. *Alcohol Clin Exp Res* 2006;30:598-605.
  150. **Jones C, Woods K.** Sugar, drinks, deprivation and dental caries in 14-year-old children in the North West of England in 1995. *Community Dent Health* 1999;16:68-71.
  151. **Harnack L, Stang J.** Soft drink consumption among US children and adolescents: Nutritional consequences. *J Am Diet Assoc* 1999;99:436-441.
  152. **Ludwig DS.** The glycemic index: Physiological mechanisms relating to obesity, diabetes, and cardiovascular disease. *JAMA* 2002;287:2414-2423.
  153. **Berkey CS, Rockett HR.** Sugar-added beverages and adolescent weight change. *Obes Res* 2004;12:778-788.
  154. **Davidson TL, Swithers SE.** Food viscosity influences caloric intake compensation and body weight in rats. *Obes Res* 2005;13:537-544.
  155. **Bray GA, Nielsen SJ.** Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity. *Am J Clin Nutr* 2004;79:537-543.
  156. **Akhavan T, Anderson GH.** Effects of glucose-to-fructose ratios in solutions on subjective satiety, food intake, and satiety hormones in young men. *Am J Clin Nutr* 2007;86:1354-1363.
  157. **Johnson RJ, Segal MS.** Potential role of sugar (fructose) in the epidemic of hypertension, obesity and the metabolic syndrome, diabetes, kidney disease, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2007;86:899-906.
  158. **Nielsen SJ, Popkin BM.** Changes in beverage intake between 1977 and 2001. *Am J Prev Med* 2004;27:205-210.
  159. **Kaitosaari T, Ronnema T.** Effect of 7-year infancy-onset dietary intervention on serum lipoproteins and lipoprotein subclasses in healthy children in the prospective, randomized Special Turku Coronary Risk Factor Intervention Project for Children (STRIP) study. *Circulation* 2003;108:672-677.
  160. **Kaitosaari T, Ronnema T.** Low-saturated fat dietary counseling starting in infancy improves insulin sensitivity in 9-year-old healthy children: The Special Turku Coronary Risk Factor Intervention Project for Children (STRIP) study. *Diabetes Care* 2006;29:781-785.
  161. **Endorsed by the American Academy of Pediatrics, Gidding SS.** Dietary recommendations for children and adolescents: A guide for practitioners: Consensus statement from the American Heart Association. *Circulation* 2005;112:2061-2075.
  162. **Food and Agriculture Organization.** Technical consultation on food fortification: Technology and quality control. Report of an FAO technical meeting in Rome, 20-25 November 1995. Rome: FAO; 1996.

# Globalización y salud en la región San Diego-Tijuana

Leonel Villa-Caballero,<sup>a\*</sup> Víctor Manuel Caballero-Solano<sup>b</sup>  
y Olga Alicia Andrade-Barreto<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Department of Family and Preventive Medicine, University of California, San Diego, CA, Estados Unidos

<sup>b</sup>Secretaría de Salud, Morelos, México

<sup>c</sup>Radiology Department, Scripps Clinic, San Diego, CA, Estados Unidos

Recibido en versión modificada: 28 de abril de 2008

Aceptado: 9 de mayo de 2008

## RESUMEN

*En este ensayo se describen algunas las circunstancias de esta zona del mundo y sus consecuencias para la salud pública de Norteamérica. La globalización se define como el intercambio de bienes y servicios facilitado por la reducción de barreras en el mercado internacional. Un ejemplo de este proceso se encuentra en la frontera San Diego-Tijuana. Los efectos socioeconómicos y culturales regionales tienen un impacto profundo en los aspectos de la salud no solamente para la población de esta zona sino también para los sistemas de salud de México y Estados Unidos. En este punto se reúnen el poderío económico y el subdesarrollo al mismo tiempo, resultando desigualdades en la salud, aumento de enfermedades crónico-degenerativas, infecciosas y otras, en donde la pobreza y migración constituyen un detonante mayor. La solución a la problemática en esta realidad fronteriza de salud está aún por determinarse.*

### Palabras clave:

*Globalización, desigualdad en salud, San Diego-Tijuana, migración*

## SUMMARY

*The international process of trading goods and services with significant reduction in barriers known as globalization is clearly observed at the San Diego-Tijuana region. This essay addresses issues arising at this unique geographical area associated with the globalization process and its public health consequences. Social, cultural and political aspects have very important implications on the health status of the U.S-Mexican population and in the health care systems on both sides of the border. One of the most powerful world economies borders a developing country resulting in a dramatic comparison that has negative outcomes such as health disparities, high prevalence of chronic diseases and new epidemiological risks. Poverty and migration are a few of the contributing factors triggering this asymmetrical relationship. Challenges in border health require a comprehensive binational participation and the solutions are yet to be determined.*

### Key words:

*Globalization, health disparities, San Diego-Tijuana region, migration*

## La región San Diego-Tijuana

Esta región fronteriza que reúne a México y Estados Unidos posee características socioeconómicas especiales que la distinguen del resto de la geografía mundial con una problemática de salud que afecta a las poblaciones de ambos países. Esta región refleja el contraste real entre las condiciones de las economías de los países del primer y tercer mundo. La relación de vecindad entre los dos países converge en un punto común que es la frontera, donde se facilita el flujo constante de bienes, servicios y seres humanos. El flujo migratorio humano legal e ilegal que ocurre a través de esta región contribuye a la permanencia de algunas entidades patológicas en las poblaciones a ambos lados de esta línea. La brecha en el desarrollo económico-tecnológico entre las sociedades norteamericana y mexicana

muestra el contraste entre el norte y el sur de manera cruda, lo que genera una gran cantidad de interrogantes al observador de los problemas de salud de la región. Algunas de estas preguntas son: ¿Cuál ha sido el beneficio en el área de la salud obtenido de esta vecindad entre México y Estados Unidos? ¿Cuáles son las enfermedades que amenazan la salud de la región? ¿Cuál es el impacto real en el área de la salud que ha tenido el Tratado de Libre Comercio?

Alrededor de 50 millones de personas cruzan al año la frontera San-Diego Tijuana, haciéndola la línea más transitada del mundo. Esta frontera que divide las dos Californias representa el encuentro del desarrollo con el subdesarrollo, desde este punto hasta el cono sur.<sup>1</sup>

La región San Diego-Tijuana tiene una área de aproximadamente 200 km<sup>2</sup> y comprende una población de cerca de cuatro millones de habitantes (dos millones en San Diego y

\*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Leonel Villa-Caballero. Department of Family and Preventive Medicine, University of California, San Diego, 9500 Gilman Dr, La Jolla, CA 92093-0622, USA. Tel.: 858 457 7280. Fax: 858 457 7282. Correo electrónico: lvillaca@ucsd.edu

1.5 millones en Tijuana) y es uno de los puntos más importantes de la línea fronteriza que divide a Estados Unidos y México.<sup>2</sup> El contraste entre las dos ciudades es evidente y se manifiesta en múltiples aspectos, como la urbanización de la zona metropolitana, prestación de servicios, planeación del crecimiento e infraestructura a mediano y largo plazo, la protección del medio ambiente, seguridad pública y los sistemas de atención para la salud.

Muchos de los determinantes sociales que afectan los sistemas de salud en la zona fronteriza de Estados Unidos (desigualdad social, pobreza, desempleo, barreras para el acceso a la salud, carencia de seguro médico, discriminación hacia minorías étnicas, alta prevalencia de enfermedades crónicas), representan una expresión de lo que ocurre en otras regiones de ese país.<sup>3</sup> En la actualidad, el sistema de salud norteamericano se encuentra en una severa crisis financiera debida a múltiples causas como los elevados costos relacionados al tratamiento de enfermedades crónico-degenerativas, al envejecimiento de su población (mayoritariamente caucásica), así como al déficit en los presupuestos para los regímenes de pensiones e invalidez.<sup>4</sup> En el caso específico de San Diego, existen cambios en el patrón demográfico de la población infantil y adulta y un aumento de las enfermedades cardiovasculares y diabetes, obesidad, altos niveles de alcoholismo, drogadicción y asma bronquial, entre otras.<sup>5</sup>

De acuerdo a lo informado por las Encuestas Nacionales de Salud y Nutrición, existen puntos de similitud epidemiológica en Estados Unidos y México. Por ejemplo, algunos estados del norte de México (Baja California) muestran una prevalencia elevada de enfermedades crónico-degenerativas (hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular y diabetes) en comparación a los niveles de estas entidades en el centro de México.<sup>6</sup> También en poblaciones fronterizas se ha informado aumento en las enfermedades transmisibles como tuberculosis y el sida, y la permanencia de altos niveles de desnutrición, alcoholismo y otras toxicomanías,<sup>7</sup> las cuales han crecido de modo alarmante particularmente en poblaciones migrantes indígenas del centro y sur de México.

Los estados fronterizos de México informan gastos de consideración en el tratamiento de enfermedades crónico-degenerativas en comparación con el centro y sur del país.<sup>8,9</sup> Así, la frontera muestra una situación de alto riesgo para la salud individual de sus pobladores y para la economía de las instituciones de la región. Esta situación condiciona un problema potencial de gran magnitud y de elevada vulnerabilidad epidemiológica. Especial mención merecen algunas situaciones de riesgo como la posible utilización de armas biológicas, la aparición de brotes epidémicos de rápida diseminación como la gripe aviar y otras que han sido consideradas como una amenaza real después de los hechos ocurridos en Asia en años recientes.<sup>10</sup> Debido a esta vulnerabilidad epidemiológica, sería adecuado incrementar los esfuerzos y atención a la necesidad y demanda de esta zona de alta movilidad humana, y reorientar los recursos y presupuestos para disminuir las enfermedades de mayor prevalencia y reducir la ocurrencia de eventos que afecten la seguridad nacional de ambos países, principalmente des-

pués de lo acontecido el 11 de septiembre de 2001 en Estados Unidos.

## Globalización y salud, ¿inseparables?

En la región San Diego-Tijuana se puede apreciar el proceso de globalización de bienes y servicios de manera fehaciente. Por definición, la globalización favorece el intercambio comercial de los mercados sin restricciones entre las naciones.<sup>11</sup> Sin embargo, esta competencia mercantil liberal no siempre ocurre entre naciones con similar capacidad económica, lo cual condiciona desequilibrios entre los países grandes y pequeños, ocasionando brechas de desarrollo considerables.

La situación de la frontera entre las dos Californias refleja de manera pragmática esta relación asimétrica entre sociedades con diferente poder económico. Como se sabe, Estados Unidos continúa situado en el grupo de las ocho naciones más desarrolladas del mundo y tiene una gran influencia sobre las organizaciones de control financiero internacional. Instituciones como el Fondo Monetario Internacional y el Banco Mundial determinan los destinos económicos de México y otros países en desarrollo a través de los convenios comerciales y préstamos. Es importante mencionar que la relación comercial de esa nación con países de similar capacidad económica como algunos europeos, se ha visto amenazada en la última década por el alto dinamismo y explosión económica de la India y China.<sup>12</sup>

Desafortunadamente, México se encuentra en el otro lado de la ecuación, ya que manifiesta rezagos significativos y dependencia económica de consideración en las áreas industrial, tecnológica, agrícola y científica, lo que lo hace dependiente de la importación de insumos básicos y de servicios provenientes de otros países.<sup>13</sup>

A 10 años de la firma del Tratado de Libre Comercio entre los gobiernos de Canadá, Estados Unidos y México (TLC), queda aún pendiente hacer un análisis estricto de los efectos que ha tenido para la salud de las poblaciones que han vivido este convenio económico. El principal propósito de este tratado firmado en 1994 fue favorecer el intercambio comercial y el equilibrio económico y condiciones de vida entre los tres países de América del Norte. Durante los primeros años del TLC, en México se observó una expansión de las corporativas manufactureras transnacionales, las cuales se asentaron en diversas zonas y principalmente en ciudades de la franja fronteriza como Tijuana.

Estas compañías recibieron privilegios y beneficios económicos durante el final de la década de los noventa. Las empresas manufactureras de electrónica, textiles y de otros insumos contrataron personal que habitaba esta área, manifestando un crecimiento significativo que además de ofrecer salarios bajos y pocas prestaciones, realmente retribuyeron poco al sistema fiscal mexicano.<sup>14</sup> Desafortunadamente, estas maquiladoras de capital extranjero no generaron divisas, participando muy poco en el crecimiento industrial del país y debido a su alta movilidad no ocurrió una reactivación real de la planta productiva local y nacional. Entre 1993-

1998, solo 10% de los empleos del sector de exportaciones fueron creados en esta región.<sup>15</sup> Además, la instalación de estas compañías tuvo un impacto ecológico negativo en la región y muchas de ellas tuvieron poco cuidado en el manejo de los residuos y desechos, propiciando el depósito de sustancias peligrosas, favoreciendo un número de casos de contaminación ambiental, deterioro de la calidad del aire, agua y subsuelo.<sup>16,17</sup> Estas compañías maquiladoras tampoco ofrecieron seguridad sanitaria oportuna o efectiva a sus trabajadores ni tampoco programas efectivos de prevención de enfermedades. Las repercusiones de salud que se informaron en personas que laboraron en maquiladoras fueron mieloma múltiple, alteraciones en la menstruación, problemas en el embarazo y el nacimiento de niños con defectos en el cierre del tubo neural y anencefalia, así como depresión, entre otras condiciones crónicas.<sup>18-20</sup>

Ante la apertura de otros mercados en algunos países asiáticos, muchas de estas manufactureras emigraron y cerraron sus plantas en Tijuana, trasladándose a China, Vietnam, Malasia y otras naciones donde la mano de obra es más barata, dejando a miles de trabajadores mexicanos en clara indefensión, sin empleo ni salario y con las mismas o peores circunstancias de salud.<sup>19,20</sup>

Aunque hay una serie de retos para la salud general en países en desarrollo, existen retos particulares en esta región de la frontera que la distinguen del resto de la geografía. Esta relación de vecindad forzada con Estados Unidos pone a prueba la fortaleza de los sistemas de salud que brindan el Estado mexicano y el sistema de salud norteamericano. El sistema mexicano se caracteriza en general por otorgar una atención a la salud institucionalizada con servicios médicos subsidiados por el gobierno y por un sistema de seguridad social para dar servicios de salud general a la planta de obreros, trabajadores del Estado y población general.

En México, la participación de la medicina privada contribuye en menor porcentaje en la atención a la salud de la población general en comparación a la medicina institucionalizada. En Estados Unidos, el sistema de salud está caracterizado por la participación de capital privado y de las compañías aseguradoras de salud que hacen contratos de servicios médicos con los hospitales y otras instituciones individuales. Aunque existe un sistema de pensiones y de apoyo a poblaciones que viven en condiciones desfavorables y para la vejez (programas *Medicare* y *Medicaid*), estos sistemas no son de servicio universal, ya que el acceso a éstos tiene condiciones y requisitos a cubrir.

En el modelo norteamericano, la atención la salud no se considera un derecho sino como un bien de consumo, el cual se obtiene como beneficio de la actividad laboral que el individuo desempeña. Resulta así que en casos de pobreza, desempleo o invalidez, los individuos tienen menores posibilidades de recibir atención médica apropiada, salvo en condiciones especiales o de urgencia. Existen programas federales y estatales para pacientes mayores de 60 años y para los que se encuentran en lo que el gobierno considera "por debajo de la línea de pobreza". En la mayoría de estos programas, el acceso a servicios de medicina preventiva es

restringido y para recibir atención de urgencia es necesario que el individuo realice un depósito monetario variable a fin de recibir la atención médica solicitada. Este sistema tiene un perfil de medicina altamente tecnificado, orientado a solucionar *indicadores de salud*, cubriendo requisitos de *estándares de cuidado* y *manuales de procedimiento* para cada enfermedad, con un contacto humano limitado que ha mostrado deficiencias en la calidad de los servicios y en los logros de ciertos indicadores y resultados a largo plazo. Este modelo se encuentra en una profunda crisis económica en la actualidad debido a lo cuantioso de su operación e ineficiencia, como también sucede en otros sistemas de salud. La discusión de este tema excede el propósito del presente trabajo.<sup>18-20</sup>

Debido al elevado costo de la atención médica y los medicamentos en San Diego, un creciente número de pacientes norteamericanos atraviesan *la línea* frecuentemente para adquirir medicamentos a un costo menor y a fin de recibir atención médico-dental y con menores restricciones en Tijuana. Esta situación ha contribuido a un incremento en la participación de aseguradoras de salud que laboran a ambos lados de la frontera, además del incremento inusitado del número de farmacias en Tijuana. Esta demanda ha generado abusos y situaciones de prácticas irregulares por la venta de productos adulterados o de uso controlado.<sup>21</sup>

La regulación sanitaria mexicana enfrenta así un gran reto para lograr un mayor control en la venta y calidad de medicamentos en esta región. Esta situación tiene un gran impacto social debido a las restricciones para el ingreso a territorio norteamericano de medicamentos, material médico y otros insumos provenientes de México. Como ha sucedido en la venta de medicamentos procedentes de Canadá hacia Estados Unidos y debido a la demanda creciente del sector público, se han planteado las reformas de ley para permitir la adquisición de estos insumos, pero éstas no han logrado ser aprobadas por el congreso norteamericano. Esto se debe a múltiples factores y a la influencia de la *Food and Drug Administration*, así como al interés multimillonario de compañías farmacéuticas que rechazan estas importaciones.

Mención aparte merecen las clínicas de "tratamientos alternativos" que desde hace más de una década han aflorado y operan en la franja fronteriza, las cuales atraen pacientes de Estados Unidos y otros países. Éstas ofrecen tratamientos médicos para diversas enfermedades de difícil control (cáncer, diabetes u otras) en las que se llevan a cabo prácticas poco ortodoxas con tratamientos no autorizados y restringidos. Además de representar un problema para la vigilancia sanitaria, las autoridades locales y federales en México encaran un problema ético-legal al autorizar la operación de este tipo de clínicas.

El alto nivel de movilidad humana que existe en esta frontera determina una condición de alto riesgo epidemiológico para situaciones como la posible utilización de armas biológicas, amenaza de atentados bioterroristas y de epidemias de rápida evolución como la gripe aviar y el síndrome respiratorio agudo severo (SARS). La diseminación de éstas tendría consecuencias graves para toda la región y para el

resto del país, con una probable rápida extensión al interior de México y Estados Unidos.

Con el propósito de favorecer la comprensión de estas condiciones de riesgo sanitario para la región, agrupamos en un listado las entidades que a nuestro criterio representan focos de atención en esta frontera. Debido a que la descripción y análisis de estas condiciones exceden las dimensiones de este manuscrito, se refieren en el cuadro I.

## Migración y salud

Un tema particularmente sensible para las sociedades de ambos países es el concerniente a la migración en general y a las condiciones de vida que amenazan la salud de los migrantes mexicanos indocumentados. Miles de migrantes viajan de diferentes puntos de México y del resto del mundo a Tijuana y áreas vecinas buscando ingresar a Estados Unidos. Aunque la mayoría de los migrantes que buscan internarse en este punto tienen origen mexicano, muchos otros provienen de Centro y Sudamérica, Europa y Asia y se asientan en esta ciudad de manera temporal o permanente. Estos asentamientos humanos han provocado cambios en el patrón demográfico, la oferta laboral y la demanda de salud en Tijuana.<sup>22,23</sup> Estos migrantes buscan trabajo y arriesgan su patrimonio económico personal-familiar y su vida en el intento de cruzar *la línea*.

Este flujo de migración tiene una etiología multifactorial, pero uno de los principales y más frecuentes es la falta de oportunidades laborales y la pérdida del poder adquisitivo, que en el caso México decayó más de 25% a partir de los años 1994-1998.<sup>24</sup> Debido a los dispositivos de seguridad en

la frontera de California, los intentos por cruzar la frontera se han retirado hacia otras áreas menos pobladas como en el este del condado Imperial y hacia los estados de Arizona y Nuevo México. El cruce por esas zonas desérticas representa un alto riesgo por las elevadas temperaturas que condicionan deshidratación severa y alta mortalidad de los individuos, particularmente durante la temporada de verano.<sup>25</sup> Estas dificultades no han reducido los intentos de los migrantes mexicanos por cruzar la frontera.

Quizá lo más preocupante de la situación actual de los migrantes es que viven en un *limbo* social, legal y de salud, ya que estos trabajadores son considerados ilegales ante el sistema de Estados Unidos, sufren de rechazo social y no se les ofrece ayuda o garantías para su salud, quedando en condiciones de indefensión y vulnerabilidad en un país ajeno.<sup>25</sup> Los migrantes que logran cruzar la frontera y obtener un trabajo remunerado, generalmente lo hacen en condiciones de clandestinidad e indefensión laboral, con una gran carencia de presentaciones y beneficios, lo cual los aísla socialmente y les impide recibir tratamiento médico preventivo o correctivo apropiado de manera regular (vigilancia de enfermedades crónico-degenerativas, prevención del cáncer, control de embarazo, diagnóstico de diabetes y enfermedades metabólicas),<sup>20</sup> quedando la atención médica de este grupo migrante restringida a situaciones de urgencia médica (accidentes, procedimientos quirúrgicos menores, etc.) que les impide alcanzar un nivel de salud semejante a la población general norteamericana.<sup>26</sup>

Los medios masivos de comunicación en Estados Unidos han contribuido a una promoción negativa de la figura del migrante indocumentado, que favorece el rechazo de sectores diversos de la sociedad norteamericana que buscan por varios recursos legales formular leyes para que se le niegue la atención y servicios médicos. En este argumento se le culpa a estos trabajadores como los causantes del déficit y problemas en el sector salud, al incremento en los presupuestos locales, saturación de servicios y amenaza a la seguridad nacional. Este rechazo ocurre de manera cotidiana a pesar de que representa una violación a los derechos humanos internacionales y que es éticamente inapropiado e inadmisibles. Desgraciadamente no parece haber una posición esperanzadora por parte del sector gubernamental de Estados Unidos, pero tampoco de apoyo a estos trabajadores por parte de México.

En México, el apoyo a la salud del migrante de esta región se ha limitado a programas de ayuda práctica ofreciendo elementos que mejoren su hidratación durante su travesía por las zonas desérticas, así como programas más establecidos como la *ventanilla de salud*, donde se ofrece información y referencia para la atención médica en diversas ciudades norteamericanas. Otra iniciativa es el programa *Vete sano, regresa sano*, que da información preventiva y capacitación acerca de las enfermedades de mayor incidencia en población migrante en tránsito.<sup>27</sup> Aunque estos programas son de gran valía, no resuelven el problema de fondo respecto a las inadecuadas condiciones de salud y a las enfermedades que enfrenta este grupo.

Las poblaciones migrantes que viven por tiempo más prolongado en Estados Unidos también enfrentan distintos

### Cuadro I. Retos en la salud para la región San Diego-Tijuana

- 
- El proceso de culturización y enfermedades cardiovasculares y metabólicas
  - Diabetes mellitus y obesidad
  - Enfermedades infecciosas, hepatitis viral crónica y tuberculosis. ¿Gripe aviar?
  - Incremento en la prevalencia de sida y otras enfermedades de transmisión sexual
  - Cirrosis hepática
  - Transición demográfica y nutricional
  - Salud en las maquiladoras
  - Enfermedades ocupacionales
  - Intoxicación por plomo y otros metales
  - Cuidado prenatal, embarazo de alto riesgo y abortos
  - Cáncer mamario y cervicouterino
  - Asma bronquial y otras enfermedades respiratorias
  - Alcoholismo y drogadicción
  - Enfermedad dental
  - Hábitos fronterizos y salud. Venta de fármacos sin control y la demanda del público norteamericano de medicamentos
  - Pobreza y desnutrición. Salud en poblaciones migrantes
  - Seguros médicos y la americanización de la atención de la salud
  - Bioterrorismo y seguridad nacional
  - Contaminación ambiental y uso del agua
-

retos en la salud debido a su exposición constante a los efectos de la culturización y hábitos de la sociedad norteamericana. Al proceso continuo de asimilación de hábitos (que incluye la dieta, recreación y otros) por una población minoritaria ante la cultura y costumbres de una sociedad dominante (la estadounidense en este caso) se le define como *culturización*.<sup>28</sup> Este fenómeno se ha asociado con una mayor prevalencia de enfermedades crónicas como la diabetes, obesidad, enfermedad cardiovascular e hiperlipidemias, así como mayor frecuencia de alcoholismo y otras toxicomanías en poblaciones mexicanoamericanas, peruanas y dominicanas que viven en Estados Unidos.<sup>28,29</sup> Se puede plantear que existe una correlación entre el tiempo de exposición a la cultura norteamericana y la presentación de estas condiciones patológicas en las poblaciones expuestas.

Un aspecto de investigación en salud pendiente en esta región es determinar el nivel de culturización y las tendencias que muestra la población fronteriza en México respecto a los usos y costumbres norteamericanos.

## Buscando soluciones

Ante esta situación de reto para la salud de la región, la lógica operativa indicaría que la mejor forma de resolver el problema de salud que atañe a los dos países es el enfoque a partir de una perspectiva incluyente y bilateral. Sin embargo, esto no ha podido concretarse, a pesar de los esfuerzos de instituciones y organismos en diversos programas binacionales que han intentado resolver problemas específicos que atañen a las "ciudades hermanas" a lo largo de la frontera México-Estados Unidos.<sup>30</sup> Así, en muchos casos éstos se quedan como proyectos con buenas intenciones, pero que desafortunadamente no han tenido un impacto sostenido para las condiciones de salud de la región.<sup>31</sup> Mejorar la salud regional requiere inversión económica y social similar a la empleada en la aplicación de políticas económicas para ambos países, como los esfuerzos invertidos para el TLC.

Una manera de fortalecer las áreas de atención de la salud de este punto geográfico es conocer más acerca de las circunstancias que determinan la prevalencia de enfermedades en el ambiente fronterizo. Estos esfuerzos requieren ir más allá del ámbito hospitalario y tener una visión amplia con participación de la sociología, antropología, economía de la salud y psicología social, para explicar los eventos que acontecen. Este nuevo enfoque requerirá la perspectiva de la investigación científica basada en la realidad y la evaluación del medio ambiente y microcosmos fronterizo con la participación y esfuerzo bilateral de instituciones mexicanas y estadounidenses para la búsqueda de soluciones incluyentes, orientadas desde el ámbito académico pero con el apoyo oficial y de la iniciativa privada.

Algunas instituciones de ambos países han mostrado su voluntad de trabajar en este sentido y sus esfuerzos han arrojado frutos en proyectos específicos para mejorar las condiciones de ciertas enfermedades;<sup>31</sup> sin embargo, muchos de los efectos positivos de estos programas han sido aislados y han quedado inconclusos. Una de las principales

limitantes es contar con el apoyo federal y local para un adecuado funcionamiento y viabilidad a mediano y largo plazo. Esto debe realizarse, además, utilizando una perspectiva que los acerque a la realidad y permitir la solución oportuna y adecuada de los problemas que aquejan a los pobladores de esta compleja región del mundo.

## Agradecimientos

El autor principal agradece al *Fellowship Grant* del NIH-IRACDA-UCSD (NIH-GM068524), al National Cancer Institute Minority Research Supplement R21CA115615-01 y al grant Export NIH/NCMHD-P60MD000220.

## Referencias

1. Work Group Report: Preventing and controlling tuberculosis along the U.S.-Mexico border. *MMWR* 2001;50(RR-1):1-2.
2. Garza A, Rodríguez-Laniz A, Ornelas I. The health of the California region bordering Mexico. *J Immigr Health* 2004;6:137-144.
3. Morales LS, Lara M, Kington RS, Valdez RO, Escarce JJ. Socioeconomic cultural and behavioral factors affecting Hispanic health outcomes. *J Health Care Poor Underserved* 2002;13:477-503.
4. Schneider EC, Zaslavsky AM, Epstein AM. Racial disparities in the quality of care for enrollees in medicare managed care. *JAMA* 2002;287:1288-1294.
5. Reaven PD, Traustadodottir T, Brennan J, Nader P. Cardiovascular risk factor associated with insulin resistance in children persist into late adolescence. *Diabetes Care* 2005;28:148-150.
6. Rivera JA, Barquera S, Campirano F, Campos I, Safdie M, Tovar V. Epidemiological and nutritional transition in Mexico; a rapid increase in communicable diseases and obesity. *Public Health Nutr* 2002;5:113-122.
7. Strathdee SA, Fraga WD, Case P, Firestone M, Brower KC, Pérez SG, et al. I live to inject and inject to live: High risk injection behaviors in Tijuana, Mexico. *J Urban Health* 2005;82(3 Suppl 4):S58-S73.
8. Arredondo A, Zúñiga A, Parada I. Health care costs and financial consequences of epidemiological changes in chronic diseases in Latin America: evidence from Mexico. *Public Health* 2005;119:711-720.
9. Membreno-Mann JP, Zonana-Nacach A. Hospitalización de pacientes con diabetes mellitus. *Rev Med IMSS* 2005;43:97-101.
10. Adungo FO, Adungo NI, Bedno S, Yingst SL. Influenza: the next pandemic: a review. *East Afr Med J* 2005;82:477-481.
11. Spiegel JM, Labonte R, Ostry AS. Understanding globalization as a determinant of health determinants: A critical perspective. *Int J Occup Environ Health* 2004;10:360-367.
12. Homedes N, Ugalde A. Globalization and health at the United States-Mexico border. *Am J Public Health* 2003;93:2016-2022.
13. Cornia GA. Globalization and health: Results and options. *Bull WHO* 2001;79:834-841.
14. Yassi A, Wickstrom GJ, Palacios M. Globalization and health of the health care force. In *J Occup Environ Health* 2004;10:355-359.
15. Valdés-Ugalde JL. NAFTA and Mexico: A sectorial analysis. In: NAFTA in the new millennium. La Jolla, Center of US-Mexican Studies, UCSD; 2002. pp. 61-82.
16. Andreas P. A Tale of two borders: The U.S.-Mexico and U.S.-Canada lines After 9-11 (May 15, 2003). Center for U.S.-Mexican Studies. Paper andreas. Available at <http://repositories.cdlib.org/usmex/andreas>.
17. Carter DE, Pena C, Varady R, Suk WA. Environmental health and hazardous waste issues related to the U.S.-Mexico border. *Environ Health Perspect* 1996;104:590-594.
18. Schwartz NA. Childhood asthma on the Northern Mexico border. *Med Anthropol Q* 2004;18:214-229.
19. Hovell MF, Sipan C, Hofstetter CR, Du Bois BC, Krefft A, Conway J, et al. Occupational health risks for Mexican women: The case of the maquiladora along the Mexican-United States border. *Int J Health Serv* 1988;18:617-627.
20. Guendelman S, Jasis Silberg M. The health consequences of maquiladora work: Women on the U.S.-Mexico border. *Am J Public Health* 1993;83:37-44.
21. Flaherty MP, Gaul GM. Millions of Americans look outside U.S. for drugs. Available at <http://www.washingtonpost.com>
22. Laniado-Laborin R, Moreno C, Vargas R, Deorsansingh K, Woodruff SI, Sallis JF. Children who work on the streets of Tijuana. An epidemiological

- profile and the prevalence of experimentation with tobacco. *Salud Publica Mex* 1995;37:149-54.
23. **Romano E, Cano S, Laurer E, Jiménez A, Voas RB, Lange JE.** Tijuana alcohol control policies: A response to cross border high risk drinking by young Americans. *Prev Sci* 2004;5:127-34.
  24. **Cornelius WA.** Impact on NAFTA on Mexico to U.S. migration. In: NAFTA in the new millennium. La Jolla, Center of US-Mexican Studies,UCSD; 2002. pp. 287-304
  25. **Hansen E, Donohoe M.** Health Issues of migrant and seasonal farm workers *J Health Care Poor Under* 2003;14:153-163.
  26. **Weeks JR, Rumbaut RG,Ojeda N.** Reproductive outcomes among Mexico born women in San Diego and Tijuana: Testing the migration sensitivity hypothesis. *J Immigr Health* 1999;1:77-90.
  27. Programa Vete Sano, Regresa Sano. Disponible en: <http://www.saludmigrante.salud.gob.mx/acciones/vesano.htm>
  28. **Bethel JW, Schenker MB.** Acculturation and smoking patterns among Hispanics. *Am J Prev Med* 2005;29:143-148.
  29. **Lizarzaburu J, Palinkas LA.** Immigration, acculturation and risk factors for obesity and cardiovascular disease: A comparison between Latinos of Peruvian descent in Peru and in the United States. *Ethn Dis* 2002;12:342-352.
  30. Panamerican Health Organization. Leading causes of Mortality on the United States-Mexico border. *Epidemiological Bull* 1999;20:1-5.
  31. **Teufel-Shone NI, Drummond R, Rawiel U.** Developing and adapting a family based program at the US-Mexico border. *Prev Chronic Dis* 2005;2:1-9.

# Comparación de la saturación de oxígeno en lactantes con displasia broncopulmonar antes, durante y después de la alimentación

Carlos Antonio Tapia-Rombo,<sup>a\*</sup> Gabriela Munguía-Medina,<sup>a</sup> Víctor Joel Saucedo-Zavala,<sup>a</sup> Julio César Ballesteros-del-Olmo,<sup>a</sup> Luisa Sánchez-García,<sup>b</sup> Isela Santos-Vera<sup>b</sup> y María Luisa Cuevas-Urióstegui<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Neonatología y <sup>b</sup>Prematuros, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital General, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS

y <sup>c</sup>Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS, México D.F., México

Recibido en versión modificada: 18 de diciembre de 2007

Aceptado: 9 de mayo de 2008

## RESUMEN

**Antecedentes:** La displasia broncopulmonar se relaciona con eventos frecuentes de hipoxemia, en especial durante la alimentación. El objetivo de este estudio fue determinar la saturación periférica de oxígeno (SpO<sub>2</sub>) en lactantes con displasia broncopulmonar, antes, durante y después de la alimentación.

**Métodos:** Prospectivamente se estudiaron pacientes con displasia broncopulmonar del 1 de julio al 30 de septiembre de 2005, realizando mediciones de SpO<sub>2</sub> a través de un pulsioxímetro digital de mano en cinco ocasiones con relación a la alimentación. Se consideró zona de significancia con p<0.05.

**Resultados:** En 18 pacientes se estudiaron 67 eventos, midiendo en cada uno la SpO<sub>2</sub> en cinco ocasiones, para un total de 335 mediciones; hubo momentos de desaturación frecuentes (SpO<sub>2</sub> menor de 88%) en 16 pacientes de los 18, y SpO<sub>2</sub> por debajo de 80% en alguna medición, en 67% de ellos (n=12), con p<0.001.

**Conclusiones:** La SpO<sub>2</sub> en pacientes con displasia broncopulmonar disminuye durante la alimentación llegando a niveles severos (menos de 80%) en las dos terceras partes de los casos, por lo que se sugiere que durante la misma se incremente la concentración de oxígeno lo suficiente como para llevarlos a una saturación de 88%, por lo menos.

### Palabras clave:

Displasia broncopulmonar, recién nacido, lactante, alimentación, saturación de oxígeno

## SUMMARY

**Background:** Bronchopulmonary dysplasia (BPD) is associated with frequent events of hypoxemia specially during feeding.

**Objective:** To determine peripheral oxygen saturation (SpO<sub>2</sub>) among infants with BPD before, during and after feeding.

**Methods:** Patients with diagnosis of BPD were prospectively studied between July-September, 2005. SpO<sub>2</sub> was measured with a manual digital pulsioxymeter 5 times during feeding. Alpha levels were set at p<0.05.

**Results:** 67 events were studied in 18 patients. For each participant, oxygen saturation was measured five times yielding a total of 335 recordings. Frequent desaturation episodes were recorded during feeding, (SpO<sub>2</sub><88%) in 16 of the 18 cases. SpO<sub>2</sub> reached <80% for some recordings among 67% of participants (n=12), with p<0.001.

**Conclusion:** Among BDP patients, SpO<sub>2</sub> decreases during feeding, reaching severe desaturations (SpO<sub>2</sub> < 80%) among in two thirds of the cases. Oxygen concentration must be sufficiently increased during feeding in order to rise the level of SpO<sub>2</sub> to a minimum of 88%.

### Key words:

Bronchopulmonary dysplasia, newborn, infants, feeding, oxygen saturation

## Introducción

La consecuencia de los avances en la medicina actual es el aumento en el índice de supervivencia de pacientes prematuros y con bajo peso al nacer, al contar con un mayor conocimiento de la fisiología y del desarrollo pulmonar, así como con tecnología más compleja que permite la

ventilación de pulmones demasiado inmaduros, además del uso de surfactante pulmonar exógeno, favoreciendo un número cada día mayor de lactantes con enfermedad pulmonar crónica o displasia broncopulmonar (DBP)<sup>1-4</sup>

El término DBP fue presentado por Northway y colaboradores en 1967 para describir las características clínicas, patológicas y radiológicas de un síndrome crónico pulmonar

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

frecuente en recién nacidos prematuros que lo desarrollaban después de haber sido tratados con ventilación mecánica con presión positiva intermitente y oxígeno suplementario por un tiempo mayor a 150 horas o seis días.<sup>1,5-9</sup> Para esta enfermedad existen diferentes definiciones, considerándose práctica la de Bancalari y colaboradores, en 1979, quienes dicen que los pacientes deben tener antecedente de haber sido manejados con asistencia mecánica a la ventilación con presión positiva en la primera semana de vida extrauterina, por lo menos tres días, con presencia de signos de enfermedad respiratoria crónica tales como taquipnea, retracción subcostal y estertores, con una duración de ese cuadro de más de 28 días y con necesidad de oxígeno suplementario para mantener una presión arterial de oxígeno ( $\text{PaO}_2$ ) por arriba de 50 mmHg, por más de 28 días también, aunado a cambios radiológicos tales como radiodensidades, alternando con áreas de hiperlucidez. Otra definición práctica es la de Shenan y colaboradores, nueve años después, quienes señalan que se trata de un conjunto de secuelas pulmonares presentes en un lactante que tiene 36 semanas de edad posmenstrual, quien necesita aporte de oxígeno suplementario.<sup>10,11</sup>

En el año 2001, después de hacer una revisión de esta patología, Jobe y Bancalari<sup>12</sup> nuevamente sientan los criterios diagnósticos de la enfermedad tomando en cuenta la edad gestacional, con menos de 32 semanas y con más de esa edad; en ambas debe haber una necesidad de oxígeno >21% por más de 28 días; en el momento de la evaluación en los primeros, además, hasta la semana 36 de edad posmenstrual o hasta el egreso a su domicilio, lo que ocurra primero; y en los segundos, también en el momento de la evaluación hasta más de 28 días de vida extrauterina con el mismo gas y menos de 56 días de vida, o hasta el egreso a su domicilio, lo que suceda primero. Así mismo, clasifican la enfermedad como leve, moderada y severa de acuerdo con las necesidades de oxígeno.

En cuanto a la incidencia de DBP, se sabe que hay una relación inversa entre el peso al nacer y la edad gestacional, y se presenta en 40 a 70% de los lactantes menores de 1000 g de peso al nacimiento que necesitan apoyo ventilatorio, y en 10 a 20% de todos los lactantes que ameritaron asistencia mecánica a la ventilación.<sup>13,14</sup>

La DBP es de causa multifactorial y los factores de riesgo más importantes son:

1. Nacimiento prematuro.
2. Estrés respiratorio o síndrome de dificultad respiratoria.
3. Aporte de oxígeno suplementario.
4. Ventilación mecánica, además de otros factores que prolongan esta última y sus complicaciones, como los síndromes de fuga de aire, edema e infección pulmonar.<sup>1</sup>

La adecuada monitorización de la oxigenación en pacientes con DBP está basada en la determinación de la saturación arterial de oxígeno ( $\text{SaO}_2$ ) por métodos invasivos (monitorización de gases sanguíneos) o no invasivos (como la oximetría de pulso transcutánea) para medir la saturación periférica de oxígeno ( $\text{SpO}_2$ ), siendo la primera la más confiable, pero la última es una prueba sensible para la detección de alteraciones en la oxemia.<sup>4,15-18</sup>

Según estudios publicados, la confiabilidad del oxímetro de pulso ha mostrado una sensibilidad de 100% pero una baja especificidad para detectar  $\text{PaO}_2 > 90$  mmHg.<sup>19</sup> Poets y colaboradores observaron que la hiperoxemia (definida por ellos como  $\text{PaO}_2 > 80$  mmHg) se detectó en 95% de las mediciones de pacientes pediátricos con una  $\text{SpO}_2$  de 95%; de éstos, 11 eran de pretérmino con patología relacionada a su prematuridad, y en todos la  $\text{PaO}_2$  estaba por arriba de 60 mmHg, es decir, no hubo episodios de hipoxemia.<sup>16</sup> En el control de  $\text{SpO}_2$  óptima en pacientes con DBP con oxígeno suplementario, el Comité de Estudios de la SAP recomienda una  $\text{SpO}_2$  hasta de 93%, sin mencionar los valores mínimos aceptados;<sup>20</sup> en el recién nacido prematuro cuando la  $\text{SpO}_2$  es mayor de 94% se pierde la correlación con el valor de la  $\text{PaO}_2$ , ya que puede oscilar entre 80 y 400 mmHg.<sup>20</sup> Otro estudio en lactantes con DBP de 30 días a ocho meses de edad con oxígeno suplementario y con  $\text{SpO}_2$  hasta de 95%, no mostró hiperoxemia.<sup>4</sup>

Son varias las investigaciones que han tratado de establecer la  $\text{SaO}_2$  adecuada en el neonato, considerando en general como buena entre 90 y 98%, disminuyendo con la edad, con la mayor altitud, así como en eventos fisiológicos como el llanto, la actividad física y durante la alimentación. Se considera que una  $\text{SpO}_2$  de 85% corresponde aproximadamente a una  $\text{PaO}_2$  mayor a 50 mmHg, y los valores de  $\text{PaO}_2$  menores de 45 mmHg están relacionados con vasoconstricción directa a nivel pulmonar, aumento de la resistencia de las vías aéreas y vasodilatación del conducto arterioso y los valores de  $\text{PaO}_2$  mayores de 70 mmHg se han relacionado con daño vascular retiniano y otras formas de toxicidad por oxígeno, como la DBP.<sup>3,7,16-18,21-24</sup>

En México existen dos estudios realizados en el Distrito Federal donde se midió la  $\text{SaO}_2$ : uno por gasometría arterial en recién nacidos de término sanos, resultando entre 86 y 96.5%, con un promedio de 92.3%;<sup>25</sup> en el segundo, Tapia y colaboradores la midieron a través del mismo método en recién nacidos de término y pretérmino sanos la mayoría, pero los no sanos no tenían problemas respiratorios ni cardiopatía, encontrando un mínimo de 83.4% y un máximo de 95.2%, con un promedio de  $90.5 \pm 2.7\%$ , con desaturación secundaria por llanto sostenido a la punción arterial en dos pacientes, siendo las demás saturaciones por arriba de las bajas mencionadas.<sup>26</sup> Así también, en una observación no publicada se midió la  $\text{SpO}_2$  a la altitud de la ciudad de México (2240 m) en recién nacidos de término y pretérmino sanos, encontrando en los primeros una saturación de  $93.5 \pm 2\%$  con un mínimo de 88.7 y un máximo de 98.3%, y en los de pretérmino de  $92.9 \pm 2\%$  y un mínimo de 89 y 97.7%, como máximo.

Por otro lado, los episodios recurrentes de hipoxemia han sido implicados en la presentación de secuelas; en estudios realizados por Garg y colaboradores, así como por Singer y colaboradores, los niños con DBP tuvieron significativamente más eventos de hipoxemia durante la alimentación (después de haber hecho mediciones durante todo el tiempo que duró la ingesta, durante y después de ella, respectivamente, ambos por oximetría de pulso) al compararlos con niños de término sanos, reflejados en la disminución de la  $\text{SpO}_2$  conocida como desaturación ( $\text{SpO}_2 < 90\%$ ) o desaturación severa ( $\text{SpO}_2 < 80\%$ ). Esto evidencia la impor-

tancia de monitorizar la  $SpO_2$  en pacientes con dicha patología y en especial durante la alimentación, con el fin de determinar si existe necesidad de realizar modificaciones en el aporte de oxígeno suplementario por el riesgo latente de que estos pacientes cursen con episodios recurrentes de hipoxemia, que se reflejen a su vez posteriormente en secuelas como pobre desarrollo cognoscitivo, retraso en el crecimiento, parálisis cerebral o muerte súbita.<sup>3,4,7,21,27-31</sup>

No existen trabajos publicados que midan la  $SpO_2$  por este método a la altitud de la ciudad de México en pacientes con DBP y menos durante la alimentación.

En relación a los diferentes dispositivos utilizados en lactantes para recibir oxígeno, tales como puntas nasales, en forma directa en cono y cámara cefálica, se ha considerado que muestran pocas diferencias entre ellos cuando se proporciona una cantidad entre uno y cuatro litros/minuto, con variaciones entre 22 y 40% de fracción inspirada de oxígeno de acuerdo a los litros utilizados; en incubadora se alcanzan valores más altos, pero disminuye cuando ésta se abre.<sup>32,33</sup>

La incidencia de DBP en el tiempo de estudio fue de 15 casos por año en el Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" de los 450 ingresos aproximadamente en ese periodo, y en el Hospital de Gineco-Obstetricia 3, ambos del Centro Médico Nacional La Raza, de 100 por año aproximadamente entre los 4850 nacimientos que hubo en 2005, es decir, alrededor de 16 pacientes por 1000 ingresos y 20 pacientes por 1000 nacimientos vivos, respectivamente.

El objetivo de este estudio fue determinar los cambios en el porcentaje de  $SpO_2$  en lactantes con DBP (estadios III o IV de la clasificación de Northway y colaboradores<sup>9</sup>) del Servicio de Neonatología del Hospital General y del Servicio de Prematuros del Hospital de Gineco-Obstetricia 3, durante la alimentación, independientemente de la técnica empleada y del dispositivo por el cual se les estuviera administrando oxígeno y su cantidad, siempre y cuando no fuera por ventilación mecánica, partiendo de si antes, durante y después de la alimentación presentaban o no desaturaciones, y de ser esto último hasta qué límites llegaban (sin que se pusiera en peligro la vida de los pacientes), lo anterior porque en México a la altitud de 2240 m sobre el nivel del mar no existen estudios de este tipo.

Nuestra hipótesis de trabajo fue que los lactantes con DBP presentan disminución en la  $SpO_2$  durante la alimentación, incluso a niveles considerados severos (<80%).

## Material y métodos

Se realizó un estudio observacional, prospectivo, longitudinal y comparativo de los pacientes del Servicio de Neonatología y del Servicio de Prematuros referidos, que cumplieron con los criterios de inclusión en el periodo del 1 de julio al 30 de septiembre de 2005. La investigación fue aceptada por los Comités Locales de Educación e Investigación Médica y de Ética de ambos hospitales. Los criterios de inclusión fueron antecedente de prematuridad, de asistencia mecánica a la ventilación por más de 72 horas y con aporte de oxígeno suplementario mayor a 21%, aun después de 36 semanas de

edad posconcepcional<sup>10,11</sup> hasta los 90 días de vida extrauterina, datos radiológicos compatibles con DBP,<sup>10</sup> alimentación por vía enteral y signos vitales normales (frecuencia cardiaca, temperatura y tensión arterial media) antes de la medición de la  $SpO_2$ , con excepción de la frecuencia respiratoria, que podría estar elevada por el tipo de paciente en estudio y una  $SpO_2$  no menor de 87%; así como que durante el estudio, el dispositivo para la aplicación de oxígeno utilizado por paciente fuera el mismo, aunque difiriera entre los otros pacientes, y que la cantidad de litros por minutos o fracción inspirada de oxígeno fuera constante durante el estudio de cada evento, pero no necesariamente en los eventos posteriores, ya que de acuerdo a la evolución de la DBP podría variar la necesidad de dicho gas. Los estadios de los pacientes con DBP fueron únicamente III o IV de la clasificación de Northway y colaboradores.<sup>9</sup> Los pacientes debían encontrarse en cuidados intermedios. Debía recabarse la aceptación por escrita de los familiares para la inclusión al estudio. Los criterios de exclusión fueron lactantes con DBP pero con malformaciones mayores asociadas (pulmonares, sistema nervioso central, tubo digestivo, de boca y anexos) o malformaciones menores a nivel de vías aéreas superiores (estenosis o atresia de coanas), o con trastornos de la mecánica de la deglución, corroborados con estudio de dicha mecánica. También se excluyeron los lactantes con DBP pero con asistencia mecánica a la ventilación, que estuvieran con proceso infeccioso pulmonar o de cualquier otro tipo durante el estudio o con enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Se hicieron las mediciones de la  $SpO_2$  en los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión mencionados, y de manera intencionada se buscaron datos específicos que se vaciaron en una hoja de recolección de datos.

Las mediciones de la  $SpO_2$  se efectuaron a través de un pulsioxímetro digital de mano BCI 3402 Mini Corr, con sensor infantil pequeño para neonato 3026, colocado en el pie izquierdo. Se tomaron saturaciones en cinco ocasiones:

1. Cinco minutos antes de la alimentación.
2. A los 30 segundos del inicio de ella.
3. A la mitad del volumen por vía enteral indicado por el médico tratante.
4. Al término.
5. A los cinco minutos después de haber sido alimentado.

En todos los pacientes la alimentación se dio en posición de semifowler, independientemente de la técnica empleada. Este conjunto de mediciones se repitieron en diferentes ocasiones en el mismo paciente mientras cumpliera con los criterios de inclusión, y cada conjunto de cinco mediciones se consideró como un evento. En ningún paciente se practicó más de cuatro eventos y el intervalo entre ellos no fue menor a 24 horas.

Se consideró desaturación a niveles de  $SpO_2$  <88% y desaturación severa a niveles de  $SpO_2$  <80%<sup>7</sup> o ≤80%.<sup>31</sup>

El tamaño de la muestra se obtuvo de acuerdo con Young<sup>34</sup> tomando en cuenta un nivel alfa de dos colas de 0.05, un nivel beta de 0.20, así como un porcentaje de diferencia entre los pacientes que se mantienen con  $SpO_2$  similar antes y durante la alimentación y los que se desaturan durante ese mismo proceso de 38% o más,<sup>3,7</sup> lo que resultó en un total de

18 pacientes por lo menos, siendo cada uno su propio control. También se usó la estadística descriptiva (promedio, desviación estándar, moda, mediana) y la inferencial a través de la *t* de Student para muestras correlacionadas con una distribución normal, así como el análisis de varianza (ANOVA) de una sola vía, de medidas repetidas.

Se consideró zona de significancia con un valor de  $p < 0.05$ . Se usó el programa SPSS versión 11.5 (SPSS, Chicago, IL, USA).

## Resultados

Los diagnósticos de ingreso a los servicios donde se hizo la investigación fueron principalmente síndrome de dificultad respiratoria, sepsis e inmadurez orgánica generalizada. No hubo mortalidad durante el tiempo del estudio.

Sólo 18 pacientes de ambos hospitales cumplieron con los criterios de inclusión en el tiempo considerado para este trabajo (tres meses); de ellos, 12 fueron masculinos (66.7%) y seis femeninos (33.3%), considerándose un total de 67 eventos, y en cada uno se midió la SpO<sub>2</sub> en cinco ocasiones para un total de 335 mediciones. El mínimo de los eventos por pacientes fue de uno y el máximo de cuatro, con una mediana de tres.

Los pacientes que en el tiempo estudiado no cumplieron con los criterios de inclusión fueron 10 de los 30 probables que hubieran podido entrar al estudio entre los dos hospitales, siendo las principales causas: procesos infecciosos agregados durante el estudio, reflujo gastroesofágico, trastornos de la mecánica de la deglución, necesidad de asistencia mecánica a la ventilación, labio y paladar hendido, no aceptación de los padres para que ingresaran sus hijos al estudio, o por la combinación de estos motivos.

La edad extrauterina al inicio del estudio fue de 55.9±14.8 días, con un mínimo de 29 y máximo de 90 días (tres meses), mientras que la edad gestacional fue de 30.7±3 semanas; hubo 11 pacientes (61.1%) <32 semanas y siete pacientes (38.9%) ≥32 semanas.

El peso al nacimiento fue de 1376.3±514 g, y en la primera ocasión (al entrar al estudio) fue de 1916±464.7 g. De los 18 pacientes estudiados, 10 habían duplicado su peso al momento de la primera medición, seis habían mostrado un incremento entre 300 y 400 g y dos pacientes habían disminuido su peso respecto al del nacimiento.

Los signos vitales fueron medidos 10 minutos antes de la alimentación en todos los eventos, y fueron normales o con polipnea por el tipo de paciente estudiado (criterio de inclusión para el estudio) (Cuadro I).

Durante todos los eventos, los pacientes estaban recibiendo oxígeno suplementario de manera continua con un mínimo de 0.5 y un máximo de 3 litros/minuto, y un promedio de 1.6±0.8 litros/minuto. Durante ellos, la forma de administración de oxígeno suplementario fue en 31 (46.6%) con puntas nasales, 14 (20.8%) en la incubadora, otros 14 (20.8%) en cono y ocho (11.8%) con cámara cefálica.

El volumen total administrado a los pacientes por vía enteral durante los eventos tuvo un mínimo de 28 y un máximo de 80 ml, con un promedio de 45.6±10.7 ml por toma

cada tres horas, lo que es igual a un volumen promedio por kg/día de 180 ml, aproximadamente.

De los 67 eventos estudiados, en 36 (53.7%) los pacientes estaban siendo alimentados por sonda orogástrica, cinco (7.5%) en forma fisiológica (succión) y 26 (38.8%) con técnica mixta (por succión y sonda orogástrica).

La fracción inspirada de oxígeno fue constante durante cada evento e interevento en 14 pacientes y en los otros cuatro durante los eventos también fueron constantes, pero se disminuyó una hora antes del estudio del siguiente evento: en tres pacientes, de dos a un litro/minuto y en el cuarto de 3 a 2 litros/minuto, por saturaciones por arriba de 95% (sospecha de hiperoxemia para la altitud de la ciudad de México),<sup>35</sup> para mantener una saturación periférica no menor de 88% y sin cambios clínicos desfavorables (cianosis o palidez, bradicardia, apneas, etcétera).

Las saturaciones de cada evento medidas en los diferentes momentos, así como la comparación de las saturaciones cinco minutos antes de la ingesta del alimento comparadas con los otros momentos se pueden ver en el cuadro II. Se aprecia que hubo diferencia significativa en todos los momentos, con excepción del primero respecto al último (cinco minutos antes de la ingesta contra cinco minutos después de haber terminado el volumen por toma indicado).

Del total de 335 mediciones de SpO<sub>2</sub>, en 129 (38.5%) hubo desaturación por abajo de 88%, relacionada con los diferentes momentos de la alimentación: en dos de los 129 (1.5%) se presentó cinco minutos antes del inicio de la misma, en 20 (15.6%) a los 30 segundos de iniciada, en 49 (38%) a 50% del volumen indicado por el médico tratante, en 56 (43.4%) al término, y en dos (1.5%) a los cinco minutos

**Cuadro I.** Signos vitales medidos antes de la alimentación en 18 lactantes con displasia broncopulmonar

Signos vitales	Valores obtenidos
Frecuencia cardíaca (latidos por minuto)	
Promedio±DE	151.1±6.1
Mínimo-máximo	138-160
Mediana	150
Moda	148
Frecuencia respiratoria (respiraciones por minuto)	
Promedio±DE	54.6±6
Mínimo-máximo	46-68
Mediana	54
Moda	56
Temperatura rectal (grados centígrados)	
Promedio±DE	36.9±0.2
Mínimo-máximo	36-37.4
Mediana	36.9
Moda	36.8
Tensión arterial media (mmHg)	
Promedio±DE	40±2.6
Mínimo-máximo	35-46
Mediana	40
Moda	40

DE=desviación estándar.

posteriores al término de la alimentación. Del total de las mediciones por debajo de 88% (n=129 mediciones), 24 mediciones (18.6%) mostraron desaturaciones severas (por debajo de 80%), mismas que quedaron divididas de la siguiente manera tomando a las 129 como 100%: tres (2.3%) a los 30 segundos de iniciada la alimentación, en nueve (7%) a 50% del volumen de la alimentación y en 12 (9.3%) al término de la misma. Lo anterior (de las 129 mediciones por debajo de 88%) representó a 16 pacientes de los 18 en algún momento de los eventos cuando se alcanzó 50% del volumen total de la fórmula indicada; y por debajo de 80% también en alguna de las mediciones durante los eventos en 12 pacientes (en dos se habían presentado hasta en dos y tres eventos), lo que corresponde a 67% del total de los pacientes estudiados (12 de los 18).

Se encontró diferencia estadísticamente significativa al disminuir la SpO<sub>2</sub> conforme aumentaba el volumen enteral proporcionado ( $p < 0.001$ ).

La recuperación fue casi en su totalidad a los cinco minutos posteriores a la alimentación (65 de los 67 eventos estudiados, en los dos que no se recuperaron, en otros eventos se habían recuperado a los cinco minutos posteriores a la alimentación). A esos dos pacientes en esas circunstancias se les incrementó la cantidad de oxígeno a través del dispositivo por donde lo recibían (uno en puntas nasales y el otro en incubadora), a 2 litros/minuto mayor del que tenían, con mejoría inmediata, disminuyéndose poco después el oxígeno a su valor inicial (antes de la alimentación). Esos datos ya no se registraron por estar fuera del tiempo de mediciones dentro del estudio.

No se encontró diferencia estadísticamente significativa al comparar la SpO<sub>2</sub> cinco minutos antes y cinco minutos posteriores a la alimentación ( $p = 0.68$ ).

Cuando se compararon todas las mediciones entre los diferentes momentos (cinco minutos antes de la alimentación, a los 30 segundos de haberse iniciado, en el momento de haberse ingerido 50% del volumen enteral indicado, al término de la alimentación y cinco minutos después de haberla ingerido en su totalidad) mostró una F de 110.15 con  $p < 0.001$ ; y cuando no se contó los cinco minutos posteriores al término de la toma, una F de 148 con  $p < 0.0001$ .

## Discusión

La DBP es una secuela común en recién nacidos prematuros con síndrome de dificultad respiratoria tratados con asistencia mecánica a la ventilación, y está asociada a una morbilidad y mortalidad importantes, en especial al relacionarse con periodos recurrentes de hipoxemia, reflejados por desaturación (SpO<sub>2</sub> menor a 88%), como llega a ocurrir durante eventos fisiológicos como el llanto, el esfuerzo, el sueño y la alimentación.<sup>1,3,4,6,8,21,29,30,36-38</sup>

En este trabajo utilizamos la combinación de los criterios de Bancalari y Shennan para el diagnóstico de la enfermedad.<sup>10,11</sup>

No tomamos controles de recién nacidos o lactantes sanos por el tipo de pacientes con que contamos en los servicios donde se hizo el estudio (recién nacidos y lactantes enfermos únicamente), lo que podría restarle validez al estudio; sin embargo, se ha demostrado que los recién nacidos y lactantes sanos, comparados con lactantes que fueron prematuros con antecedentes de haber padecido síndrome de dificultad respiratoria y con lactantes con DBP, después de estudiar en forma continua la monitorización de la SpO<sub>2</sub> por espacio de tres a cuatro horas, abarcando el estado de alerta, sueño y alimentación, pueden mostrar desaturaciones principalmente durante la alimentación hasta por debajo de 90%, pero ésta es mayor y de más duración en los lactantes con DBP, sin que estas desaturaciones afecten a los primeros ni a los segundos, y probablemente sí a los que tienen DBP ( $0.2 \pm 0.2$  versus  $3.9 \pm 1.8$  y  $15.7 \pm 5.6$ , respectivamente, del porcentaje del tiempo del recorrido del trazo de la SpO<sub>2</sub> durante su monitorización, con diferencia estadísticamente significativa).<sup>7</sup> En ese mismo estudio también se demostró que las desaturaciones tanto en el grupo de recién nacidos y lactantes sanos, como en los lactantes que habían padecido síndrome de dificultad respiratoria y en los pacientes con DBP, en muchas ocasiones son asintomáticas, ya que aunque se registraron en el trazo no estaban asociadas a apnea, bradicardia o cianosis porque la duración media de cada episodio no era mayor de 15 a 20 segundos y a menudo la tensión transcutánea de oxígeno no decrece durante esos periodos. Así también encontraron que los dos

**Cuadro II.** Resultados y comparaciones de las saturaciones periféricas por oximetría (SpO<sub>2</sub>) de pulso de los 67 eventos en 18 lactantes,\* antes, durante y después de la alimentación (n=335)

Momento de la medición	Saturación periférica de oxígeno (%)				p
	Promedio±DE	Mínimo-máximo	Moda	Mediana	
Cinco minutos antes	91.9± 2.1	**87-95	93	92	
30 segundos	88.9±5.1	77-98	91	91	0.00002
50% del volumen enteral	84.4±5.1	63-94	87	85	0.0001
Al término	82.8±4.0	74-90	80, 81	82	0.0001
5 minutos después	92±2.3	84-97	92	92	0.68 (ns)

DE=desviación estándar. Un evento es igual a cinco mediciones por paciente. Los valores de p son obtenidos de la comparación de la SpO<sub>2</sub> en los diferentes momentos durante la alimentación, respecto a cinco minutos antes de iniciarla. En la mayoría de pacientes se practicó más de un evento.

\*\*Dos pacientes, en una ocasión cada uno, tuvieron <88% de SpO<sub>2</sub> cinco minutos antes de la alimentación, pero el promedio de cada uno de ellos antes de la misma en los demás evento fue >88%.

grupos de los que no tenían DBP, en ninguna ocasión llegaron a presentar desaturaciones por debajo de 80% como muchos de nuestros pacientes. Los episodios repetidos de hipoxemia pueden tener efectos muy importantes en el crecimiento, en la presión vascular pulmonar, la resistencia de las vías aéreas, desarrollo neurológico e intelectual, además de incremento en la mortalidad, considerándose de un riesgo muy elevado en niños con DBP para presentar muerte súbita.<sup>6,8</sup>

Por otra parte, se han estudiado recién nacidos de bajo peso para su edad gestacional, menor de 1500 g, en quienes se compararon los efectos de la succión del seno materno contra el empleo de biberón sobre la  $SpO_2$ , encontrando que la desaturación es mayor con el segundo, con diferencia estadísticamente significativa; se observó lo mismo en lactantes con DBP con saturación previa normal, que estaban con succión al seno materno respecto a los que estaban con biberón, siendo la desaturación mayor en los segundos.<sup>39</sup> De nuestros pacientes que tomaban su fórmula por succión lo hacían con biberón, lo que pudo haber influido para una menor  $SpO_2$ .

Así, es entendible que otra técnica diferente a la de succión y que causa desaturación es el uso de sonda orogástrica, cuyo mecanismo se debe a que existe un mayor flujo sanguíneo a nivel esplácnico,<sup>40</sup> además de que hay una limitación mecánica de la ventilación cuando el bolo se va incrementando, sin embargo, es más frecuente que las desaturaciones se asocien con la técnica de succión en pacientes con DBP.<sup>3</sup> Así mismo, se ha visto que recién nacidos prematuros sanos durante la succión continua presentan hipoxemia e hipercapnia transitorias, y que durante las pausas hay mejora de la ventilación y oxigenación, esto último ocurre sobre todo en recién nacidos más maduros, lo cual quiere decir que ésta depende de la edad gestacional.<sup>21</sup> En ese mismo estudio se pudo determinar un volumen corriente en ese grupo de pacientes de  $5.9 \pm 0.6$  ml/kg durante la succión continua a  $6.7 \pm 0.5$  ml/kg durante la succión intermitente, con diferencia significativa. Los autores concluyeron que la respuesta a la hipoventilación se incrementa con la edad posconcepcional. Nosotros no medimos el volumen corriente en los pacientes por el tipo de diseño empleado, pero nuestro grupo de pacientes había tenido una edad gestacional cercana al promedio de 31 semanas, es decir, todos eran prematuros y en el momento del estudio algunos estaban en las primeras cinco a ocho semanas de vida extrauterina, lo que podría indicar que la madurez del centro respiratorio no se había completado aún,<sup>21</sup> con menos posibilidad de recobrase entre las pausas sin succión.

En otro estudio practicado en 22 recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacimiento, con edades gestacionales corregidas de  $36.5 \pm 1.6$  semanas, después de haber sido filmados con videocinta durante la alimentación con biberón, con sus madres, cerca de su egreso del hospital, se encontraron diferentes grados de desaturaciones (consideradas por los autores como  $SpO_2 < 90\%$ ). De las desaturaciones (llamadas por ellos como eventos), 140 (59%) fueron consideradas leves (85-89%), 47 (20%) fueron clasificadas como moderadas ( $SpO_2$  de 81-84%) y 51 (21%) como severas ( $SpO_2 \leq 80\%$ ). Los pacientes que recibieron oxígeno adicional

antes del inicio de la alimentación presentaron menos desaturaciones en total y estuvieron menos tiempo desaturados.<sup>31</sup> En nuestros pacientes estudiados, todos tenían el oxígeno necesario para mantener una  $SpO_2$  en límites aceptables, sin recibir antes de la alimentación una cantidad del gas extra; por otro lado, las desaturaciones  $< 80\%$  se observaron en las dos terceras partes de los casos, a diferencia del estudio previo que fue en una quinta parte aproximadamente, lo que corrobora que en este grupo de pacientes con DBP, las desaturaciones son más frecuentes y severas durante la alimentación respecto a los que no tienen la enfermedad, tal como han indicado otros autores en relación a pacientes similares en edad, pero sin la enfermedad.<sup>3,7</sup>

En este estudio prospectivo se empleó la oximetría de pulso para examinar el impacto de la alimentación en la oxigenación en lactantes con DBP, considerándose de relevancia dado que en la literatura son pocos los estudios de este tipo, siendo uno el publicado por Singer y colaboradores ya mencionado antes, en el que se estudiaron 46 pacientes y de ellos 11 con diagnóstico de DBP, 12 fueron de pretérmino de peso extremadamente bajo al nacimiento sin DBP y 23 recién nacidos de término, sanos, comparando los niveles de  $SpO_2$  en los tres grupos, antes, a los 10 minutos iniciales e inmediatamente después de la alimentación, encontrando niveles significativamente más bajos de  $SpO_2$  en los pacientes con DBP, principalmente en relación al término de ella ( $84 \pm 8\%$  versus  $93 \pm 4\%$  y  $93 \pm 3\%$ , respectivamente).<sup>3</sup> Las desaturaciones menores a 80% se presentaron en los grupos distintos a DBP pero con porcentaje de tiempo significativamente menor al observado en el grupo de DBP ( $37 \pm 28\%$  versus  $4 \pm 10\%$  versus  $4 \pm 8\%$ , respectivamente), a diferencia del trabajo de Garg y colaboradores,<sup>7</sup> donde estas desaturaciones severas no se hicieron presentes. Pensamos que por el corto tiempo de las mismas en los dos últimos grupos no hay repercusión a ningún órgano o sistema, y en las de más duración sí podría haberla, sin embargo, ese aspecto sería motivo de otro estudio.

Es conocido que las pausas respiratorias mayores de 20 segundos ya son peligrosas para los pacientes porque acumulan generalmente bradicardia que puede terminar en paro cardiorrespiratorio si no se atiende oportunamente.<sup>7,41</sup> Encontramos que efectivamente la  $SpO_2$  se ve disminuida en los niños con DBP durante la alimentación, mostrando eventos de desaturación importantes y de manera significativa, y aunque no medimos sus duraciones identificamos que conforme se incrementaba el volumen enteral proporcionado, mayor era el número de pacientes que se desaturaban, llegándose a recuperar en su totalidad a los cinco minutos posteriores al término de la alimentación la mayoría de ellos, sin diferencia estadísticamente significativa entre la comparación de las  $SpO_2$  cinco minutos antes y cinco minutos después de ella. Esto es similar a lo encontrado por Singer y colaboradores únicamente en relación al incremento del volumen enteral y mayor desaturación, pero no respecto a los cinco minutos posteriores a la alimentación en los niños con DBP en su estudio, ya que aquellas permanecían aún disminuidas en ese tiempo, probablemente porque todos esos pacientes estaban con succión y tal vez por ello su recuperación era más lenta,<sup>3</sup> o porque sus DBP eran más severas.

Que hubiéramos tenido la necesidad de disminuir la cantidad de oxígeno en cuatro de nuestros pacientes a un litro menos que a la cantidad que estaba recibiendo previamente, probablemente fue secundario a la mejora de la enfermedad con el transcurrir del tiempo al haber mayor desarrollo pulmonar ya que esa situación se dio en cuatro pacientes al tercero o cuarto evento, en donde ya habían transcurrido hasta una semana entre uno y otro.

En general se puede decir que los resultados del estudio apoyan nuestra hipótesis de trabajo, siendo interesante porque en nuestro país y específicamente en el Distrito Federal, a una altura de 2240 m sobre el nivel del mar, no existen investigaciones de este tipo realizadas en ese grupo de pacientes, y en la literatura mundial son muy pocas las publicadas; así mismo, es necesario efectuar otras para valorar la SpO<sub>2</sub> en niños con DBP, y con ello determinar la necesidad de oxígeno suplementario, además de que deben realizarse también nuevas investigaciones para explorar la posibilidad y severidad de problemas neurológicos relacionados con episodios de hipoxemia, un campo realmente poco analizado.

Hubiera sido conveniente haber tenido un grupo control de recién nacidos o lactantes sanos para comparar su SpO<sub>2</sub> durante la alimentación respecto a la de los lactantes con DBP, y poder así dar mayor validez a los resultados obtenidos.

En resumen, la SpO<sub>2</sub> en pacientes con DBP disminuye durante la alimentación y en las dos terceras partes, en algún momento, hasta niveles severos (menos de 80%). Se sugiere que durante la misma, y aun antes de que estas desaturaciones se presenten, se incremente la concentración de oxígeno<sup>31</sup> lo suficiente como para llevarla a una SpO<sub>2</sub> de 88% por lo menos, hasta cinco minutos después de haber terminado la alimentación, que es cuando generalmente se iguala la saturación a la que había antes de ella, evitando así en lo posible una mayor morbilidad.

## Referencias

- Northway WH Jr. Bronchopulmonary dysplasia: Thirty-three years later. *Pediatr Pulmonol* 2001;Suppl 23:5-7.
- Vermeulen MJ, Weening FT, Battistutta D, Masters IB. Awake daytime oximetry measurements in the management of infants with chronic lung disease. *J Paediatr Child Health* 1999;35:553-557.
- Singer L, Martin RJ, Hawkins SW, Benson-Szekely LJ, Yamashita TS, Carlo WA. Oxygen desaturation complicates feeding in infants with bronchopulmonary dysplasia after discharge. *Pediatrics* 1992;90:380-384.
- Solimano AJ, Smyth JA, Mann TK, Albersheim SG, Lockitch G. Pulse oximetry advantages in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1986;78:844-849.
- Saugstad OD. Is oxygen more toxic than currently believed? *Pediatrics* 2001;108:1203-1205.
- Ellsbury DL, Acarregui MJ, McGuinness GA, Klein JM. Variability in the use of supplemental oxygen for bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 2002;140:247-249.
- Garg M, Kurzner SI, Bautista DB, Keens TG. Clinically unsuspected hypoxia during sleep and feeding in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1988;81:635-642.
- Kraybill EN, Runyan DK, Bose CL, Khan JH. Risk factors for chronic lung disease in infants with birth weights of 751 to 1000 grams. *J Pediatr* 1989;115:115-120.
- Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline membrane disease: bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1967;16:357-368.
- Bancalari E, Abdenour GE, Feller R, Gannon J. Bronchopulmonary dysplasia: Clinical presentation. *J Pediatr* 1979;95:819-823.
- Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A, Lennox K, Hoskins EM. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: Prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics* 1988;82:527-532.
- Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1723-1729.
- Northway WH Jr. Observations on bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1979;95:815-818.
- Koops BL, Abram SH, Accurso FJ. Out patient management and follow-up of bronchopulmonary dysplasia. *Clin Perinatol* 1984;11:101-122.
- Bucher HU, Fanconi S, Baekert P, Duc G. Hyperoxemia in newborn infants: detection by pulse oximetry. *Pediatrics* 1989;84:226-230.
- Poets CF, Wilken M, Seidenberg J, Southall DP, von der Hardt H. Reliability of a pulse oximeter in the detection of hyperoxemia. *J Pediatr* 1993;122:87-90.
- Poets CF, Southall PD. Noninvasive monitoring of oxygenation in infants and children: practical considerations and areas of concern. *Pediatrics* 1994;5:737-746.
- Pulsioxímetro digital de mano. Manual de instrucciones. No. De catálogo 1896S versión 7, agosto 2002. Copyright BCI, Inc. 2002. Capítulo 1-1.
- Hans-Ulrich Bucher, Fanconi D, Baekert P, Duc G. Hyperoxemia in newborn infants: Detection by pulse oximetry. *Pediatrics* 1989;84:226-230.
- Goldsmid G, Bellani P, Giudice L, Deodato P, Fistolera S, Capelli C, et al. Comités de la SAP. Recomendaciones para el control de la saturación de oxígeno óptima en prematuros. *Arch Argent Pediatr* 2004;102:308-311.
- Shivpuri CR, Martin RJ, Carlo WA, Fanaroff AA. Decreased ventilation in preterm infants during oral feeding. *J Pediatr* 1983;103:285-289.
- Hay WW, Brockway JM, Eyzaguirre M. Neonatal pulse oximetry: Accuracy and reliability. *Pediatrics* 1998;5:717-722.
- Brockway J, Hay WW Jr. Prediction of arterial partial pressure of oxygen with pulse oxygen saturation measurements. *J Pediatr* 1998;133:63-66.
- Gamponia MJ, Babaali H, Yugar F, Gilman RH. Reference values for pulse oximetry at high altitude. *Arch Dis Child* 1998;5:461-465.
- Jasso L. Fisiología del recién nacido. En: Jasso L, ed. *Neonatología práctica 4ª edición*. México: El Manual Moderno; 1995. pp. 101-134.
- Tapia-Rombo CA, Munayer-Calderón J, Salazar-Acuña AH, Álvarez-Vázquez E, De-los-Santos-Soriano H, Regalado-Rebolledo HG, et al. Hemodynamic indexes in newborns using arteriovenous oxygen content difference. *Rev Invest Clin* 1998;50:191-196.
- Werthammer J, Brown ER, Neft RK, Taesch HW Jr. Sudden infant death syndrome in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1982;69:301-304.
- Abman SH, Burchell MF, Shaffer MS, Rosenberg AA. Late sudden unexpected deaths in hospitalized infants with bronchopulmonary dysplasia. *AJDC* 1989;143:815-819.
- Richard D, Poets CF, Neale S, Stebbens VA, Alexander JR, Southall DP. Arterial oxygen saturation in preterm neonates without respiratory failure. *J Pediatr* 1993;123:963-968.
- Poets CF. When do infants need additional inspired oxygen? A review of the current literature. *Pediatr Pulmonol* 1998;26:424-428.
- Toyre SM, Carlson J. Occurrence of oxygen desaturation events during preterm infant bottle feeding near discharge. *Early Hum Dev* 2003;72:25-36.
- Puerta-Vilchez M, Azcón-González-de-Aguilar P. Hipoxemia y oxigenoterapia no invasiva. *Rev Esp Pediatr* 2001;57:383-391.
- Salcedo-Posadas A, Neira-Rodríguez MA, Beltrán-Bengochea A, Albi-Rodríguez S, Sequeiros-González A. Oxigenoterapia. Disponible en <http://www.aeped.es/protocolos/neumologia/11.pdf>
- Young MJ, Bresnitz EA, Strom BL. Sample size nomograms for interpreting negative clinical studies. *Ann Intern Med* 1983;99:248-251.
- Hay WW, Brockway JM, Eyzaguirre M. Neonatal pulse oximetry: Accuracy and reliability. *Pediatrics* 1989;83:717-722.
- Northway WH Jr, Moss RB, Carlisle KB, Parker BR, Popp RL, Pitlick PT, et al. Late pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1990;323:1793-1799.
- Skidmore M, Rivers A, Hack M. Increased risk of cerebral palsy among very low-birthweight infants with chronic lung disease. *Dev Med Child Neurol* 1990;32:325-332.
- Landry SH, Fletcher JM, Zarling CL, Chapieski L, Francis DJ, Denson S. Differential outcomes associated with early medical complications in premature infants. *J Pediatr Psychol* 1984;9:385-401.
- Bier JB, Ferguson A, Anderson L, Salomón E, Voltas C, Oh W, Vohr BR. Breast – feeding of very low birth weight infants. *J Pediatr* 1993;123:773-778.
- Guyton AC, Hall JE. Principios generales de la función gastrointestinal: Motilidad, control nervioso y circulación sanguínea. En: Guyton AC, Hall JE, eds. *Tratado de fisiología médica*. 10ª edición. México: McGraw-Hill Interamericana; 2001. pp. 865-875.
- Miller MJ, Martín RJ. Apnea de la premadurez. *Clin Perinatol* 1992;4:799-820.

# Recidiva postrasplante de hepatopatías no virales

Linda Elsa Muñoz-Espinosa,<sup>a,b\*</sup> Alnitak Martínez-García,<sup>a</sup> Oralia del Castillo,<sup>c</sup>  
Paula Cordero-Pérez,<sup>a</sup> Eloy Caballero-Mendoza,<sup>d</sup> Edelmiro Pérez-Rodríguez,<sup>b</sup>  
Marco Antonio Hernández Guedea,<sup>b</sup> Guillermo Elizondo-Riojas<sup>e</sup> y Miguel Escobedo-Villarreal<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Hígado, Departamento de Medicina Interna, <sup>b</sup>Coordinación de Trasplantes, <sup>c</sup>Departamento de Psiquiatría, <sup>d</sup>Departamento de Patología y <sup>e</sup>Departamento de Radiología, Facultad de Medicina y Hospital Universitario "Dr. José E. González", Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, México

Recibido en versión modificada: 23 de enero de 2008

Aceptado: 25 de abril de 2008

## RESUMEN

**Objetivo:** El objetivo del presente trabajo fue analizar la frecuencia y presentación de recidiva de hepatopatías postrasplante no virales. **Métodos y Resultados:** Los pacientes con hepatopatías no virales que recibieron un trasplante hepático fueron 39 y de éstos, seis presentaron recidiva de la enfermedad (15.3%): uno con recaída del alcoholismo, tres con enfermedad autoinmune (dos trasplantados por cirrosis biliar primaria recurrieron con hepatitis autoinmune y uno con diagnóstico original de cirrosis hepática criptogénica presentó recurrencia de hepatitis autoinmune), uno con diagnóstico de esteatohepatitis no alcohólica tuvo recurrencia con la misma enfermedad; por último, un paciente se trasplantó por cirrosis hepática secundaria a metotrexate y postrasplante manifestó cirrosis biliar secundaria a estenosis del colédoco en el sitio de la anastomosis. **Conclusiones:** Todos los pacientes aquí analizados presentaron recidiva en el largo plazo (después de 11 meses postrasplante). La recidiva del alcoholismo se identificó en 8.3%, de las hepatopatías autoinmunes en 30%, y de la esteatohepatitis no alcohólica en 20% de los casos. Las tres pacientes con recidiva de hepatopatía autoinmune presentaron en el postrasplante una enfermedad diferente a la que dio origen al trasplante.

### Palabras clave:

Trasplante hepático, hepatopatía alcohólica, hepatitis autoinmune, esteatohepatitis no alcohólica, cirrosis biliar primaria

## SUMMARY

**Objective:** We describe the recurrence of non-viral liver disease after orthotopic liver transplantation (OLT). **Methods and Results:** We studied 39 patients who received an OLT for non-viral chronic liver disease. Six (15.3%) of these patients presented disease recurrence after OLT, one following alcohol abuse, 3 presented autoimmune liver disease [2 received an OLT for primary biliary cirrhosis and recurred as autoimmune hepatitis (AIH) one patient had cryptogenic cirrhosis before OLT and recurred as AIH]. One patient showed recurrence of a non-alcoholic steatohepatitis (NASH). One patient received an OLT for cirrhosis secondary to the use of methotrexate and post OLT developed secondary biliary cirrhosis due to a choledocal stenosis in the anastomotic site. **Conclusions:** All patients described here displayed long term recurrence (after 11 months post OLT). The recurrence of alcoholism was 8.3% among patients transplanted for this condition. AIH was observed in 30% of cases and NASH in 20%. All three patients with autoimmune liver disease recurred with a different autoimmune disease post OLT.

### Key words:

Liver transplant, alcoholic liver disease, autoimmune hepatitis, non-alcoholic steatohepatitis, NASH, primary biliary cirrhosis

## Introducción

La recidiva de las hepatopatías no virales o bien su presencia *de novo* posterior a un trasplante hepático varía dependiendo de la etiología de la enfermedad que le dio origen y de factores como la inmunosupresión, la reactividad inmunológica a antígenos propios y del donador, así como de la obesidad.<sup>1</sup>

La producción de una respuesta inmune a nivel humoral y celular contra antígenos polimórficos especie-específicos, tal como los antígenos de histocompatibilidad, es la regla

después del trasplante y constituye las bases fisiopatológicas para el rechazo. La presencia de autoanticuerpos tisulares ha sido informada consistentemente después del trasplante hepático (posTH).<sup>1</sup> La mayoría de los pacientes con autoanticuerpos no ha recibido un trasplante hepático (TH) por enfermedad autoinmune. Los anticuerpos antinucleares y antimúsculo liso son los que predominan.

La recidiva de hepatitis autoinmune implica la reaparición en el injerto de la misma enfermedad por la que se indicó el TH. Se ha observado recurrencia postrasplante en por lo menos 17% de los casos que recibieron TH por dicha

\*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Linda Elsa Muñoz-Espinosa. Facultad de Medicina y Hospital Universitario "Dr. José E. González", Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, México. Av. Gonzalitos 235, 64460 Mitras Centro, Monterrey, Nuevo León, México. Correo electrónico: linda\_uani@hotmail.com

enfermedad; el HLA-DR3 está presente en más de 70% de los mismos. El alelo DRB1\*0301 puede ser un factor que promueve la gravedad de la enfermedad antes del trasplante y que facilita la recurrencia después de éste.<sup>2</sup>

Se ha propuesto que la respuesta inmunológica es creada *de novo* por exposición a diversos antígenos derivados del donador. En esta situación, las poblaciones de linfocitos T que tienen una reactividad cruzada a antígenos hepáticos homólogos tienen que ser expandidas por la presencia de antígenos del donador en células presentadoras de antígenos derivadas del receptor.<sup>3</sup> Se ha observado que estas células reemplazan a las células del donador en el hígado, y la rapidez de este reemplazo y el número de células presentadoras de antígeno de los ganglios linfáticos y del bazo del receptor determinarán el tiempo y la gravedad de la recurrencia. La hepatitis autoinmune *de novo* es un síndrome clínico observado en 2.5 a 3.4% de los receptores de TH, su aparición es impredecible en pacientes que reciben un TH por otras etiologías no autoinmunes.<sup>4-6</sup>

El diagnóstico de cirrosis biliar primaria postrasplante es más complejo que en el hígado nativo. La histología sigue siendo el mejor método diagnóstico.<sup>7,8</sup> Los pacientes que recibieron un TH por cirrosis biliar primaria tienen persistencia de anticuerpos antimitocondriales (AMA) y desarrollan una lesión histológica sugestiva de cirrosis biliar primaria recurrente, con una frecuencia de 8 a 18% en un rango de tiempo de dos a cinco años postTH y de 30% a 10 años,<sup>9</sup> sin embargo, estos pacientes tienen pocos o ningún síntoma. Los AMA permanecen positivos en 72 a 100% de los pacientes postTH, pero lo hacen a títulos más bajos que preTH.<sup>10-12</sup>

Los datos de recurrencia de colangitis esclerosante primaria son más limitados y controversiales. Los hallazgos histológicos relativamente característicos se ven en una minoría de los pacientes y se sabe que el diagnóstico definitivo no es por biopsia hepática sino por colangiografía.<sup>13</sup>

Actualmente existen varios estudios de recidiva o presentación *de novo* de esteatohepatitis no alcohólica. Algunos pacientes habían recibido un TH por esteatohepatitis no alcohólica o por cirrosis criptogénica. La recidiva puede verse a los seis meses y el desarrollo de cirrosis a los dos años postTH.<sup>14</sup>

La hepatopatía alcohólica actualmente es la segunda indicación en frecuencia de TH.<sup>15</sup> Se estima que sólo 6% de los pacientes que se espera fallezcan de cirrosis alcohólica son los que reciben TH por esta etiología. Las principales causas de preocupación para indicar TH en estos pacientes han sido la posibilidad de recidiva y el apego al manejo. La recidiva en el corto plazo es de 10 a 15% y la recaída acumulada se ha informado de 30 a 50%.<sup>15</sup>

El objetivo del presente trabajo fue analizar la frecuencia y presentación de recidiva de hepatopatías postrasplante no virales.

## Material y métodos

De septiembre de 1999 a mayo de 2005, en el Hospital Universitario "Dr. José E. González" se realizaron 52 trasplan-

tes hepáticos a 50 pacientes, con dos retrasplantes. La edad de los pacientes fue de 11 meses a 68 años, con una media de 45 años, la etiología de la cirrosis puede verse en el cuadro I. Treinta pacientes fueron del sexo masculino (60%) y 20 (40%) del femenino. Los pacientes con hepatopatías no virales fueron 39, seis de éstos presentaron recidiva de la enfermedad (15.3%); uno con recidiva del alcoholismo al año; tres con enfermedad autoinmune (dos se trasplantaron por cirrosis biliar primaria y recurrieron como hepatitis autoinmune [39 y 40 meses] y uno se trasplantó con diagnóstico de cirrosis hepática criptogénica y tuvo recurrencia como hepatitis autoinmune [11 meses]); una paciente se trasplantó con diagnóstico de esteatohepatitis no alcohólica y presentó recurrencia con la misma enfermedad (22 meses); finalmente, un paciente se trasplantó por cirrosis hepática secundaria a metotrexate y 20 meses postrasplante presentó cirrosis biliar secundaria a estenosis del colédoco en el sitio de la anastomosis. Se describe la presentación y evolución clínica en estos pacientes con recidiva de hepatopatía, todos en el largo plazo (después de 11 meses postTH). Los pacientes tenían un MELD (en inglés, *model for end stage liver disease*) menor a 20 y clasificación de Child-Pugh A.

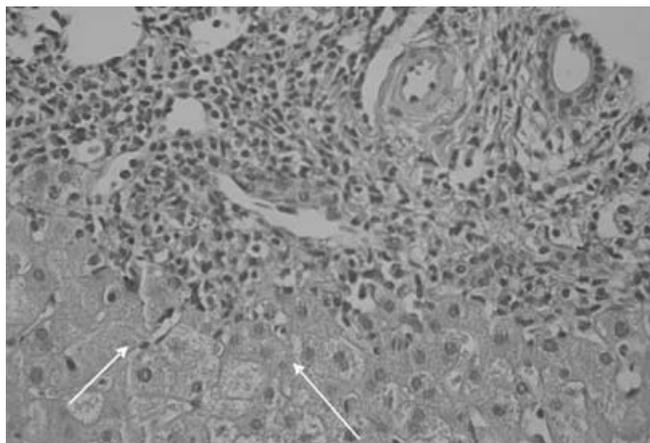
## Resultados

De los 39 pacientes que recibieron TH por hepatopatías no virales, seis (15.3%) tuvieron recidiva de la enfermedad y en uno se presentó cirrosis biliar secundaria *de novo* como consecuencia de una estenosis del conducto colédoco. Uno de 12 pacientes recidivó en el alcoholismo (8.3%) (Cuadro II), por lo que suspendió los medicamentos inmunosupresores y falleció a los 10 meses por rechazo crónico del trasplante, tenía 32 años; aun cuando la valoración psiquiátrica preTH fue adecuada, el paciente recayó en el alcoholismo probablemente por tener una personalidad dependiente. Todos los pacientes presentaron recidiva de hepatopatía postTH en el largo plazo (más de seis meses).

Tres de 10 pacientes (30%) tuvieron recidiva de enfermedad autoinmune, dos de ellas de 34 y 20 años de edad

**Cuadro I.** Etiología de la cirrosis hepática en 50 pacientes que recibieron trasplante hepático

Etiología	Número	%
Por alcohol	13	24
Virus hepatitis C	10	20
Hepatitis autoinmune	6	12
Esteatohepatitis no alcohólica	5	10
Atresia de vías biliares	4	8
Criptogénica	4	8
Cirrosis biliar primaria	3	6
Cirrosis biliar secundaria	2	4
Virus hepatitis B	1	2
Colangitis autoinmune	1	2
Hepatopatía por hipoplasia de vías biliares	1	2
Metotrexate	1	2



**Figura 1.** Recidiva de hepatitis autoinmune en una paciente que 40 meses antes recibió TH por cirrosis biliar primaria. La inflamación crónica portal y periportal por linfocitos y células plasmáticas se extiende hacia el acino hepático y daña la placa limitante.

recibieron TH por cirrosis biliar primaria y ambas presentaron recidiva como hepatitis autoinmune *de novo* a los 39 y 40 meses postTH (Cuadro II); aunque solo una tenía autoanticuerpos presentes pretrasplante, en ambas se identificaron cuando se hizo el diagnóstico de la recidiva y AMA a títulos altos postTH. La biopsia hepática en la paciente que tenía 40 meses postTH mostró inflamación portal y periportal con linfocitos y algunas células plasmáticas que dañaban la placa limitante sin afectar los conductos biliares, lo que sugirió el diagnóstico de hepatitis autoinmune (Figura 1), corroborado con los resultados de autoanticuerpos (Cuadro II). Una paciente de 59 años recibió TH por cirrosis criptogénica y 11 meses después, aún en ausencia de autoanticuerpos presentó recidiva como hepatitis autoinmune (Cuadro II), lo que indica que seguramente la etiología de la hepatopatía preTH era autoinmune. El manejo en estas tres pacientes fue con 40 mg diarios de prednisona y 2 g de micofenolato de mofetilo; una vez que las aminotransferasas (ALT y AST)

regresaron a niveles normales se disminuyó la dosis de prednisona hasta alcanzar la dosis de mantenimiento de 5 o 10 mg al día. La paciente de 34 años de edad que presentó la recidiva a los 39 meses actualmente tiene 54 meses postTH y cursa con embarazo normal de 30 semanas, por lo que suspendió el micofenolato de mofetilo y actualmente recibe esteroides a dosis de 20 mg al día, ya que tuvo elevación de la ALT al suspender el medicamento; también recibe tacrolimus como inmunosupresor. La paciente con TH a los 20 años de edad, que presentó la hepatitis autoinmune *de novo* a los 40 meses postTH, actualmente tiene 52 meses de evolución y está controlada con micofenolato de mofetilo, prednisona y tacrolimus. La paciente de 59 años con recidiva de hepatitis autoinmune a los 11 meses actualmente cursa con 43 meses postTH en buenas condiciones; recientemente tuvo elevación de ALT, que se controló al subir la dosis de prednisona a 20 mg, con buena respuesta y normalización de las pruebas de funcionamiento hepático.

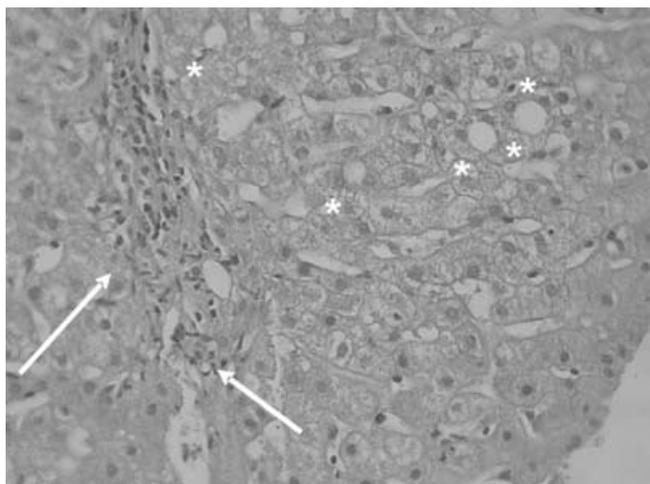
Una mujer de 58 años de edad con diabetes mellitus tipo 2, hiperlipidemia y sobrepeso recibió TH por esteatohepatitis no alcohólica. A veintidós meses de la intervención quirúrgica, el índice de cintura:cadera subió de 1.09 preTH a 1.12, la paciente continuaba con hiperlipidemia, tenía índice de masa corporal de 30, persistía con diabetes mellitus tipo 2 descompensada y la biopsia hepática mostró recidiva de la esteatohepatitis no alcohólica con esteatosis macrovesicular leve e inflamación leve periportal (Cuadro II y Figura 2); actualmente cursa con 52 meses postTH, aún con obesidad. Desde que se identificó la recidiva de la esteatohepatitis no alcohólica se inició 15 mg/kg de ácido ursodesoxicólico, 400 U diarias de vitamina E, además de esquema de inmunosupresión con micofenolato de mofetilo y ciclosporina (CsA); recientemente se le cambió a tacrolimus. Debido a que los factores de riesgo de evolución de la esteatohepatitis no alcohólica no han sido controlados, existe el riesgo de que pueda progresar a cirrosis hepática nuevamente.

De los cuatro pacientes restantes que recibieron TH por esteatohepatitis no alcohólica (Cuadro I), solo uno (20%) se

**Cuadro II.** Recidiva de hepatopatías no virales en cuatro pacientes

	PreTH	PosTH	PreTH	PosTH	PreTH	PosTH	PreTH	PosTH
Número de paciente	1	-	2	-	3	-	4	-
Edad	20	22	34	37	59	59	58	59
Sexo	F	-	F	-	F	-	F	-
AML	1:40	Neg	Neg	1:160	Neg	Neg	Neg	-
ANA	Neg	72 U/ml	Neg	1:160	Neg	Neg	Neg	-
AMA	1:20	1:160	Neg	1:320	Neg	Neg	Neg	-
AMHR	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	-
Biopsia hepática	CBP IV	HAI	CBP IV	HAI	Cirrosis criptogénica	HAI	EHNA	EHNA
Recidiva (meses)	-	39	-	40	-	11	-	22
Child-Pugh	C (10)	A (5)	B (8)	A (5)	C (12)	A (5)	B (7)	A (5)

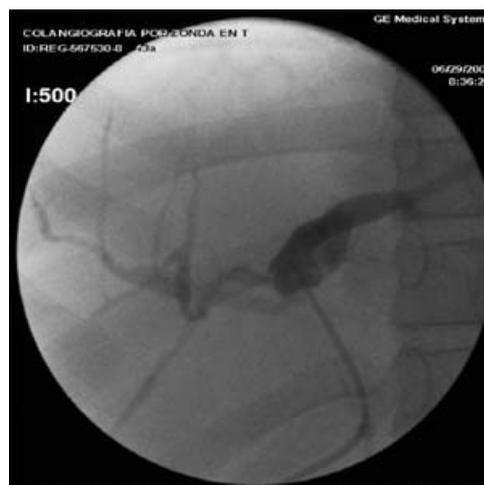
AML=antimúsculo liso, ANA=anticuerpos antinucleares, AMA=anticuerpos antimitocondriales, AMHR=antimicrosoma hepatorenal, HAI=hepatitis autoinmune, CBP=cirrosis biliar primaria, EHNA=esteatohepatitis no alcohólica



**Figura 2.** Recidiva de esteatohepatitis no alcohólica 22 meses postTH. La biopsia hepática muestra esteatosis (asteriscos) macrovesicular leve acompañada de inflamación (flechas) portal por linfocitos.

mantenía a los 26 meses postTH sin factores de riesgo para recidiva de la enfermedad, es decir, en su peso ideal, sin hiperglucemia o hiperlipidemia, mientras que los otros permanecen con obesidad e hiperlipidemia, es decir, con riesgo de recidiva. Los cuatro están completamente reintegrados a su vida familiar, laboral y social.

El paciente que presentó recidiva de enfermedad con cirrosis biliar secundaria recibió el TH a los 11 años de edad y fue por cirrosis hepática secundaria al uso de metotrexate, ya que había tenido leucemia linfocítica aguda a los cinco años de edad, con marcadores de virus B y C negativos, incluyendo estudios moleculares. Este paciente desarrolló estenosis posTH en el sitio de la anastomosis del colédoco (Figura 3), que fue tratada con plastia en varias ocasiones (Figura 4) y colocación de stent (endoprótesis biliar), tuvo varios episodios de colangitis aguda, resueltos satisfactoriamente con antibióticos; a los 20 meses de evolución postTH fue sometido a laparotomía exploradora, para drenaje de las vías biliares y colocación de sonda en T, misma que se



**Figura 3.** Colangiografía que muestra oclusión a nivel de la unión de los hepáticos.

mantuvo durante varios meses, sin embargo, en la biopsia hepática en esa ocasión ya mostraba cirrosis biliar secundaria a la obstrucción crónica. El paciente sobrevivió 67 meses después del TH y cuando estaba en valoración para retransplante, falleció de sangrado de tubo digestivo alto atendido en otra institución a los 15 años de edad.

## Discusión

La disfunción tardía del injerto puede deberse a múltiples causas como infecciones, complicaciones vasculares o biliares, recurrencia de la enfermedad original, enfermedad linfoproliferativa, poco apego al tratamiento que conlleve a rechazo celular o rechazo crónico.

La probabilidad actuarial de desarrollar autoanticuerpos después del TH en pacientes previamente negativos fue de 23, 42 y 66%, después de seis, 12 y 36 meses del TH en pacientes que lo recibieron por causas ajenas a autoinmuni-



**Figura 4.** Colangiografía posterior a la plastia que muestra visualización completa del árbol biliar.

dad, respectivamente. La presencia de autoanticuerpos está relacionada a la indicación del TH, rechazo y respuesta a tratamiento con esteroides.<sup>3</sup>

La presencia de hepatitis autoinmune implica la reaparición en el injerto de la misma enfermedad por la que se indicó el TH. En este caso se desarrolla en el contexto de supresión inmune y las manifestaciones clásicas de la enfermedad establecidas en los criterios internacionales pueden ser alteradas o suprimidas por la terapia.<sup>2</sup> No se han estandarizado los criterios mínimos para el diagnóstico de hepatitis autoinmune posTH, y no se han aplicado de forma consistente los criterios internacionales. El grado de similitud entre la hepatitis autoinmune pre y posTH permanece incierto. Los pacientes que aquí informamos tuvieron recidiva de enfermedad autoinmune en 30%, sin embargo, la enfermedad vista posTH fue hepatitis autoinmune en dos pacientes que preTH tenían cirrosis biliar primaria, la enfermedad posTH fue confirmada por autoanticuerpos y biopsia hepática, con respuesta satisfactoria en ambos casos a prednisona y micofenolato de mofetilo. En la otra paciente que tenía cirrosis criptogénica preTH seguramente se trataba de hepatitis autoinmune, ya que ésta fue la forma de recurrencia, igualmente con buena respuesta al tratamiento. Es bien sabido que los autoanticuerpos preTH en ocasiones no se identifican inicialmente.<sup>2</sup>

Los pacientes con hepatitis autoinmune que reciben un TH han sido preseleccionados por lo agresivo de su enfermedad. La apariencia de la gravedad de la hepatitis autoinmune posTH refleja la dosis de los antígenos blanco presentes en el donador o la activación directa de los linfocitos del receptor por moléculas clase II del complejo mayor de histocompatibilidad de células presentadoras de antígeno del donador.<sup>4</sup> La estrategia de tratamiento con prednisona sola o en combinación con azatioprina o micofenolato de mofetilo para la hepatitis autoinmune recurrente posTH se añade al régimen de inmunosupresión, ya que la terapia con tacrolimus o ciclosporina tiene más limitaciones en este sentido.<sup>2</sup> La respuesta a la terapia por lo general es adecuada, lo que confirma la sospecha diagnóstica. Estudios preliminares sugieren que los pacientes que pierden el injerto después de enfermedad *de novo* tienen predominio de colestasis y datos histológicos que sugieren su divergencia del síndrome clásico.<sup>3</sup>

El diagnóstico de la hepatitis autoinmune *de novo* se basa en la exclusión de otras condiciones similares. La pérdida de la tolerancia es la esencia de la enfermedad y debe ser distinguida de la respuesta inmune a un antígeno extraño. Esta distinción es clave cuando se establece la recurrencia o enfermedad *de novo* y la diferenciación de rechazo o infección viral. No existen pruebas convencionales o datos patognómicos.<sup>3</sup> Los términos hepatitis autoinmune postrasplante y disfunción del injerto que simula hepatitis autoinmune reflejan la dificultad para establecer el diagnóstico correcto. Los pacientes en quienes la terapia falla tienen progresión de la fibrosis y posible pérdida del injerto, así como quienes no reciben esteroides progresan a cirrosis, requieren trasplante y pueden fallecer de insuficiencia hepática. Evidencia histológica de proliferación ductular y concentraciones muy

altas de gamma glutamil transpeptidasa, sugieren falla al tratamiento y la presencia de hepatitis autoinmune.<sup>1-3</sup>

Se ha descrito la recidiva posTH de enfermedad autoinmune pero con la aparición de otra entidad como la hepatitis autoinmune en pacientes que recibieron TH por cirrosis biliar primaria;<sup>16</sup> nosotros informamos aquí dos casos.

Aun cuando las dos pacientes que se trasplantaron por cirrosis biliar primaria permanecían con AMA positivo, ninguna tuvo evidencia de recidiva de esta enfermedad en la biopsia hepática. Inicialmente se había sugerido que el esquema de inmunosupresión podría influir en la recurrencia y sobrevida, sin embargo, esto se ha descartado ya que la sobrevida en pacientes que recibieron ciclosporina A posTH fue de 89% a cinco y 10 años, y en los que recibieron tacrolimus como inmunosupresor fue de 97 y 93%; no se encontró una diferencia significativa.<sup>12</sup> La detección de AMA no tuvo efecto en recurrencia, rechazo o sobrevida.<sup>12</sup> En nuestra serie, solamente 6% (n=3) recibió TH por cirrosis biliar primaria, de hecho esta enfermedad la vemos con una frecuencia de 10% en los pacientes atendidos en la Unidad de Hígado.<sup>17</sup>

En un estudio se evaluaron 27 pacientes posTH para estudiar recidiva de esteatohepatitis no alcohólica y se realizaron biopsias hepáticas por protocolo para evaluar recurrencia.<sup>14</sup> Después de cuatro o cinco años posTH, todas las biopsias hepáticas mostraban algún grado de esteatosis en el injerto, al contrario de 20 a 30% de los sujetos trasplantados por otras etiologías. El único factor predictivo independiente fue la dosis acumulada de esteroides. A pesar del desarrollo universal de esteatosis, la presencia de esteatohepatitis se vio en 3 a 27% de los sujetos en el tiempo estudiado. De los cinco pacientes que recibieron TH por esteatohepatitis no alcohólica en este estudio, solo uno (20%) ha tenido recidiva de la enfermedad y otros tres pacientes persisten con obesidad, hiperlipidemia y con el riesgo de manifestarla.

Los pacientes con TH presentan con frecuencia factores de riesgo para el desarrollo de la esteatohepatitis no alcohólica como hiperlipidemia (20 a 66%), hipertensión arterial (41 a 81%), obesidad (39 a 43%), diabetes mellitus (21 a 32%) y lipoproteínas de alta densidad (HDL) bajas (52%).<sup>18</sup> En un estudio de pacientes que recibieron TH por cirrosis criptogénica comparados con un grupo control de pacientes que tenían enfermedad colestásica, la presencia de esteatohepatitis no alcohólica postrasplante fue significativamente más frecuente en los primeros (50 *versus* 25%).<sup>18</sup> Las anomalías en las pruebas de funcionamiento hepático por lo general no correlacionan con la severidad del daño en el injerto.<sup>18</sup>

Los pacientes con TH tienen un alto riesgo de desarrollar síndrome metabólico, la administración de esteroides conlleva un riesgo alto de desarrollar esteatosis hepática, y con los inhibidores de calcineurina, particularmente el tacrolimus, tienen riesgo de diabetes mellitus e hiperlipidemia.

En la población sin trasplante, la piedra angular del manejo de la esteatohepatitis no alcohólica es disminuir de peso con dieta y ejercicio, y el cambio del estilo de vida. La buena condición física ha demostrado ser el mejor modulador de la resistencia a la insulina. Existen algunos estudios piloto sobre el manejo de la esteatohepatitis no alcohólica con manejo

farmacológico, con ácido ursodesoxicólico, antioxidantes y agentes sensibilizantes a la insulina. Entre los agentes más promisorios están los agonistas de PPAR $\gamma$  y rosiglitazone.<sup>19</sup>

Una contraindicación para realizar el TH es el alcoholismo activo. Con frecuencia se encuentran otras alteraciones psiquiátricas como trastornos de personalidad, depresión y ansiedad, que requieren manejo pre y postTH. En particular los trastornos de personalidad han mostrado ser factores predictivos independientes de recaída. La mayoría de los centros tienen psiquiatras o expertos en adicciones como parte del grupo de trasplantes.

En estos pacientes se requiere una evaluación minuciosa preTH para identificar comorbilidades asociadas al alcoholismo que pudieran entorpecer la evolución postTH.

En Estados Unidos, 85% de los programas de TH tiene como requisito seis meses de abstinencia antes del TH.<sup>15</sup> Varios centros requieren monitoreo colateral con familiares, niveles de alcohol en sangre y sobriedad documentada por programas, así como pertenecer a un grupo de apoyo o rehabilitación. Aunque algunos grupos como los franceses han llegado a recomendar tres meses de abstinencia, se ha mostrado que seis meses de abstinencia es un importante factor predictivo de recidiva.<sup>15</sup> En nuestro centro, el requisito de abstinencia es de seis meses<sup>17,20</sup> y todos los pacientes tienen una valoración psiquiátrica preTH y algunos casos continúan con manejo postTH; de hecho, la baja incidencia de recidiva de alcoholismo (un caso de 12, 8.3%) confirma que el manejo es el adecuado.

Se ha sugerido que los pacientes con hepatopatía alcohólica tienen menor índice de rechazo, sin embargo, esto no ha sido comprobado. La sobrevida después de TH de acuerdo a *United Network of Organ Sharing* en hepatitis alcohólica es de 82 y 68% a uno y cinco años, respectivamente.<sup>21</sup>

## Referencias

1. Vergani D, Mieli-Vergani G. Autoimmunity after liver transplantation. In: Gershwin ME, Vierlig JM, Manns MP, eds. *Liver immunology*. Philadelphia PA: Hanley and Belfus; 2003. pp. 469-480.

2. Czaja AJ. Autoimmune hepatitis after liver transplantation and other lessons of self intolerance. *Liver Transplant* 2002;8:505-513.
3. Salcedo M, Pons JA, Sousa JM, Rimola A, Suárez F, Bañares R. De novo autoimmune hepatitis (AIH) after liver transplantation. *J Hepatol* 2001;34:49.
4. Sánchez-Fueyo A, Strom TB. Immunological tolerance and liver transplantation. *J Hepatol* 2004;41:698-705.
5. Kerkar N, Hadzián, Davies ET, Portmann B, Donaldson PT, Rela M, et al. De novo autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Lancet* 1998;351:409-413.
6. Gupta P, Hart J, Millis JM, Cronin D, and Brady L. De novo hepatitis with autoimmune antibodies and atypical histology: A rare cause of late graft dysfunction after paediatric liver transplantation. *Transplantation* 2001;71:664-668.
7. O'Grady JG. Recurrence of primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune chronic hepatitis after liver transplantation: Fact or fancy. In: Arroyo V, Bosch J, Bruguera M, Rodés J, eds. *Therapy in liver diseases. The pathophysiological basis of therapy*. Barcelona: Masson; 1997. pp. 281-285.
8. Tan CK, Sian Ho JM. Concurrent de novo autoimmune hepatitis and recurrence of primary biliary cirrhosis post-liver transplantation. *Liver Transplant* 2001;7:461-465.
9. Kaplan MM, Gershwin ME. Medical progress: Primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 2005;353:1261-1273.
10. Sánchez EQ, Levy MF, Goldstein RM, Fasola CG, Tillery GW, Netto GJ, et al. The changing clinical presentation of recurrent primary biliary cirrhosis after liver transplantation. *Transplantation* 2003;76:1583-1588.
11. Sylvestre PB, Batts KP, Burgart LJ, Poterucha JJ, Wiesner RH. Recurrence of primary biliary cirrhosis after liver transplantation: Histologic estimate of incidence and natural history. *Liver Transplant* 2003;10:1086-1093.
12. Jacob DA, Neumann UP, Bahra M, Langrehr JM, Neuhaus P. Liver transplantation for primary biliary cirrhosis: Influence of primary immunosuppression on survival. *Transplant Proc* 2005;37:1691-1692.
13. Batts KP, Wang X. Recurrence of primary biliary cirrhosis, autoimmune cholangitis and primary sclerosing cholangitis after liver transplantation. *Clin Liver Dis* 1998;2:421-435.
14. Contos MJ, Choudhury J, Mills AS, Sanyal AJ. The histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2004;8:481-500.
15. Watt KD, McCashland TM. Transplantation in the alcoholic patient. *Semin Liver Dis* 2004;24:249-255.
16. Jones DE, James OF, Portmann B, Burt AD, Williams R, Hudson M. Development of autoimmune hepatitis following liver transplantation for primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1999;30:53-57.
17. Muñoz-Espinosa LE, Cordero-Pérez P, Escobedo-Villarreal MM. Development of a liver unit in Latin America. *Ann Hepatol* 2002;1:80-84.
18. Burke A, Lucey MR. Non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis and orthotopic liver transplantation. *Am J Transplant* 2004;4:686-693.
19. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Non-alcoholic steatohepatitis: Abstract of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* 2003;37:1202-1219.
20. Escobedo M, Muñoz LE, Nañez H, Pérez E, Martínez A, Hernández M, et al. Evolución postrasplante hepático: Experiencia en el Hospital Universitario Dr. José E. González, Monterrey, Nuevo León. *Medicina Universitaria* 2001;3:200-207.
21. Lucey MR. Alcoholic liver disease and transplantation. In: Arroyo V, Bosch J, Bruguera M, Rodés J, eds. *Therapy in liver diseases. The pathophysiological basis of therapy*. Barcelona: Masson; 1997. pp.183-195.

# Parámetros clínicos y de laboratorio asociados a sepsis neonatal nosocomial

María de Lourdes Lemus-Varela,<sup>a\*</sup> Alberto Villaseñor-Sierra<sup>b</sup>  
y José de Jesús Arriaga-Dávila<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Neonatología, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS,

<sup>b</sup>Laboratorio de Microbiología Molecular, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, IMSS, Guadalajara, Jalisco, México

Recibido en versión modificada: 8 de enero de 2008

Aceptado: 9 de mayo de 2008

## RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar la utilidad de signos, síntomas y parámetros laboratoriales para predecir sepsis neonatal nosocomial.

**Métodos:** De marzo de 2002 a junio de 2003 se identificaron 343 recién nacidos con sospecha de sepsis neonatal nosocomial, de los cuales 60 reunieron los criterios de inclusión. Se tomaron dos hemocultivos, biometría hemática, proteína C reactiva (PCR) seriada y un frotis de leucocitos teñidos con naranja de acridina o buffy coat. Los signos clínicos y laboratoriales fueron comparados en neonatos con y sin hemocultivo positivo, mediante  $\chi^2$ . Se calculó sensibilidad, especificidad, valores de predicción y razón de momios.

**Resultados:** En 35/60 (58.3%) recién nacidos se aislaron bacterias patógenas. No se identificaron signos o síntomas asociados a sepsis neonatal nosocomial. Plaquetopenia ( $\chi^2=4.8$  d.f. 1,  $p=0.03$ ,  $RM=3.2$ ,  $IC\ 95\%=1.1-9.6$ ); PCR positiva inicial ( $\chi^2=9.1$  d.f. 1,  $p=0.003$ ,  $RM=15.1$ ,  $IC\ 95\%=1.7-130.6$ ) y buffy coat positivo ( $\chi^2=6.7$  d.f. 1,  $p=0.009$ ,  $RM=11$ ,  $IC\ 95\%=1.3-91.9$ ) se asociaron significativamente a sepsis neonatal nosocomial. *Staphylococcus epidermidis* y *Serratia marcescens* fueron las bacterias más aisladas.

**Conclusiones:** Nuestros resultados fueron consistentes con otros informes, los signos y síntomas clínicos no son de utilidad para predecir sepsis neonatal nosocomial, mientras que la plaquetopenia, PCR y buffy coat positivos resultaron buenos predictores de esta patología.

## Palabras clave:

Sepsis neonatal nosocomial

## SUMMARY

**Objective:** Assess if certain clinical and laboratorial data are associated with Neonatal Nosocomial Sepsis (NNS).

**Methods:** From March to June 2003, 343 premature neonates (PN) with clinical data suggestive of NNS were recruited; 60 fulfilled the inclusion criteria and were studied. Laboratory tests included two blood cultures from different peripheral veins, complete blood count (CBC), serial C reactive protein (CRP), and buffy coat (BC) smear stained with acridine orange. Clinical data and laboratory test results were compared among neonates with and without pathogenic bacteria isolated in the blood culture. Statistical analysis included chi-square tests ( $\chi^2$ ), odds ratios (OR), sensitivity, specificity and predictive values.

**Results:** In 35/60 (58.3%) PN, a pathogenic bacteria was isolated in blood cultures. We did not identify signs and symptoms significantly associated with NNS. Thrombocytopenia ( $\chi^2\ 4.8$  d.f. 1;  $p = 0.03$ ; OR: 3.2, C.I. 95% 1.1-9.6); positive CRP ( $\chi^2\ 9.1$  d.f. 1;  $p = 0.003$ ; OR: 15.1 C.I. 95% 1.7-130.6), and positive buffy coat smear ( $\chi^2\ 6.7$  d.f. 1;  $p = 0.009$ ; OR: 11 C.I. 95% 1.3-91.9) were associated with NNS. *Staphylococcus epidermidis* and *Serratia marcescens* were the most frequent isolated bacteria.

**Conclusions:** The present study did not identify signs and symptoms associated with NNS. Nevertheless, thrombocytopenia, positive CRP and positive buffy coat smear were considered adequate predictive factors.

## Key words:

Neonatal nosocomial sepsis

## Introducción

La morbilidad y mortalidad en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) está fuertemente relacionada con procesos infecciosos, especialmente en el recién nacido pretérmino y son las infecciones nosocomiales las de mayor prevalencia. En Estados Unidos, la prevalencia de sepsis neonatal nosocomial (SNN) es de 25%. Las

infecciones nosocomiales han sido asociadas a factores de riesgo conocidos tales como la estancia hospitalaria, el uso de catéteres venosos centrales, nutrición parenteral, soporte ventilatorio mecánico, procedimientos invasivos y el uso de antibióticos de amplio espectro.<sup>1,2</sup>

El diagnóstico de SNN es una tarea difícil incluso para médicos experimentados, dado que los datos clínicos no son específicos y algunas veces comparte características con

\*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Alberto Villaseñor-Sierra. Laboratorio de Microbiología Molecular, Centro de Investigación Biomédica de Occidente. Sierra Mojada 800, Col. Independencia, 44340 Guadalajara, Jalisco, México. Tel.: (33) 3618 9410. Fax: (33) 3618 1756. Correo electrónico: avillase@prodigy.net.mx

algunas condiciones no infecciosas. El diagnóstico de laboratorio también es difícil; los hemocultivos (estándar de oro) ofrecen información bacteriológica tres a siete días después, y un resultado positivo es esperado en 40 a 50% de los casos, consecuentemente nos enfrentamos a un diagnóstico tardío, lo cual puede ocasionar un desenlace fatal.<sup>3</sup>

La Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente, en Guadalajara Jalisco, recibe alrededor de 600 ingresos anuales de hospitales de segundo nivel de atención. En esta población, las infecciones nosocomiales son la principal causa de morbilidad y mortalidad con una tasa de incidencia de 27 por cada 1000 egresos durante 2002 y 2003, respectivamente (datos no publicados).

El objetivo del presente estudio fue evaluar la utilidad de algunos datos clínicos y de laboratorio para predecir sepsis neonatal nosocomial.

## Material y métodos

### Diseño y población de estudio

Durante el periodo de estudio (marzo de 2002 a junio de 2003), 658 neonatos fueron ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales; de éstos, en 343 había sospecha de infección nosocomial. De aquellos con sospecha de SNN, 60 (17.5%) llenaron los criterios de inclusión y después de obtener el consentimiento de alguno de los padres o tutores, fueron ingresados al estudio. Se incluyeron recién nacidos pretérmino con más de 48 horas de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales y con peso mayor de 1000 g, si presentaban dos o más de los siguientes criterios clínicos: dificultad respiratoria o apnea, necesidad de incrementar el soporte ventilatorio, actividad física disminuida, hipotonía, disminución de la perfusión vascular periférica, palidez, piel marmórea, cianosis, distensión abdominal, residuo gástrico, vómito, hepatomegalia, esplenomegalia, ictericia, convulsiones, fontanela abombada, piel de coloración terrosa, hipotermia o fiebre e hiporexia. No se incluyeron los que recibieron transfusiones hemáticas o derivados, aquellos con historia de cirugía y los que recibieron cualquier antimicrobiano en las 48 horas previas. Se excluyeron aquellos en quienes no se obtuvo el consentimiento informado y no se completó el cuestionario clínico o los estudios de laboratorio.

### Técnicas y procedimientos

Una vez que se identificaba que un recién nacido pretérmino llenaba los criterios de inclusión, antes de iniciar la terapia antimicrobiana y previa asepsia, antisepsia y colocación de campos estériles, se tomaron dos muestras sanguíneas de manera simultánea de dos venas periféricas y fueron inoculadas por separado en dos frascos de hemocultivo y procesadas en un sistema automatizado Bact Alert®. Otros estudios de laboratorio fueron biometría hemática completa, determinación seriada de proteína C reactiva al inicio (tiempo 0), a las

24 y 48 horas; 40 µL de sangre periférica colectada en un tubo capilar no heparinizado fueron utilizados para un frotis de células blancas *buffy coat*, con tinción naranja de acridina. Se realizó punción lumbar en los casos con convulsiones, fontanela abombada o según criterio médico. Se consideró caso a los pacientes de 0 a 28 días de vida extrauterina con al menos dos datos clínicos sugestivos de proceso infeccioso y un hemocultivo positivo para bacterias patógenas. Ante *Staphylococcus epidermidis* fue considerado como caso solamente con el aislamiento de la misma bacteria en los dos hemocultivos tomados de manera simultánea en diferentes sitios de venopunción.

### Análisis estadístico

Se llevó a cabo estadística descriptiva (media, desviación estándar, porcentajes) y comparativa (comparación de proporciones,  $\chi^2$ , prueba exacta de Fisher y cálculo de razón de momios), así como obtención de sensibilidad, especificidad y valores de predicción positivo y negativo. Un valor de  $p \leq 0.05$  (IC 95%) fue considerado significativo.

## Resultados

De marzo de 2002 a junio de 2003 ingresaron 658 neonatos a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales y aunque en 343 se sospechó SNN, solo 60 llenaron los criterios de inclusión y completaron la evaluación clínica y de laboratorio. De los 60 casos incluidos, 35 (58.3%) tuvieron confirmación bacteriológica, de los cuales 57% fueron varones y con edad gestacional promedio de 36.2 semanas (DE=4.2) y peso promedio de 2625 g (DE=1.027 g). El rango de estancia hospitalaria previo al diagnóstico fue de dos a 64 días (promedio 13 días).

Al comparar los datos clínicos no hubo diferencias significativas entre los niños con SNN o sin ella (los sintomáticos pero sin aislamiento en hemocultivos). Sin embargo, hubo hallazgos de laboratorio asociados de manera significativa a SNN: cuenta baja de plaquetas ( $\chi^2=4.8$  d.f. 1,  $p=0.03$ , RM=3.2, IC 95%=1.1-9.6), PCR positiva al inicio ( $\chi^2=9.1$  d.f. 1,  $p=0.003$ , RM=15.1, IC 95%=1.7-130.6), a las 24 horas ( $\chi^2=8.5$  d.f. 1,  $p=0.004$ , RM=14.1, IC=95% 1.6-122.7) y a las 48 horas ( $\chi^2=6.3$  d.f. 1,  $p=0.01$ , RM=7, IC 95%=1.3-37.1) y *buffy coat* positivo ( $\chi^2=6.7$  d.f.1,  $p=0.009$ , RM=11, IC 95%=1.3-91.9). Con relación a la bacteriología, el aislamiento de cocos grampositivos fue predominante (68.5%), con *Staphylococcus epidermidis* como el más prevalente (37.1%); entre los bacilos gramnegativos (25.7%) se identificó *Serratia marcescens*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter cloacae* y *Pseudomonas aeruginosa*. Así mismo, se aislaron levaduras (5.7%) tales como *Candida parapsilosis*.

El análisis de diversos parámetros de laboratorio asociados de manera significativa con SNN mostraron que un bajo recuento plaquetario en conjunto con una prueba de *buffy coat* positiva y PCR anormal (OR=5.1, IC 95%=1.7 - 15.6), tuvieron el más alto valor de predicción para el diagnóstico de SNN (Cuadro I).

**Cuadro I.** Sensibilidad, especificidad y valores de predicción de pruebas de laboratorio asociadas de manera significativa ( $p < 0.05$ ) a sepsis neonatal nosocomial

	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)	RM	IC 95%
Frotis <i>buffy coat</i>	25	100	100	66.7	11.0	1.3-91.9
Plaquetopenia	69	60	71	58.0	3.2	1.1-9.6
Plaquetopenia+PCR positiva	63	68	73	57.0	3.6	1.2-10.6
Plaquetopenia+PCR positiva+ <i>buffy coat</i> positivo	74	64	74	64.0	5.1	1.7-15.6

VPP=valor de predicción positivo, VPN=valor de predicción negativo, IC=intervalo de confianza, RM=razón de momios, PCR=proteína C reactiva.

## Discusión

En concordancia con informes de la literatura,<sup>4,5</sup> los signos y síntomas fueron vagos y de nula utilidad para el diagnóstico de SNN. Algunas pruebas de laboratorio tales como la PCR al momento de la sospecha diagnóstica y a las 24 horas, una cuenta baja de plaquetas y una prueba de *buffy coat* positiva, tuvieron un valor de predicción elevado para el diagnóstico de SNN<sup>6</sup> (en conjunto 74%). Ahora bien, aunque *buffy coat* es una prueba rápida y técnicamente sencilla, requiere un microscopio para fluorescencia (no siempre disponible) y el uso de una tinción con un reactivo riesgoso (naranja de acridina) dadas sus propiedades cancerígenas.<sup>7,8</sup>

En el presente estudio, las bacterias aisladas de neonatos con sepsis nosocomial fueron similares a las reportadas en recién nacidos pretérmino de hospitales de segundo y tercer nivel de México<sup>9</sup> y de otros países:<sup>5,10</sup> *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* y bacilos gramnegativos tales como *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* y *Escherichia coli*. Existen algunos informes de aislamientos de *Staphylococcus epidermidis* y *Candida* en recién nacidos pretérmino con abordaje venoso central, nutrición parenteral, administración de antibióticos y esteroides intravenosos.<sup>2</sup>

No obstante que el número de pacientes incluidos en el presente estudio fue reducido, los resultados son consistentes con diversos informes de la literatura respecto a la poca utilidad de los datos clínicos y el limitado apoyo que brindan algunos estudios paraclínicos incluido el hemocultivo, estándar de oro en el diagnóstico de SNN.

## Agradecimientos

Este estudio fue aprobado por el Comité de Investigación y Ética del Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS, Guadalajara, Jalisco. Agradecemos la valiosa revisión crítica del Dr. Guillermo Gutiérrez Calleros, del Hospital de Niños de Phoenix, E.U.A. El estudio fue financiado por el Fondo para el Fomento a la Investigación (financiamiento 2002/162) del Instituto Mexicano del Seguro Social.

## Referencias

- Rodríguez AJ, García MP. [Sepsis of the newborn]. Ginecol Obstet Mex 1967;22:141-145.
- Ávila-Figueroa RC. Infecciones nosocomiales en recién nacidos. Bol Med Hosp Infant Mex 1988;45:411-414.
- Misra PK, Kumar R, Malik GK, Mehra P, Awasthi S. Simple hematological tests for diagnosis of neonatal sepsis. Indian Pediatr 1989;26:156-160.
- Kaiser JR, Cassat JE, Lewno MJ. Should antibiotics be discontinued at 48 hours for negative late-onset sepsis evaluations in the neonatal intensive care unit? J Perinatol 2002;22:445-447.
- Fanaroff AA, Korones SB, Wright LL, et al. Incidence, presenting features, risk factors and significance of late onset septicemia in very low birth weight infants. The National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Pediatr Infect Dis J 1998;17:593-598.
- Benitz WE, Han MY, Madan A, Ramachandra P. Serial serum C-reactive protein levels in the diagnosis of neonatal infection. Pediatrics 1998;102:E41.
- Mathur NB, Saxena LM, Sarkar R, Puri RK. Superiority of acridine orange-stained *buffy coat* smears for diagnosis of partially treated neonatal septicemia. Acta Paediatr 1993;82:533-535.
- Gupta SK, Sharma U, Gupta ML, Sharma DK. Acridine orange stain — a rapid method for diagnosis of neonatal septicemia. Indian Pediatr 1989;26:153-155.
- Arredondo-García JL, Ortiz-Ibarra FJ, Solorzano-Santos F, Segura-Cervantes E, Beltrán-Zúñiga M. Etiología de la septicemia neonatal en una Unidad de Perinatología. Informe de siete años. Bol Med Hosp Infant Mex 1994;51:317-323.
- Isaacs D. A ten year, multicentre study of coagulase negative staphylococcal infections in Australasian neonatal units. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2003;88:F89-F93.

# Análisis molecular de los repetidos CAG en pacientes mexicanos con ataxia espinocerebelosa tipo 2

Jonathan J. Magaña,<sup>a,b\*</sup> María Dolores Vergara,<sup>a,c</sup> Mónica Sierra-Martínez,<sup>d</sup>  
Elvia García-Jiménez,<sup>d</sup> Facundo Rodríguez-Antonio,<sup>a</sup> María del Rocío Gómez,<sup>b</sup>  
Margarita Valdés-Flores<sup>b</sup> y Bulmaro Cisneros<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Genética y Biología Molecular, Cinvestav-IPN, México D.F., México

<sup>b</sup>Departamento de Genética, Instituto Nacional de Rehabilitación, México D.F., México

<sup>c</sup>División de Investigación, Hospital de La Mujer, Secretaría de Salud, México, D. F., México

<sup>d</sup>Genética, Hospital Juárez de México, Secretaría de Salud, México D.F., México

Recibido en versión modificada: 19 de mayo de 2008

Aceptado: 27 de mayo de 2008

## RESUMEN

**Antecedentes:** La ataxia espinocerebelosa tipo 2 es causada por la expansión del repetido CAG presente en el exón 1 del gen de la ataxina-2, lo cual origina la incorporación de un segmento de poliglutaminas en la proteína mutante.

**Métodos:** Mediante reacción en cadena de la polimerasa y electroforesis capilar se determinó el número de repetidos CAG del gen de la ataxina-2 en 66 individuos pertenecientes a tres familias mexicanas diagnosticadas clínicamente con ataxia espinocerebelosa tipo 2, y en 400 individuos de una muestra de población mestiza mexicana.

**Resultados:** Se identificó la expansión del repetido CAG en 11 sujetos con sintomatología de ataxia espinocerebelosa tipo 2 y en cuatro individuos asintomáticos, lo que confirmó el diagnóstico en dos de las tres familias analizadas. Se determinó que los pacientes con mayor número de repetidos desarrollaron la sintomatología de la enfermedad a una edad más temprana, fenómeno conocido como "anticipación". Los alelos silvestres presentaron un rango entre 13 y 30 repetidos CAG, siendo el alelo de 22 repetidos el más frecuente, mientras que los alelos mutados mostraron un rango de 36 a 54 repetidos.

**Conclusiones:** La identificación de la expansión del repetido CAG del gen de la ataxina-2 confirmó el diagnóstico clínico de ataxia espinocerebelosa tipo 2.

### Palabras clave:

Ataxia espinocerebelosa 2, repetidos trinucleótidos, electroforesis capilar

## SUMMARY

**Background:** Spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2) results from the expansion of a CAG triplet located within the coding sequence of the ataxin-2 gene, which ultimately provokes the incorporation of a stretch of polyglutamines in the mutant protein.

**Methods:** We determined by PCR and capillary electrophoresis the number of ataxin2 gene CAG repeats in 66 individuals belonging to 3 families, clinically diagnosed with SCA2, and 400 subjects from a sample of the mestizo Mexican population.

**Results:** The CAG repeat expansion was found in 11 symptomatic subjects and four asymptomatic individuals, confirming the SCA2 clinical diagnosis in two out of the three families studied. We noted that patients with longer CAG repeat numbers have an early disease onset, a phenomenon known as anticipation. Wild-type alleles showed a CAG repeat range between 13 and 30, and the allele carrying 22 CAG repeats was the most common among our sample. Mutant alleles also displayed a range between 36 and 54 CAG repeats.

**Conclusions:** The identification of the CAG repeat expansion facilitates an accurate SCA2 diagnosis.

### Key words:

Spinocerebellar ataxia 2, trinucleotide repeats, diagnostic, genetics, capillary electrophoresis

## Introducción

Las ataxias cerebelosas (SCA, *spinocerebellar ataxias*) conforman un grupo de trastornos neurodegenerativos clínica y genéticamente heterogéneos con un patrón de herencia autosómica dominante. Las SCA presentan rasgos clínicos bien definidos compartidos por la mayoría de ellas:

ataxia cerebelosa progresiva, hallazgos neurológicos extracerebelosos que incluyen oftalmoplejía, atrofia óptica, neuropatía periférica y signos piramidales y extrapiramidales.<sup>1</sup> Con base en sus características clínicas fueron clasificadas inicialmente en tres tipos,<sup>2</sup> sin embargo, la identificación de diferentes genes relacionados con este grupo de enferme-

\*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Bulmaro Cisneros. Departamento de Genética y Biología Molecular, Cinvestav-IPN, Av. Instituto Politécnico Nacional 2508, Col. San Pedro Zacatenco, 07360 México D.F., México. Tel.: (55) 5061 3339. Fax: (55) 5061 3931. Correo electrónico: bcisnero@cinvestav.mx

dades ha permitido que se conozcan actualmente hasta 28 variedades.<sup>3,4</sup> Con la caracterización molecular de estos genes se ha establecido que la expansión de repetidos de tres o cuatro nucleótidos (trinucleótidos o tetranucleótidos), presentes tanto en regiones génicas codificantes como no codificantes, es el tipo de mutación que origina la mayoría de las SCA.<sup>5,6</sup> El repetido más común asociado es el trinucleótido CAG, el cual causa, entre otras, las ataxias SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7 y SCA17.<sup>7</sup>

Los repetidos CAG asociados a las SCA son altamente polimórficos; sin embargo, existe un número de repeticiones que representa el umbral entre el estado normal y patológico de los diferentes tipos de SCA. De manera general, los individuos normales tienen alelos con un número de repetidos menor de 40, mientras que los pacientes con SCA tienen alelos mutantes con repeticiones por arriba de este número.<sup>1</sup> Debido a que la mayoría de los síntomas comienzan en la edad adulta y que no existe cura para estas patologías, el diagnóstico molecular ha sido esencial para identificar tempranamente el tipo de ataxia en cada familia afectada y ofrecer consejo genético y ayuda psicológica.<sup>8</sup>

La SCA2 es una de las ataxias más comunes en el mundo;<sup>9,10</sup> en este caso, los tripletes CAG se ubican en el primer exón del gen denominado ataxina-2, en la región cromosómica 12q23-24. Este gen está constituido por 25 exones (4500pb) y su producto, la ataxina-2, es una proteína de 140 kDa (1312 aminoácidos) que contiene en su dominio amino-terminal una región variable de poliglutaminas codificada por los tripletes CAG.<sup>11</sup> Aunque no se conoce la función de la ataxina-2, se ha relacionado con la organización del citoesqueleto de las neuronas y el metabolismo de ARN.<sup>12</sup> Se ha demostrado que los individuos normales tienen de 14 a 31 repetidos CAG en el gen de la ataxina-2, con una o dos interrupciones de tipo CAA entre las unidades de repetidos, mientras que los pacientes presentan de 32 a 200 repeticiones de este triplete sin interrupciones.<sup>13</sup> Es importante mencionar que no existe traslapamiento entre los alelos silvestres y mutantes del gen de la ataxina-2, por lo que la identificación de la mutación ha servido como base para el diagnóstico certero de la enfermedad en todas las poblaciones analizadas a la fecha.<sup>1,13-18</sup> Así mismo, el diagnóstico molecular de la SCA2 posibilita que se pueda pronosticar la gravedad de la enfermedad, ya que esta patología presenta el fenómeno de "anticipación", el cual consiste en un aumento en el número de repetidos CAG en generaciones sucesivas de familias afectadas, lo que ocasiona un inicio más temprano de la enfermedad y una mayor severidad en la sintomatología.<sup>1,4</sup>

Recientemente se determinó que la SCA2 es la ataxia más común en la población mexicana (45.4%) seguida por la SCA10 (13.9%), por lo que se sugiere que las pruebas genéticas en familias mexicanas deben iniciarse con el diagnóstico de SCA2.<sup>19</sup> En el presente trabajo se estudiaron tres familias mexicanas con datos clínicos y de imagenología compatibles con SCA. Mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y electroforesis capilar se determinó el número de repetidos CAG del gen de la ataxina-2 en los individuos de las familias afectadas, y se identificó la presencia de SCA2 en dos de éstas. Simultáneamente, con el fin de

conocer la distribución de este polimorfismo en la población mexicana, se analizaron 400 individuos sanos no relacionados entre sí de una muestra de población mestiza mexicana.

## Material y métodos

### Muestra del estudio

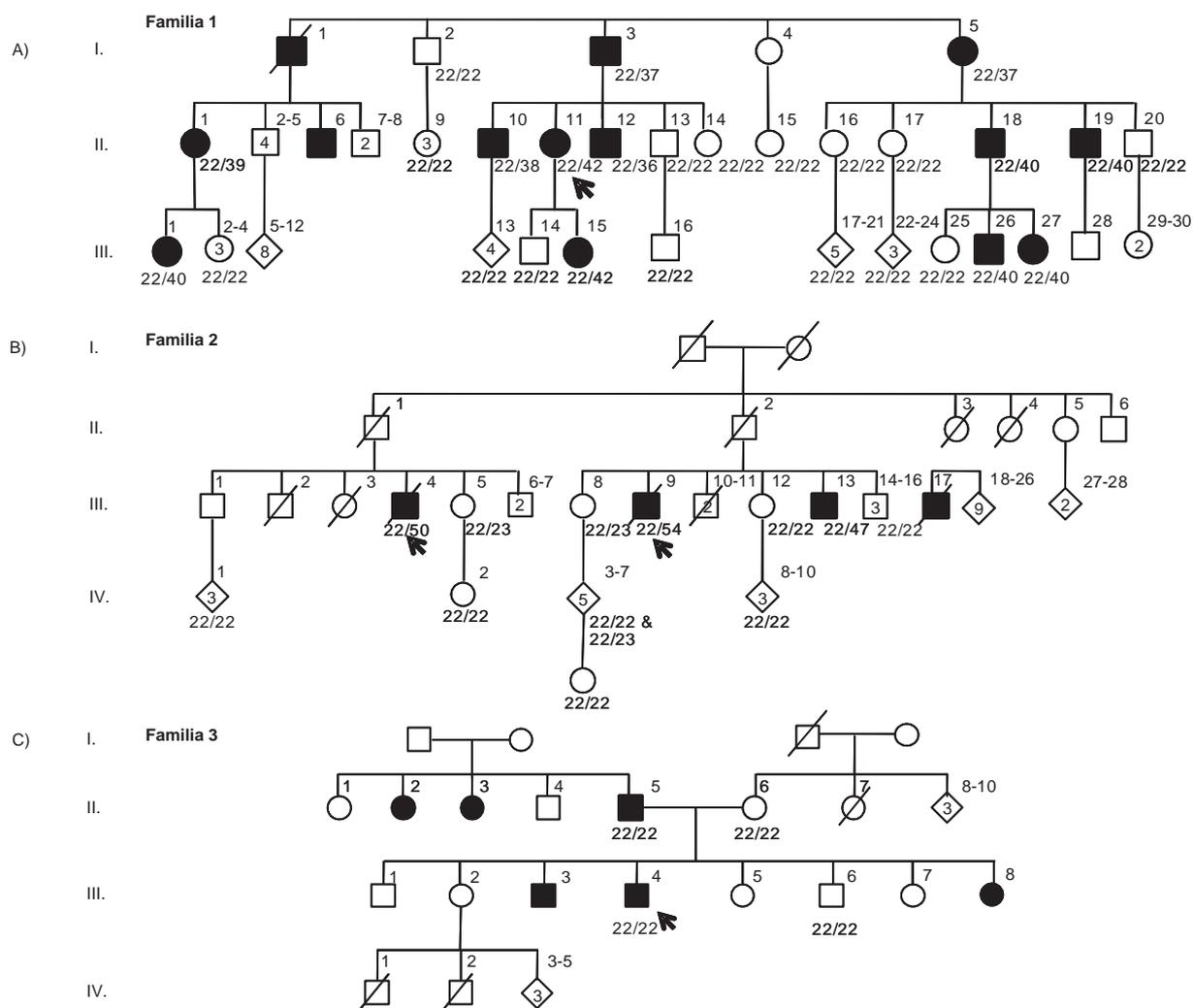
Se analizaron 66 individuos pertenecientes a tres familias con diagnóstico clínico de SCA2 y 400 individuos sanos no relacionados biológicamente entre sí. Los sujetos de estudio son originarios de la zona central del país con al menos tres generaciones nacidas en la República Mexicana, y se integraron de manera voluntaria al presente estudio mediante la firma de una carta de consentimiento informado. Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Diagnóstico clínico de SCA2, el cual se llevó a cabo en el Hospital Juárez de México conforme los criterios estándar informados;<sup>2</sup> se identificaron signos y síntomas como marcha atáxica, debilidad muscular, signos piramidales y extrapiramidales. Se realizó exploración neurológica obteniendo datos como oftalmoplejía supranuclear, fasciculaciones faciales, movimientos oculares lentos, nistagmo, problemas de lenguaje, hiporreflexia, entre otros. Además, se realizó electromiografía y tomografía axial computarizada. En dos casos se llevó a cabo una biopsia de nervio sural.
- Familiares de primer y segundo grado de los casos índice.

Se excluyeron del estudio individuos con ataxia adquirida debido a problemas de alcoholismo o de otra etiología. Los individuos analizados pertenecientes a cada familia se muestran en la figura 1.

### Análisis molecular de los repetidos CAG del gen de la ataxina-2

El ADN genómico se extrajo a partir de leucocitos de sangre periférica utilizando el método de fenol-cloroformo.<sup>20</sup> El análisis del gen de la ataxina-2 se realizó mediante PCR empleando un par de oligonucleótidos que flanquean los repetidos CAG.<sup>14</sup> La secuencia de los oligonucleótidos fue la siguiente: Ataxia1 5'-GGGCCCTCACCATGTCG-3'; y Ataxia2 5'-CGGGCTTGCGGACATTGG-3'. El oligonucleótido Ataxia1 se marcó con el fluoróforo 6-carboxifluoresceína (FAM). La PCR se llevó a cabo en un volumen total de 6 µl que contenía 15 ng de ADN humano, 0.4 µM de cada oligonucleótido, 200 µM de cada dNTP; 0.6 µl de la solución amortiguadora de reacción 10x (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, BW, Ger), 2 mM de MgCl<sub>2</sub> (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, BW, Ger), 0.5 U de la enzima Taq ADN polimerasa (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, BW, Ger) y 31% de betaína (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim, Ger). La reacción de PCR consistió de 28 ciclos, incluyendo un paso de desnaturalización a 96°C por 60 segundos, la hibridización a 59°C por 30 segundos y la polimerización a



**Figura 1.** Análisis del repetido CAG del gen de la ataxina-2 en tres familias mexicanas. Se muestran los alelos identificados en cada uno de los individuos analizados.

72°C por 60 segundos. Posteriormente, una alícuota de la reacción de PCR se mezcló con formamida desionizada y una alícuota del marcador de peso molecular interno (ABI GeneScan-500 TAMRA); enseguida, la mezcla se calentó a 95°C por siete minutos y se transfirió inmediatamente a hielo por cinco minutos. Las muestras se analizaron por medio de electroforesis capilar en el secuenciador automatizado ABI PRISM 310 (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA), utilizando una temperatura constante (60°C), un voltaje de 15 kV y un tiempo de corrida de 24 minutos. Para el análisis de los alelos y la genotipificación se empleó el programa GeneScan.

### Secuenciación de ADN

El número de repetidos presente en cada alelo se determinó mediante secuenciación de ADN, para lo cual se utilizó el reactivo *BigDye Terminator Cycle Sequencing* (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) y el secuenciador automático ABI PRISM 310.

### Análisis estadístico

Para establecer una relación entre el número de repetidos CAG y la edad de inicio de la SCA 2 se empleó el coeficiente de correlación de Pearson.

## Resultados

### Análisis molecular del repetido CAG en familias mexicanas con SCA2

Los signos y síntomas observados con mayor frecuencia en los pacientes fueron ataxia de la marcha y atrofia cerebelar (73%), oftalmoplejía supranuclear (40%), neuropatía periférica (33%), signos piramidales (33%), fasciculaciones faciales (27%) y nistagmo (20%). Se llevó a cabo el diagnóstico molecular de la SCA2 como se describe en la sección de Material y métodos, y los alelos mutantes fueron secuenciados.

dos para identificar de manera precisa el número de repetidos. Es importante mencionar que no se detectaron interrupciones entre las unidades de repetidos. En la figura 1 se presentan las tres genealogías estudiadas y se indican los alelos identificados en cada uno de los individuos analizados.

En la familia 1 (Figura 1A) se analizaron 40 miembros pertenecientes a tres generaciones diferentes, determinándose la expansión del repetido CAG en 12 individuos. En la primera generación se diagnosticaron dos pacientes (I-3 y I-5): ambos individuos portan un alelo mutante con 37 repetidos CAG y presentaron los primeros síntomas de la enfermedad a una edad similar (40 y 41 años, respectivamente, Cuadro I). Actualmente estos pacientes presentan ataxia de la marcha y atrofia cerebelar, sin embargo, el individuo I-5 muestra mayor gravedad debido probablemente a que su edad avanzada (71 años) ha ocasionado un desarrollo más pronunciado de la enfermedad en comparación con el individuo I-3, que tiene 55 años.

En la segunda generación, los pacientes II-1, II-10, II-11, II-18 y II-19 manifiestan un incremento en el número de repetidos, una edad de inicio de la sintomatología más temprana y un incremento en la gravedad de la enfermedad respecto a los individuos de la primera generación (Cuadro I). Actualmente la edad de estos individuos oscila entre 35 y 45 años y muestran una sintomatología compuesta por cuadros vertiginosos asociados a debilidad muscular progresiva, marcha atáxica, movimientos oculares lentos con abolición de nistagmo, sacadas lentas, problemas de lenguaje, bradipsiquia, temblor en ambas manos y, con excepción de los individuos II-1 y II-10, disimetría y disdiadococinesia. De manera interesante, a pesar de que el paciente II-12 inició con la sintomatología de la enfermedad a una edad más temprana que los de la primera generación, solo manifiesta datos comunes de marcha atáxica y atrofia cerebelar, lo anterior puede ser debido a que no tiene un incremento en el número de repetidos CAG del alelo mutante respecto a la primera generación.

Finalmente se identificaron cuatro pacientes con edades de 11, 12, 13 y 16 años (III-1, III-15, III-26 y III-27) que portan de 40 a 42 repetidos CAG en el alelo mutante pero que no presentaron síntomas de SCA2 al momento del estudio.

Respecto a la familia 2 (Figura 1B) se evaluaron 22 individuos de cuatro generaciones y se determinó mutación en tres pacientes de la tercera generación. Los sujetos III-4 y III-9 fallecieron debido a la gravedad de la enfermedad durante el desarrollo de este estudio. El sujeto III-4, que presentó 50 repetidos CAG, inició con la sintomatología de SCA2 a la edad de 16 años y falleció a los 29 años; el individuo III-9, que presentó 54 repetidos CAG, inició con síntomas de SCA2 a los 13 años y falleció a la edad de 23 años. Finalmente, el individuo III-13, que presentó 47 repetidos CAG empezó con SCA2 a los 14 años y sobrevive a la edad de 41 años.

Por último se analizaron cuatro individuos de la familia 3 (Figura 1C), dos personas sanas (II-6 y III-6) y dos pacientes que iniciaron con síntomas de SCA2 a los 21 (III-4) y 30 años (III-5). De manera interesante no se encontró la expansión del repetido CAG en ningún miembro de esta familia.

En la figura 2 se muestra la distribución de los alelos mutantes identificados en las tres familias analizadas; el rango del número de repetidos CAG fue de 36 a 54. El alelo más frecuente fue de 40 repetidos, seguido por los alelos de 36, 37 y 42 tripletes CAG. En la figura 3 se observa que existe una correlación inversamente proporcional entre el número de repetidos CAG y la edad de inicio de la enfermedad ( $r = -0.897$ ,  $p < 0.05$ ), fenómeno conocido como "anticipación". Es importante mencionar que los pacientes con más de 45 repeticiones desarrollaron la enfermedad antes de los 20 años de edad.

### Distribución de los repetidos CAG del gen de la ataxina-2 en una muestra de la población mestiza mexicana

Se amplificó el repetido CAG del gen de la ataxina-2 en una muestra de 400 individuos de la población mestiza mexicana. En la figura 4 se presenta la distribución de los alelos CAG; se identificaron 16 alelos diferentes con un rango de 13 a 30 repetidos CAG. El alelo de 22 repetidos predominó con una frecuencia de 90.8%, seguido lejanamente por el alelo de 23 repetidos con una frecuencia de 4.8%. Los 14 alelos restantes suman en conjunto 4.4%.

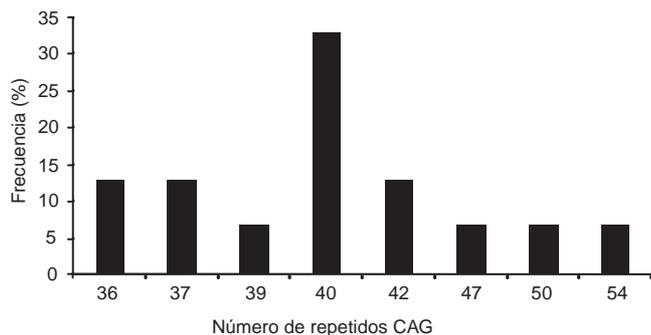
En el cuadro II se observa que la distribución del repetido CAG asociado a la SCA2 no presenta diferencias estadísticamente significativas entre diferentes grupos poblacionales en cuanto al número promedio de repetidos, la varianza y el rango de los repetidos presentes en los alelos de cada población.<sup>21</sup>

**Cuadro I.** Edad de inicio de la sintomatología y número de repetidos en los pacientes con SCA2

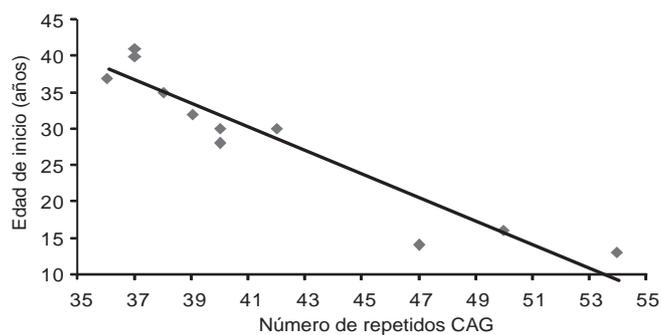
Edad de inicio (años)	Número de repetidos	Genealogía
<b>Familia 1</b>		
As	42	III-15
As	40	III-1
As	40	III-26
As	40	III-27
28	40	II-19
30	40	II-18
30	42	II-11
32	39	II-1
35	38	II-10
37	36	II-12
40	37	I-3
41	37	I-5
<b>Familia 2</b>		
13	54	III-9
14	47	III-13
16	50	III-4
<b>Familia 3</b>		
21	22*	III-4
30	22*	II-5

As=individuos que aún no presentan sintomatología.

\*Número de repetidos normal.



**Figura 2.** Distribución alélica de los repetidos CAG expandidos en individuos afectados con SCA2.



**Figura 3.** Correlación entre el número de repetidos CAG del gen de la ataxina-2 y la edad de inicio de la SCA2.

## Discusión

El número de enfermedades hereditarias causadas por la expansión de trinucleótidos se ha incrementado en los últimos años. Los trinucleótidos repetidos están presentes en condiciones normales en el genoma humano, sin embargo, bajo ciertas circunstancias estos repetidos se pueden incrementar más allá de los límites considerados normales, dando lugar a una mutación que favorece la presencia de cierta enfermedad.<sup>21</sup>

El mecanismo responsable de la expansión de los trinucleótidos repetidos es desconocido, sin embargo, se han sugerido diferentes hipótesis como el "deslizamiento" de la ADN polimerasa sobre la horquilla de replicación de ADN o defectos en la maquinaria de recombinación del ADN.<sup>22,23</sup>

Existe un grupo de enfermedades causadas por la expansión del trinucleótido CAG que se caracterizan por pérdida neuronal en el cerebro y la espina dorsal. Dentro de este grupo de desórdenes se encuentra la enfermedad de Huntington, la distrofia miotónica, la atrofia muscular espinobulbar y los diferentes tipos de ataxia espinocerebelosa.<sup>21</sup> Las ataxias espinocerebelosas son difíciles de diagnosticar clínicamente ya que comparten casi la misma sintomatología, no obstante, la identificación en años recientes de los genes responsables de cada tipo de ataxia ha permitido el desarrollo de métodos de diagnóstico certeros.

En el presente estudio analizamos 66 sujetos pertenecientes a tres familias con diagnóstico clínico de SCA2. La SCA2 es causada por la amplificación del triplete CAG presente en el primer exón del gen de la ataxina-2 por arriba

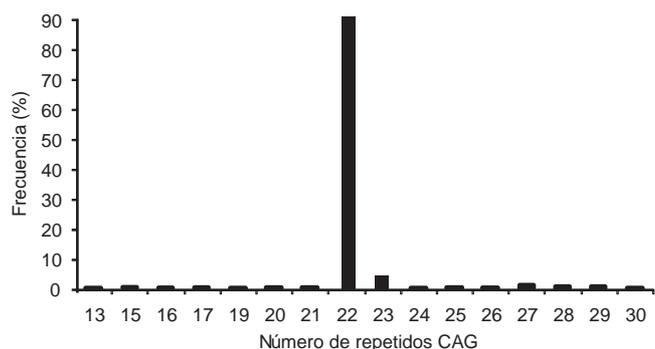
de 31 repeticiones. Por lo tanto, decidimos amplificar por PCR la región del gen que contiene estos repetidos y determinar la presencia de la mutación. El estudio molecular permitió identificar la amplificación del triplete CAG en un rango patológico (36 a 54 repeticiones) en 15 pacientes pertenecientes a las familias 1 y 2, lo que confirmó el diagnóstico clínico. De manera interesante, no se identificó la amplificación del repetido CAG del gen de la ataxina-2 en ningún miembro de la familia 3, a pesar de que los dos pacientes analizados presentaron síntomas clínicos presuntivos de SCA2, incluyendo marcha atáxica, debilidad muscular, fasciculaciones de cara, problemas de lenguaje, oftalmoplejía supranuclear y signos piramidales. Es probable que esta familia esté afectada por otra variedad de SCA, como SCA1 o SCA3, las cuales presentan síntomas muy parecidos a la SCA2.<sup>24-26</sup>

De acuerdo con lo informado en la literatura,<sup>1,9,10,24,25,27</sup> observamos el fenómeno de anticipación en las dos familias afectadas por SCA2, es decir, los pacientes con un mayor número de repetidos CAG tuvieron un inicio más temprano de la enfermedad. En la familia 1, el incremento de 3 a 5 repetidos CAG en los pacientes de la segunda generación ocasionó que el inicio de la enfermedad se adelantara aproximadamente 10 años (de 40 a 30 años) y la presencia de síntomas más severos respecto a los pacientes de la primera generación. De acuerdo con lo anterior se puede predecir que los individuos asintomáticos de la tercera generación que presentan un rango de edad de 11 a 16 años y portan entre 40 y 42 repetidos, empiecen a desarrollar la sintomatología de SCA2 al inicio de la tercera década de vida

**Cuadro II.** Comparación del número de repetidos CAG del gen de la ataxina-2 en diferentes poblaciones

Población	Mexicana	Europea*	Africana*	India*	Asia del Este*
Promedio de repetidos	22.12	22.27	22.28	22.17	21.89
Varianza de repetidos	1.24	1.13	1.61	1.16	0.93
Rango	13-30	18-29	14-29	18-30	15-32
Tamaño de muestra (n)	400	355	300	200	359

El promedio, la varianza y el rango fueron calculados con base en la distribución alélica. Datos informados en la referencia<sup>18</sup>.



**Figura 4.** Distribución alélica de los repetidos CAG del gen de la ataxina-2 en población mexicana.

(Figura 3). En el caso de la familia 2, los pacientes presentaron alelos mutantes con un número de repetidos CAG alrededor de 50 y un inicio de la enfermedad en la adolescencia, lo que corresponde con lo informado para otras poblaciones.<sup>1,27</sup> Cabe mencionar que aunque el número de repetidos determina aproximadamente la edad de inicio de la SCA2, se ha observado que ésta puede variar entre dos y cuatro años dependiendo de la variabilidad individual.<sup>1,25</sup> Sin embargo, no se han identificado genes modificadores o factores epigenéticos para la SCA2, como en otras patologías asociadas con repetidos CAG.<sup>28,29</sup>

La práctica del diagnóstico molecular de la SCA2 en individuos asintomáticos o incluso en etapa prenatal, sería de gran ayuda para la toma oportuna de decisiones médicas sobre su tratamiento, como el asesoramiento genético<sup>8,30</sup> y el uso de fármacos que aminoran algunos de los síntomas de la enfermedad.<sup>4</sup>

A pesar de que encontramos 16 alelos diferentes del repetido CAG del gen de la ataxina-2 en la población mexicana, existe poca variabilidad ya que el alelo de 22 repetidos tuvo una frecuencia de 90.8% (Figura 4). La distribución alélica de los repetidos CAG en la población mexicana fue similar a la reportada para otras poblaciones (Cuadro II), lo que indica poca divergencia evolutiva de este locus entre los diferentes grupos poblacionales.

Este trabajo puso de manifiesto la importancia de confirmar el diagnóstico clínico de la SCA2 mediante la identificación de la expansión del triplete CAG, con el fin de ofrecer un diagnóstico certero y oportuno de la enfermedad.

## Agradecimientos

Los autores agradecen a la Dra. Leonora Casas su apoyo para la realización de este estudio.

## Referencias

1. Saleem Q, Choudhry S, Mukerji M, Bashyam L, Padma MV, Chakravarthy A, et al. Molecular analysis of autosomal dominant hereditary ataxias in the Indian population: High frequency of SCA2 and evidence for a common founder mutation. *Hum Genet* 2000;106:179-187.

2. Harding AE. The clinical features and classification of the late onset autosomal dominant cerebellar ataxias. A study of 11 families, including descendants of the drew family of Walworth. *Brain* 1982;105:1-28.
3. Manto MU. The wide spectrum of spinocerebellar ataxias (SCAs). *Cerebellum* 2005;4:2-6.
4. Brusse E, Maat-Kievit JA, van Swieten JC. Diagnosis and management of early- and late-onset cerebellar ataxia. *Clin Genet* 2007;71:12-24.
5. Matsuura T, Yamagata T, Burgess DL, Rasmussen A, Grewal RP, Watase K, et al. Large expansion of the ATTCT pentanucleotide repeat in spinocerebellar ataxia type 10. *Nat Genet* 2000;26:191-194.
6. Koob MD, Moseley ML, Schut LJ, Benzow KA, Bird TD, Day JW, et al. An untranslated CTG expansion causes a novel form of spinocerebellar ataxia (SCA8). *Nat Genet* 1999;21:379-384.
7. Stevanin G, Durr A, Brice A. Clinical and molecular advances in autosomal dominant cerebellar ataxias: From genotype to phenotype and physiopathology. *Eur J Hum Genet* 2000;8:4-18.
8. Tan EK, Ashisawa T. Genetic testing in spinocerebellar ataxias: Defining a clinical role. *Arch Neurol* 2001;58:191-195.
9. Sinha KK, Worth PF, Jha DK, Sinha S, Stinton VJ, Davis MB, et al. Autosomal dominant cerebellar ataxia: SCA2 is the most frequent mutation in Eastern India. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:448-452.
10. Brusco A, Gellera C, Cagnoli C, Saluto A, Castucci A, Michielotto C, et al. Molecular genetics of hereditary spinocerebellar ataxia: Mutation analysis of spinocerebellar ataxia genes and CAG/CTG repeat expansion detection in 255 Italian families. *Arch Neurol* 2004;61:727-733.
11. Sahba S, Nechiporuk A, Figueroa KP, Nechiporuk T, Pulst SM. Genomic structure of the human gene for spinocerebellar ataxia 2 (SCA2) on chromosome 12q24.1. *Genomics* 1998;47:359-364.
12. Lastres-Becker I, Brodesser S, Lütjohann D, Azizov M, Buchmann J, Hintermann E, et al. Insulin receptor and lipid metabolism pathology in ataxin-2 knock-out mice. *Hum Mol Genet* 2008;17:1465-1481.
13. Fernández M, McClain ME, Martínez RA, Snow K, Lipe H, Ravits J, et al. Late-onset SCA2:33 CAG repeats are sufficient to cause disease. *Neurology* 2000;55:569-572.
14. Pulst SM, Nechiporuk A, Nechiporuk T, Gispert S, Chen XN, Lopes-Cendes I, et al. Moderate expansion of a normally biallelic trinucleotide repeat in spinocerebellar ataxia type 2. *Nat Genet* 1996;14:269-276.
15. Pulst SM. Spinocerebellar ataxia type 2. Gene clinics: Clinical genetic information resource [data base online]. University of Washington, Seattle. Available at <http://www.geneclinics.org/profiles/sca2>
16. Dorschner MO, Barden D, Stephens K. Diagnosis of five spinocerebellar ataxia disorders by multiplex amplification and capillary electrophoresis. *J Mol Diagn* 2002;4:108-113.
17. Krishna N, Mohan S, Yashavantha BS, Rammurthy A, Kiran Kumar HB, Mittal U, et al. SCA1, SCA2 & SCA3/MJD mutations in ataxia syndromes in Southern India. *Indian J Med Res* 2007;126:465-470.
18. Andrés AM, Lao O, Soldevila M, Calafell F, Bertranpetit J. Dynamics of CAG repeat loci revealed by the analysis of their variability. *Hum Mut* 2002;21:61-70.
19. Alonso E, Martínez-Ruano L, De Biase I, Mader C, Ochoa A, Yescas P, et al. Distinct distribution of autosomal dominant spinocerebellar ataxia in the Mexican population. *Mov Disord* 2007;22:1050-1053.
20. Sambrook J, Fritsch EF, Maniatis T. *Molecular Cloning: A laboratory manual*. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 1989.
21. Timchenko LT, Caskey CT. Triplet repeat disorders: discussion of molecular mechanisms. *Cell Mol Life Sci* 1999;55:1432-1447.
22. Brahmachari SK, Meera G, Sarkar PS, Balagurumoorthy P, Tripathi J, Raghavan S, et al. Simple repetitive sequences in the genome: Structure and functional significance. *Electrophoresis* 1995;16:1705-1714.
23. Mc Murray CT. Mechanism of DNA expansion. *Chromosoma* 1995;104:2-13.
24. Cancel G, Durr A, Didierjean O, Imbert G, Burk K, Lezin A, et al. Molecular and clinical correlations in spinocerebellar ataxia 2: A study of 32 families. *Hum Mol Genet* 1997;6:709-715.
25. Gesschwind DH, Perlman S, Figueroa CP, Treiman LJ, Pulst SM. The prevalence and wide clinical spectrum of the spinocerebellar ataxia type 2 trinucleotide repeat in patients with autosomal dominant cerebellar ataxia. *Am J Hum Genet* 1997;60:842-850.
26. Sasaki H, Yabe I, Tashiro K. The hereditary spinocerebellar ataxias in Japan. *Cytogenet Genome Res* 2003;100:198-205.
27. Giunti P, Sabbadini G, Sweeney MG, Davis MB, Veneziano L, Mantuano E, et al. The role of SCA2 trinucleotide repeat expansion in 89 autosomal dominant cerebellar ataxia families: Frequency, clinical and genetics correlates. *Brain* 1998;121:459-467.
28. Telenius H, Almqvist E, Kremer B, Spence N, Squitieri F, Nichol K, et al. Somatic mosaicism in sperm is associated with intergenerational (CAG)n changes in Huntington disease. *Hum Mol Genet* 1995;4:189-195.
29. Ueno S, Kondoh K, Kotani Y, Komure O, Kuno S, Kawai J, et al. Somatic mosaicism of CAG repeat in dentatorubral-pallidoluysian atrophy (DRPLA). *Hum Mol Genet* 1995;4:663-666.
30. Nance MA. Genetic testing in inherited ataxias. *Semin Pediatr Neurol* 2003;10:223-231.

# Reproducibilidad y sensibilidad del cuestionario “Impacto del peso en la calidad de vida” en mexicanos obesos

Victoria Eugenia Bolado-García,<sup>a</sup> Juan Carlos López-Alvarenga,<sup>\*b,c</sup>  
Jorge González-Barranco<sup>d</sup> y Anthony G. Comuzzie<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Clinica de Obesidad, Hospital Regional “Gabriel Mancera”, Instituto Mexicano del Seguro Social, México D.F., México

<sup>b</sup>Departamento de Genética, Southwest Foundation for Biomedical Research, San Antonio, Texas, EU

<sup>c</sup>Departamento de Enseñanza, Hospital Regional de Veracruz, Secretaría de Salud, México D.F., México

<sup>d</sup>Escuela de Medicina, Universidad Anáhuac, México D.F., México

Recibido en su versión modificada: 24 de mayo de 2008

Aceptado: 6 de junio de 2008

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar si el cuestionario “Impacto del peso en la calidad de vida” (IWQOL) es reproducible y sensible para identificar diferencias entre las clases de obesidad establecidas por la Organización Mundial de la Salud.

**Métodos:** El IWQOL fue traducido al castellano de acuerdo a la usanza del lenguaje en México pero manteniendo un vocabulario amplio para América Latina. Investigamos la reproducibilidad del cuestionario por el método de prueba-reprueba ( $n=82$ ,  $IMC=37.8\pm 8.4$ ), la sensibilidad para identificar diferencias entre los grados de la obesidad ( $n=105$ ,  $IMC=35.1\pm 9.5$ ) y la sensibilidad para detectar diferencias después de recibir algún tratamiento para la pérdida del peso ( $n=40$ ,  $IMC=39.2\pm 7$ ).

**Resultados:** El IWQOL mostró buena reproducibilidad y sensibilidad para identificar diferencias entre grupos de obesos y cambios luego de tratamiento. Todos los dominios fueron reproducibles (criterio a priori: la diferencia entre prueba re-prueba no debía ser mayor de 5 puntos porcentuales) y tuvieron alta validez interna (coeficiente alfa de Cronbach  $>0.92$  para todos los dominios). El IWQOL detectó diferencias entre los grupos divididos por la severidad de la obesidad, siendo los más afectados aquellos con  $IMC > 45$ . Los sujetos sometidos a tratamiento perdieron 6.4 kg ( $IC_{95\%}=4.6-8.2$ ) durante un periodo de  $2.70\pm 1$  meses e incrementaron la calificación en todos los dominios, excepto el correspondiente a “trabajo”.

**Conclusiones:** El cuestionario IWQOL es una herramienta confiable y sensible que se puede utilizar para la investigación de la calidad de vida en mexicanos y probablemente en la mayoría de las poblaciones latinoamericanas. Nuestro estudio es el primero en validar el IWQOL en México.

### Palabras clave:

Calidad de la vida, diseño de cuestionario, obesidad, autoestima, estudios de validación

## SUMMARY

**Objective:** Determine if the Spanish version of the IWQOL (Impact of Weight on Quality of Life) questionnaire is reproducible and sensitive to detect differences among WHO’s classification of obesity.

**Methods:** The IWQOL was translated into Spanish and adapted to the Mexican context while maintaining a wide comprehensive vocabulary applicable to Latin American countries. We measured reproducibility using a test-retest method ( $n=82$ ,  $BMI 37.8\pm 8.4$ ), sensitivity to detect differences between types of obesity ( $n=105$ ,  $BMI 35.1\pm 9.5$ ), and sensitivity to detect differences after treatment for weight loss within groups ( $n=40$ ,  $BMI 39.2\pm 7$ ).

**Results:** The IWQOL questionnaire was reliable and sensitive enough to detect differences among and within groups. All domains were highly reproducible (scores differed by less than 2 points) and had high internal validity (Cronbach alpha coefficient  $>0.92$  for all scales). The IWQOL detected differences between groups stratified by severity of obesity, the lowest score was for  $BMI > 45$ . Subjects who underwent weight loss treatment and lost 6.4 kg ( $95\%CI 4.6, 8.2$ ) during a period of  $2.70\pm 1$  month had an improvement in all scales except for the “Work” domain.

**Conclusions:** The IWQOL questionnaire is a reliable and sensitive tool that can be used for research purposes in Mexico and the Latin America region. Our study validates the use of IWQOL among Mexican subjects.

### Key words:

Quality of life, Questionnaire design, obesity, self concept, validation studies

## Introducción

La evaluación de los programas de salud o de intervención médica debería considerar la medición de la calidad de vida en los pacientes. El concepto de “buena calidad de

vida” varía entre los estratos sociales, sin embargo, tiene valor operacional para la investigación al considerar un instrumento común que permita comparar entre los diferentes grupos que forman las escalas sociales y, más importante, los cambios en el individuo que está recibiendo un tratamiento.

\*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Juan Carlos López-Alvarenga. Genetic Department, Southwest Foundation for Biomedical Research, Loop 410, San Antonio, Texas 78227-5301. Tel.: 210 258 9489. Fax: 210 670 3317. Correo electrónico: jalvaren@sfbgenetics.org

La calidad de vida es una variable difícil de medir debido a la influencia de múltiples factores culturales, condiciones económicas, edad, sexo y raza. La calidad de vida es un concepto multidimensional, subjetivo y relativo, que debe incluir muchos aspectos de la vida personal.<sup>1</sup> La complejidad de este concepto no permite tener estándares de referencia.

El cuestionario específico "Impacto del peso en la calidad de vida" (IWQOL, por sus siglas en inglés) fue creado en Estados Unidos por Kolotkin y colaboradores.<sup>2</sup> Este cuestionario fue validado en varios grupos étnicos de ese país, encontrándose una correlación negativa entre la calificación del IWQOL y el peso corporal.<sup>3</sup> El mismo cuestionario ha sido validado en Francia,<sup>4</sup> y hasta el momento no existen datos sobre la reproducibilidad y sensibilidad del IWQOL en grupos de personas hispanas que permanecen viviendo en Latinoamérica.

Recientemente se publicó un inventario de 126 cuestionarios que miden calidad de vida dirigidos a personas que viven en México y presentan padecimientos diversos,<sup>5</sup> sin embargo, ninguno de esos cuestionarios evaluó la calidad de vida para personas que padecieran obesidad.

En este estudio evaluamos el IWQOL en sujetos obesos, para que pueda ser utilizado como herramienta en investigación. Analizamos su reproducibilidad y sensibilidad para detectar cambios entre las clases de obesidad de acuerdo con la clasificación de la Organización Mundial de la Salud,<sup>6</sup> y luego del tratamiento para la pérdida del peso.

Existen dos versiones del IWQOL. La larga fue publicada en 1995<sup>7</sup> y posteriormente apareció "Impacto del peso en la calidad de la vida-lite" (IWQOL-lite), versión resumida cuyas preguntas están contenidas en el primer cuestionario.<sup>8</sup> Si bien las versiones cortas compendian la misma información que las más largas,<sup>9-12</sup> aumentan el error estándar del promedio.<sup>13</sup>

En un estudio con 30 pacientes obesos que llenaron las dos versiones del IWQOL, la calificación obtenida con la versión IWQOL-lite mostró alta correlación con las calificaciones de la versión larga ( $R^2=0.95$ , datos inéditos). Los investigadores podrían utilizar la versión larga y de allí obtener la calificación del IWQOL-lite y comparar sus resultados con cualquier otro estudio que hubiese empleado estos instrumentos. Los clínicos pueden emplear el cuestionario como herramienta para la evaluación de calidad de vida de sus pacientes, y con la versión larga se puede obtener información sobre la alimentación y conducta sexual, aspectos que no aparecen en la versión IWQOL-lite.

En este estudio empleamos la versión larga del IWQOL porque consideramos que es más informativa para los propósitos clínicos y de investigación, además de incluir las preguntas de la versión IWQOL-lite. Nuestro objetivo fue determinar si el IWQOL es reproducible y sensible para identificar diferencias entre las clases de obesidad y después de la intervención para perder peso.

## Material y métodos

El IWQOL fue traducido al español por los autores de este artículo, y modificado según la usanza del castellano en

México. El cuestionario incluye ocho dominios: salud, alimentación, social-interpersonal, vida sexual, autoestima, actividades de la vida diaria, trabajo, y actividad física. Los nombres de estos dominios fueron designados originalmente por Kolotkin y así los hemos mantenido para mejor interpretación en los diferentes contextos latinoamericanos. Cada dominio es variable en el número de preguntas, entre seis y 14, para un total de 72 (en el original en inglés es de 74). Fue empleada una escala de Likert en cada pregunta: siempre, frecuentemente, a veces, rara vez y nunca, opciones a las cuales se les adjudicaron valores de 1, 2, 3, 4 y 5, respectivamente. Así, la cuenta total máxima es 360. Este total y los subtotales de cada dominio fueron ajustados a una escala porcentual entre 0 y 100 (véase el análisis estadístico para los detalles).

Diseñamos tres etapas para evaluar el IWQOL: validez de consenso, reproducibilidad (prueba-reprueba) y sensibilidad para detectar diferencias entre grupos independientes y un mismo grupo luego de tratamiento. Cada una de estas fases fue realizada con grupos independientes.

### Validez de consenso

Se formó un panel de consenso que incluyó a 12 nutricionistas, dos endocrinólogos, un internista y 10 pacientes. Este panel analizó cada pregunta para determinar si la traducción era adecuada en comprensión y si el cuestionario medía lo que pretendía. El panel hizo las modificaciones pertinentes para mejorar el IWQOL.

### Reproducibilidad (prueba-reprueba)

Las personas invitadas para participar en la prueba-reprueba del IWQOL se incluyeron sin importar sexo o peso y respondieron un IWQOL inicial. Posteriormente fueron evaluadas por una nutrióloga capacitada para realizar mediciones antropométricas; fueron registrados los datos de peso, estatura (en báscula y estadímetro calibrados) y demográficos generales. Finalmente se calculó el índice de masa corporal ( $IMC=\text{peso en kilogramos}/\text{estatura en metros}^2$ ). Al finalizar esta consulta, y sin que los pacientes tuvieran conocimiento previo, se les pidió contestar un segundo cuestionario para la reprueba. Cada cuestionario fue revisado para corroborar que estuviera completo. Se disminuyó la posibilidad de sesgo de memoria con el espacio de tiempo entre los dos cuestionarios (aproximadamente dos a cuatro horas), el cambio de orden de las preguntas y la falta de conocimiento del paciente que debería llenar en dos ocasiones el cuestionario.<sup>14</sup> Debido a que el cuestionario requiere que los registros consideren los siete días anteriores a la prueba, tuvimos que aplicar los cuestionarios lo más cercano posible para mantener al sujeto en el mismo periodo. En nuestra experiencia, dos a cuatro horas es suficiente para evitar el sesgo de memoria en los sujetos. Otro justificante importante para realizar el cuestionario el mismo día fue que en ciudades grandes donde es necesario recorrer grandes distancias, es poco práctico solicitar a un paciente que regrese al día siguiente para una segunda prueba.

## Sensibilidad a la diferencia

Para determinar la sensibilidad a la diferencia se compararon cinco clases de obesidad a partir del IMC normal (<25): 25-30, sobrepeso; 30-35, obesidad clase I; 35-40, obesidad clase II; 40-45, obesidad clase III; >45, obesidad extrema (modificado de la referencia 7). La sensibilidad para identificar cambios luego de tratamiento se realizó con la calificación de calidad de vida antes y después de recibir cualquier método terapéutico para la pérdida del peso. Este último análisis se realizó con sujetos con sobrepeso u obesidad que recibieron tratamiento dietético (n=40) o quirúrgico para disminuir de peso (gastroplastia horizontal más cortocircuito proximal, n=3). Estos pacientes contestaron un segundo cuestionario luego de 2.7±1 meses de tratamiento. Los sujetos fueron entrevistados cada dos semanas por la nutricionista, quien registró el peso e ingestión de comida diaria.

## Análisis estadístico

Los datos se analizaron con el programa Statistica 6.0 (StatSoft, Inc. 2001 Tulsa). Las variables continuas se presentan como promedios±desviación estándar, y las variables categóricas como frecuencia y porcentaje.

Para aceptar que el IWQOL fuera una herramienta reproducible, decidimos *a priori* que las escalas debían tener una diferencia menor de 5% entre la primera y segunda medición. Para ello, las escalas originales de la calificación se transformaron a puntos porcentuales, obteniéndose valores entre 0 y 100, donde 100 representó la máxima calidad de vida posible.<sup>15</sup> Esta transformación matemática facilita la comparación de los dominios entre poblaciones y es la forma estándar de calificar el cuestionario. El contraste de las diferencias se analizó con prueba pareada t de Student.

Se calculó el coeficiente de correlación intraclase (ci) con el intervalo de confianza a 95%, para medir el grado de concordancia entre la prueba-reprueba. El valor de ci por

arriba de 0.6 es considerado como buena concordancia.<sup>16,17</sup> Con solo 25 sujetos se obtiene poder estadístico de 90% para un ci de al menos 0.6, y considerando un error tipo I menor de 5%.<sup>18</sup> También calculamos el coeficiente alfa de Cronbach para cada dominio y para el cuestionario completo. La reproducibilidad se graficó mediante el método de Bland-Altman, que emplea la correlación entre la diferencia de las mediciones y su promedio.<sup>19</sup>

El análisis de la varianza sirvió para comparar entre sí las diferentes clases de obesidad. El contraste *post hoc* se analizó con prueba de Fisher y se consideró con significancia estadística aquellas con  $p<5\%$ .

## Resultados

### Reproducibilidad

De los 82 pacientes (21 hombres y 61 mujeres) estudiados, 37 (45.1%) tenían diabetes mellitus tipo 2. La edad promedio fue de 48.4±15 años e IMC de 32.3±7.8; no hubo diferencias entre los grupos divididos por sexo. Los resultados de la prueba-reprueba mostraron que ninguno de los dominios tuvo diferencia mayor a 5 puntos porcentuales. El ci de los dominios se mantuvo entre 0.84 y 0.97 (Cuadro I), mientras que el coeficiente alfa de Cronbach entre 0.92 y 0.99, denotando validez interna importante. Los gráficos de Bland-Altman mostraron concordancia importante entre la prueba-reprueba (Figura 1).

### Sensibilidad para detectar diferencias de los grupos

La sensibilidad para detectar diferencias entre grupos se realizó entre las clases de obesidad. Participaron 105 sujetos con edad de 47.4±14 años, 79 mujeres y 24 hombres con IMC de 35.1±9.5. Las diferentes clases de obesidad fueron distintas entre sí, siendo el grupo con IMC>45 el que mostró la menor calificación en calidad de vida (Figura 2).

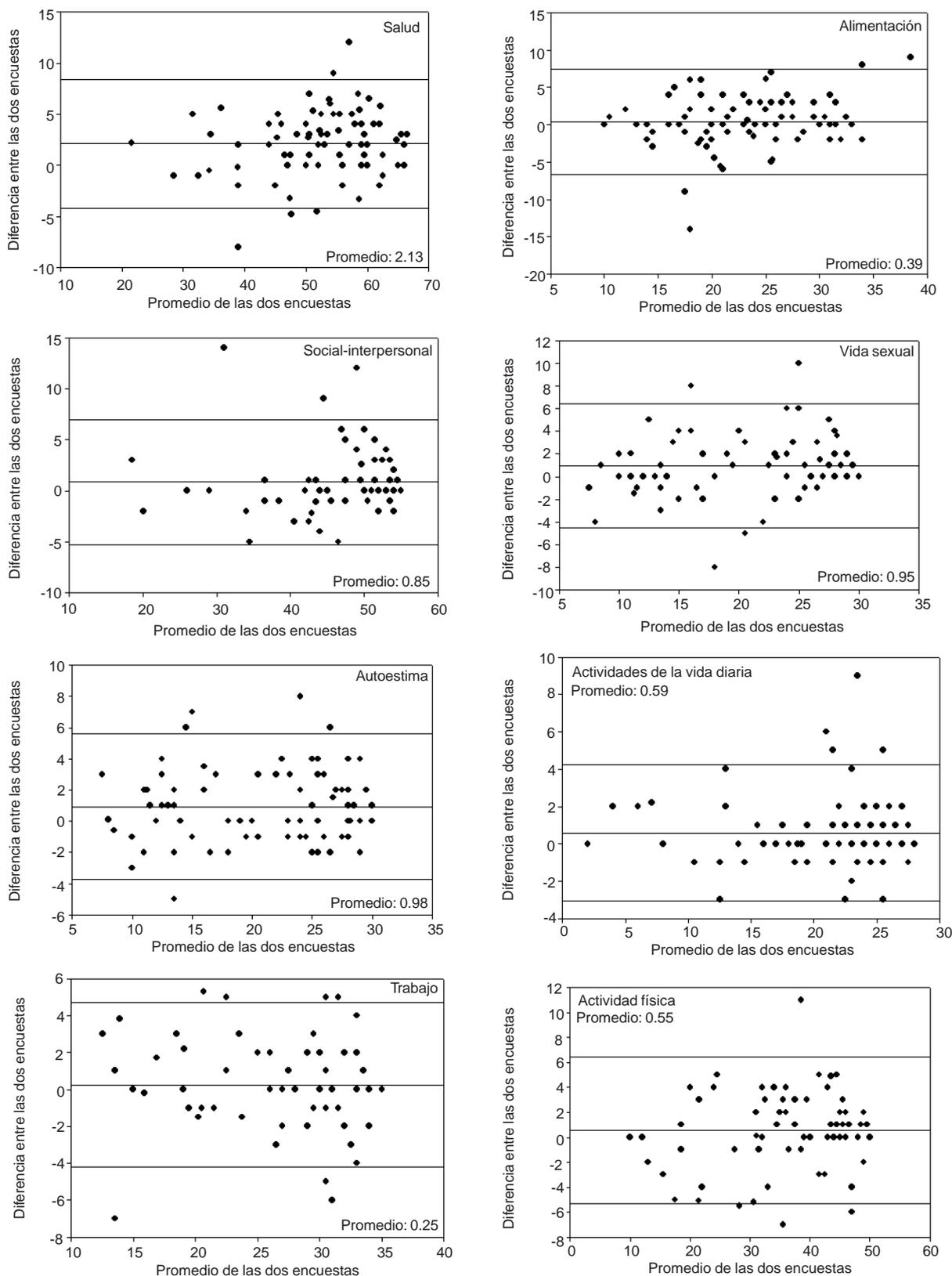
**Cuadro I.** Resultados de los dos cuestionarios (antes-después), de los coeficientes de correlación intraclase y del coeficiente alfa de Cronbach para validez interna

Dominios IWQOL	Prueba 1	Prueba 2	Ci (IC95%) <sup>a</sup>	Alfa de Cronbach
Calificación total*	513.0±13.7	528.4±14.6	0.97 (0.90-0.99)	0.99
Salud*	64.4±1.7	68.3±1.8	0.92 (0.78-0.96)	0.97
Alimentación	38.8±1.7	39.4±1.8	0.84 (0.78-0.90)	0.92
Social-Interpersonal**	80.3±2.0	81.8±2.1	0.93 (0.89-0.95)	0.96
Vida sexual**	59.4±2.8	62.5±3.0	0.92 (0.86-0.95)	0.96
Autoestima*	63.4±2.4	66.8±2.5	0.94 (0.90-0.97)	0.98
Actividades de vida diaria**	70.7±2.5	72.5±2.6	0.95 (0.92-0.97)	0.98
Trabajo	71.2±2.5	71.5±2.6	0.94 (0.91-0.96)	0.97
Actividad física	65.4±2.7	66.7±2.7	0.96 (0.94-0.98)	0.98

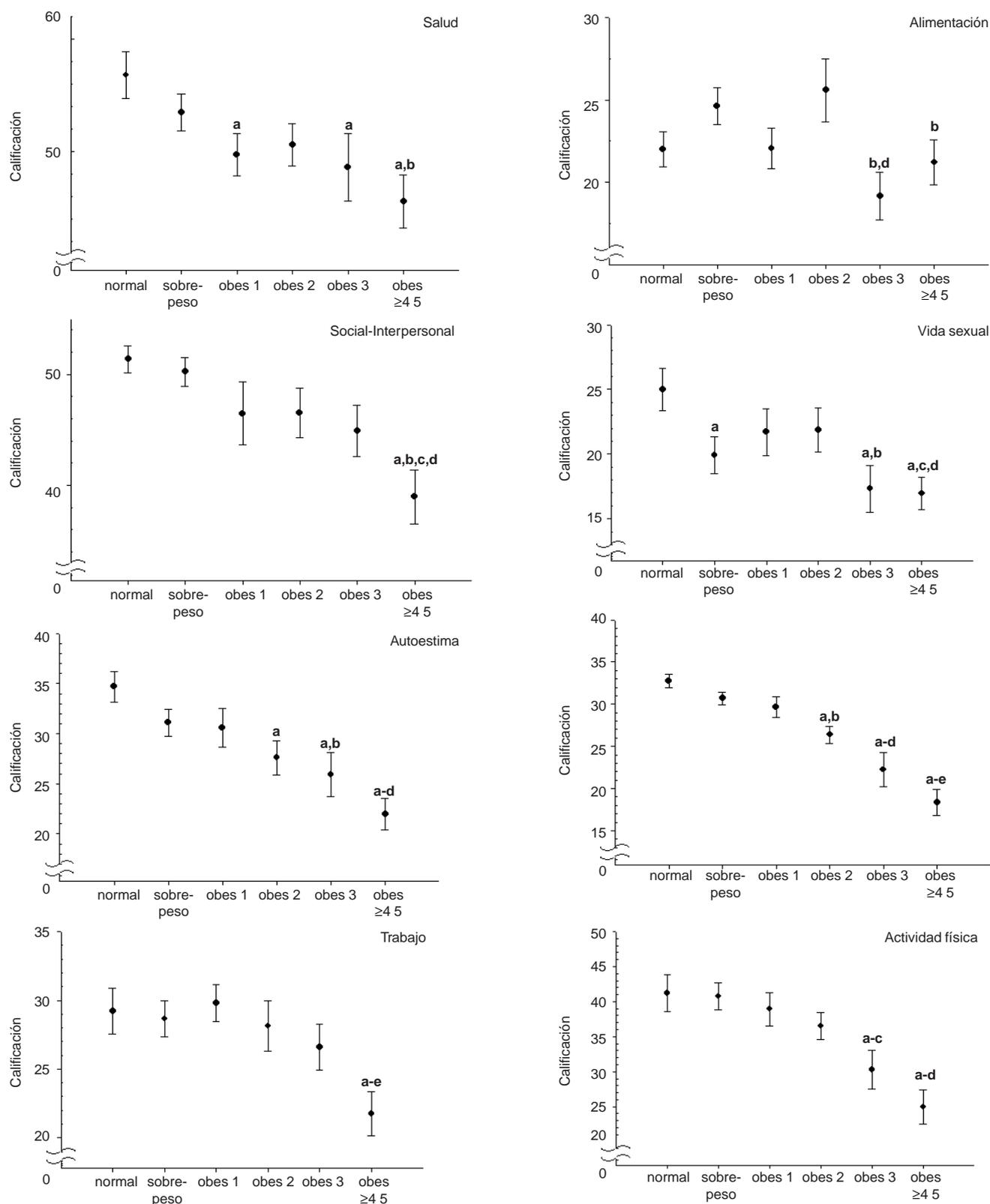
<sup>a</sup>Ci=coeficiente de correlación intraclase de concordancia absoluta.

Todos mostraron una  $p<0.01$ .

Diferencias con t pareadas: \* $p<0.01$ , \*\* $p<0.05$



**Figura 1.** Gráfico de Bland-Altman para los ocho dominios del IWQOL. Las líneas superior e inferior muestran  $\pm 2$  desviaciones estándar.



**Figura 2.** Diferencias entre subgrupos de sujetos de acuerdo al grado de obesidad. A medida que el peso aumenta, la calificación del IWQOL disminuye. Diferencias significativas ( $p < 0.05$ ) por grupo: a, peso normal; b, sobrepeso; c, obesidad clase I; d, obesidad clase II; e, obesidad clase III.

### Sensibilidad para detectar diferencias después de la intervención del tratamiento

Participó un grupo de 40 sujetos obesos (cuatro hombres y 36 mujeres, edad 41.3±13 años e IMC de 39.2±7) quienes recibieron consejo nutricional. Hubo tres pacientes que habían recibido tratamiento quirúrgico para la disminución de peso (gastroplastía horizontal con Y de Roux). El consumo calórico disminuyó 520 kcal/día (IC95%=211-829,  $p<0.002$ ) durante 2.7±1 meses. Los sujetos perdieron 6.4 kg (IC95%=4.6-8.2,  $p<0.001$ ). La calificación total de IWQOL aumentó más de 29 puntos (IC95%=17.4-40.6,  $p<0.001$ ); todos los dominios aumentaron la calificación, excepto el de "trabajo" (Cuadro II).

La correlación entre la pérdida del peso y la calificación de los diferentes dominios fue entre  $r=0.08$  y  $0.57$ , sugiriendo que el cambio de peso no es la única variable que afecta los dominios del IWQOL.

## Discusión

En este estudio demostramos que el IWQOL es un cuestionario reproducible, con validez interna y sensible para detectar diferencias entre grupos (las clases de obesidad). Aunque hay numerosos cuestionarios genéricos y específicos para medir calidad de vida, IWQOL es específico para obesidad. Un punto vital para elegir un cuestionario como herramienta de investigación es si ha sido validado en una muestra con características demográficas y culturales similares a la población objetivo en que se aplicará.

Algunos cuestionarios tienen poca sensibilidad para detectar cambios en calidad de vida, incluso en sujetos con modificación importante del peso, tal sucede en la "Encuesta de salud 1.0" (RAND 36-ítem) y la "Calificación de problemas relacionados a obesidad".<sup>20</sup> Los autores explicaron la falta de sensibilidad para detectar diferencias luego del tratamiento, debido al reducido tamaño de la muestra (dos grupos de 19 pacientes obesos), sin embargo, consideramos que la falta de diferencias se debe al amplio coeficiente de variación (25 a 73% para el cuestionario RAND-36, y 30.6 a 51.3% para la

**Cuadro II.** Promedio de los cambios de las calificaciones del IWQOL luego que los pacientes perdieron peso

Dominios del IWQOL	Diferencia de calificación (p)	Correlación con $\Delta$ IMC:r(p)*
Salud	5.8±8.6 (<0.001)	-0.57 (<0.05)
Alimentación	4.5±6.4 (<0.001)	-0.44 (<0.05)
Social-Interpersonal	3.2±7.9 (0.014)	-0.15 (0.37)
Vida sexual	2.3±5.1 (0.006)	-0.28 (0.08)
Autoestima	3.1±6.7 (0.005)	-0.25 (0.12)
Actividades de la vida diaria	4.2±4.5 (<0.001)	-0.29 (0.08)
Trabajo	0.63±4.4 (0.37)	-0.08 (0.60)
Actividad física	5.2±8.9 (<0.001)	-0.37 (<0.05)

\*El coeficiente de correlación se obtuvo utilizando la diferencia entre calificación final – calificación basal del IWQOL contra el IMC final – IMC basal ( $\Delta$  IMC).

"Calificación de problemas relacionados a obesidad"). El IWQOL tiene la ventaja de tener un coeficiente de variación total entre 16.8 y 29.6%, por lo que puede ser útil aun con muestras pequeñas.

Otros cuestionarios, como el "Bienestar relacionado a obesidad" (Orwell 97),<sup>21</sup> han demostrado buena consistencia y confiabilidad interna. Este cuestionario fue validado en Florencia, Italia, con una muestra de 147 individuos obesos. El cuestionario presenta dos dominios: uno relacionado con los aspectos sociales y psicológicos y el otro con los síntomas físicos. En el estudio de validación no determinaron si puede detectar cambios en calidad de vida (sensibilidad) en las personas obesas una vez que han perdido peso.

Algunos estudios de validación de cuestionarios incluyen sujetos con obesidad extrema, pero no estratifican para determinar diferencias entre grupos divididos por clase de obesidad. Los sujetos con IMC muy alto son propensos a apnea de sueño severa y trastornos cognoscitivos.<sup>22</sup> Nuestro estudio de reproducibilidad y sensibilidad para detectar cambios incluye una muestra amplia de sujetos con IMC entre 20 y 60, lo que nos ha permitido obtener información completa.

Los cuestionarios de calidad de vida también se han utilizado para medir los efectos del tratamiento de la pérdida del peso. Hafner y colaboradores evaluaron calidad de vida en 83 mujeres al año de haber sido sometidas a anastomosis gastroentérica como tratamiento de la obesidad extrema. Después de la cirugía, las mujeres perdieron un promedio de 35 kg y mostraron cambios en diversos aspectos de sus vidas, tales como disminución del apetito, aumento en el placer de saborear los alimentos e interés creciente en las relaciones sexuales.<sup>23</sup>

Cuando Kolotkin y colaboradores<sup>24</sup> validaron el IWQOL con 64 personas, realizaron prueba-reprueba y encontraron coeficientes de consistencia interna entre 0.87 y 0.95 para los dominios, muy parecidos a los reportados en nuestra investigación. En nuestro estudio de prueba-reprueba, todos los dominios mostraron diferencia menor a 5 puntos porcentuales y el coeficiente de correlación intraclase fue altamente significativo ( $ci=0.92$ ,  $p<0.001$ ), todo esto sugiere alta reproducibilidad.

Nuestro comité de validez que analizó la traducción de la versión larga excluyó dos preguntas consideradas irrelevantes, en acuerdo con la doctora Kolotkin. Esta modificación no afecta la validez del cuestionario, ya que la forma de calificar permite prescindir de ellas sin ningún problema. Estas preguntas no están incluidas en la nueva versión.

Los sujetos obesos refieren situaciones que perciben como embarazosas, por lo que a menudo las evitan, por ejemplo, crear nuevas relaciones con otras personas o aparecer en público. Estos aspectos fueron explorados en los dominios "social-interpersonal" y "autoestima". Cuando los sujetos obesos perdieron peso, las calificaciones en estos dominios mejoraron. Respecto al dominio de "vida sexual", hubo algunos problemas al obtener respuestas completas debido a sujetos solteros, viudos o mujeres muy jóvenes. Los sujetos casados refirieron que después del tratamiento de reducción del peso, la relación con su pareja mejoró.

En cuanto a las actividades de la vida diaria se incluyeron preguntas como dificultad en encontrar ropa con la talla adecuada, para usar las puertas giratorias del tren subterráneo, o para sentarse en las butacas de los cines. La actividad física de los sujetos está disminuida a medida que aumenta el IMC, además, tienen dificultad para cambiarse la ropa, atar los cordones de los zapatos, mantenerse de pie por largo rato y acarrear objetos. En todas estas situaciones, la calificación del paciente mejoró después de perder peso.

La escala del trabajo no mejoró después de la pérdida de peso, probablemente porque está relacionada a otros aspectos externos al sujeto y de orden social. En otra investigación (datos no publicados) demostramos que los sujetos obesos tienen menor probabilidad de haber sido empleados el año previo anterior a un cuestionario que indagaba sobre empleo.

Podemos plantear una pregunta interesante: ¿la pérdida del peso puede ser un indicador suficiente y tal vez único para demostrar que la calidad de vida mejora? Si fuera el caso, no sería necesario aplicar ningún tipo de cuestionario que evaluara calidad de vida y solo la medición del peso sería necesaria. Cuando correlacionamos las diversas calificaciones de los dominios del IWQOL con la pérdida del peso, encontramos que el coeficiente de determinación fue pobre (Cuadro II). Esto indica que la sensación de mejoría en la calidad de vida no se explica por la sola disminución de peso. Otros factores que podrían mejorar la calidad de vida son el contacto con el equipo de la salud, la ayuda de la familia, y otras variables del bienestar psicológico no medidas en este estudio. Para investigar explicaciones alternativas o coadyuvantes a la pérdida de peso y que se asocian a la mejoría de la calidad de vida, se pueden aplicar pruebas psicométricas para medir la depresión, la ansiedad o las alteraciones de la personalidad. Para complementar la investigación en calidad de vida se debe considerar los cambios en el contexto social a través del tiempo, ya que las calificaciones en un tiempo determinado pueden ser diferentes en el mismo grupo étnico en el futuro.

El IWQOL traducido al castellano es un cuestionario con alta reproducibilidad, validez interna y sensibilidad. Entre otras ventajas se encuentra su fácil aplicación, sencillez, confiabilidad y sensibilidad para identificar diferencias en calidad de vida después de cualquier tratamiento. Sugerimos el uso de la versión IWQOL-lite para investigación epidemiológica y la versión larga para la investigación clínica.

## Agradecimientos

Agradecemos a la doctora Ronette L. Kolotkin por sus comentarios y revisión crítica de este estudio. El análisis se realizó con la infraestruc-

tura construida por el *Research Facilities Improvement Program Grant Number C06RR017515* del *National Center for Research Resources, National Institutes of Health, EU*.

## Referencias

- Rubin RR. Diabetes and quality of life. *Diabetes Spectrum* 2000;13:1-29.
- Kolotkin RL, Crosby RD, Williams GR. Health-related quality of life varies among obese subgroups. *Obes Res* 2002;10:748-756.
- Kolotkin RL, Meter K, Williams GR. Quality of life and obesity. *Obes Rev* 2001;2:219-229.
- Ziegler O, Filipecki J, Girod I, Guillemin F. Development and validation of a French obesity-specific quality of life questionnaire: Quality of Life, Obesity and Dietetics (QOLOD) rating scale. *Diabetes Metab* 2005;31:273-283.
- Velarde-Jurado E, Ávila-Figueroa C. Methods for quality of life assessment. *Salud Publica Mex* 2004;44:349-361.
- World Health Organization. Physical status: The use and interpretation of anthropometry. WHO technical report series. Geneva: WHO; 1995. p. 329.
- Kolotkin RL, Head S, Hamilton M, Tse C-K. Assessing impact of weight on quality of life. *Obes Res* 1995;3:49-56.
- Kolotkin RL, Crosby RD, Kosloski KD, Williams GR. Development of a brief measure to assess quality of life in obesity. *Obes Res* 2001;9:102-111.
- Cheung YB, Goh C, Wong LC, Ng GY, Lim WT, Leong SS, et al. Validation of a short questionnaire for assessing quality of life of cancer patients. *Br J Cancer* 2004;90:1747-1752.
- Rohrman S, Becker N. Development of a short questionnaire to assess the dietary intake of heterocyclic aromatic amines. *Public Health Nutr* 2002;5:699-705.
- Montazeri A, Harirchi AM, Shariati M, Garmaroudi G, Ebad M, Fateh A. The 12-item general health questionnaire (GHQ-12): Translation and validation study of the Iranian version. *Health Quality Life Outcomes* 2003;1:66.
- Waller G, Meyer C, Ohanian V. Psychometric properties of the long and short versions of the Young Schema Questionnaire: Core beliefs among bulimic and comparison women. *Cognitive Ther Res* 2001;25:137-147.
- Ware J Jr, Kosinski M, Keller SD. A 12-item short-form health survey: Construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care* 1996;34:220-233.
- López-Alvarenga JC, Triana-Carmona L, González-Barranco J. Reliability and accuracy of a cardiovascular risk questionnaire and body shape figures for body size in Mexican obese subjects. *Rev Invest Clin* 2003;55:511-518.
- Kolotkin RL, Westman EC, Ostbye T, Crosby RD, Eisenson HJ, Binks M. Does binge eating disorder impact weight-related quality of life? *Obes Res* 2004;12:999-1005.
- Bryant T. Confidence Interval Analysis software; Release 2.0.0. UK: University of Southampton; 2000.
- Fayers PM, Machin D. Scores and measurements: Validity, reliability, sensitivity. In: Fayers PM, Machin D, eds. *Quality of life. Assessment, analysis and interpretation*. Chichester: John Wiley and Sons; 2000; pp. 45-71.
- Glantz SA. *Primer of biostatistics*. New York: McGraw Hill; 1996.
- Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986;1:307-310.
- Kaukua J, Pekkarinen T, Sane T, Mustajoki P. Health-related quality of life in WHO class II-III obese men losing weight with very-low-energy diet and behavior modification: A randomized clinical trial. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26:487-495.
- Mannucci E, Ricca V, Barciulli E, Di Bernardo M, Travaglini R, Cabras PL, Rotella CM. Quality of life and overweight: The obesity related well-being (Orwell 97) questionnaire. *Addict Behav* 1999;24:345-357.
- Ohayon MM, Vecchierini MF. Normative sleep data, cognitive function and daily living activities in older adults in the community. *Sleep* 2005;28:981-989.
- Sarlio-Lähteenkorva S, Stunkard A, Rissanen A. Psychosocial factors and quality of life in obesity. *Int J Obes* 1995;19(6 Suppl):S1-S5.
- Kolotkin RL, Head S, Brookhart A. Construct validity of the Impact of weight on quality of life questionnaire. *Obes Res* 1997;5:434-441.

# Granuloma de Majocchi

Alexandro Bonifaz,<sup>a\*</sup> Andrés Tirado-Sánchez<sup>b</sup> y Rosa María Ponce<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Micología, <sup>b</sup>Servicio de Dermatología Unidad 109, Hospital General de México, SSA, México D. F., México

Recibido: 19 de octubre de 2007

Aceptado: 25 de abril de 2008

## RESUMEN

El granuloma de Majocchi o granuloma dermatofítico es una micosis causada por dermatofitos, regularmente del género *Trichophyton*, predominando *T. rubrum* en 50%. Se presenta en pacientes inmunocompetentes o inmunodeprimidos. No se sabe cómo se produce la infección, al parecer inicia con trauma físico que guía a alteraciones del folículo piloso y a la introducción pasiva del hongo. Para el desarrollo de la infección se requieren factores predisponentes y desencadenantes, los más importantes son la diabetes y el uso de esteroides. Clínicamente se clasifica en papular perifolicular o superficial en pacientes inmunocompetentes, y en nodular subcutánea o profunda en pacientes con inmunosupresión. Se confirma el diagnóstico por histopatología, encontrando granulomas en dermis media y profunda, con estructuras dermatofíticas en forma de filamentos o esporas. El tratamiento es con antimicóticos sistémicos. Se hace una revisión del tema resaltando los aspectos etiopatogénicos, clínico-patológicos y terapéuticos de la enfermedad.

### Palabras clave:

Granuloma de Majocchi, granuloma dermatofítico, granuloma tricofítico, dermatofitosis, *Trichophyton rubrum*

## SUMMARY

Majocchi's granuloma or dermatophytic granuloma is a mycosis observed among immunocompetent and immunocompromised patients caused by dermatophytes, particularly *Trichophyton rubrum*, which may be responsible for 50% of cases. The mechanism by which it occurs is yet unknown although reports suggest it may occur after localized trauma that alters the hair follicle and enables the entrance of the microorganism. Diabetes and the use of topical steroids are among some of the predisposing factors. The mechanism by which it occurs is yet unknown although reports suggest it may occur after localized trauma that alters the hair follicle and enables the entrance of the microorganism. Diabetes and the use of topical steroids are among some of the predisposing factors. Majocchi's granuloma has two clinical presentations, among immunocompetent patients it displays follicular papules and among immunocompromised patients a subcutaneous nodular type is observed. Diagnosis is confirmed through histopathology, where granulomas and dermatophytes in the form of filaments or spores are observed in the mid and deep dermis. Treatment includes systemic antimycotics. We reviewed the etiopathogenic, clinical, histopathological and therapeutic aspects of Majocchi's granuloma.

### Key words:

Majocchi's granuloma, dermatophytic granuloma, trichophytic granuloma, dermatophytoses, *Trichophyton rubrum*

## Introducción

Los dermatofitos son regularmente agentes etiológicos de micosis superficiales en tejidos queratinizados y excepcionalmente pueden producir infecciones profundas afectando la dermis, induciendo una respuesta inflamatoria que se constituye en forma de granulomas. El género *Trichophyton* es el más frecuentemente involucrado, tal vez debido a las numerosas especies antropofílicas que incluye, por lo que tiene una gran capacidad de adaptación en los tejidos. En 1883, Domenico Majocchi describió por primera vez un proceso inflamatorio granulomatoso intracutáneo o subcutáneo resultante de la invasión local de un dermatofito al cual llamó "granuloma tricofítico".<sup>1</sup> Este tipo de padecimiento posteriormente se denominó *granuloma de Majocchi* (GM), y se reconoce como una entidad poco común, asociada generalmente a algunos dermatofitos, el más informado es *Trichophyton rubrum*.<sup>2</sup>

## Antecedentes históricos

Existen actualmente numerosas referencias que incluyen casos de GM, no obstante, los datos son dispersos y no existe una adecuada conjunción de los casos clínicos publicados hasta este momento, es decir, no se dispone de una casuística internacional.

En 1883, Majocchi destacó por primera vez la etiología micótica de lesiones nodulares de la piel cabelluda aislando un dermatofito "rojo violeta" y diferenciando clínicamente el cuadro de la tiña inflamatoria defensiva o querión de Celso, entidad conocida en ese tiempo.<sup>1</sup> De 1883 a 1926, Majocchi y sus alumnos Pini y Vignolo describieron magistralmente los datos clínicos, morfológicos e histológicos de la enfermedad.<sup>1</sup>

Sabouraud, en su obra "Las tiñas", señaló a Majocchi como el descubridor de la enfermedad por penetración de *Trichophyton* en dermis de la piel cabelluda y posteriormente

\*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Alexandro Bonifaz. Dr. Balmis 148, Col. Doctores, 06720 México D.F., México. Tel. y fax: (55) 5761 3923. Correo electrónico: a\_bonifaz@yahoo.com.mx

de la variedad de la piel lampiña, a la que denominó *Tricoficia ciscunscripta neoplastiforme*.

Sabouraud afirmó que la ruptura del absceso folicular parasitado producía no solamente la entrada y diseminación de los dermatofitos en la dermis, sino que también les proporcionaba el sustrato para su subsistencia: la queratina, ya que consideró a los dermatofitos como estrictamente queratinofílicos.<sup>3</sup>

Los escasos estudios posteriores a las descripciones de Majocchi reflejan el desconocimiento de la misma enfermedad en su patogenia, ya que el aspecto inmunológico era prácticamente desconocido. Uno de los pocos informes, el de Pelevine y Tchernogouff en 1927, en Moscú,<sup>4</sup> expone casos de GM por *T. violaceum* que afectaba toda la piel lampiña, mucosas, ganglios e incluso lesiones líticas en huesos; al parecer es el primer informe de invasión dermatofítica alejado de estructuras queratinizadas y muestra que en estados de inmunosupresión es posible que el hongo sobreviva en medios no queratinizados.<sup>5</sup>

En 1930, Harris y Lewis se refirieron a las localizaciones profundas de *T. rubrum*.<sup>6</sup> Posteriormente, Artom y Azulay de manera independiente decidieron clasificar los casos descritos hasta ese momento.<sup>3</sup>

En 1954, Wilson y Cremer<sup>7,8</sup> replantearon la posibilidad de las invasiones dérmicas describiendo una entidad que denominaron *perifoliculitis granulomatosa nodular* causada por *T. rubrum*. En ésta describieron una variedad de granuloma de la piel lampiña, muy limitada, de aparición en mujeres que se rasuraban las piernas y que tenían como foco primario una tiña de los pies; esta nueva variedad de granuloma dermatofítico se denominó granuloma de Wilson-Cremer, y cabe hacer énfasis que actualmente es la que se observa con mayor frecuencia.

En 1957, Hadida, en Argelia,<sup>9</sup> describió la enfermedad dermatofítica como una infección granulomatosa que se disemina y generaliza de manera extensa a todos los órganos y que habitualmente afecta a pacientes inmunosuprimidos, siendo por lo regular de evolución mortal. En 1960, Blanck y Smith ensayaron con éxito la griseofulvina en el tratamiento de estas lesiones.<sup>10</sup>

En México, el primer caso fue descrito en 1959 por Beirana y Novales,<sup>11</sup> posteriormente se han comunicado más de 20 casos por diferentes autores.<sup>3,10-14</sup> Una de las contribuciones más extensas es la de González-Ochoa, quien contribuyó con 11 casos de GM en piel cabelluda; en todos los pacientes existió el antecedente de tiña de la cabeza.<sup>15</sup>

## Sinónimos

El término más aceptado en la literatura es granuloma de Majocchi (GM), denominación en honor a su descubridor. A través de los años se han mencionado los siguientes: granuloma tricofítico (nombre originalmente diseñado por el mismo Majocchi), granuloma dermatofítico (descrito por Padilha-Gonçalves), perifoliculitis granulomatosa nodular (por Wilson y Cremer), y otros como tiña profunda, dermatoficia profunda y granuloma por dermatofitos.<sup>2,10,16,17</sup>

El término granuloma tricofítico no es la denominación más correcta del GM, debido a que no solo se ven involucrados los hongos del género *Trichophyton*, sino que se han reportado de los tres géneros. Es necesario señalar que no existe actualmente un acuerdo entre expertos sobre cuál denominación es la apropiada, aunque la más comúnmente usada es la de GM, a la que nos referiremos en este trabajo.

## Etiología

El GM es causado por dermatofitos, generalmente por *T. rubrum* (anteriormente clasificado como *T. purpureum*) en 50%, tanto en pacientes inmunocompetentes como en inmunodeprimidos (Cuadro I).<sup>18-21</sup> En la etiología del GM se incluyen los hongos *T. mentagrophytes*,<sup>22</sup> *T. epilans*<sup>17</sup> (probablemente *T. tonsurans*), *T. violaceum*<sup>23,24</sup> (en Europa en piel cabelluda), *T. tonsurans*<sup>25-28</sup> (en América afectando piel cabelluda), *T. verrucosum*,<sup>29</sup> *T. schoenleinii*,<sup>30</sup> *M. canis*,<sup>22,31,32</sup> *M. audouinii*,<sup>33</sup> *M. gypseum*,<sup>34,35</sup> *M. ferrugineum*,<sup>36,37</sup> *Epidermophyton floccosum*.<sup>12,38</sup> En la piel lampiña, la etiología es similar en todo el mundo: *T. rubrum* (85%) y *T. mentagrophytes* (10%).<sup>3</sup>

El predominio de las especies de *Trichophyton* probablemente se deba a que la mayor parte de las cepas patógenas son antropofílicas y se adaptan más crónicamente que las zoofílicas y geofílicas; es posible que también intervengan las variantes antigénicas como un mecanismo modificador de la respuesta inmune.<sup>3</sup>

## Epidemiología

Se trata de una enfermedad cosmopolita debido a que los agentes que la producen son hongos ubicuos en el ser humano y de fácil adaptación al medio ambiente que lo rodea.

La edad en que más frecuentemente se puede observar el GM es en pacientes entre 20 y 35 años. Los casos generalizados se presentan por lo general en niños entre tres y cinco años.<sup>3</sup> La ubicación en la mayoría de los niños es la cabeza, mientras que en los adultos los miembros inferiores.

En cuanto al sexo, predomina el femenino en proporción de 3:1; es posible que esto se deba a que la mujer es más susceptible a presentar tiña de la cabeza después de la pubertad; en los casos de la piel lampiña se puede explicar porque tienen la costumbre de rasurarse las piernas. Cuando observamos casos de GM en hombres es común pensar en un estado de inmunosupresión o en paciente diabéticos.<sup>3</sup>

Dentro de los factores predisponentes, el GM se ha asociado con enfermedades que causan inmunosupresión como leucemia, linfoma, diabetes mellitus, desnutrición, pubertad retardada y síndrome de Cushing.<sup>39</sup> También se ha asociado al uso de algunos fármacos como corticosteroides, vincristina, ciclofosfamida, azatioprina y tacrolimus, que tienen en común que pueden inducir inmunosupresión.<sup>40</sup> Otros factores predisponentes incluyen el rasurado de piernas (lesión del folículo piloso) y la presencia de tiñas de manera concomitante. En pacientes postrasplantados,<sup>41,42</sup> con enfermedad pulmonar intersticial idiopática,<sup>43</sup> enferme-

dad de Behçet,<sup>38</sup> artritis reumatoide,<sup>44</sup> lupus eritematoso sistémico<sup>45</sup> y penfigoide ampolloso,<sup>46</sup> la predisposición es por el tratamiento inmunosupresor; cuando el mecanismo de falla es la inmunidad mediada por células puede deberse a sida o dermatitis atópica, entre otras.

La relación del GM con tiñas se ha observado en muchos pacientes, demostrándose el mismo agente etiológico en ambas afecciones. Las principales infecciones superficiales por dermatofitos asociadas al GM en orden de frecuencia según su localización son de uñas, pies, cuerpo y cabeza.<sup>3,7,15</sup> En nuestra experiencia, los dos factores más comunes son la diabetes mellitus y el uso de esteroides (tópicos y sistémicos).

## Patogenia

La patogenia del GM no es del todo conocida, no obstante, se plantean algunos mecanismos a través de los cuales puede producirse. Se cree que el factor iniciador es el trauma físico que guía directa o indirectamente a alteraciones del folículo y consecuentemente a la introducción pasiva del hongo, queratina y material necrótico en el folículo piloso lesionado.<sup>15,47</sup>

Como se mencionó, el *T. rubrum* es el organismo más comúnmente asociado a GM debido a que también es la causa más frecuente de dermatofitosis crónica.

En la patogenia del GM tenemos factores protectores y favorecedores del desarrollo de la infección profunda por dermatofitos, a continuación se exponen los más importantes.

### Factores protectores

En una persona inmunocompetente, los factores que lo protegen contra una invasión profunda por dermatofitos son principalmente el factor sérico inhibidor inespecífico y el

ambiente físico en la dermis. El factor sérico inhibidor inespecífico desempeña un papel muy importante suprimiendo el crecimiento de dermatofitos y limitando su penetración a la dermis.<sup>48</sup> Hay que enfatizar que ésta es una hipótesis formulada hace tiempo y que no ha sido comprobada en su totalidad. Este factor se asocia a la transferrina insaturada, relacionada con la inhibición de dermatofitos a través de la unión con el hierro, requerido para el crecimiento del hongo y adaptación de éste al estrato córneo.<sup>17</sup>

Por otra parte, respecto al ambiente físico en la dermis, su función es el bloqueo de la invasión de los dermatofitos a la dermis. Los principales componentes del ambiente físico en la dermis son la producción de queratina, la velocidad de recambio epidérmico, el grado de hidratación de la piel, la composición de lípidos del estrato córneo, la tensión de CO<sub>2</sub> y la presencia o ausencia de pelo.<sup>49</sup>

### Factores favorecedores

Uno de los factores más importantes que favorece el desarrollo del GM es la lesión del folículo piloso, que permite el ingreso pasivo del dermatofito a la dermis. Dentro de la dermis, el medio alcalino de ésta contribuye el crecimiento del hongo.<sup>49</sup> La queratina introducida con el hongo a través de la lesión folicular, provee un sustrato adecuado para el desarrollo micótico.

Otros factores que influyen en el desarrollo del GM son el cúmulo de detritus celular y de mucopolisacáridos ácidos del estroma, lo que conduce a una reducción del pH en la dermis. El hongo a su vez sufre distintos cambios morfológicos adaptativos que le permiten sobrevivir en la dermis: reducción morfológica, formación de esporas y de septos intercelulares con artroconidias de distintas formas y tamaños que contienen sialomucina (que tiene efectos inmunoprotectores), y la formación de gránulos o fenómeno de

**Cuadro I.** Principales características del granuloma de Majocchi

Tipo de dermatofitosis	Granulomatosa o profunda
Sinonimia	Tiña profunda, granuloma tricofítico, perifoliculitis nodular
Etiología	<i>Trichophyton rubrum</i> (Más de 50% de los casos) Otros: <i>Trichophyton tonsurans</i> , <i>Trichophyton mentagrophyes</i> y <i>Microsporum canis</i>
Epidemiología	Más frecuente en adultos Predomina en mujeres: 3:1
Factores predisponentes	Múltiples. Los más frecuentes: diabetes mellitus, tratamiento con esteroides, tiña previa (pies y uñas)
Formas clínicas	En inmunocompetentes: papular perifolicular En inmunosuprimidos: nodular y ulcerativa
Diagnóstico diferencial	Foliculitis bacteriana, tiñas, querión de Celso, eritema nudoso, micosis subcutáneas y micobacteriosis atípica
Diagnóstico de laboratorio	Presencia de elementos fúngicos Aislamiento del hongo Intradermorreacción: tricofitina Histopatología: demostrar la formación del granuloma y presencia de elementos fúngicos
Tratamientos	Sistémicos, los más activos: Itraconazol, 200-300 mg/día Terbinafina, 250-500 mg/día Tiempo, variable

Splendore-Hoeppli, como sucede en los micetomas y en esporotricosis.<sup>49</sup>

Los hongos, además, liberan factores quimiotácticos de bajo peso molecular y fijan el complemento directamente, con lo que aumentan la respuesta inflamatoria, sobre todo la neutrofílica.<sup>50</sup>

Se ha comprobado que *Tricophyton rubrum* desencadena una respuesta humoral a través de anticuerpos IgE específicos en títulos bajos, que pueden llegar a interferir o bloquear la inmunidad celular, sobre todo en pacientes con dermatofitosis crónica. Estos anticuerpos resultan inefectivos para controlar o eliminar la infección.<sup>50</sup> Un dato importante es que las dermatofitosis no se producen ante deficiencia en la inmunidad humoral, contrario a lo que sucede cuando la inmunidad celular está alterada.<sup>50</sup>

Para que se produzca un GM es necesario que se conjunten defectos en la inmunidad celular, sobre todo alteraciones en la producción y función de neutrófilos y en la quimiotaxis, como acontece en pacientes con síndrome de Cushing y neoplasias malignas linforreticulares.<sup>51</sup> No obstante, el trastorno inmunológico no debe ser tan severo como para inmunosuprimir completamente al paciente, ya que no podría generar un proceso granulomatoso-defensivo, situación que se refleja al aplicar el antígeno dermatofítico (tricotifina) a pacientes con GM, observando que no son completamente anérgicos al antígeno, lo que habla de que la inmunidad se encuentra parcialmente preservada (Cuadro 1).<sup>15</sup>

## Características clínicas

Una de las descripciones clásicas del GM en la dermatología mexicana es la realizada por Lacayo y Latapí en 1980:<sup>52</sup> “una enfermedad que afecta piel cabelluda, piernas, cara, sobre todo en región de la barba, manos, escroto y regiones glúteas, aunque puede ser generalizada, constituida por placas eritematosas oscuras con nódulos indoloros, ligeramente sensibles a la presión y que aparecen y desaparecen lentamente durante meses, presentándose con o sin secreción que puede variar de rosa amarillenta a francamente purulenta, con áreas de cicatrización atrófica o queloidea y sin necrosis, caracterizándose por que cada nódulo aparece a partir del folículo piloso lesionado, el cual es incapaz de eliminar el tallo afectado”.

La localización del GM se observó inicialmente en cabeza, probablemente porque había mayor frecuencia de tiña de cabeza; puede afectar piel cabelluda y barba. Actualmente vemos más casos en piel lampiña, principalmente en extremidades inferiores y superiores, y rara vez en tronco y cara.<sup>3</sup> Hay que citar que existen informes de casos excepcionales por su localización, por ejemplo, a nivel vulvar.<sup>53</sup> Aunque las primeras descripciones fueron en niños, como consecuencia de la tiña de la cabeza, actualmente son escasos los informes en la infancia.<sup>54</sup>

Radentz y Yanase, en 1993,<sup>40</sup> propusieron clasificar al GM en dos variedades clínicas, basándose en datos topográficos y morfológicos: papular perifolicular o superficial, que afecta a individuos inmunocompetentes y que habitual-

mente es vista en mujeres que se rasuran las piernas; nodular subcutánea o profunda, más común en pacientes con inmunosupresión y se caracteriza por grupos de nódulos firmes o fluctuantes en cabeza y extremidades superiores. Esta clasificación no se contrapone con lo observado en la literatura mexicana, por lo que se puede utilizar indistintamente cualquiera.

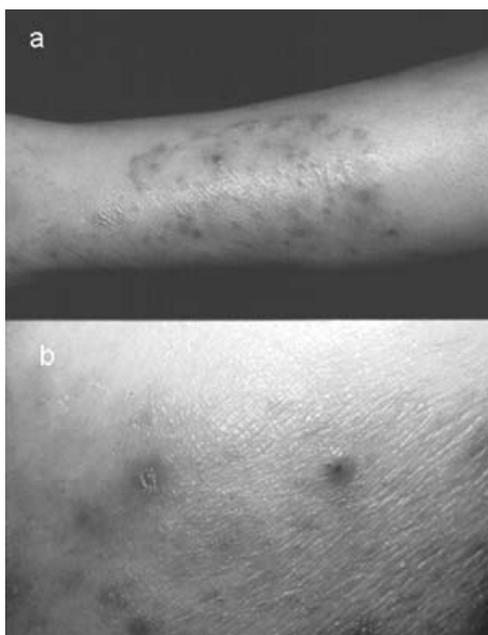
Desde el punto de vista morfológico, las lesiones cutáneas del GM se pueden clasificar, independientemente de la topografía, en fase herpética, nodular o degenerativa.<sup>3,15</sup> En piel cabelluda, la primera fase es similar a una tiña seca de la cabeza, caracterizada por placas eritematoescamosas, con pelos cortos, presentando posteriormente una fase nodular que se constituye de verdaderos nódulos que miden aproximadamente 2 cm de diámetro, adquieren una coloración rojo violácea, son dolorosos a la palpación y tienen tendencia a abrirse al exterior constituyendo úlceras, principal constituyente de la tercera fase (degenerativa). En ocasiones se pueden formar fístulas que pueden llegar a comunicarse entre sí y resolverse dejando áreas cicatrizales deprimidas o queloideas.<sup>15</sup> El exudado habitualmente al final de la segunda fase y principio de la tercera, tiende a ser viscoso, es rico en estructuras fúngicas y de utilidad para realizar cultivos; los pelos sirven en el estudio micológico ya que pueden encontrarse parasitados.

La presentación en la piel lampiña es similar y al igual que la variedad en piel cabelluda tiene tres fases, la primera tiene gran parecido con una tiña del cuerpo, con formación de placas eritematoescamosas con borde eritematoso y muy pruriginosas, progresando habitualmente a la segunda fase o nodular que tiene nódulos más grandes que la variedad de la cabeza (hasta 3 cm) y tienden a agruparse alrededor de la placa como “cordón nodoso”, que finalmente evoluciona a la última fase (Figuras 1 y 2).<sup>3,15</sup>

La forma de diseminación del hongo es por vía hematogena o vía linfática, como lo mencionan Hironaga y colaboradores,<sup>55</sup> quienes reportan un caso de granuloma por *T. mentagrophytes* diseminado por vía linfática, afectando ganglios linfáticos, testículos, vértebras y sistema nervioso central. En las conclusiones, los autores atribuyen la disemi-



Figura 1. Granuloma dermatofítico, forma papular o herpetiforme.



**Figura 2.** Granuloma dermatofítico forma nodular. a. Panorámica. b. Nódulos.

nación a que el paciente tenía como factor inmunosupresor un déficit de transformación blastoide que se relacionaba con respuesta nula a las intradermorreacciones comunes.

## Diagnóstico

Ante la sospecha de GM y para corroborar el diagnóstico, se recomienda integrar una serie de pruebas micológicas: exámenes directos con KOH, cultivos en los medios habituales e intradermorreacción específica a la tricofitina; sin embargo, la

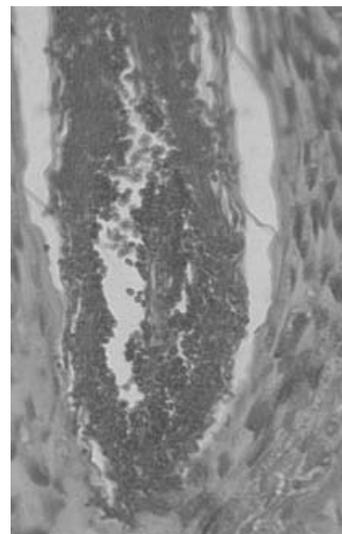
prueba confirmatoria es el estudio histopatológico por microscopía de luz.<sup>16</sup> El examen directo de escamas y pelos ayuda a demostrar parasitación endotrix, propia del género *Trichophyton*, pero se puede tratar de otro tipo de parasitación pilosa. Los cultivos de preferencia deben ser en medios habituales como Sabouraud y Sabouraud con antibióticos (Micosel); es recomendable sembrar el exudado espeso que drenan las úlceras o conseguir el material abriendo un nódulo con un bisturí o tomar un aspirado con aguja fina.<sup>1,3,15,56</sup>

La histopatología es clave para el diagnóstico, se basa en la detección de granulomas en dermis media y profunda, por lo general constituidos de tipo cuerpo extraño o Langerhans; se identifican estructuras dermatofíticas en forma de filamentos o esporas, frecuentemente con fragmentos de folículo piloso.<sup>57</sup> Las tinciones recomendadas para valorar las estructuras fúngicas son PAS y Grocott;<sup>17</sup> los datos en epidermis son secundarios a ulceración o dejan ver una estructura nodular, mientras que en dermis otros hallazgos son vasodilatación, extravasación de eritrocitos y edema, e incluso cuerpos asteroides.<sup>3</sup> Es importante remarcar que la imagen histológica entre un querión de Celso y un GM suele ser similar, consideración muy importante en los casos de cabeza (Figuras 3 y 4).<sup>56</sup>

Entre los estudios inmunológicos sugeridos como protocolo de estudio en pacientes con sospecha de GM está la intradermorreacción a la tricofitina, que puede informarnos rápidamente sobre el estado de la inmunidad celular, aunque en la mayor parte de los casos es negativa,<sup>58</sup> salvo lo encontrado por Cremer,<sup>8</sup> que describe tres casos positivos. En nuestra experiencia hemos observado la predominancia relativa de negatividad en la prueba de la tricofitina y consideramos adecuado usarla como apoyo al diagnóstico, pero no como prueba concluyente. Esta prueba tiene importancia para diferenciar al querión de Celso del GM, ya que en el primero la tricofitina sale fuertemente positiva porque es una entidad que tiende a la curación (Cuadro 1).



**Figura 3.** Infiltrado linfocítico alrededor de folículo piloso (hematoxilina-eosina, 10x).



**Figura 4.** Múltiples esporas y filamentos en folículo piloso (PAS, 60x).

## Diagnóstico diferencial

El GM que afecta piel cabelluda debe diferenciarse de piodermias (foliculitis), tiña de la cabeza y querión de Celso; cuando se localiza en barba también debe diferenciarse de la tiña común de barba y bigote,<sup>14,59</sup> mientras que en extremidades inferiores debe distinguirse de una tiña del cuerpo, eritema nudoso, micobacteriosis atípica<sup>1,15</sup> y otras micosis granulomatosas como infecciones por *Trichosporon cutaneum*<sup>60,61</sup> y feohifomicosis (*Phoma sp.*).<sup>62</sup>

## Tratamiento

El tratamiento del GM debe ser siempre con antimicóticos sistémicos, generalmente por dosis y tiempos más altos que los requeridos en micosis superficiales. Entre las terapias con buenos resultados están: 0.5-1 g/día de griseofulvina, sin duda la mejor terapia para el GM desde que Blanck y Smith la usaron por primera vez.<sup>10</sup> Se recomienda también el uso de algunos azoles sistémicos como el ketoconazol a dosis de 200 mg/día<sup>63</sup> e itraconazol a 200 mg/día en periodos de 30 a 90 días,<sup>39,64,65</sup> este medicamento también se puede emplear en forma intermitente o en pulsos. En nuestra experiencia es mejor mantener un mínimo de ocho semanas en el caso de griseofulvina y de seis a siete semanas en los imidazoles y triazoles sistémicos.<sup>3,64</sup>

En 1995, Gupta<sup>66</sup> indicó el uso de terbinafina en el manejo del GM asociado a hongos del género *Trichophyton*, considerando que tiene una buena actividad antidermatofítica y adecuada penetración, así como reducción de las recidivas a seis meses y con pocos efectos colaterales. Actualmente hay diversos estudios que reportan la buena actividad de la terbinafina, e incluso puede utilizarse en niños.<sup>67-70</sup> Las dosis recomendadas para adultos es 250-500 mg/día, por tiempo variable, pero por lo regular el doble del requerido para tiña común; generalmente el tiempo de tratamiento es hasta respuesta clínica y en la mayoría de los casos se proporciona entre 15 y 30 días, y en algunos más.

Algunos autores recomiendan la escisión quirúrgica como tratamiento para infecciones fúngicas profundas de origen primario cutáneo en pacientes inmunosuprimidos, aunque muchas veces se sugiere combinada con un antimicótico sistémico.<sup>28,71</sup>

## Conclusiones

Aunque antes inusitado, el GM resurge como una de las manifestaciones del uso indiscriminado de los esteroides, por el incremento de la diabetes o la inmunodepresión resultante del síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Su importancia radica en los diagnósticos diferenciales que acarrea, algunos de los cuales se tratan con esteroides u otros inmunosupresores, o bien, con antibióticos, lo que perpetúa la infección y resalta la necesidad de la toma de biopsia ante cualquier lesión cutánea papular, nodular o en placa, de larga evolución y de difícil manejo.

## Referencias

- Janniger CK. Majocchi's granuloma. *Cutis* 1992;50:267-268.
- Sequeira M, Burdick AE, Elgart GW, Berman B. New-onset Majocchi's granuloma in two kidney transplant recipients under tacrolimus treatment. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:486-488.
- Magaña-Lozano M, Bonifaz A. Granulomas dermatofíticos. *Dermatol Rev Mex* 1988;32:27-33.
- Tchernogouff A, Pelvine A. Trichophyie chronique de la peau et des phanères chez tous les membres d'une famille. *Ann Dermatol Syph* 1926;8:403-419.
- Conti-Díaz I. Granuloma de Majocchi de la barba por *Trichophyton rubrum*. *Med Cut ILA* 1974;2:433-436.
- Harris I, Lewis GM. *Trichophyton purpureum* Bang as a deep invader of the skin. *AMA Arch Derm Syph* 1930;32:1-5.
- Wilson J, Plunkett O, Gregersen A. Nodular granulomatous perifolliculitis of the legs caused by *Trichophyton rubrum*. *Arch Dermatol* 1954;69:258-265.
- Cremer A. A special granulomatous form of mycosis on the lower legs caused by *Trichophyton rubrum castellanii*. *Dermatologica* 1953;107:28-37.
- Hadida E. Aspects de la maladie dermatophytique. *Alergie Medicale* 1959;63:303-336.
- Zúñiga A. Granulomas por dermatofitos, comunicación de un caso. *Dermatol Rev Mex* 1981;25:469-478.
- Beirana L, Novales J. Tinea universal y granulomatosa por *Trichophyton tonsurans*. *Dermatol Rev Mex* 1959;3:4-16.
- Lavalle P. Granuloma por *Epidermophyton floccosum*, comunicación de un caso. *Dermatol Rev Mex* 1968;12:369-370.
- Villanueva CE, Vargas OA. Granuloma tricofítico tipo Wilson, comunicación de un caso. *Rev Centro Dermatol Pascua* 1996;5:11-14.
- Arenas R. Dermatofitosis en México. *Rev Iberoam Micol* 2002;19:63-67.
- González-Ochoa A. Granulomas tricofíticos. *Memorias Academia Mexicana de Dermatología*. México: AMD; 1973.
- Padilha-Gonçalves A. Granulomatous dermatophytia. *Proceedings Fifth International Conference on Mycoses Superficial and Subcutaneous Infectious*. Caracas, Venezuela. Scien Pub. 396 Washington DC: PAHO; 1980.
- Smith KJ, Neafie RC, Skelton HG 3rd, Barret TL, Graham JH, Lupton GP. Majocchi's granuloma. *J Cutan Pathol* 1991;18:28-35.
- Grossman ME, Pappert AS, Garzon MC, Silvers DN. Invasive *Trichophyton rubrum* infection in the immunocompromised host: Report of three cases. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:315-318.
- Novick NL, Tapia L, Bottone EJ. Invasive *Trichophyton rubrum* infection in an immunocompromised host: A case report and review of the literature. *Am J Med* 1987;82:321-325.
- Thorne E, Fusaro R. Subcutaneous *Trichophyton rubrum* abscesses: A case report. *Dermatologica* 1971;142:167-170.
- Sentamilselvi G, Janaki C, Kamalam A, Thambiah AS. Deep dermatophytosis caused by *Trichophyton rubrum*: A case report. *Mycopathologia* 1998;142:9-11.
- Lowinger-Seoane M, Torres-Rodríguez JM, Madrenys-Brunet N, Aregall-Fusté S, Saballs P. Extensive dermatophytoses caused by *Trichophyton mentagrophytes* and *Microsporum canis* in a patient with AIDS. *Mycopathologia* 1992;120:143-146.
- Blanchet-Bardon C, Badillet G, Guigue G, Pelbois G, Khoudimi N, Puissant A. *Trichophyton violaceum* trichophytosis associated with deep cutaneous granulomas caused by *Dematiaceae*. *Ann Dermatol Venereol* 1982;109:751-752.
- Ravaghi M. Superficial and deep granulomatous lesions caused by *Trichophyton violaceum*. *Cutis* 1976;17:976-977.
- Chen HH, Chiu HC. Facial Majocchi's granuloma caused by *Trichophyton tonsurans* in an immunocompetent patient. *Acta Derm Venereol* 2003;83:65-66.
- Hadacek BM, Nassif A, Roux A, Desplaces N, Huerre M, De Bievre C, et al. *Trichophyton tonsurans* dermatophyte granuloma in an HIV-1 infected patient. *Br J Dermatol* 1999;140:762-763.
- McNamara RJ. *Trichophyton tonsurans* granuloma in the scalp of an adult. *Cutis* 1977; 20: 55-57.
- Liao YH, Chu SH, Hsiao GH, Chou NK, Wang SS, Chiu HC. Majocchi's granuloma caused by *Trichophyton tonsurans* in a cardiac transplant recipient. *Br J Dermatol* 1999;140:1194-1196.
- Lestringant GG, Lindley SK, Hillsdon-Smith J, Bouix G. Deep dermatophytosis to *Trichophyton rubrum* and *T. verrucosum* in an immunosuppressed patient. *Int J Dermatol* 1988;27:707-709.
- Elewski BE, Sullivan J. Dermatophytes as opportunistic pathogens. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:1021-1022.
- King D, Cheever LW, Hood A, Horn TD, Rinaldi MG, Merz WG. Primary invasive cutaneous *Microsporum canis* infections in immunocompromised patients. *J Clin Microbiol* 1996;34:460-462.
- Barson WJ. Granuloma and pseudogranuloma of the skin due to *Microsporum canis*. *Arch Dermatol* 1985;121:895-897.
- Allen DE, Snyderman R, Meadows L, Pinell SR. Generalized *Microsporum audouinii* infection and depressed cellular immunity associated with a missing plasma factor required for lymphocyte blastogenesis. *Am J Med* 1977;63:991-1000.

34. **Pereiro-Miguens M.** Granulomatous mycosis caused by *M. gypseum*. *Actas Dermosifiliogr* 1976;67:151-158.
35. **Luscombe H, Bingul O.** Nodular granulomatous perifolliculitis caused by *Microsporium gypseum*. *Arch Dermatol* 1964;89:274-276.
36. **Chen AW, Kuo JW, Chen JS, Sun CC, Huang SF.** Dermatophyte pseudomycetoma: A case report. *Br J Dermatol* 1993;129:729-732.
37. **Baylet R, Camain R, Juminer B, Faye I.** *Microsporium ferrugineum* ota, 1921, agent de mycétomes du cuir chevelu en Afrique noire. *Pathol Biol (Paris)* 1973; 21:5-12.
38. **Seddon ME, Thomas MG.** Invasive disease due to *Epidermophyton floccosum* in an immunocompromised patient with Behçet's syndrome. *Clin Infect Dis* 1997;25:153-154.
39. **Gupta AK, Groen K, Woestenborghs R, De Doncker P.** Itraconazole pulse therapy is effective in the treatment of Majocchi's granuloma: A clinical and pharmacokinetic evaluation and implications for possible effectiveness in tinea capitis. *Clin Exp Dermatol* 1998;23:103-108.
40. **Radentz WH, Yanase DJ.** Papular lesions in an immunocompromised patient. *Trichophyton rubrum* granulomas (Majocchi's granuloma). *Arch Dermatol* 1993;129:1189-90,1192-1193.
41. **Voisard JJ, Weill FX, Beylot-Barry M, Vergier B, Dromer C, Beylot C.** Dermatophytic granuloma caused by *Microsporium canis* in a heart-lung recipient. *Dermatology* 1999;198:317-319.
42. **Burg M, Jaekel D, Kiss E, Kliem V.** Majocchi's granuloma after kidney transplantation. *Exp Clin Transplant* 2006;4:518-520.
43. **Demidovich CW, Kornfeld BW, Gentry RH, Fitzpatrick JE.** Deep dermatophyte infection with chronic draining nodules in an immunocompromised patient. *Cutis* 1995;55:237-240.
44. **Meinhof W, Hornstein OP, Scheiffarth F.** Multiple subcutaneous *Trichophyton rubrum* abscesses. Pathomorphosis of a generalized superficial tinea due to impaired immunological resistance. *Hautarzt* 1976;27:318-327.
45. **Akiba H, Motoki Y, Satoh M, Iwatsuki K, Kaneko F.** Recalcitrant trichophytic granuloma associated with NK-cell deficiency in a SLE patient treated with corticosteroid. *Eur J Dermatol* 2001;11:58-62.
46. **Ueda-Furukawa M, Kitano Y, Hashimoto K.** Trichophytic granuloma associated with bullous pemphigoid. *J Dermatol* 1988;15:339-341.
47. **Sherwin WK, Ross TH, Rosenthal CM, Petrozzi JW.** An immunosuppressive serum factor in widespread cutaneous dermatophytosis. *Arch Dermatol* 1979;115:600-604.
48. **Svejgaard E.** Immunologic investigations of dermatophytes and dermatophytosis. *Semin Dermatol* 1985;4:201-221.
49. **Marsh TW, Artis WM.** Host defence mechanisms and the superficial fungus infections. *Dermatol Clin* 1984;2:67-79.
50. **Tagami H, Kudoli K, Takematsu H.** Inflammation and immunity to dermatophytosis. *Dermatologica* 1989;179(Suppl 1):1-8.
51. **Stenderup A, Schonheyder H.** Mycoses complicating AIDS. *Microbiol Sci* 1984;1:219-223.
52. **Lacayo G, Latapi F, Ravelo P.** Granuloma tricoftico universal de Majocchi, estudio de un caso y su evolución 20 años después. *Dermatol Rev Mex* 1980; 24:23-31.
53. **Chang SE, Lee DK, Choi JH, Moon KC, Koh JK.** Majocchi's granuloma of the vulva caused by *Trichophyton mentagrophytes*. *Mycoses* 2005;48:382-384.
54. **Feng WW, Chen HC, Chen HC.** Majocchi's granuloma in a 3-year-old boy. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:658-659.
55. **Hironaga M, Okazaki N, Saito K, Watanabe S.** *Trichophyton mentagrophytes* granulomas. Unique systemic dissemination to lymph nodes, testes, vertebrae, and brain. *Arch Dermatol* 1983;119:482-490.
56. **Bojórquez MA, Arenas R, Molina de Soschin D, Vega-Memije E.** Granuloma tricoftico y querión de Celso: Datos clínicos e histológicos de nueve casos. *Dermatologia Rev Mex* 2002;46:15-22.
57. **Arenas R, Toussaint S, Isa-Isa R.** Kerion and dermatophytic granuloma. Mycological and histopathological findings in 19 children with inflammatory tinea capitis of the scalp. *Int J Dermatol* 2006;45:215-219.
58. **Razzaque A, Douglas A.** Delayed-type hypersensitivity skin testing. *Arch Dermatol* 1983;119:934-945.
59. **Bonifaz A, Ramírez-Tamayo T, Saúl A.** Tinea barbae (tinea sycosis): Experience with nine cases. *J Dermatol* 2003;30:898-903.
60. **Seki Y, Otsuka F, Ohara K, Takizawa K, Ishibashi Y.** Surgical treatment of a deep fungal infection of the skin by *Trichosporon cutaneum*. *J Dermatol* 1987;14:77-80.
61. **Otsuka F, Seki Y, Takizawa K, Ohara K, Ishibashi Y.** Facial granuloma associated with *Trichosporon cutaneum* infection. *Arch Dermatol* 1986;122: 1176-1179.
62. **Hirsh AH, Schiff TA.** Subcutaneous phaeohiphomycosis caused by an unusual pathogen: *Phoma* species. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:679-680.
63. **Baker RL, Para MF.** Successful use of ketoconazole for invasive cutaneous *Trichophyton rubrum* infection. *Arch Intern Med* 1984;144:615-617.
64. **Gong JQ, Liu XQ, Xu HB, Zeng W, Li XF.** Deep dermatophytosis caused by *Trichophyton rubrum*: Report of two cases. *Mycoses* 2007;50:102-108.
65. **Tejasvi T, Sharma VK, Sethuraman G, Singh MK, Xess I.** Invasive dermatophytosis with lymph node involvement in an immunocompetent patient. *Clin Exp Dermatol* 2005;30:506-508.
66. **Gupta AK, Prussick R, Sibbald RG, Knowles SR.** Terbinafine in the treatment of Majocchi's granuloma. *Int J Dermatol* 1995;34:489.
67. **Guzmán-Ramírez A, Servín-Vázquez LA, Mena-Cedillos CA, Salgado-Jiménez MA, Bonifaz A.** Granuloma de Majocchi asociado a síndrome de Cushing por medicamentos. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2000;57:512-516.
68. **Nolting C, Vennewald I, Seebacher C.** Tinea follicularis presenting as trichophytic Majocchi granuloma. *Mycoses* 1997;40(Suppl 1):73-75.
69. **Brod C, Benedix F, Röcken M, Schaller M.** Trichophytic Majocchi granuloma mimicking Kaposi sarcoma. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007;5:591-593.
70. **Rajpara V, Frankel S, Rogers C, Nouri K.** *Trichophyton tonsurans* associated tinea corporis infection with the development of Majocchi's granuloma in a renal transplant patient. *J Drugs Dermatol* 2005;4:767-769.
71. **Benedict LM, Kusne S, Torre-Cisneros J, Hunt SJ.** Primary cutaneous fungal infection after solid-organ transplantation: Report of five cases and review. *Clin Infect Dis* 1992;15:17-21.



# Síndrome de anorexia-caquexia en el paciente oncológico

Ricardo Sosa-Sánchez,\* Karla Sánchez-Lara, Daniel Motola-Kuba y Dan Green-Renner

Centro Oncológico Integral "Diana Laura Riojas de Colosio", Fundación Clínica Médica Sur, México D.F., México

Recibido en versión modificada: 29 de noviembre de 2007

Aceptado: 14 de diciembre de 2007

## RESUMEN

*Se estima que dos terceras partes de los pacientes con cáncer sufren anorexia o pérdida significativa de apetito, lo que conduce a pérdida acentuada de peso y a desnutrición grave (caquexia), una de las principales causas contribuyentes de la muerte. Se ha observado que el síndrome de anorexia-caquexia en cáncer difiere de la desnutrición simple, si bien aún no se conocen los mecanismos exactos que lo ocasionan. Diversas hipótesis proponen que la patogénesis es multicausal, destacándose diversas características del tumor, del huésped y variables del tratamiento. Desafortunadamente, con frecuencia la pérdida acentuada de peso representa para el paciente la progresión del proceso de la enfermedad, lo que puede tener repercusiones significativas en su calidad de vida y en sus interacciones familiares y sociales. Se lleva a cabo una revisión bibliográfica de los procesos etiológicos del síndrome, así como de las posibles medidas terapéuticas y farmacológicas.*

### Palabras clave:

*Cáncer, anorexia, caquexia, pérdida de peso, pérdida de masa muscular*

## SUMMARY

*Approximately two thirds of cancer patients at advanced stages of the disease suffer from anorexia, which leads to significant weight loss and progressive cachexia, an important factor that contributes to death. It has been observed that cancer cachexia differs from simple starvation, although the exact mechanisms associated with cancer cachexia are not well known. Several theories regarding its pathogenesis point to a complex mixture of tumor, host and treatment variables. Unfortunately, the wasting syndrome also constitutes for the patient, a progression of the cancer process, significantly affecting quality of life and social interactions. Treatable causes should be identified and treated. Knowledge of the mechanisms underlying the effects of cachexia on the patient may play a role in identifying treatment measures targeted to muscle wasting and to maintain body strength. In this article we review the main features and mechanisms of the anorexia-cachexia syndrome in patients with cancer.*

### Key words:

*Cancer, anorexia, cachexia, weight loss, mass loss*

## Introducción

La anorexia, pérdida del apetito o del deseo de comer, es uno de los síntomas más frecuentes en pacientes con cáncer;<sup>1</sup> está presente en 15 a 25% de los individuos al tiempo del diagnóstico y es casi universal en pacientes con enfermedad metastásica. Asimismo, es la causa más común de reducción de ingestión de alimentos, desencadenando desnutrición e inanición progresivas<sup>2,3</sup> (Cuadro I).

La caquexia se define como la pérdida de peso y el desgaste progresivo del músculo esquelético y de la grasa, incluso antes que la pérdida de peso sea evidente;<sup>4</sup> los pacientes con caquexia avanzada se caracterizan por anorexia, saciedad temprana, pérdida de peso severa, debilidad, anemia y edemas.<sup>5</sup> Se ha estimado que la mitad de la población con cáncer sufre caquexia;<sup>6</sup> la prevalencia se

incrementa de 50% a más de 80% en etapas avanzadas o terminales, siendo en más de 20% de los pacientes la principal causa de muerte.<sup>7</sup> Al tiempo del diagnóstico, 80% de los enfermos con cáncer gastrointestinal y 60% de los individuos con tumores malignos primarios de otros sitios, tienen pérdida de peso sustancial.<sup>8,9</sup>

Costa y colaboradores<sup>10</sup> definieron el síndrome de anorexia-caquexia en pacientes con cáncer como el resultado de diversos cambios caracterizados por hipermetabolismo relativo, depleción proteica y falla anabólica propiciada por el consumo inadecuado de nutrientes debido a la anorexia. Se ha observado que la caquexia por cáncer difiere de la simple pérdida aguda de peso;<sup>11-13</sup> se ha demostrado que la desnutrición se asocia con reducción de la respuesta al tratamiento,<sup>14</sup> lo cual tiene un impacto importante en la calidad de vida del paciente, incluyendo

\*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Ricardo Sosa-Sánchez. Centro Oncológico Integral "Diana Laura Riojas de Colosio", Fundación Clínica Médica Sur, Puente de Piedra 150, Col. Toriello Guerra, Del. Tlalpan, 14050 México D. F., México. Tel.: (55) 5424 7200, extensiones 7232 y 7283. Correo electrónico: rsosa@medicasur.org.mx

aspectos emocionales, así como en la morbilidad y mortalidad.<sup>15</sup> Con frecuencia se subestima su relevancia clínica e incluso se inician tratamientos solo en etapas avanzadas de la enfermedad.

## Patogénesis

Los mecanismos patogénicos del síndrome de anorexia-caquexia asociado a cáncer tienen un complejo origen multicausal.<sup>16</sup> Por un lado, existen alteraciones metabólicas que incrementan el gasto energético basal, como se describirá más adelante, y, por otro, existen diversos factores que promueven la pérdida sustancial de apetito, entre los cuales se encuentran las interacciones huésped-tumor, donde las citocinas tienen un papel primordial en el balance energético y control del apetito;<sup>17</sup> las lesiones inducidas por tratamientos radioterápicos o quimioterápicos en la mucosa del tubo digestivo (erosiones, ulceraciones, mucositis, estomatitis); los ayunos o semiayunos prolongados; el dolor y las alteraciones del tránsito intestinal provocadas por resecciones del tubo digestivo.<sup>18</sup>

## Alteraciones metabólicas

Se ha informado que aproximadamente 60% de los pacientes oncológicos tiene un gasto energético alterado en reposo, de éstos, 35% presenta un cuadro hipometabólico y 25% hipermetabólico; por otra parte, los pacientes oncológicos con masa corporal magra disminuida pueden tener un gasto energético inferior incluso al observado en individuos con idéntico peso.<sup>19</sup> Los diversos mecanismos que intervienen en el metabolismo intermedio aún no se comprenden del todo; las células malignas no solamente consumen nutrientes con mayor afinidad que las de tejidos normales, sino que inducen cambios sustanciales del metabolismo, secretando mediadores solubles a la circulación sistémica, incrementando la actividad de vías antianabólicas incluyendo la proteólisis,<sup>20</sup> lipólisis<sup>21</sup> y excesivo funcionamiento del ciclo de Cori en el hígado.<sup>22</sup> En este marco, la

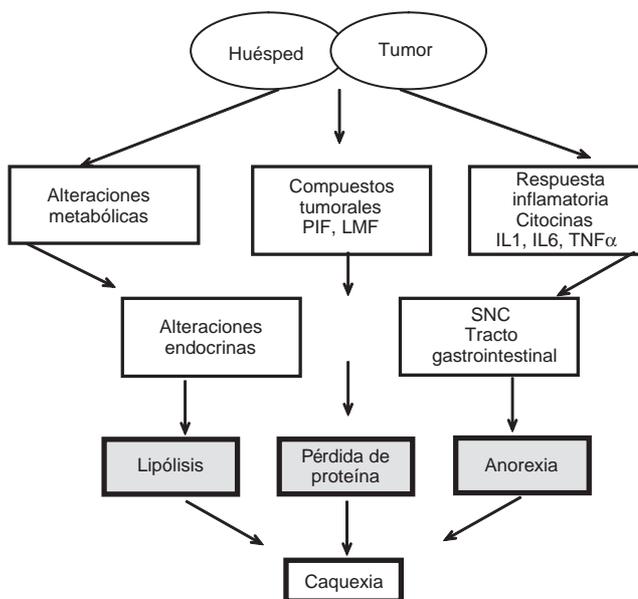
**Cuadro I.** Síntomas más frecuentes en cáncer avanzado<sup>74</sup>

Síntoma	%
Anorexia	64
Disminución de peso >10%	60
Sequedad en la boca	55
Estreñimiento	51
Saciedad precoz	50
Náusea	36
Cambios de sabor	28
Vómitos	23
Disfagia	18

síntesis de proteínas es ineficaz y el manejo de los depósitos de energía metabólica está profundamente alterado; como resultado, el aporte de calorías y nutrientes elementales no es capaz de estimular eficazmente la síntesis de proteínas.

Por otra parte, los cambios metabólicos que ocurren durante el crecimiento tumoral son mediados por numerosos factores, entre ellos el factor de inducción de proteólisis, que induce la degradación de proteínas a aminoácidos en el músculo esquelético, y el factor movilizador de lípidos, que promueve la degradación del tejido adiposo en ácidos grasos libres. Mientras que ambos son secretados por el tumor, también se liberan citocinas proinflamatorias por la interacción entre células huésped y células tumorales<sup>23</sup> (Figura 1).

Otro factor que puede condicionar la pérdida de peso en el paciente caquético es una mala adaptación metabólica, implicando los metabolismos glucídico, proteico y lipídico;<sup>24,25</sup> ocasionando glucemias anormalmente bajas, con síndrome de resistencia periférica a la insulina, oxidación excesiva de ácidos grasos que resultan en depleción de los depósitos de grasa del paciente, hipertrigliceridemia, disminución de la concentración de lipoproteína lipasa y reducción de la síntesis de ácidos grasos libres y monoacilglicerol. Además, disminuye la síntesis de triglicéridos en los adipocitos.<sup>26</sup>



**Figura 1.** Las alteraciones debidas a la presencia de compuestos de origen tumoral como el factor de inducción de proteólisis (PIF) y el factor movilizador de lípidos (LMF), así como la respuesta inflamatoria mediadas por citocinas como TNF $\alpha$  (factor de necrosis tumoral- $\alpha$ ), IL1, IL6 (interleucinas 1 y 6) influyen sobre el sistema nervioso central y el tracto gastrointestinal, produciendo alteraciones metabólicas que se relacionan con la respuesta anoréctica asociada con el cáncer. Adaptado de la referencia 8.

## Alteraciones en la regulación de ingestión de alimentos

La anorexia en cáncer es de origen multifactorial y está asociada a trastornos de los mecanismos fisiológicos en el sistema nervioso central que regulan la ingestión de alimentos. Los neuropéptidos implicados en el proceso se han clasificado en anorexigénicos y orexigénicos; entre ellos se encuentran la serotonina, dopamina, noradrenalina, leptina, neuropéptido Y (NPY)<sup>27,28</sup> y alfa-melanocortina hipotalámica (MSH $\alpha$ ).<sup>29-31</sup>

En condiciones normales, la ingestión de alimentos se regula principalmente por el hipotálamo,<sup>11</sup> por poblaciones neuronales específicas que integran señales periféricas acerca del estado de adiposidad, de procesos digestivos y del estado metabólico. Algunos de los mediadores de señales que inhiben la ingestión energética son la leptina, la colecistoquinina y el péptido YY derivado del intestino.<sup>32</sup> Entre los mediadores que estimulan la ingestión energética se encuentran la insulina y la ghrelina.<sup>33,34</sup> En particular, el núcleo arcuato traduce dichos estímulos en respuestas neuronales y modificadores conductuales vía segundos mensajeros. Cuando existe déficit de energía se inhiben las neuronas anorexigénicas POMC/CART (pro-opiomelancortina/transcriptor regulado por cocaína y anfetamina) y se activan las neuronas orexigénicas NPY/AgRP (neuropéptido Y/proteína relacionada al agouti), dando como resultado un incremento en la ingestión de alimentos.<sup>35</sup> La anorexia puede considerarse secundaria a señales periféricas defectuosas, errores en la transducción o en la señalización por segundos mensajeros neuronales. Diversas investigaciones sugieren que la anorexia en cáncer ocurre por incapacidad del hipotálamo para responder apropiadamente a señales periféricas indicadoras de un déficit de energía.<sup>36,37</sup>

## Interacciones huésped-tumor

Dentro de las principales razones de pérdida de peso en los pacientes oncológicos están las interacciones inmunes huésped tumor que incrementan la expresión cerebral de sustancias proinflamatorias; de éstas destacan citocinas como la interleucina-1 (IL1),<sup>38</sup> interleucina-6 (IL6)<sup>39,40</sup> y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ),<sup>41,42</sup> los cuales parecen asociarse a la resistencia hipotalámica a señales periféricas que informan al cerebro del estado de consumo y gasto energético;<sup>43</sup> mediante la hiperactivación de neuronas anorexigénicas (POMC/CART) y la supresión de las orexigénicas (NPY/AgRP)<sup>44-46</sup> puede incrementarse la actividad de la corticotropina, mediadora principal de la respuesta a señales anorexigénicas en el sistema nervioso central.<sup>47</sup>

## Diagnóstico

No existen criterios estructurados para el diagnóstico del síndrome de anorexia-caquexia. Por lo general se realiza de manera integral conjuntando las manifestaciones clínicas

(pérdida de apetito, náusea, vómito, diarrea, constipación, estomatitis/mucositis, boca seca, anormalidades olfatorias, disgeusia, dolor), la valoración nutricional, las mediciones antropométricas, la evaluación global subjetiva y la determinación de algunos marcadores bioquímicos del estado de nutrición, principalmente albúmina, transferrina y prealbúmina.<sup>48</sup>

## Tratamiento

El tratamiento se guía por el estado nutricional del paciente, la evolución de la enfermedad y los factores condicionantes que incluyen la orientación dietética, el apoyo nutricio con fórmulas especializadas administradas por vía enteral o endovenosa y la modulación farmacológica, cuyo objetivo será mejorar el estado nutricional del paciente mediante la estimulación del apetito y del aumento de peso, principalmente del tejido muscular. Es importante controlar otros síntomas asociados al cáncer como náuseas, vómitos, mucositis y depresión.<sup>49</sup> El plan alimentario deberá individualizarse y dividirse en varios tiempos de alimentación, con poca cantidad de comida pero con densidad energética alta, y con propiedades sensoriales adecuadas para el paciente, preparaciones fáciles de comer y temperatura adecuada.

### Tratamiento farmacológico

Los fármacos anticaquexia se clasifican en tres grupos principales: estimulantes del apetito, anticatabólicos y anabólicos (Cuadro II).<sup>50</sup>

**Cuadro II.** Clasificación de los fármacos usados en el tratamiento de caquexia asociada a cáncer<sup>75</sup>

---

Estimulantes del apetito	Corticosteroides
	Progestágenos
	Antiserotoninérgicos
Anticatabólicos	Anticitocinas
	Pentoxifilina
	Talidomida
	Ácidos grasos omega-3
	Melatonina
	Antiinflamatorios no esteroideos
Antimetabólicos	Sulfato de hidracina
	Agonistas adrenérgicos
Anabólicos	Canabinoides
	Esteroides androgénicos
	Testosterona
	Análogos de testosterona
	Hormona del crecimiento
	Factor liberador de la hormona del crecimiento

---

## Estimulantes del apetito

**Esteroides:** son los fármacos más utilizados en pacientes con síndrome de anorexia-caquexia en cáncer, dado que estimulan el sistema nervioso central y el apetito.<sup>33,51,52</sup> Su mecanismo de acción consiste en inhibir la síntesis de prostaglandinas proinflamatorias y reducir las concentraciones séricas de IL1 y IL6. Los más empleados son la oxandrolona,<sup>53</sup> prednisona y dexametasona.<sup>54</sup>

**Progestágenos:** estimulan el apetito por mecanismos aún no bien estudiados. El más utilizado es el acetato de megestrol,<sup>55-58</sup> que favorece la liberación de NPY por ser un modulador de los canales de calcio en el hipotálamo.<sup>59</sup> La dosis recomendada es entre 40 mg y 400 mg al día, con incremento progresivo; las dosis bajas se asocian con aumento de apetito, pero generalmente sin cambios en el peso ni en la masa muscular.<sup>60</sup>

**Antiserotoninérgicos:** la ciproheptadina es un estimulante del apetito, su mecanismo de acción se basa en inhibir la producción de serotonina y aumentar las concentraciones de NPY; es de utilidad limitada y la dosis empleada es de 24 mg/día.<sup>61</sup> Los procinéticos como la metoclopramida se recomiendan para disminuir la saciedad temprana. A dosis usuales pueden ejercer un efecto antirreflujo gastroesofágico limitado y acelerar el vaciamiento gástrico; su mecanismo de acción consiste en el bloqueo de los receptores dopaminérgicos D2 del sistema nervioso central y de tejidos periféricos, incluyendo el tubo digestivo, e incremento de la liberación de acetilcolina en el tubo digestivo alto. A dosis altas bloquean los receptores de serotonina 5HT-3, con la finalidad de prevenir o tratar la náusea y vómito inducidos por quimioterapia. Pueden emplearse en dosis altas por vía parenteral,<sup>62</sup> aunque vigilando los efectos extrapiramidales potenciales.

## Anticatabólicos

**Anticitocinas.** Se han empleado diversos fármacos como la talidomida,<sup>63</sup> la pentoxifilina y la melatonina que inhiben el TNF $\alpha$  y las interleucinas. Aunque se han descrito buenos resultados en el aumento de peso, también se han registrado efectos colaterales como sedación, constipación, fiebre, erupción cutánea, neuropatía sensorial y neutropenia.<sup>64</sup> También se han empleado antiinflamatorios no esteroideos que inhiben la síntesis de prostaglandinas; los más usados son el ibuprofeno y el meloxicam.<sup>65</sup>

**Ácidos omega-3, ácidos eicosapentaenoicos y docosa-hexanoicos.** Estos ácidos inhiben la lipólisis y la degradación del músculo esquelético.<sup>66</sup> Su mecanismo de acción es inhibiendo las concentraciones séricas de IL1, IL6, TNF $\alpha$ , prostaglandina E2 y la vía de la lipooxigenasa, lo que conduce a reducción importante de la respuesta inflamatoria.<sup>67</sup>

**Fármacos antimetabólicos.** El sulfato de hidracina es un inhibidor de la gluconeogénesis. En las primeras investigaciones se registró mejoría en el apetito y el estado nutricional, sin embargo, en estudios controlados no se observaron estos beneficios, encontrándose mayor incidencia de efec-

tos colaterales.<sup>68</sup> Los agonistas beta-adrenérgicos, como el clenbuterol, salbutamol y el salmeterol,<sup>69</sup> reducen el catabolismo proteico y aumentan la masa muscular; hasta el momento no se utilizan como tratamiento convencional en pacientes con síndrome de anorexia-caquexia.<sup>64</sup>

## Fármacos anabólicos

**Canabinoides.** El uso de los cannabinoides puede inducir incremento importante del apetito.<sup>70</sup> El componente activo de la marihuana, el dronabinol está autorizado por la *Food and Drug Administration* para el tratamiento de la anorexia y caquexia relacionadas con sida y cáncer; se utiliza en dosis de 2.5 mg dos veces al día; los efectos secundarios potenciales sobre el sistema nervioso central son depresión, cuadros eufóricos y confusión.<sup>71,72</sup>

**Hormona del crecimiento.** La hormona del crecimiento se ha utilizado en diversas enfermedades caracterizadas por hipercatabolismo proteico; sus efectos son reducción en la oxidación de proteínas, movilización de los depósitos de tejido adiposo y un incremento en la masa libre de grasa. Su empleo en pacientes con cáncer es controvertido, dado el potencial de influir en el crecimiento tumoral, y por sus beneficios transitorios y costos elevados.<sup>73</sup>

## Conclusiones

Existen múltiples alteraciones metabólicas asociadas al síndrome de anorexia-caquexia en cáncer, su consecuencia es la pérdida importante de la masa muscular y del tejido adiposo, un elevado catabolismo proteico y deterioro nutricional progresivo. El síndrome de anorexia-caquexia tiene un importante impacto en la morbilidad y mortalidad del paciente, así como en su calidad de vida; la etiología es multifactorial. En la actualidad representa un amplio campo de investigación debido a la insuficiente información con la que se cuenta, lo cual a su vez ha constituido un importante obstáculo para el correcto manejo de los pacientes. Las estrategias terapéuticas conocidas hasta ahora solo brindan beneficios discretos. La identificación y manipulación de los mecanismos que intervienen en la génesis del síndrome de anorexia-caquexia son campo de estudio importante y necesario.

Además del manejo farmacológico del síndrome de anorexia-caquexia, se requiere enfocar los esfuerzos en intervenciones terapéuticas tempranas guiadas por el estado nutricional del paciente, la evolución de la enfermedad y los factores condicionantes, como la orientación dietética, el apoyo nutricional con fórmulas especializadas administradas por vía enteral o endovenosa y la modulación farmacológica.

## Referencias

1. Neary NM, Small CJ, Wren AM, Lee JL, Bruce MR, Palmieri C, et al. Ghrelin increases energy intake in cancer patients compared with impaired appetite: Acute, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89: 2832-2836.
2. Langstein HN, Norton JA. Mechanisms of cancer cachexia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1991;5:103-123.

3. Huhmann MB, Cunningham RS. Importance of nutritional screening in treatment of cancer-related weight loss. *Lancet Oncol* 2005;6:334-343.
4. Tisdale MJ. Cachexia in cancer patients. *Nat Rev Cancer* 2002;2:862-871.
5. Fearon KC, Voss AC, Huested D. Definition of cancer cachexia: Effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis. *Am J Clin Nutr* 2006;83:1345-1350.
6. Mellar PD, Dreicer R, Walsh D, Lagman R, LeGrand SB. Appetite and cancer-associated anorexia: A review. *J Clin Oncol* 2004;22:1510-1517.
7. Bossola M, Pacelli F, Doglietto GB. Novel treatments for cancer cachexia. *Expert Opin Invest Drugs* 2007;16:1241-1253.
8. Gordon JN, Green SR, Goggin PM. Cancer cachexia. *Q J Med* 2005;98:779-788.
9. Von Roenn JH, Knopf K. Anorexia/caquexia in patients with HIV: Lessons for the oncologist. *Oncology* 1996;10:1049-1056.
10. Costa G, Bewley P, Aragao M, Sioebold J. Anorexia and weight loss in cancer patients. *Cancer Treat Res* 1981;65:3-7.
11. Lindsey AM, Piper BF, Stotts NA. The phenomenon of cancer cachexia: A review. *Oncol Nurs Forum* 1982;9(2):38-42.
12. Ferriols F, Tordera M. El síndrome caquético en el paciente oncológico: Fisiopatología, manifestaciones clínicas y tratamiento farmacológico. *Farm Hosp* 2003;37:308-316.
13. Palesty JA, Dudrick SJ. What we have learned about cachexia in gastrointestinal cancer. *Dig Dis* 2003;21:198-213.
14. Murry DJ, Riva L, Poplack DG. Impact of nutrition on pharmacokinetics of anti-neoplastic agents. *Int J Cancer* 1998;11:S48-S51.
15. Bossola M, Pacelli F, Tortorelli A, Doglietto GB. Cancer cachexia: It's time for more clinical trials. *Ann Surg Oncol* 2007;14:276-285.
16. Mantovani G, Macció A, Madeddu C, Gramignano G, Lusso MR, Serpe R, et al. A phase II study with antioxidants, both in the diet and supplemented, pharmaconutritional support, progestagen, and anti-cyclooxygenase-2 showing efficacy and safety in patients with cancer-related anorexia/cachexia and oxidative stress. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2006;15:1030-1034.
17. Perboni S, Inui A. Anorexia in cancer: Role of feeding-regulatory peptides. *Phil Trans R Soc B* 2006;361:1281-1289.
18. Nelson KA, Walsh D, Sheehan FA. The cancer anorexia-cachexia syndrome. *J Clin Oncol* 1994;12:213-225.
19. Heber D, Tchekmedyan NS. Mechanisms of cancer cachexia. *Contemp Oncol* 1995;3:6-10.
20. Norton JA, Brown M, King P, Collin SP, Tisdale MJ, Williams G. Hole body protein synthesis and turnover in normal man and malnourished patients with and without known cancer. *Ann Surg* 1991;194:123-128.
21. Bing C, Stein TP, Brennan MF. Increased gene expression of brown fat uncoupling protein (UCP)1 and skeletal muscle UCP2 and UCP3 in MAC16-induced cancer cachexia. *Cancer Res* 2000;60:2405-2410.
22. Mantovani G, Madeddu C, Macció A, Gramignano G, Lusso MR, Massa E, et al. Cancer-related anorexia/cachexia syndrome and oxidative stress: An innovative approach beyond current treatment. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2004;13:1651-1659.
23. Inui A. Cancer anorexia-cachexia syndrome: Current issues in research and management. *CA Cancer J Clin* 2002;52:72-91.
24. Argiles JM, Meijnsing SH, Pallares-Trujillo, Guirao X, López-Soriano FJ. Cancer cachexia: A therapeutic approach. *Med Res Rev* 2001;21:83-101.
25. Argilés JM, López-Soriano FJ, Busquets S. Emerging drugs for cancer cachexia. *Expert Opin Emerg Drugs* 2007;12:555-570.
26. Langstein HN, Norton JA. Mechanisms of cancer cachexia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1999;15:103-23.
27. Chance WT, Balasubramanian A, Fischer JR. Neuropeptide Y and development of cancer cachexia. *Ann Surg* 1995;221:579-580.
28. Makarenko IG, Meguid MM, Gatto L, Chen C, Ugrumov MV. Decreased NPY innervation of the hypothalamic nuclei in rats with cancer anorexia. *Brain Res* 2003;96:100-108.
29. Wisse B, Frayo RS, Schwartz MW. Reversal of cancer anorexia by blockade of central melanocortin receptors in rats. *Endocrinology* 2001;142:3293-3301.
30. Gillard ER, Dang DQ, Stanley BG. Evidence that neuropeptide Y and dopamine in the perifornical hypothalamus interact antagonistically in the control of food intake. *Brain Res* 1993;628:128-136.
31. Flier JS, Maratos-Flier E. Obesity and the hypothalamus: Novel peptides for new pathways. *Cell* 1998;92:437-440.
32. Killgore WD, Yurgelun-Todd DA. Developmental changes in the functional brain responses of adolescents to images of high and low-calorie foods. *Dev Psychobiol* 2005;47:377-397.
33. Laviano A, Meguid MM, Rossi-Fanelli F. Cancer anorexia: Clinical implications, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Lancet Oncol* 2003;4:686-694.
34. Hanada T, Toshinai K, Kajimura N, Nara-Ashizawa N, Tsukada T, Hayashi Y, et al. Anti-cachectic effect of ghrelin in nude mice bearing human melanoma cells. *Biochem Biophys Res Com* 2003;301:275-279.
35. Woods SC, Schwartz MW, Baskin DG, Seeley RJ. Food intake and regulation of body weight. *Annu Rev Psychol* 2000;51:255-277.
36. Kristensen P, Judge ME, Thim L, Ribel U, Christjansen KN, Wulff BS, et al. Hypothalamic CART is a new anorectic peptide regulated by leptin. *Nature* 1998;393:72-76.
37. Laviano A, Gleason JR, Meguid M, Yang Z, Cangiano C, Rossi-Fanelli F. Effects of intra-VMN mianserin and IL-1ra on meal number in anorectic tumor-bearing rats. *J Invest Med* 2000;48:40-48.
38. Laviano A, Russo M, Freda F, Rossi-Fanelli F. Neurochemical mechanisms for cancer anorexia. *Nutrition* 2002;8:100-105.
39. Fekete C, Sarkar S, Rand WM, Harney JW, Emerson CH, Bianco AC, et al. Agouti-related protein (AGRP) has a central inhibitory action on the hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis; comparisons between the effect of AGRP and neuropeptide Y on energy homeostasis and the HPT axis. *Endocrinology* 2002;143:3846-3853.
40. Inui A. Cancer anorexia-cachexia syndrome: Are neuropeptides the key? *Cancer Res* 1999;59:4493-4501.
41. Janik JE, Curti BD, Considine RV, Rager HC, Powers GC, Alvard WG et al. Interleukin 1 alpha increases serum leptin concentrations in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3084-3086.
42. Mantovani G, Macció A, Mura L, Massa E, Mudu MC, Mulas C, et al. Serum levels of leptin and proinflammatory cytokines in patients with advanced-stage cancer at different sites. *J Mol Med* 2000;78:554-561.
43. Morley JE, Thomas D, Wilson MM. Cachexia-physiopathology and clinical relevance. *Am J Clin Nutr* 2006;83:735-743.
44. King PJ, Widdowson PS, Doods H, William G. Effect of cytokines on hypothalamic neuropeptide Y release in vitro. *Peptides* 2000;21:143-146.
45. Mantovani G, Macció A, Lñai P, Massa E, Ghiani M, Santona MC. Cytokine activity in cancer related anorexia/caquexia: role of megestrol acetate and medroxyprogesterone acetate. *Sem Oncol* 1998;25:45-53.
46. Langhans W, Hrupka B. Interleukins and tumor necrosis factor as inhibitors of food intake. *Neuropeptides* 1999;33:415-424.
47. Laviano A, Seguid MM, Inri A, Muscaritoli M, Rossi-Fanelli F. Therapy insight: Cancer anorexia-cachexia syndrome- When all you can eat is yourself. *Nat Clin Pract Oncol* 2005;2:158-165.
48. Karydis I, Tolis G. Orexin, anorexia and thyrotropin releasing hormone. *Thyroid* 1998;8:947-950.
49. Laviano A, Russo M, Freda F, Rossi-Fanelli F. Neurochemical mechanisms for cancer anorexia. *Nutrition* 2002;18:100-105.
50. Cardona D. Tratamiento farmacológico de la anorexia-caquexia cancerosa. *Rev Hosp* 2006;21:17-26.
51. Jatoi A, Kumar S, Sloan J, Nguyen P. On appetite and its loss. *J Clin Oncol* 2000;18:2930-2932.
52. Macallan D. Wasting in HIV infection and AIDS. *J Nutrition* 1999;129:238S-42S.
53. Puccio M, Nathanson L. The cancer cachexia syndrome. *Sem Oncol* 1997;24:277-287.
54. Chamberlain JS. Cachexia in cancer-zeroing in on myosin. *N Engl J Med* 2004;351:2124-2125.
55. Maltoni M, Nanni O, Scarpi E, Rossi D, Serra P, Amadori D. High dose progestins for treatment of the cancer anorexia-cachexia syndrome. A systematic review of randomized and clinical trials. *Ann Oncol* 2001;12:289-300.
56. Vadell C, Segui MA, Jiménez-Arnau JM, Morales, S, Cirera L, Bestit I, et al. Anticachectic efficacy of megestrol acetate at different doses and versus placebo in patients with neoplastic cachexia. *Am J Clin Oncol* 1998;21:347-351.
57. Berenstein EG, Ortiz Z. Megestrol acetate for the treatment of anorexia-cachexia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 2:CD004310.
58. Femia RA, Gollete RE. The science of megestrol acetate delivery: Potential to improve outcomes in cachexia. *Bio Drugs* 2005;19:179-187.
59. McCarthy WD, Crowder RE, Deyden S, William S. Megestrol acetate stimulates food and water intake in the rat: Effects on regional hypothalamic neuropeptide Y concentrations. *Eur J Pharmacol* 1994;265:99-102.
60. Mantovani G, Macció A, Massa E, Madeddu C. Managing cancer-related anorexia/cachexia. *Drugs* 2001;61:499-514.
61. Kardinal CG, Loprinzi CL, Schaid DJ, Hass AC, Dose AM, Athman LM. A controlled trial of cyproheptadine in cancer patients with anorexia and/or cachexia. *Cancer* 1990;65:2557-2562.
62. Wilson J, Plourde JY, Marshall D, et al. Long-term safety and clinical effectiveness of controlled release metoclopramide in cancer-associated dyspepsia syndrome: A multicentre evaluation. *J Palliat Care* 2002;18:84-91.
63. Gordon JN, Trebble TM, Ellis RD, Duncan HD, Johns T, Goggin PM. Thalidomide in the treatment of cancer cachexia: A randomised placebo controlled trial. *Gut* 2005;54:540-545.
64. Santiago A, Fajardo A. Tratamiento farmacológico de la caquexia-anorexia relacionada con el cáncer. *Med Int Mex* 2002;18:85-92.
65. Wigmore SJ, Falconer JS, Plester CE y cols. Ibuprofen reduces energy expenditure and acute-phase protein production compared with placebo in pancreatic cancer patients. *Br J Cancer* 1995;72:185-188.
66. Tisdale MJ. Inhibition of lipolysis and muscle degradation by EPA in cancer cachexia. *Nutrition* 1996;12:S31-S33.
67. Meydani SN. Effect of (n-3) polyunsaturated fatty acids on cytokine production and their biologic function. *Nutrition* 1996;12:8-14.
68. Loprinzi CL, Kuross SA, O'Fallon JR, Gesme DH, Gerstner JB, Rospond RM et al. Randomized, placebo-controlled evaluation on hydrazine sulfate in patients with advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1994;12:1121-1125.
69. Carbo N, López-Soriano J, Tarrago T, González O, Llovera N, López-Soriano FJ, et al. Comparative effects of beta2-adrenergic agonists on

- muscle waste associated with tumor growth. *Cancer Lett* 1997;115:113-118.
70. **Nelson K, Walsh D, Deeter P, Sheehan F.** A phase II study of delta 9 tetrahydrocannabinol for appetite stimulation in cancer associated anorexia. *J Palliat Care* 1994;10:14-18.
71. **Jatoi A, Windschitl HE, Loprinzi CL, Sloan JA, Dakhil SR, Mailliard JA, et al.** Dronabidol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia: A North Central Cancer Treatment Group Study. *J Clin Oncol* 2002;20:567-573.
72. **Porter AC, Felder CC.** The endocannabinoid nervous system: Unique opportunities for therapeutic intervention. *Pharmacol Ther* 2001;90:45-60.
73. **Nelson KA.** The cancer anorexia-cachexia syndrome. *Semin Oncol* 2000;27:64-68.
74. **Donnelly S, Walsh D.** The symptoms of advanced cancer. *Semin Oncol* 1994; 22:67-72.
75. **Gillard ER, Dang DQ, Stanley BG.** Evidence that neuropeptide Y and dopamine in the perifornical hypothalamus interact antagonistically in the control of food intake. *Brain Res* 1993;628:128-136.

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

# Mujer de 24 años con neoplasias múltiples en sistema nervioso central

Marisol Alvarado-Tobías,<sup>a</sup> Rabindranath García-López,<sup>b</sup> Martha Lilia Tena-Suck,<sup>c</sup> Daniel Rembao-Bojórquez,<sup>c</sup> Marcos Gómez-López,<sup>c</sup> Manuel de Jesús Castillejos-López,<sup>d</sup> César Manuel López-Hernández<sup>e</sup> y Citlaltepēt̄l Salinas-Lara<sup>c\*</sup>

<sup>a</sup>Escuela de Medicina, Universidad Autónoma de Ciudad Juárez, Ciudad Juárez, Chihuahua, México

<sup>b</sup>Servicio de Neurocirugía, <sup>c</sup>Departamento de Neuropatología y <sup>e</sup>Servicio de Neurorradiología, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez", México D.F., México

<sup>d</sup>Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas", México D.F., México

## Presentación del caso

El caso corresponde a una mujer de 24 años de edad, soltera, católica, originaria del Distrito Federal y residente del Estado de México. Lateralidad manual diestra y antecedente de diabetes mellitus tipo 2.

Desde el nacimiento la paciente presentó múltiples manchas en todo el cuerpo de aspecto "café con leche". A los cuatro meses de edad la madre notó lesión en región temporal, motivo por el cual la paciente fue llevada con facultativo quien diagnosticó neurofibromatosis y la refirió a un hospital de pediatría, en donde el 3 de febrero de 1988 se le practicó craneotomía frontotemporal derecha y exéresis de lesión que involucraba el quiasma óptico, con extensión intraorbitaria. El informe fue neurofibroma plexiforme. También se realizó biopsia de lesión cercana al globo ocular izquierdo, con diagnóstico de astrocitoma bien diferenciado, el cual no fue resecado.

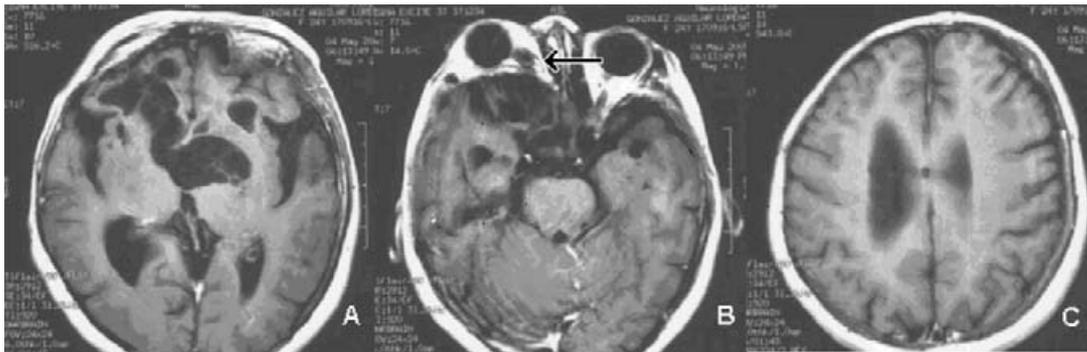
Posteriormente la paciente desarrolló protrusión progresiva del globo ocular derecho, de un año de evolución, y aumento de volumen en la región mandibular izquierda, dolorosa en ocasiones, agregándose acúfeno izquierdo intermitente, de tono agudo, algias a ruidos intensos, que no interferían con las actividades diarias. Seis meses después se agregó vértigo ocasional y crecimiento progresivo de tumor en el lado izquierdo del cuello, que le ocasionaba tos y dificultad para respirar, por lo que la paciente ameritó traqueostomía. Dos días después de la traqueostomía, la

paciente ingresó al servicio de urgencias en malas condiciones generales y falleció.

## Hallazgos a la exploración física

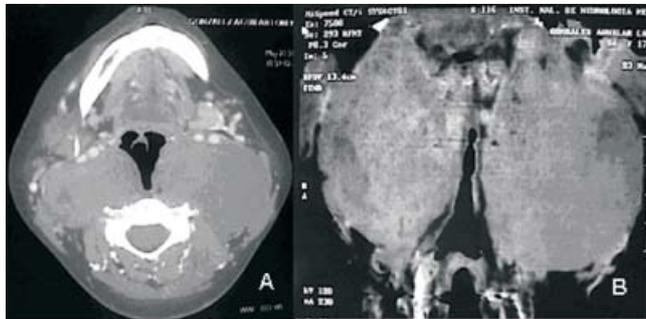
Se encontraron múltiples nódulos dérmicos prácticamente en toda la superficie corporal, de diámetro variable, desde pocos milímetros hasta de 2 cm en el diámetro mayor, blandos, de color "café con leche", no dolorosos, afectando principalmente brazos y piernas. El ojo derecho presentaba exoftalmos con desplazamiento hacia abajo y ptosis palpebral ipsilateral; los movimientos oculares, limitados en todas las direcciones. La paciente presentaba queratoconjuntivitis y leucoma vascularizado, además de un neurofibroma palpebral superior derecho. Abundantes nódulos de Lisch en iris de ojo izquierdo con 20/200; ojo derecho con amaurosis. Tumor en cuello, del lado izquierdo, de 12x8x6 cm, de consistencia dura, que ocupaba 2/3 superiores del músculo esternocleidomastoideo, con extensión a región submaxilar y triángulo posterior izquierdo; sin cambios en la temperatura ni tróficos en la piel, adherido a planos profundos, no doloroso. Maniobra de Dix-Hallpike con escasas sacadas horizontales hacia el lado izquierdo; la cabeza hacia el mismo lado. Nistagmo vertical a la superversión interna, media y externa. Marcha con base amplia de sustentación, *tandem* con lateropulsión a la izquierda. Weber central,

\*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Citlaltepēt̄l Salinas-Lara. Departamento de Neuropatología, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez", Av. Insurgentes Sur 3871, Col. la Joya, Del. Tlalpan, México D.F., México. Tel.: (55) 5606 3822, extensiones 2008 y 2011. Correo electrónico: citlaexplora@yahoo.com.mx



**Figura 1.** Secuencia T1 con gadolinio. A. Lesión quística en el lóbulo frontal, con poco reforzamiento y extensión en el lóbulo frontal contralateral. B. Asimetría de la fosa temporal derecha por desplazamiento del esfenoides, con proptosis del globo ocular y desviación del nervio óptico (flecha). C. Adelgazamiento de los huesos frontal y parietal con ausencia del diploe.

Rinne+ bilateral. La resonancia magnética de cuello mostró evidencia de neurofibromas bilaterales dependientes del nervio vago y compresión de la vía aérea.



**Figura 2 A-B.** Tumores isodensos al músculo en espacios carotídeos, desplazando a las carótidas y yugulares en sentido anterior, así como a los músculos esternocleidomastoideos en sentido lateral. La vía aérea está disminuida de forma importante.

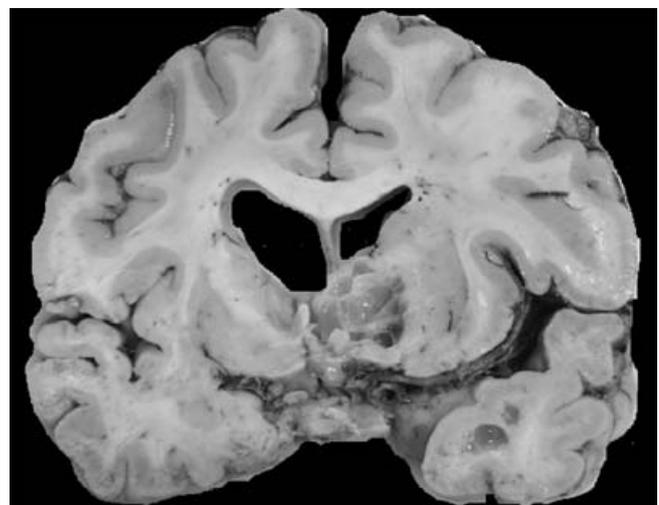


**Figura 3.** Manchas cutáneas "café con leche" en cuello y tumoración en región del músculo esternocleidomastoideo izquierdo que se extiende hasta región subauricular.

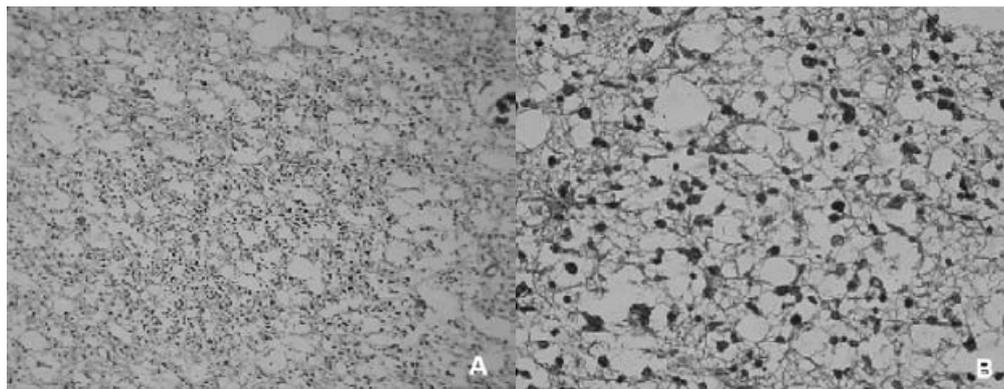
### Hallazgos radiológicos

Se encontró asimetría de los hemisferios cerebrales. En el lóbulo frontal derecho se hallaron múltiples áreas de aspecto quístico, con poco efecto de masa, que se extendían hasta el lóbulo temporal. La lesión abarcaba hasta el hipotálamo y la porción más ventral y rostral de tálamo izquierdo, sin embargo, la vía óptica se encontró adelgazada. Además, se podía apreciar deformidad de la fosa media derecha a expensas de mayor amplitud del ala mayor del esfenoides, que comprime y deforma la órbita derecha, con signos de proptosis. Hay un quiste aracnoideo temporal medial, ipsilateral. Los huesos frontal y parietal derechos se ven adelgazados, prácticamente sin tejido diploico (Figura 1).

En los espacios carotídeos del cuello suprahiodeo predominaron tumores de forma ovoide e isodensos a la grasa, homogéneos en su densidad, los cuales se extendían de arriba abajo desde la nasofaringe hasta la laringe en su borde inferior. En su extensión disminuían la luz de



**Figura 4.** Neoplasia quística y de áreas sólidas en ganglios basales y parte de lóbulo temporal izquierdo.



**Figura 5.** Patrón neoplásico en “tela de gallinero” (100X) y zonas de reacción gemistocítica peritumoral (400X).

la orofaringe y desplazaban anteriormente a las carótidas y a las venas yugulares internas y lateralmente a los músculos esternocleidomastoideos; con el medio de contraste las lesiones quísticas encefálicas no mostraron reforzamiento (Figura 2). En el cuello los neurofibromas presentaron reforzamiento mínimo.

### Hallazgos histopatológicos

Se realizó autopsia completa con los siguientes hallazgos: el cuerpo mostraba manchas dérmicas “café con leche”, de tamaño variable, principalmente en tórax y abdomen. La cara era asimétrica debido a una lesión ulcerada en región orbitaria derecha y otra de aspecto neoplásico, en el lado izquierdo del cuello, de 10×10 mm (Figura 3), En la mucosa bucal se observaron nódulos múltiples hipervasculares.

Encéfalo de 1250 g. Las leptomeninges estaban engrosadas y congestivas, la convexidad del cerebro con datos de edema y a la inspección de la base se encontró herniación del *uncus* y de las amígdalas cerebelosas. En los cortes coronales, tumor quístico de bordes mal definidos de color amarillo grisáceo que se localizaba adyacente a la pared lateral del III ventrículo y ganglios basales, desde el caudado hasta el cuerpo estriado, con dilatación importante del sistema ventricular (Figura 4). La neoplasia era moderadamente hiper celular, de aspecto microquístico (“tela de gallinero”), constituida por astrocitos con diferencias en forma y tamaño, leves irregularidades de la membrana nuclear e hiper cromáticos. No se encontraron indicios de necrosis o hemorragia. Además, se observaron gemistocitos en forma difusa (Figura 5). Los nódulos cutáneos, del ojo derecho y del cuello correspondieron histopatológicamente a neurofibroma. Los órganos torácicos y abdominales sin datos anatómicos.

El diagnóstico definitivo fue neurofibromatosis tipo I (NF1, enfermedad de Von Recklinghausen) con astrocitoma microquístico. La causa de la muerte fue edema encefálico difuso con herniación del *uncus* y amígdalas cerebelosas.

### Conclusión

Presentamos un caso muy ilustrativo de neurofibromatosis tipo I, en una mujer joven que desde el nacimiento presentó manchas “café con leche” y nódulos dérmicos múltiples, posteriormente neurofibroma ocular y astrocitoma temporal. La paciente evolucionó desfavorablemente, debido principalmente a las lesiones neoplásicas en el encéfalo que condicionaron edema grave con la consecuente herniación de *uncus* y de amígdalas cerebelosas.

### Referencias

1. Reynolds RM, Browning GGP, Nawrozi I, Campbell IW. Von Recklinghausen's neurofibromatosis: Neurofibromatosis type 1. *Lancet* 2003;361:1552-1554.
2. Hirsch NP, Murphy A, Radcliffe JJ. Neurofibromatosis: Clinical presentations and anaesthetic implications. *Lancet* 2001;86:555-564.
3. Korf BR. Diagnosis and management of neurofibromatosis type 1. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2001;1:162-167.
4. Huson SM. What level of care for the neurofibromatosis? *Lancet* 1999;353:1114-1116.
5. Lutchman M, Rouleau GA. Neurofibromatosis type 2: A new mechanism of tumour suppression. *Trends Neurosci* 1996;19:373-377.
6. Davis RL. Neurofibromin progress on the fly. *Nature* 2000;403:846-847.
7. Drouot A, Wolkenstein P, Lefaucher JP, Pinson S, Combemale P, Gherardi, R. K. et al. Neurofibromatosis 1—associated neuropathies: A reappraisal. *Brain* 2004;127:1993-2009.
8. Leroy K, Dumas V, Martin-Garcia N, Falzone MC, Voisin MC, Wechsler J, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors associated with neurofibromatosis type 1: A clinicopathologic and molecular study of 17 patients. *Arch Dermatol* 2001;137:908-913.
9. Sainio M, Jääskeläinen J, Pihlaja H, Carpén O. Mild familial neurofibromatosis 2 associates with expression of merlin with altered COOH-terminus. *Neurology* 2000;54:1132-1138.
10. Rouleau GA, Merel P, Lutchman M, Sanson M, Zucman J, Marineau C, et al. Alteration in a new gene encoding a putative membrane-organizing protein causes neurofibromatosis type 2. *Nature* 1993;363:515-521.
11. Trofatter JA, MacCollin MM, Rutter JL, Murrell JR, Duyao MP, Parry DM, et al. A novel moesin-, ezrin-, radixin-like gene is a candidate for the neurofibromatosis 2 tumor suppressor. *Cell* 1993;72:791-800.
12. Baser ME, Friedman JM, Wallace AJ, Ramsden RT, Joe H, Evans DGR. Evaluation of clinical diagnostic criteria for neurofibromatosis 2. *Neurology* 2002;59:1759-1765.
13. Evans DG, Huson SM, Donnai D, Neary W, Blair V, Newton V, et al. A clinical study of type 2 neurofibromatosis. *Q J Med* 1992;84:603-618.
14. Guttmann DH. Molecular insights into the neurofibromatosis 2. *Neurobiol Dis* 1997;3:247-261.
15. Guttmann DH, Aylsworth A, Carey JC, Korf B, Marks J, Pyeritz RE, et al. The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. *JAMA* 1997;278:51-57.

# Improvisación, innovación y experimentación en cirugía. Un grave problema sin control ético en la cirugía actual

Vicente Guarner\*

Hospital Ángeles del Pedregal, México D.F., México

Recibido en su versión modificada: 6 de junio de 2008

Aceptado: 13 de junio de 2008

## RESUMEN

*En el presente estudio se analizan tres términos que en nuestros días aparecen con frecuencia en artículos acerca de nuevas técnicas operatorias. Improvisación e innovación son confundidos con el vocablo investigación. Los tres conceptos son diferentes, por más que se llegan a emplear como sinónimos. Un buen número de nuevas técnicas operatorias aparecen constantemente en revistas quirúrgicas y son simples improvisaciones que no han pasado por el tamiz de una metodología de la investigación. Muchas veces, tales procedimientos resultan beneficiosos, por más que otras adolecen a largo plazo —y en ocasiones a corto—, de efectos nocivos impredecibles. Este artículo, llevado a efecto mediante una revisión del problema en la literatura médica mundial, tiene la pretensión de buscar un control acerca del abuso de dichas operaciones.*

### Palabras clave:

*Improvisación, innovación, investigación, cirugía*

## SUMMARY

*This article analyses three terms that are often cited in the current surgical literature: improvisation, innovation and surgical research. Each one has a totally different definition yet in our daily practice terms are often confused and even used as synonyms. A wide variety of novel technical procedures are developed and sometimes published without being first subjected to rigorous peer review. These results sometimes are a by-product of improvisation. Often, these new techniques have undoubtedly contributed to the progress of surgery but in other cases, measured in the immediate or long terms, side effects have become unpredictable and have caused serious harm. In this article, I carried out a review of the literature with the aim of proposing a more rigorous approach for the publication of research results in the changing field of surgery.*

### Key words:

*Improvisation, innovation and research in surgical publications*

En nuestros días aparecen constantemente en las revistas de cirugía, nuevos procedimientos operatorios, modificaciones técnicas, desconocidos y asombrosos dispositivos instrumentales. En una palabra, infinitas novedades. Al tener conocimiento de ello, obligadamente surge la pregunta: ¿de todos, cuáles serán simples y superfluas innovaciones?, ¿cuántos pueden llegar a considerarse producto de experimentación? Y, todavía más, ¿cuántos de ellos son el resultado de una metódica investigación científica? El establecimiento de dicha diferenciación posee gran relevancia ética y epistemológica. Esto no es superfluo, representa un hecho trascendental que, desafortunadamente, soslayamos en numerosas ocasiones más por la novedad que por el progreso.

En medicina existen ciertas reglas para que los seres humanos —los pacientes— participen como individuos en la investigación médica y, especialmente, en la terapéutica. Se han formulado leyes federales e internacionales y códigos de bioética que rigen los fundamentos para probar nuevos procedimientos diagnósticos, así como fármacos y otros

implementos terapéuticos; incluso se han orientado hacia la constante y dinámica aparición de recientes instrumentos diagnósticos. Si bien en lo referente a nuevas técnicas operatorias, éstas adolecen de ello; muchas de las novedosas intervenciones quirúrgicas —es conveniente confesarlo— no han seguido norma ética alguna en su experimentación.

En la investigación de una determinada operación quirúrgica resulta muy difícil el uso de un grupo testigo como placebo, tal como se hace en la terapéutica médica. Todo lo más, se llega a comparar los beneficios de una determinada técnica operatoria con otra, cuyos resultados son de tiempo atrás conocidos; en general, estos estudios son retrospectivos, como —por citar un ejemplo— el seguimiento comparativo a 30 años en el Nissen y la fundoplastia posterior para el tratamiento del reflujo gastroesofágico.<sup>1</sup>

En nuestra disciplina, a menudo parte del problema de las innovaciones reside en el malentendido semántico —más frecuente en cirugía que en ciencia—, entre los términos improvisación, experimentación e investigación.

\*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Vicente Guarner. Hospital Ángeles del Pedregal, Camino a Santa Teresa 1055, consultorio 235, Col. Héroes de Padierna, 10700 México D.F., México. Correo electrónico: guarner@cablevisión.net.mx

Todos los médicos nos vemos obligados, en un momento dado, a modificar nuestros tratamientos, buscar nuevas combinaciones de fármacos, probar algún producto que antes no había sido usado en una determinada enfermedad. Pero en cirugía esta experiencia representa, en ciertos aspectos, un hecho mucho más complejo y cotidiano que en la práctica farmacológica y terapéutica. El cirujano se enfrenta con frecuencia, y ha menester adaptarse a ello, a variantes anatómicas inesperadas o imprevistas, producto de cambios morfológicos con los que tropieza por primera vez, inherentes a la misma patología y que, por lo tanto, hasta entonces no le habían sido familiares. Por ello, el que opera se ve precisado a introducir, con relativa frecuencia, modificaciones a la técnica original e incluso a buscar una solución a algo inesperado. A este hecho —más común de lo que la gente se imagina— lo llamamos improvisación y lo tomamos como algo absolutamente lícito. Improvisar, de acuerdo al Diccionario de la Real Academia Española (DRAE), es hacer algo de repente sin estudio ni preparación. María Moliner, más prolífica, nos dice: improvisar (de “improvisó”) es hacer algo sin haberlo preparado por adelantado, inventándolo mientras se va haciendo o ejecutando; como pronunciar un discurso, recitar una poseía o ejecutar un trozo de música; hacer una cosa para la que no se está preparado con los medios de que se dispone. Y es ahí donde entra, precisamente, la experiencia del que opera, pues la improvisación, para resolver nuevos problemas, nace de la experiencia individual.

Independientemente de ello, todos reconocemos que la cirugía se ha convertido en una especialidad esencialmente dinámica. Y la verdad es que siempre lo ha sido. El cirujano se siente obligado, ya no como necesidad sino por esa inefable inclinación hacia el progreso, a hacer uso de nuevas técnicas para perfeccionar las anteriores, para buscar mejores soluciones o, desafortunadamente, a veces por el simple afán de introducir algo personal. A ello le llamamos innovación. El DRAE dice que la voz innovar quiere decir: mudar o alterar algo introduciendo novedades. María Moliner, en su diccionario, le agrega sinónimos como descubrir, explorar, inventar, originar, reformar. Y es menester admitir que han sido con dichos infinitivos como se ha venido haciendo la cirugía, las más de las veces sin seguir una metodología científica. Y, por ello, algunas innovaciones han sido justificadas y otras no; algunas han resultado buenas y otras, en cambio, no solo distan de ser beneficiosas sino son desastrosas. No es lo mismo innovar que investigar. Según el DRAE, investigar es realizar actividades intelectuales y experimentales de modo sistemático para aclarar conocimientos acerca de cierta materia. Por consiguiente, desde el punto de vista semántico, y en la práctica, es menester distinguir, primero, entre improvisar e innovar y después profundizar en aquello que es investigar.

El procedimiento de la innovación en cirugía —y es menester reconocerlo— hizo en su momento grandes aportaciones. A la esfera creativa del cirujano le pertenece una gran parte del desarrollo de la cirugía. Recordemos que así se introdujo la anestesia, que si bien había vivido la purificación del éter sulfúrico, las experiencias de Horacio Wells con

el gas hilarante y sus efectos analgésicos en la extracción de muelas, en última estancia resultó una innovación de William Morton. Lo mismo puede decirse de la introducción de la antisepsia; de la gastrectomía hecha por Ludwig Rydygier, en la Prusia oriental,<sup>2</sup> o por Jules Pean,<sup>3</sup> acompañando estas dos a la de Billroth.<sup>4</sup> Este último realizó varios estudios experimentales en el laboratorio para su valoración, antes de su aplicación a la clínica y por consiguiente su procedimiento pertenece a la investigación. Asimismo, han sido producto de la innovación muchos de los elementos introducidos en los departamentos de cuidados intensivos.

Hay que aceptar —de otro modo cometeríamos una injusticia— que la cirugía constituye uno de los campos médicos donde la innovación ha constituido un arma capital para su desarrollo; si bien en nuestra época con frecuencia ha caído en el descontrol.

La gran mayoría de los productos sanitarios llamados implantes, desde marcapasos a endoprótesis vasculares, se debe a la capacidad de innovación del ser humano. Sin embargo, podríamos citar una larga lista de productos protésicos que hoy han visto su brusca retirada del mercado, no por defectos de fabricación sino por su propia constitución, que al aplicarse a un número mayor de pacientes han acabado por mostrar efectos nocivos.

En nuestro tiempo aparecen constantemente en revistas médicas nuevos procedimientos técnicos, que no necesariamente son buenos. La mayor parte no ha recibido una previa evaluación en el laboratorio de cirugía experimental, sino que han resultado innovaciones surgidas durante la tarea operatoria y el cirujano las aplica en el momento y, más adelante, las lleva a efecto en 10 o 20 casos, y más que nada con una apreciación subjetiva y, generalmente, puesta en práctica por un tiempo reducido. Dichas innovaciones, que aparecen en revistas quirúrgicas, constituyen procedimientos de efectos impredecibles, y como no han sido evaluados ni descritos previamente, resultan novedades que, en muchas ocasiones, son producto del arcaico sistema “de prueba y error”, llevados a efecto en humanos, y aun cuando carecen de una metodología de investigación, cumplen un seguimiento a un plazo reducido.

A diferencia de los fármacos, los procedimientos innovadores quirúrgicos no pasan por instituciones como la *Food and Drug Administration* (FDA), *Regulations for Clinical Trial*<sup>5</sup> y muy pocos en Estados Unidos por IRBs (*Institutional Review Boards*), creado bajo los auspicios de la Oficina Americana para la Investigación en Humanos,<sup>6</sup> y entran en acción sin control alguno. El tema ha preocupado a un buen número de instituciones de bioética y, sobre todo, para quienes nos interesa el cumplimiento práctico formal, las normas éticas pecan de ausencia. Moreno,<sup>7</sup> investigador de la ética del tema, señala que, aun hoy, muchos cambios en cirugía deben considerarse innovaciones y no procedimientos de investigación, y al no ser reconocidos como productos de investigación, las innovaciones quirúrgicas, en especial, deben pasar antes de su publicación por el tamiz de guías orientadas a la protección de los seres humanos. Ciertamente es, asimismo, que en muchas ocasiones el paciente desesperado y su por igual desesperado cirujano se ven forzados a la

práctica de procedimientos quirúrgicos que no han sido sometidos a una evaluación previa, y que pueden llegar a resultar valiosos. Éstos podrían ser publicados como casos clínicos o el autor elaborar un protocolo de investigación, si así lo desea, y desarrollarlo más adelante en el laboratorio. La verdad es que en Estados Unidos no existe para los cirujanos, como dice Spodick,<sup>8</sup> un simil a la FDA que controle o supervise la introducción de nuevos procedimientos; las guías y las reglas resultan insuficientes. En México, el *Reglamento de la Ley General de Salud* tampoco considera el asunto de las innovaciones en cirugía.<sup>9</sup>

En Estados Unidos, el problema fue llevado hasta los medios de comunicación, en diarios tan prestigiados y difundidos mundialmente como el *New York Times*,<sup>10</sup> y ello preocupó en sumo grado a la ciudadanía y al propio gobierno que designó una comisión para ocuparse del tema.

Reitsma y Moreno,<sup>6</sup> dos conocidos investigadores en bioética, revisaron en 2002, 527 artículos de 18 revistas quirúrgicas norteamericanas, tanto de cirugía general como especializadas, publicadas entre los años 1991 y 2000. No voy a citarlas todas, para no ocupar espacio, pero incluyen desde *Archives of Surgery* y *The Journal of the American College of Surgeons*, hasta el *Journal of Urology* y el *Surgical Endoscopy*. Los investigadores se dirigieron a cada uno de los autores, cuyos títulos llevaban una de las siguiente palabras: innovación, nuevos procedimientos, nueva técnica, otro abordaje, etcétera, todos sinónimos de cirugías innovadoras. La mayoría de los autores —más de 70% de ellos— trabajaba en hospitales universitarios o instituciones y el resto en la medicina privada. Las respuestas fueron anónimas. De 59 autores a los que les fueron enviadas las comunicaciones, solo respondieron 21, que confirmaron que su trabajo fue de investigación, pero solo seis habían consultado previamente al IRBs. Con las respuestas recibidas, los investigadores del programa bioético llegaron a la conclusión de que la cirugía experimental aparece, a menudo, libre de reglas bioéticas, y las guías y regulaciones resultan insuficientes para hacer frente al reto de la cirugía innovadora. Cuando se les preguntaba a los autores qué consideraban como investigación quirúrgica y cuál era la transición de innovación a investigación, éstos apuntaban que no había diferencia, que bastaba con hacer un protocolo y explicarle al paciente el tipo de innovación. Uno puede preguntarse, ¿qué acaso no conocían los requisitos que en cirugía debe contar una investigación cuando introducimos un nuevo procedimiento?<sup>11,12</sup>

¿Cuáles temas eran los analizados en las revistas, titulados con las palabras clave nuevo, novedoso, innovación diferente, alternativa, aproximación, técnica, otro modelo, modificación? He aquí algunos enunciados de los artículos: “Alargamiento del tendón de Aquiles en el paciente diabético para evitar la ulceración del tobillo”; “Cirugía fetal para el mielomeningocele”; “Esofagectomía total por acalasia con reconstrucción gástrica”; “Engrapadora para procedimiento endoscópico asistido para diverticulotomía en un Zenker, cerrando la mucosa y muscular con grapas”; “Hemorroidectomía mediante engrapadora transrectal”; “Comparación entre esofagectomía de mínima invasión

con esofagectomía transtorácica y transhiatal, comparación retrospectiva de las tres técnicas, n = 18, 20 y 16”; y “Escisión de una glándula submandibular por vía oral”.

Muchas de las nuevas operaciones, como los nuevos fármacos, pueden tener un beneficio inmediato o durante cierto tiempo, pero ¿quiere ello decir que definitivamente son efectivos? En cirugía como en farmacología, existe el efecto placebo, que ha sido demostrado desde hace años<sup>13</sup> y que para el autor de estas líneas ha constituido uno de sus temas de estudio.

Ahora bien, es del todo factible que alguna o algunas de estas innovaciones puedan tener éxito. ¿Cuál es la valoración a largo plazo de cualquier operación? En ocasiones los efectos nocivos aparecen de inmediato, como en la técnica de Devine para el tratamiento de la úlcera duodenal donde se dejaba el antro gástrico y se hacía una gastroenterostomía, y el antro por distensión al quedar aislado liberaba gastrina que estimulaba la producción de ácido clorhídrico y la formación casi inmediata de una úlcera en la boca anastomótica. ¿Qué aconteció con los pacientes que en la cirugía bariátrica eran sujetos a derivaciones ileointestinales y desarrollaban con el tiempo necrosis hepática? Así podríamos traer a colación un sinnúmero de ejemplos de pacientes que fueron víctimas de innovaciones en cirugía. Antes, la innovación frente a la nada constituía la única forma de progresar. Hoy ya no. ¿Cómo proteger a ese paciente que va a ser sometido a una innovación quirúrgica, cuyos resultados, no solo los inmediatos sino aquéllos a largo plazo, pueden resultar impredecibles, como ha ocurrido y ocurre con algunos fármacos en el correr del tiempo?

El problema no es nuevo. Desde 1961, el anestesiólogo Beecher<sup>14</sup> apuntaba: “uno puede y debe cuestionar los derechos éticos y morales de continuar introduciendo en cirugía procedimientos no planeados previamente”, es decir, improvisados.

Hoy día, para que en cirugía se apruebe un nuevo procedimiento debe exigírsele tener un buen respaldo de cirugía experimental. Las aportaciones de la cirugía contemporánea han nacido más que nada, a partir de la segunda mitad del siglo XIX, de la investigación en el laboratorio de cirugía experimental. De éste aprendimos el tratamiento quirúrgico de la úlcera péptica con Lester Dragstedt, la cirugía de corazón abierto con Lillehei y las técnicas para trasplante. Uno de los grandes impulsores de la investigación quirúrgica en el laboratorio fue el profesor Owan Wangenstein,<sup>15</sup> fundador del llamado *Surgical Forum*, libro donde en el congreso anual del *American College of Surgeons* se presentan entre 800 y 1000 trabajos de investigación experimental. También en este tipo de investigación se aplican las reglas de ética a seguir con el trato de los animales en el bioterio y que, desafortunadamente, tampoco se llevan a efecto al pie de de la letra en todos los planteles. Los estudios clínicos en cirugía adolecen de más inconvenientes que en medicina general.<sup>16</sup> Las innovaciones aparecen todos los días. Para los cirujanos es difícil saber seleccionarlas. Con frecuencia eluden muchos de los requisitos que exige la investigación y la bioética.<sup>17</sup> En general, en cirugía no podemos usar—como apuntábamos en anteriores líneas— el método placebo, para evaluar una

nueva operación como si fuera un producto farmacológico, porque resultaría no ético. Todo lo que hacemos es buscar una comparación con otra intervención que ya ha experimentado la prueba del tiempo. Aun así, deben existir, como decía Francis Moore,<sup>18</sup> ciertas reglas. Según apuntaba, toda innovación debe:

- Contar con una investigación apropiada en el laboratorio de cirugía experimental.
- Llevar a cabo la evaluación del procedimiento de preferencia en un hospital institucional y no privado.
- Disponer de la supervisión de un cirujano de mayor nivel académico.
- Proporcionar información amplia y clara a los enfermos acerca de la cirugía que se les va a practicar.

Como puede verse, existen ciertos criterios a seguir en las llamadas innovaciones en cirugía. Algunas formas caen dentro de las normas corrientes de regulación para la investigación en humanos,<sup>19</sup> otras frecuentemente no llegan a llenar la definición de investigación y son las que requieren especial vigilancia. La cirugía, como la medicina general, es una ciencia aplicada y su progreso ineludible se fundamenta en la investigación y en la innovación, la cual en última instancia depende de la experimentación en sujetos humanos.

La ética, al permitir identificar la conducta deseable, ocupa un lugar central en toda actividad humana, ya sea en su relación con otros individuos, con los animales o con el ambiente. La ética en la investigación en humanos pretende proteger el bienestar y los derechos de los participantes en la investigación, a la vez que facilita que dicha investigación sea beneficiosa para la comunidad científica y para la humanidad.

## Referencias

1. **Guarner V.** Trente ans d'expérience avec la fundoplastie postérieure dans le traitement du reflux gastro-oesophagien (analyse de 1499 cas). *Chirurgie* 1997;122:443-449.
2. **Rydygier L.** Extirpation des carcinomatösen pylorus. *Tod nach zwölf Studen. Deutsche Ztschr Chir* 1880;14:252-255.
3. **Pean JE.** De l'ablation des tumeurs de l'estomac par la gastrectomie. *Gaz des Hopitaux* 1879;52:453-455.
4. **Billroth TH.** *Themes in clinical surgery.* Traducida por Dent Ct. London 1881.
5. **Rutan RI, Deitch EA, Waymack JP.** Academic surgeons knowledge and Food and Drug Administration Regulation for clinical trials. *Arch Surg* 1997;132:94-98.
6. **Reitsma AM, Moreno JD.** Ethical regulations for innovative surgery: The last frontier? *J Am Coll Surg* 2002;2002194:792-801.
7. **Moreno JD.** Protectionism in research involving human subjects. National Bioethics Advisory Commission. Ethical and policy issues in research involving human participants. Vol II (Commissioned papers). Washington DC; 2001.
8. **Spodick DH.** Numerators without denominators. There is no FDA for the surgeon. *JAMA* 1975;232:35-36.
9. Secretaría de Salud. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación. México: Diario Oficial de la Federación, 6 de enero de 1987.
10. **Jones MA.** A miracle and yet. *New York Times.* July 15, 2001.
11. **Reitsma A.** Regulating innovative surgery: The last frontier. US: University of Virginia Graduate School of Arts and Science; 2004.
12. **Ward CM.** Surgical research, experimentation and innovation. *Br J Plast Surg* 1994;47:90-94.
13. **McKneally MF, Daar AS.** Introducing new technologies: Protecting subjects of surgical innovation and research. *World J Surg* 2003;27:930-935.
14. **Beecher HK.** Surgery as a placebo, a quantitative study of bias. *JAMA* 1961;176:1102-1107.
15. **Peltier LF, Bradley JA.** L'étoile du nord. An account of Owen Harding Wangensteen (1898-1981). Aust, Chicago: American College of Surgeons; 1994.
16. **Pendenrgast MK.** Deputy Commission for the Study in Medicine and Biomedical and Behavioral Research. Washington DC: US Department of Health and Human Services; 1997.
17. **Reitsma A.** Surgical research, in elusive entity. *Am J Bioeth* 2003;3:49-50.
18. **Reitsma A, Moreno J.** Ethics of innovative surgery: US surgeon's definitions, knowledge and attitude. *J Am Coll Surg* 2000;1:103-110.
19. Declaració de Hèlsinki (2000). Associació Mèdica Mundial. Principis ètics per a la recerca mèdica amb subjectes humans. *Bioètica & Debat* 2001;6:1-16.

# Farmacogenómica del metotrexate: estrategia para una terapéutica más individualizada en pacientes con artritis reumatoide

Juan Pablo Mena-Ramírez,<sup>a\*</sup> Mario Salazar-Páramo<sup>a,b</sup> e Ingrid P. Dávalos-Rodríguez<sup>a</sup>

<sup>a</sup>CUCS Universidad de Guadalajara y División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente y

<sup>b</sup>División de Investigación, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS, Guadalajara, Jalisco, México

Recibido en su versión modificada: 7 de enero de 2008

Aceptado: 27 de mayo de 2008

## RESUMEN

La artritis reumatoide es una enfermedad reumática frecuente en nuestro país. El metotrexate es uno de los fármacos más utilizados en este padecimiento, sin embargo, un porcentaje alto de pacientes suspende el tratamiento debido a los efectos adversos. Varios estudios han analizado los polimorfismos C677T y A1298C del gen de la enzima metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) en pacientes con artritis reumatoide en relación con la eficacia, efectos colaterales y toxicidad que presentan con el metotrexate. Mediante técnicas moleculares factibles en nuestro país, como la PCR-RFLP, es posible determinar el polimorfismo MTHFR C677T, cuya frecuencia alélica en México es alta, en pacientes con artritis reumatoide con el fin de identificar a quienes tendrán mayor riesgo para presentar toxicidad y efectos colaterales y a quienes responderán mejor al metotrexate, permitiendo así un tratamiento más individualizado, objetivo de la farmacogenómica.

### Palabras clave:

Metilentetrahidrofolato reductasa, metotrexate, artritis reumatoide, farmacogenómica

## SUMMARY

Rheumatoid arthritis (RA) is a common rheumatic disease in Mexico. Methotrexate (MTX) is a drug frequently used in the treatment of this disease. However, treatment discontinuation due to side effects is also common. Inter-individual differences in effectiveness and occurrence of side effects in RA patients treated with MTX (RA-MTX) have been reported. Several studies analyzed the presence of MTHFR C677T and A1298C polymorphisms in RA-MTX patients associated with effectiveness, side effects and toxicity. Given the high frequency of the MTHFR C677T polymorphism in Mexico, it is of utmost interest to determine the allelic and genotypic frequency of these polymorphisms in patients with RA-MTX. The use of molecular techniques, feasible in our country, such as PCR/RFLP (Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism) can allow us to identify these MTHFR genotypes among RA-MTX patients in order to target patients at risk of developing drug toxicity, side effects or better MTX efficacy. The ultimate goal is to develop individualized treatment, as promised by the field of pharmacogenomics.

### Key words:

MTHFR, methotrexate, rheumatoid arthritis, pharmacogenomics

## Introducción

La artritis reumatoide es una enfermedad crónica inflamatoria de etiología desconocida que afecta principalmente las articulaciones de manera simétrica, ocasionando en la mayoría de los casos destrucción articular. Su prevalencia en México es alta, alrededor de 1%.<sup>1</sup> Las estrategias en el tratamiento de la artritis reumatoide pretenden mejorar la calidad de vida de los pacientes y retrasar el daño articular. Para esto existe un gran número de fármacos disponibles, entre los cuales están los modificadores de la

enfermedad (DMARD, *disease modifying antirheumatic drugs*), que controlan la actividad clínica durante el curso de la enfermedad.

## Metotrexate en artritis reumatoide

El metotrexate es actualmente uno de los fármacos mejor estudiados y el DMARD más utilizado en el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide. Es un análogo estructural del ácido fólico que actúa como inhibidor altamente selectivo

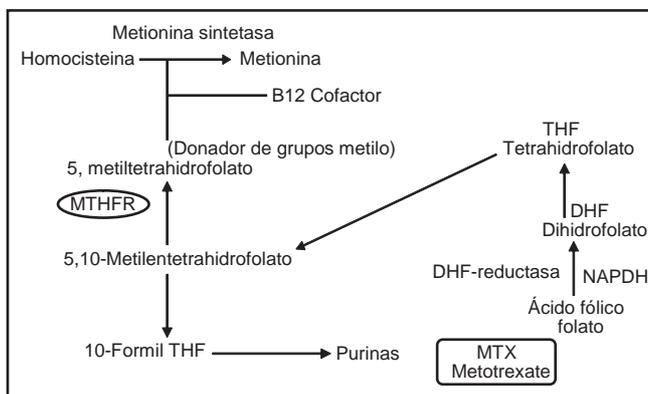
\*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Juan Pablo Mena-Ramírez. División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Sierra Mojada 800, Col. Independencia, 44630 Guadalajara, Jalisco, México. Tel.: (33) 3618 9410. Fax: (33) 3618 1756. Correo electrónico: pabismen2000@yahoo.com.mx; ingriddavalos@hotmail.com

de la enzima dihidrofolato reductasa, bloqueando la regeneración de tetrahidrofolatos, la forma activa de los folatos.<sup>2</sup> Factor importante en el uso del metotrexate es la variabilidad en la eficacia y toxicidad que muestran los pacientes al medicamento; se ha observado que 20 a 25% de los pacientes lo suspende debido a efectos colaterales como náusea, vómito, úlcera gastrointestinal y daño hepático.<sup>3,4</sup>

Aunque existen algunos productos biológicos (modificadores de la respuesta biológica como anti-TNF $\alpha$  o IL1) para tratar la artritis reumatoide, el metotrexate continúa utilizándose como tratamiento preferencial y en ocasiones como terapia adyuvante. La terapia farmacológica ha mostrado diferencias interindividuales en la respuesta y toxicidad al metotrexate. Esta heterogeneidad es resultado de factores individuales (ambientales y propios de la enfermedad) y genéticos.<sup>5</sup> En este sentido, la farmacogenómica, un campo de investigación de reciente inicio, estudia los genes farmacológicamente relevantes y cómo las variaciones en éstos condicionan la respuesta a determinados medicamentos en un individuo específico o en una población. Lo anterior con el objetivo primordial de proporcionar una terapia más individualizada de acuerdo con la constitución genética de los pacientes.

## Enzima metilentetrahidrofolato y polimorfismos en este gen

La enzima metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) participa en la vía del ácido fólico y su conexión con enzimas asociadas al metabolismo del metotrexate (Figura 1). La MTHFR cataliza la reducción del 5,10-metilentetrahidrofolato a 5-metiltetrahidrofolato, un cofactor indispensable como donador de grupos metilos requeridos para llevar a cabo la remetilación de homocisteína a metionina. Varios polimorfismos han sido descritos en el gen MTHFR, los más frecuentes son C677T y A1298C. El polimorfismo C677T es un cambio



**Figura 1.** Participación de la enzima MTHFR en la vía del ácido fólico y su relación con enzimas asociadas con el metabolismo del metotrexate. 10-formil THF = 10-Formil tetrahidrofolato, DHF-reductasa = Dihidrofolato reductasa, MTHFR = Metilentetrahidrofolato reductasa, NAPDH = Nicotiamida-adenina dinucleotido fosfato.

de nucleótido C por T en la secuencia del gen, lo que da origen a una variante termolábil de la enzima con actividad reducida en individuos homocigotos. Un segundo polimorfismo, el A1298C, es un cambio de A por C que también afecta la actividad de la enzima, aunque en menor grado.<sup>6,7</sup> La frecuencia de este polimorfismo varía entre las poblaciones estudiadas; en México es alta (44 a 58%).<sup>8,9</sup> Estudios recientes han analizado la asociación de los polimorfismos MTHFR C677T y A1298C con la respuesta al tratamiento o toxicidad por metotrexate;<sup>3,4</sup> los resultados han sido diversos. Estos polimorfismos han sido analizados en múltiples enfermedades como defectos del tubo neural, preeclampsia y enfermedad cardiovascular.<sup>9</sup> En México son escasos los datos de estos polimorfismos en pacientes con artritis reumatoide tratados con metotrexate.<sup>10</sup> Estudios recientes en grupos de pacientes con artritis reumatoide especialmente europeos, han analizado la posible asociación con la variación interindividual en eficacia y toxicidad al tratamiento con metotrexate,<sup>3-5</sup> sugiriendo que la farmacogenómica puede ser aplicable a la artritis reumatoide.

## Conclusiones y perspectivas

Aun con los grandes avances en terapias farmacológicas, como los agentes biológicos, el metotrexate sigue siendo el DMARD más empleado en artritis reumatoide. Sin embargo, un número importante de pacientes con artritis reumatoide abandona el tratamiento debido a los efectos adversos. En México son escasos los estudios de polimorfismos genéticos asociados a medicamentos en pacientes con artritis reumatoide, por lo que es útil conocer la frecuencia de variantes polimórficas en éstos, identificadas mediante la técnica molecular de PCR-RFLP (*polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism*), procedimiento factible y relativamente económico que puede realizarse con la infraestructura que se tiene en el país. De manera general, la técnica consiste en el corte con enzimas (endonucleasas) de restricción de un fragmento de ADN amplificado en múltiples copias de la región del gen y observación de los fragmentos cortados con las enzimas en geles de poliacrilamida. De encontrarse asociación con la respuesta al metotrexate, la identificación de los genotipos para MTHFR C677T y A1298C en pacientes con artritis reumatoide permitiría crear un perfil individual e identificar aquellos pacientes con mayor riesgo de presentar algún efecto colateral o mayor eficacia al tratamiento con dicho medicamento. Esto representaría una aplicación de la farmacogenómica recientemente denominada "índice genético" o perfil genético,<sup>11</sup> que permite la oportunidad de ofrecer un tratamiento más individualizado a los pacientes.

## Referencias

1. Secretaría de Salud, México, enero 03, 2007, Disponible en [http://www.salud.gob.mx/ssa\\_app/noticias/datos/2007-01-03\\_2732.html](http://www.salud.gob.mx/ssa_app/noticias/datos/2007-01-03_2732.html)
2. Weinblatt ME, Maier AL, Fraser PA, Cobyln JS. Longterm prospective study of methotrexate in rheumatoid arthritis: Conclusion after 132 months of therapy. J Rheumatol 1998;25:238-242.

3. **Hughes LB, Beasley TM, Patel H, Tiwari HK, Morgan SL, Baggott JE, et al.** Racial/ethnic differences in allele frequencies of single nucleotide polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene and their influence on response to methotrexate in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1213-1218.
4. **Van Ede AE, Laan RF, Blom HJ, Huizinga CJ, Giesendorf BA, de Boo TM, et al.** The C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: A genetic risk factor for methotrexate-related elevation of liver enzymes in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 2001;44:2525-2530.
5. **Hider S, Buckley C, Silman AJ, Symmons DP, Bruce IN.** Factors influencing response to disease modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:11-16.
6. **van der Put NM, Gabreels F, Stevens EM, Smeitink JA, Trijbels FJ, Eskes TK, et al.** A second common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: An additional risk factor for neural-tube defects? *Am J Hum Genet* 1998;62:1044-1051.
7. **Frosst P, Blom H, Milos R.** Identification of a candidate genetic risk factor for vascular disease: A common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase gene. *Nat Genet* 1995;10:111-113.
8. **Mutchinick OM, López MA, Luna L, Waxman J, Babinsky VE.** High prevalence of the thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase variant in Mexico: A country with a very high prevalence of neural tube defects. *Mol Genet Metab* 1999;68:461-467.
9. **Dávalos IP, Olivares N, Castillo MT, Cantú JM, Ibarra B, Sandoval L, et al.** The C677T polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase gene in Mexican mestizo neural-tube defects parents, control mestizo and native populations. *Ann Génétique* 2000;43:89-92.
10. **Dávalos IP, Mena JP, Bañuelos-Gallo D, Sánchez-Hernández JD, Sandoval L, González-López L, et al.** Variant C677T in the methylenetetrahydrofolate reductase gene in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate. Implication with an increase in the level transaminases. *J Rheumatol* 2006;33:418-A51.
11. **Kremer MJ.** Methotrexate pharmacogenomics. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1121-1123.

# De la libertad de trabajo de los médicos y la protección de la salud de los pacientes: un equilibrio trazado desde la Constitución

José Ramón Cossío-Díaz\*

Suprema Corte de Justicia de la Nación y Departamento de Derecho,  
Instituto Tecnológico Autónomo de México, México D. F., México

## RESUMEN

La función que los médicos cumplen en la sociedad es muy importante desde diversos ángulos. No obstante, las actividades que desarrollan no pueden quedar fuera del control legal en la medida en que está en juego en muchos casos la salud o incluso la vida de otras personas. Por ello, en el presente artículo se analiza a partir de una sentencia emitida por la Primera Sala de la Suprema Corte de Justicia de la Nación, el equilibrio que debe existir entre el derecho al trabajo de los médicos y el derecho de las personas a ver protegida su salud, tomando como referencia el análisis que dicho tribunal hizo en la revisión de un juicio de amparo respecto a la constitucionalidad del artículo 271 de la Ley General de Salud, destacando que dicho análisis se hizo teniendo en cuenta los estándares internacionales en materia de derechos humanos existentes. Asimismo, se analizan aspectos relacionados a quiénes son las autoridades competentes para otorgar títulos académicos médicos, y cómo el referido artículo de la Ley General de Salud era compatible con otros derechos constitucionales y la labor de los médicos.

### Palabras clave:

Derecho a la salud, derecho al trabajo, regulación,  
Ley General de Salud

## SUMMARY

The role physicians play in society is very important from different perspectives. In spite of this, their activities cannot remain outside of the legal sphere and their ensuing guidelines since physicians activities include the health and life of patients, often at risk. We describe a law put forth by Mexico's Supreme Court that includes a balance between physician's duties and safeguarding a patient's health. Following international guidelines and human rights treaties, Supreme Court magistrates analyzed the constitutionality of article 271 included in Mexico's General Health Law (Ley General de Salud). Other aspects of their analysis included attributes to grant medical degrees and the way in which certain clauses in the General Health Law are compatible with physicians' daily work and other constitutional rights.

### Key words:

Health and human rights, regulation,  
General Health Law, Mexico

El derecho es un instrumento privilegiado para regular las relaciones que se entablan en la sociedad con el propósito de ajustarlas a las máximas de la convivencia pública establecidas en la base del ordenamiento jurídico. Una de estas relaciones, evidentemente, es la emprendida entre los médicos y sus pacientes, en particular, y entre los primeros y la sociedad en general.

Dicha relación ha sido progresivamente explorada tanto por los órganos legislativos de nuestro país, como en la jurisprudencia de los tribunales. A través del presente artículo quiero desarrollar algunas reflexiones surgidas a partir de la decisión tomada recientemente por parte de la Suprema Corte de Justicia de la Nación, que a mi parecer sienta un precedente muy importante sobre el entendi-

miento de las coordenadas constitucionales con las cuales se debe dar cuenta de las relaciones de los médicos con los pacientes desde un ángulo que aparenta ser conflictivo: la libertad de trabajo de los primeros y el derecho fundamental de los segundos para la protección de su salud. Las preguntas que subyacen a esta relación pueden formularse más o menos de la siguiente forma: ¿son libres los médicos para ofrecer a los ciudadanos cualquier tipo de servicios y bajo cualquier condición que les dicte sus propósitos profesionales sin que el Estado pueda intervenir en la regulación de esta oferta? O, por el contrario, ¿el derecho fundamental de las personas de ver protegida su salud obliga al Estado a regular la forma como los médicos formulan su oferta profesional?

\*Correspondencia y solicitud de sobretiros: José Ramón Cossío-Díaz. Suprema Corte de Justicia, Pino Suárez 2, Col. Centro, Del. Cuauhtémoc, 06065 México D.F., México. Correo electrónico: jramoncd@mail.scjn.gob.mx

El pasado 30 de abril del presente año, la Primera Sala resolvió un caso que nos ayuda a responder a estas interrogantes. Se trata de un recurso de revisión en un juicio de amparo interpuesto por un médico que se oponía a la aplicación del artículo 271 de la *Ley General de Salud*, que a partir del año pasado obliga a los profesionales de la salud a satisfacer una serie de requisitos para poder llevar a cabo cirugías estéticas y cosméticas. La parte quejosa en ese asunto no cumplía con alguno de tales requisitos y, por tanto, estaba impedida para realizar estas cirugías. La Primera Sala decidió negarle amparo sobre la base de un entendimiento constitucional de las disposiciones involucradas, que, a mi parecer, viene a conciliar varias de las exigencias hasta entonces encontradas, que a continuación procedo a exponer de forma sintética.

El artículo 271 de la *Ley General de Salud* establece que para realizar cirugías estéticas y cosméticas se necesita cumplir tres requisitos: que se realicen en establecimientos o unidades médicas con licencia sanitaria vigente, que sean llevadas a cabo por profesionales de la salud con un certificado de especialización registrado ante la autoridad educativa, y que se obtenga la autorización de la Secretaría de Salud conforme al reglamento correspondiente.

El requisito centralmente impugnado por la parte quejosa era el que exige que los médicos cuenten con un certificado de especialización registrado ante la autoridad educativa, el cual, como es evidente, impide realizar cirugías estéticas y cosméticas a quienes no tengan estos estudios especializados. La mayoría de las consideraciones en que se sustentó la decisión de la Primera Sala de la Suprema Corte tuvo como origen el análisis de este elemento.

Los argumentos de la parte quejosa apuntaban que esta norma federal violaba la Constitución en dos vertientes: una competencial y una sustantiva.

## Arreglo competencial en materia de salud y de títulos profesionales

Un primer núcleo argumentativo de la parte quejosa señalaba que el mencionado artículo de la *Ley General de Salud* regula un aspecto referente a la profesión médica, la cual, de conformidad con el artículo quinto constitucional, sería una cuestión de definición legal a cargo de los estados. El segundo párrafo de esta norma constitucional establece que la "ley determinará en cada estado, cuáles son las profesiones que necesitan título para su ejercicio, las condiciones que deban llenarse para obtenerlo y las autoridades que han de expedirlo". Por tanto, al tratarse de una norma federal, la parte quejosa señalaba que los requisitos en ella establecidos eran inconstitucionales por no haber sido emitidos por una legislatura estatal. Para la Primera Sala, esta argumentación se basa en un entendimiento fragmentado de la Norma Fundamental.

En su resolución, la Sala señala que el entendimiento de esta esfera competencial de naturaleza estatal debía tomar en cuenta en todo momento los alcances propios de la esfera de facultades que la Constitución contempla a favor de otros órdenes jurídicos, además del estatal, para regular en materia de "salubridad general".

Aunque el análisis de este punto se basa íntegramente en el estudio de normas que establecen facultades a favor de ambos niveles de gobierno, no debe perderse de vista que se trata de una cuestión a partir de la cual se aclaran los alcances de las atribuciones de los poderes públicos y, con ello, los límites que tienen cada uno para intervenir en las relaciones profesionales que los médicos pueden establecer con la ciudadanía.

En este contexto, la Sala emprende el estudio de dos ámbitos de facultades que se reparten la Federación, por una parte, y el resto de los órdenes jurídicos (estatales y del Distrito Federal), por la otra, respectivamente: la referida a los títulos profesionales y la referida a la salud general. La primera de ellas, de titularidad estatal, está considerada en el artículo quinto constitucional. La segunda está establecida en los artículos constitucionales cuarto y septuagésimo tercero, fracción XVI. En estos últimos preceptos se establece esencialmente que toda persona tiene derecho a la protección de la salud, y que el Congreso de la Unión está facultado para regular en materia de salubridad general, para lo cual deberá definir las bases y modalidades para el acceso a los servicios de salud, así como establecer la concurrencia de la federación y las entidades federativas en esta materia.

Debe destacarse que esta última facultad tiene una titularidad compleja, por su naturaleza concurrente, pues permite la participación de dos órdenes jurídicos en la producción normativa en este ámbito material de validez: la federación y los estados. Para los efectos del asunto que ahora comentamos, es relevante la conclusión de que los estados no tienen una facultad exclusiva en el espacio de la salubridad general, sino concurrente. La determinación de la forma como la Constitución reparte dicha competencia internamente entre estos dos órdenes jurídicos es una cuestión que no se definió en este asunto.

En otras palabras, la resolución de la Sala solo se ocupó del análisis del ámbito material de validez de la facultad concurrente en materia de salubridad general, sin analizar el reparto de facultades entre los titulares de esta competencia o el equilibrio entre la federación y los estados respecto a su ejercicio.

En dicha resolución se identificaron algunos límites materiales de ambos conjuntos de facultades. Por una parte se determinó que la facultad referente a los títulos profesionales es una competencia que solo permite a los órdenes estatales normar las condiciones de *ingreso* o *acceso* de las personas a las distintas profesiones que escojan, mientras que la facultad referente a la salubridad general habilita a su titular concurrente (Congreso de la Unión y legislatura de los estados) para, entre otros aspectos, regular las *condiciones de realización de los servicios médicos*, dentro de la cual se incluye la posibilidad de determinar la forma como los médicos pueden ejercer sus actividades una vez que han ingresado al desempeño de su profesión.

Las líneas de argumentación en que se apoyó esta conclusión son las siguientes:

En primer lugar se señaló que el artículo quinto constitucional tiene un contenido que individualiza los límites de los estados en una dimensión procedimental restringida a la determinación de todo lo referido al ingreso legal al desempeño

de las posibles profesiones, lo cual llevó a la Sala a señalar que la competencia estatal tiene un alcance restringido para la determinación de las profesiones que requieren un título, los requisitos para su obtención y las autoridades de la materia solamente. En otras palabras, se trata de una facultad constitucional de habilitación restrictiva a las cuestiones explícitamente señaladas en la citada norma constitucional y no a otras.

La Sala determinó que los ámbitos materiales presentes más allá de esta dimensión procedimental de “entrada” o “ingreso” a las distintas profesiones es susceptible de regulación en otros espacios constitucionales y no forma parte exclusivamente del acervo de facultades de los estados (aunque ello no veda su posibilidad de regular una cuestión de esta naturaleza con fundamento en la facultad concurrente en materia de salud general que comparte con la federación). Esta afirmación se basó en un hecho notorio: las actividades que pueden realizarse en el desempeño de las profesiones que puede haber en una sociedad son heterogéneas y variables, las cuales tienen una trascendencia material que produce efectos en el mundo jurídico en un sinnúmero de materias reguladas en otras partes de la Constitución, es decir, en ámbitos que se pueden regir por reglas con una racionalidad constitucional distinta.

Uno de estos aspectos que queda fuera de la exclusividad estatal son las condiciones profesionales de la prestación de los servicios médicos. Para la Primera Sala este último ámbito forma parte de uno de los alcances de la facultad concurrente referente a la salubridad general.

La Sala consideró que debía definirse los alcances de esta última facultad en términos amplios a la luz de su formulación constitucional. El artículo cuarto de la Carta Magna señala expresamente que la ley definirá las bases y modalidades para el acceso a los servicios de salud. Las bases y las modalidades conforman así un ámbito material que permite un amplio número de posibilidades de regulación en ejercicio de esta facultad concurrente.

Para la Sala, adicionalmente, esta competencia está contemplada en la Constitución como un instrumento privilegiado al alcance de la Federación y de las legislaturas de los estados para la consecución de un objetivo claro: la protección de la salud. Ello obliga a entender, desde otro ángulo, a esta facultad con una medida determinable en función de la protección de dicha garantía constitucional.

La Sala concluyó, por tanto, que un alcance claro de esta facultad concurrente en materia de salubridad es la regulación de las condiciones profesionales de los servicios de salud. La justificación de esta afirmación se hace descansar en el nexo necesario que guarda la protección de la salud de las personas con la forma en que los médicos desempeñan su profesión. Dado que las condiciones de ejercicio de la profesión médica impactan en el grado de protección de la salud de las personas, ésta debe ser una cuestión susceptible de regulación a nivel general, con base en la facultad concurrente contemplada constitucionalmente en materia de salud general, esto es, un ámbito de validez a la que pueden acudir normativamente la federación y los estados, sin que ninguno de ellos pueda exigir exclusividad sobre la misma.

Lo anterior deja claro por qué el artículo 271, segundo

párrafo, de la *Ley General de Salud* no invade la esfera de competencia de los estados respecto de los títulos profesionales: no regula ninguna *condición de ingreso* a la profesión médica, sino una *condición de ejercicio* de la profesión médica que impacta directamente en el disfrute de la garantía constitucional de la salud de las personas, esto es, una cuestión de definición del ámbito de la salubridad general y no de la de títulos profesionales.

## El equilibrio constitucional entre el derecho al trabajo de los médicos y el derecho de las personas de ver protegida su salud

Un elemento central que se tenía que determinar en la resolución de amparo que venimos describiendo, era el relativo a si la libertad de trabajo, y en específico, la libertad de los médicos estaba siendo afectada por el contenido del artículo 271, segundo párrafo, de la *Ley General de Salud*, al establecer como requisito necesario para que un profesional de la salud practique cirugías estéticas y cosméticas, el que cuente con la especialización médica correspondiente y las lleve a cabo en establecimientos autorizados por la Secretaría de Salud. Es decir, se tenía que determinar si la restricción a la libertad de trabajo de los médicos ahí establecida era válida y si la libertad de trabajo debía ceder en parte frente a la protección del derecho a la salud.

Para determinar lo anterior, la Primera Sala de la Suprema Corte estableció que ningún derecho fundamental es absoluto. Asimismo, señaló que el artículo impugnado no establece una restricción absoluta que impida a los profesionales de la salud dedicarse en ninguna circunstancia al mencionado tipo de cirugías, sino que por el contrario se trata de una norma que regula las condiciones que deberán reunir quienes pretendan realizar este tipo de actividades.

Lo anterior resultaba fundamental, pues la Suprema Corte ha sostenido que no deben considerarse inconstitucionales las normas que regulen el ejercicio de una profesión, cuando éstas no impidan de forma absoluta el despliegue de las actividades realizadas al amparo de ésta, cuando su propósito sea claramente que no se perjudique otros bienes jurídicos, que de otra forma se provocaría si dicha actividad se realizara desordenadamente. Partiendo de eso, resultaba claro que una norma secundaria que imponga determinadas cargas jurídicas a los ciudadanos para que éstos estén en posibilidades de realizar cierto tipo de actividades, no merece por este simple hecho la calificativa de inconstitucional.

Posteriormente, la Primera Sala determinó a partir de criterios previos establecidos por el Pleno de la Suprema Corte de Justicia de la Nación, que la garantía individual de libertad de trabajo que consagra el artículo quinto, primer párrafo, de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos no es absoluta, irrestricta e ilimitada, sino que su ejercicio se condiciona a la satisfacción de los siguientes presupuestos:

- a) Que no se trata de una actividad ilícita.
- b) Que no se afecten derechos de terceros.
- c) Que no se afecten derechos de la sociedad en general.<sup>1</sup>

De lo anterior se desprende, como adelantaba, la conclusión de que la libertad de trabajo no es absoluta y que, como otros derechos fundamentales, admite restricciones. Sin embargo, como es claro, la regulación de dichas restricciones no puede ser arbitraria y, por lo tanto, la Suprema Corte debe analizar cuidadosamente la constitucionalidad de la medida legislativa que establezca una limitación de este tipo.

Atendiendo a ello, la Primera Sala consideró que no toda restricción a la libertad de trabajo es constitucionalmente válida, aunque el fin del legislador sea regular una de las restricciones constitucionalmente previstas. Esto es así porque el legislador está facultado para regular el derecho al trabajo para determinar su contenido y delimitar sus alcances, pero siempre bajo condiciones dignas y justas, y no para establecer límites que en su aplicación equivalgan en la realidad a una cancelación de su contenido esencial.

Por tanto, en la resolución se estableció que para que sean válidas las medidas emitidas por el legislador ordinario, con el propósito de regular una restricción prevista constitucionalmente a un derecho fundamental, deben satisfacer en principio los siguientes requisitos, los cuales deben ser analizados siempre que se trate de restricciones a las garantías individuales (y no ante cualquier regulación legislativa que incida en cualquier contenido constitucional):

- a) En primer lugar, la restricción reglamentada por el legislador debe ser admisible en la Constitución, esto es, el legislador ordinario solo puede restringir o suspender el ejercicio de las garantías individuales con objetivos que puedan enmarcarse dentro de las previsiones de la Carta Magna. El legislador ordinario solo puede restringir o suspender el ejercicio de las garantías individuales en los casos y en las condiciones que la misma Constitución establece, como lo prescribe su artículo primero. Por tanto, es claro que el legislador no tiene facultades para establecer limitaciones a derechos fundamentales adicionales a las que se derivan de la Norma Fundamental.
- b) En segundo lugar, la medida legislativa debe ser necesaria para asegurar la obtención de los fines que fundamentan la restricción constitucional. Es decir, no basta que la restricción sea en términos amplios útil para la obtención de ese fin, sino que de hecho esa medida debe ser la idónea para su realización. Por ende, el juez constitucional debe asegurarse que el fin buscado por el legislador no se pueda alcanzar razonablemente por otros medios menos restrictivos de derechos fundamentales. Las restricciones constitucionalmente previstas a las garantías individuales tienen un carácter excepcional, lo cual implica que el legislador debe echar mano de ellas solo cuando sea estrictamente necesario.
- c) En tercer lugar, debe ser proporcional. La medida legislativa debe respetar una correspondencia entre la importancia del fin buscado por la Ley, y los efectos perjudiciales que produce en otros derechos e intereses constitucionales.

Con base en lo anterior, la Sala procedió a analizar si el artículo 271, segundo párrafo, de la Ley General cumplía con estos tres requisitos.

En primer lugar señaló que la Constitución autoriza la restricción a la libertad de trabajo en tres supuestos:

- a) Cuando se trate de una actividad ilícita.
- b) Cuando se afecten derechos de terceros.
- c) Cuando se afecten derechos de la sociedad en general.

Por tanto, una de las restricciones válidas a la libertad del trabajo es la afectación a los derechos de terceros, lo cual “implica que la garantía no podrá ser exigida si la actividad a la que pretende dedicarse la persona conlleva a su vez la afectación de un derecho preferente tutelado por la ley a favor de otro”.

Para la Sala resultó evidente que el artículo 271 de la *Ley General de Salud* busca proteger el derecho a la salud de las personas que se sometan a cirugías estéticas y cosméticas y, por tanto, evita que se afecte los derechos de terceros tutelados por el artículo cuarto constitucional.

Tal afirmación la obtuvo a partir del análisis de la exposición de motivos de la norma impugnada, de donde se desprende con claridad que el objetivo buscado por el legislador ordinario consistía en regular una situación social en la cual detectó que la condiciones de salud de las personas que se someten a cirugías estéticas y cosméticas son vulnerables, y que, por tanto, requieren protección gubernamental. De dicha exposición de motivos se desprende con claridad que la preocupación subyacente a la norma impugnada consiste en mejorar las condiciones médicas de acceso a las cirugías estéticas y cosméticas de las personas y, por tanto, la Primera Sala concluyó que el artículo 271 de la *Ley General de Salud* actualizaba una restricción constitucionalmente válida —evitar la afectación de los derechos de terceros— que busca la realización de un objetivo expresamente previsto en la Norma Fundamental: proteger el derecho a la salud de las personas, establecido en el artículo cuarto constitucional.

En segundo lugar, la Sala concluyó que la medida legislativa impugnada es instrumentalmente adecuada e idónea para cumplir con el objetivo señalado, ya que se trata de un medio necesario para lograr el fin constitucionalmente legítimo, que es la protección a la salud de las personas que se sometan a cirugías estéticas y cosméticas, actualizadora de una de las restricciones previstas en el artículo quinto constitucional al derecho al trabajo.

En este punto, en la resolución se aclara que esta necesidad no se satisface si se ocupa de un interés particular o si hay otros medios que restrinjan en menor escala este derecho fundamental para alcanzar dicho fin, sino que necesariamente debe ser un interés público constitucional y no existir otro mecanismo menos restrictivo por el que pueda alcanzarse éste. Además de que la restricción debe ser proporcional al interés que la justifica y ajustarse estrechamente al logro de ese legítimo objetivo.<sup>2</sup>

Para lograr una mejor comprensión de lo que debe entenderse como “necesidad” para los efectos de analizar este segundo concepto, de manera por demás destacada la Sala trajo a colación un ejemplo de cómo se ha entendido este concepto en los tribunales internacionales de derechos humanos, con lo cual se observa con mejor claridad lo que internacionalmente se ha considerado como adecuado al momento

de restringir derechos fundamentales. Para ello, en la resolución se cita lo que la Corte Interamericana de Derechos Humanos.<sup>3</sup> siguiendo criterios de la Corte Europea de Derechos Humanos,<sup>4</sup> ha establecido en cuanto a las restricciones válidas a los derechos humanos contenidos en los tratados internacionales respecto a los cuales tienen competencia (Convenio Europeo de Derechos Humanos y Convención Americana sobre Derechos Humanos, respectivamente).

Una vez precisado el concepto de necesidad, la Primera Sala analizó si la restricción a la libertad de trabajo como medio necesario para la protección del derecho a la salud, que establece el artículo 271, párrafo segundo, de la *Ley General de Salud*, además de salvaguardar los derechos de terceros, que es una de las restricciones autorizadas constitucionalmente, era razonable para el fin que busca, que es la protección de la salud de las personas.

Para ello, en primer lugar estableció que el artículo cuarto constitucional señala que "toda persona tiene derecho a la protección de la salud". Asimismo, hizo referencia a que la Suprema Corte ya había señalado que el derecho a la protección de la salud tiene, entre otras finalidades, el disfrute de servicios de salud y de asistencia social que satisfaga las necesidades de la población, y que por servicios de salud se entienden las acciones dirigidas a proteger, promover y restaurar la salud de la persona y de la colectividad. Es decir, que el derecho a la salud protegido constitucionalmente incluye, entre otras cosas, las acciones dirigidas a proteger, promover y restaurar la salud de la persona y la colectividad.

Si bien el contenido de la norma constitucional antes citada y la interpretación que de ésta ha realizado la Suprema Corte, es compatible con varios instrumentos internacionales de derechos humanos,<sup>5</sup> el contenido del derecho a la salud en el orden jurídico mexicano no había sido jurisdiccionalmente precisado. Ante eso, la Primera Sala en la resolución recurrió a lo que han señalado diversos órganos internacionales de protección a los derechos humanos respecto a este derecho a partir del contenido de los tratados de la materia, con lo cual se muestra de manera sobresaliente que para establecer el contenido de derechos fundamentales de manera válida se puede acudir al contenido de interpretaciones que se han dado en el derecho internacional de los derechos humanos para nutrir el contenido de las normas constitucionales. Esa aplicación complementaria, sin duda alguna, abrirá el camino para que en más casos la Suprema Corte haga este mismo ejercicio.

De esta manera, siguiendo lo que ha establecido el Comité de Derechos Económicos Sociales y Culturales de las Naciones Unidas en su Observación General número 14, se señaló en la resolución que:

- "El derecho a la salud es un derecho humano fundamental e indispensable para el ejercicio de los demás derechos humanos. Todo ser humano tiene derecho al disfrute del más alto nivel posible de salud que le permita vivir dignamente. La efectividad del derecho a la salud se puede alcanzar mediante numerosos procedimientos complementarios, como la formulación de políticas en materia de salud, la aplicación de los programas de salud

elaborados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) o la adopción de instrumentos jurídicos concretos. Además, el derecho a la salud abarca determinados componentes aplicables en virtud de la ley.<sup>6</sup>

- El derecho a la salud no debe entenderse como un derecho a estar sano. El derecho a la salud entraña libertades y derechos. Entre las libertades figura el derecho a controlar su salud y su cuerpo, con inclusión de la libertad sexual y genética, y el derecho a no padecer injerencias, como el derecho a no ser sometido a tortura ni a tratamientos y experimentos médicos no consensuales. En cambio, entre los derechos figura el relativo a un sistema de protección de la salud que brinde a las personas oportunidades iguales para disfrutar el más alto nivel posible de salud.
- El derecho a la salud debe entenderse como un derecho al disfrute de toda una gama de facilidades, bienes, servicios y condiciones necesarios para alcanzar el más alto nivel posible de salud."

Además de que se ha establecido por ese propio Comité que el derecho a la salud, en todas sus formas y en todos sus niveles, abarca elementos esenciales e interrelacionados tales como disponibilidad, accesibilidad, aceptabilidad y calidad. Para el caso bajo estudio, interesaba este último.<sup>7</sup>

Asimismo, se estableció que la protección del derecho a la salud incluye, entre otras, las obligaciones de los Estados de adoptar leyes u otras medidas para velar por el acceso igual a la atención de la salud y los servicios relacionados con la salud proporcionados por terceros: velar porque la privatización del sector de salud no represente una amenaza para la disponibilidad, accesibilidad, aceptabilidad y calidad de los servicios de atención de la salud; controlar la comercialización de equipo médico y medicamentos por terceros, y asegurar que los facultativos y otros profesionales de la salud reúnan las condiciones necesarias de educación y experiencia.

En ese orden de ideas, se señaló en la resolución que el derecho a la salud, entre varios elementos, comprende el disfrute de servicios de salud de calidad en todas sus formas y niveles, entendiéndose calidad como que sean apropiados médica y científicamente, esto es, que exista personal médico capacitado, medicamentos y equipo hospitalario científicamente aprobados y en buen estado y condiciones sanitarias adecuadas.

Para apoyar su argumentación al respecto, la Primera Sala de la Suprema Corte hizo referencia a que la Corte Interamericana de Derechos Humanos ha manifestado que los Estados son responsables de regular y fiscalizar la prestación de los servicios de salud<sup>8</sup> para lograr una efectiva protección de los derechos a la vida y la integridad personal. Además de que para todo ello se requiere de la formación de un orden normativo que respete y garantice efectivamente el ejercicio de sus derechos, y la supervisión eficaz y constante sobre la prestación de los servicios de los que dependen la vida y la integridad de las personas.<sup>9</sup>

Con todo lo anterior, en la sentencia se afirma que para garantizar el derecho a la salud, es menester que se proporcione con calidad los servicios de salud, lo cual tiene estre-

cha relación con el control que el Estado haga de los mismos. Esto es, que para garantizar la calidad en los servicios de salud como medio para proteger el derecho a la salud, el Estado debe emprender las acciones necesarias para alcanzar ese fin. Una forma para eso puede ser por medio del establecimiento de políticas públicas y otra por medio del control legal.<sup>10</sup>

Siguiendo con el apoyo de lo que internacionalmente se ha establecido en cuanto a la actividad de los médicos y el derecho a la salud, la Primera Sala señaló también que la Corte Interamericana de Derechos Humanos, al analizar las restricciones válidas al ejercicio del periodismo, hizo referencia en parte de sus argumentaciones, al ejercicio profesional de la medicina para ejemplificar que hay profesiones que no requieren una mayor protección porque su ejercicio no está específicamente garantizado por la convención Americana sobre Derechos Humanos y se conciben meramente como la prestación de un servicio público a través de la aplicación de unos conocimientos o capacitación adquiridos en una universidad o por quienes están inscritos en un determinado colegio profesional. En ese sentido hizo referencia a lo interpretado por el referido Tribunal Interamericano en su opinión consultiva OC-5/85.<sup>11</sup>

Con ello, en la sentencia se establece que la restricción a la libertad de trabajo de los médicos con el fin de garantizar una parte del derecho a la salud, no solo es útil para este último, sino que es necesaria porque es imprescindible para establecer un mínimo de calidad para la prestación de los servicios de salud.

Sin embargo, también se señala que los límites o restricciones autorizados solo deben tener por objeto la protección de los derechos de los particulares. Las restricciones deberán estar en consonancia con la ley, incluidas las normas internacionales de derechos humanos, y ser compatibles con la naturaleza de los derechos amparados por la Constitución, en aras de los objetivos legítimos perseguidos, y ser estrictamente necesarias para promover el bienestar general en una sociedad democrática.

Así respecto a este punto, se concluye por la Primera Sala que las restricciones al derecho al trabajo de los médicos son constitucionalmente válidas si están destinadas en primer lugar a evitar que se afecten derechos de terceros, y, en segundo lugar, si son necesarias para garantizar el derecho a la salud que puede comprender de manera específica el establecimiento de regulaciones para garantizar la calidad de los servicios de salud.

Para precisar lo antes dicho con el caso concreto, la Primera Sala de la Suprema Corte estableció que en el contenido del artículo 271, segundo párrafo de la *Ley General de Salud*, el legislador ordinario determinó que la solución idónea para resolver el problema de salud general, consistente en la poca profesionalización que existe en la realización de las cirugías estéticas y cosméticas, radicaba en exigir a los profesionales de la salud dedicados a dichas cirugías un estándar mínimo de conocimientos médicos que aseguraran la profesionalización de estas actividades concretas, así como la implementación de un control sobre el despliegue de estas actividades peligrosas. Y determinó que

lo anterior se conseguía, por un lado, si se les exigía acreditar la obtención de una especialidad médica que avalara sus conocimientos especializados y, por el otro, si se establecía un control administrativo en la esfera de competencia de la Secretaría de Salud, exigiéndose obtener una autorización por parte de ésta, además de una licencia para el establecimiento correspondiente.

Atendiendo a todo lo desarrollado, la Sala concluyó que la restricción al derecho al trabajo de los médicos es válida, al concentrarse a exigir a los médicos que quieran practicar cirugías estéticas y cosméticas a que satisfagan condiciones mínimas necesarias de capacitación, educación, experiencia y tecnología; y lo hagan en establecimientos con condiciones sanitarias adecuadas y en donde se utilicen medicamentos y equipo hospitalario científicamente aprobados y en buen estado, es decir, a que ofrezcan servicios médicos de calidad, lo cual claramente protege el derecho a la salud.

Finalmente, para cumplir con los pasos propuestos para el análisis de las restricciones a los derechos fundamentales, la Primera Sala estableció que la medida legislativa impugnada es proporcional porque el grado de restricción a la libertad de trabajo que resienten los profesionales de la salud, es justamente el necesario para poder garantizar la profesionalización y calidad necesarias en la oferta médica de cirugías estéticas y cosméticas, esto es, la medida idónea para garantizar la protección de la salud de sus pacientes.

Vinculado con lo anterior, se destacó que el derecho al trabajo de los médicos es un derecho que tiene una relación inescindible con el derecho de acceso a la salud de las personas, por lo que no se trata de una libertad que pueda ejercerse libremente sin que ello tenga impacto en el derecho de las personas de ver protegida su garantía a la salud y, en esa medida, resultaba claro que existe un costo mayor que la sociedad tendría que resentir si no existiera la norma impugnada, ya que existiría la incertidumbre sobre la calidad de los servicios médicos ofrecidos por los cirujanos estéticos y cosméticos. Este costo se reduce de forma muy importante introduciendo una restricción relativa en la libertad de trabajo de los profesionales de la salud, quienes resienten un costo de menor entidad que el de la sociedad ante la inexistencia de la norma combatida.

De esa manera, la Primera Sala de la Suprema Corte estableció que la restricción impuesta a los médicos para realizar determinados procedimientos médicos considerados peligrosos, consistente en la acreditación de conocimientos especializados y un control de la autoridad administrativa sobre las condiciones de su relación, es una medida relativamente poco gravosa, en comparación con la protección de la salud que se obtiene al implementar los mecanismos mencionados. Con ello se evita que la vida de las personas destinatarias de dichas operaciones esté en riesgo.

Y con ello fijó su criterio en el sentido de considerar que la restricción establecida al derecho al trabajo de los médicos que estipula el segundo párrafo del artículo 271 de la *Ley General de Salud*, es constitucionalmente válida.

Dicha conclusión, reiteró la Primera Sala, se alcanzó porque es una restricción constitucionalmente permitida, así

como busca alcanzar los objetivos legítimos perseguidos y ser la estrictamente necesaria para promover el bienestar general de la sociedad, en la medida en que no se impide de manera absoluta que los médicos ejerzan sus actividades profesionales, pero sí les restringe el que lleven a cabo algunas actividades especializadas en tanto no cuenten con la autorización necesaria en aras de proteger el derecho a la salud de terceros, y con todo ello se garantiza de manera equilibrada el derecho al trabajo de los médicos y el derecho a la salud de todas la personas.

### **Una clasificación diferenciadora dentro de los médicos que no es discriminatoria: sus diferentes conocimientos especializados**

Un segundo punto destacado en la argumentación de la parte quejosa señalaba un trato discriminatorio del artículo 271 de la *Ley General de Salud*: la diferencia realizada entre los médicos que cuentan con estudios especializados en la materia y aquellos médicos que no cuentan con este tipo de estudios. Sobre la base de esta diferenciación, el legislador determinó que solo los primeros están en posibilidad de realizar cirugías estéticas y cosméticas, más no los segundos, y la parte quejosa, quien se ubicaba en la segunda categoría de profesionales de la salud, alegaba la inequidad de la norma.

La Sala emprendió el análisis de este punto y realizó consideraciones que merecen subrayarse. En primer lugar, se determinó que la norma impugnada debía someterse al escrutinio de igualdad construido recientemente por la Corte para analizar todas aquellas medidas clasificatorias que distingan entre varias categorías de sujetos, el cual pasa por la constatación de tres pasos:

1. Que el establecimiento de las distinciones legislativas examinadas persiga una finalidad constitucionalmente admisible.
2. Que resulte racional para la consecución de tal finalidad.
3. Que constituya además un medio proporcional que evite el sacrificio innecesario de otros bienes y derechos.

Como se puede observar, la estructura de este apartado es similar al utilizado por la Sala en el apartado anterior para analizar la validez de la restricción de la libertad de trabajo de los médicos.

Por tanto, con base en la misma matriz de argumentación que la realizada anteriormente, se concluyó que el citado artículo de la *Ley General de Salud* no viola el principio de igualdad, insistiéndose en:

1. Que la medida legislativa no solo persigue un fin constitucionalmente admisible, sino que cumple con el mandato constitucional de proteger el derecho fundamental de la salud de las personas.
2. Que dicha medida es instrumentalmente adecuada para lograr este fin, pues obtiene la profesionalización de la oferta médica en el campo de los servicios médicos estéticos y cosméticos y evita que se realicen cirugías de

este tipo de parte de profesionales que no tengan los conocimientos especializados necesarios y sin un control administrativo efectivo de las condiciones de su realización.

3. Que, finalmente, la medida resulta proporcional con la afectación que realiza en otros bienes jurídicos porque la carga que establece sobre los médicos es relativamente poco gravosa frente al beneficio que obtiene la sociedad de tener ahora garantizado el hecho de poder acceder a la oferta médica de cirugías estéticas y cosméticas con mejores condiciones de calidad.

Lo que me interesa destacar en este apartado, dado que la argumentación señalada es similar a la utilizada en el apartado anterior, son las razones que llevaron a la Sala a concluir que el escrutinio de igualdad debía ser ordinario y no estricto. Ello fue a pesar de tratarse de una regulación que impacta en el disfrute de un derecho fundamental, donde la regla general es el escrutinio estricto, pues las mismas son ilustrativas de la forma en que se entabla la relación entre la libertad profesional de los médicos y el derecho a la salud de sus pacientes desde la perspectiva constitucional.

Así, en primer lugar, se determinó que una distinción profesional al interior del gremio médico, en principio no afecta de ninguna manera la dignidad de las personas ni tiene como objeto anular o menoscabar los derechos y libertades de éstos, pues el criterio de distinción —que descansa en la acreditación de conocimientos especializados— no es el origen étnico o nacional, el género, la edad, el hecho de tener capacidades diferentes, la religión, el estado civil, ni cualquier otra que permita identificar a una categoría de personas que compartan o hayan históricamente compartido, en una serie de contextos relevantes o una condición de exclusión. Por tanto, este precedente delinea un criterio importante: una clasificación realizada al interior de un gremio profesional con base en los distintos conocimientos especializados que puedan tener sus miembros es una categoría diferenciadora que puede ser utilizada por el legislador con una libertad normativa considerable para poder realizar sus políticas públicas por no tratarse de ninguna categoría sospechosa desde la perspectiva de igualdad.

Por otra parte, se señaló que la formulación constitucional de la libertad de trabajo tampoco sugería la realización de un escrutinio de igualdad estricto. Al respecto, la Sala razonó que aunque la libertad de trabajo se cuenta entre las garantías individuales fundamentales de los individuos, no puede olvidarse, por un lado, que se trata de un derecho que la misma Constitución consagrada en una fórmula cuya ambigüedad no llega a velar una directa alusión a una estructura regulativa condicionante y, por otro, que la norma impugnada no es una condición para el ejercicio de la profesión de médico, sino más modestamente un requisito que los profesionales de la salud que deseen llevar a cabo cirugías estéticas y cosméticas deben satisfacer.

Esta segunda parte, igualmente, sienta un importante criterio que ya se adelantaba desde el anterior apartado: la libertad de trabajo es un derecho cuyos alcances deben determinarse casuísticamente y sobre el cual el legislador

puede establecer regulaciones que encaucen su ejercicio a través de normas secundarias, que no por el simple hecho de impactar en este derecho constitucional se encuentran proscritas por la Carta Magna, evidentemente ello siempre y cuando no implanten en la realidad una restricción absoluta al disfrute de esta garantía. Por tanto, los jueces constitucionalmente deben constatar la existencia de algún vicio de inconstitucionalidad ulterior, como, por ejemplo, que la regulación realizada por el legislador no cumple con el escrutinio de igualdad, para poder declarar la inconstitucionalidad de una medida legislativa de este tipo.

## La conformidad de esta medida legislativa con otros principios constitucionales

Finalmente, en la resolución que ahora me permito comentar, la Primera Sala determinó que el artículo 271, segundo párrafo, de la *Ley General de Salud*, tampoco era incompatible con otros derechos constitucionales de los médicos.

Este último análisis tomó como premisas las conclusiones construidas en los anteriores apartados, principalmente dos de ellas: que los títulos profesionales no son instrumentos susceptibles de establecer condiciones inamovibles y permanentes de ejercicio de las distintas actividades —al ubicarse éstas en otros ámbitos competenciales de la Constitución— y que la libertad de trabajo de los médicos es susceptible de restringirse constitucionalmente para proteger la salud de sus pacientes.

Sobre la base de lo anterior, se concluyó que el mencionado precepto legal no viola el principio de no retroactividad, la garantía de audiencia ni las previsiones que prohíben la concentración económica y las ventajas de mercado a favor de algún agente económico, establecido respectivamente en los artículos 14 y 28 constitucionales. La argumentación de la Sala esencialmente consistió en lo siguiente:

Se señaló, retomando la amplia jurisprudencia existente sobre el tema, que el principio de no retroactividad busca evitar dos situaciones: la afectación de derechos ya constituidos y la anulación de consecuencias de derechos ya consolidadas. En opinión de la Sala, el artículo 271, segundo párrafo, de la *Ley General de Salud*, no establece ningún contenido retroactivo en ninguno de estos planos. Lo anterior toda vez que, como se desprende de una de las conclusiones de la resolución, los títulos profesionales no otorgan ningún derecho a sus titulares respecto de las condiciones de ejercicio de sus profesiones y, por tanto, no existe ningún derecho adquirido que la mencionada norma legal afecte. Se trata de una mera expectativa de derecho esperar ejercer una profesión en las condiciones jurídicas existentes en el momento de la emisión del título profesional correspondiente. De igual forma, se observó que el contenido de este artículo de la *Ley General de Salud* tenía un efecto estrictamente prospectivo, por lo que no afectaba las situaciones jurídicas creadas al amparo de la ley antes de la promulgación de dicha norma.

En segundo lugar, se determinó que el artículo 271 de la *Ley General de Salud* no violaba la garantía de audiencia,

por la razón de que su contenido se encontraba fuera del ámbito de protección de la norma constitucional. El derecho de audiencia previa es una garantía de que los ciudadanos no serán privados de algún derecho por parte de la autoridad si antes no son oídos y vencidos en sus argumentos. La norma reclamada no viola este derecho por una doble razón: no existe ningún derecho de los médicos susceptible de privarse mediante su aplicación (las condiciones de ejercicio de una profesión no constituyen contenido de ningún derecho) y, por el contrario, se trata de una norma que inaugura una vía de habilitación profesional para la realización de una actividad específica, por lo que lejos de establecer la posibilidad de la privación de un derecho, se trata de una norma que permite la adquisición de una prerrogativa profesional.

La Sala determinó que tampoco se violaba el artículo 28 constitucional. La forma en que se resolvió este punto es similar a como se resolvió el referente a la garantía de audiencia, esto es, demostrándose que el contenido de la norma estudiada se encontraba más allá del ámbito de protección del precepto constitucional. En primer lugar, se determinó que las previsiones del artículo 28 constitucional eran eminentemente de naturaleza económica y que se establecían para la prohibición de dos hipótesis: evitar la concentración de los productos de consumo necesarios y evitar todas aquellas medidas que otorguen una ventaja injustificada a algún agente económico.

La Sala concluyó que el artículo 271 de la *Ley General de Salud* no violaba estas disposiciones por dos razones. En primer lugar, se trata de una medida legislativa que regula una condición profesional de la prestación de servicios médicos (en el ámbito estético y cosmético), que no regula ningún aspecto económico por el cual se pretenda obtener un resultado de esta naturaleza, lo cual se evidencia al observar que su ámbito de aplicación se extiende a los tres sectores de salud regulados en la ley (privado, social y público). Esto es, regula un importante sector que está excluido del mercado nacional: la salud pública. En segundo lugar, se señaló que se trata de una medida, como se determinó con anterioridad, que la Federación puede regular con base en la facultad que tiene en materia de salubridad general, el cual se constituye en un medio necesario para lograr la protección de derechos de las personas a la salud. Por tanto, se determinó que no es posible reprochar la constitucionalidad de una norma legal que tutela una garantía constitucional desde un punto de vista estrictamente económico.

Finalmente, me gustaría destacar que como se observa de todo lo antes señalado, la resolución que analizamos estableció elementos que serán de suma importancia para futuros casos de la profesión médica o de cualquier otra profesión en la que llegara a establecerse requisitos semejantes que sean sometidos a la decisión de la Suprema Corte de Justicia de la Nación. Ello no solo por la forma en que se analiza el equilibrio entre derechos fundamentales garantizados constitucionalmente y las restricciones válidas a éstos, sino también porque se acude al derecho internacional y sus interpretaciones para nutrir las normas constitucionales en materia de derechos humanos.

## Agradecimientos

El autor agradece a Francisca Pou Giménez, Dolores Rueda Aguilar, David García Sarubbi y Karlos Castilla, por su colaboración para la preparación de este artículo.

## Referencias

1. En lo referente al primer presupuesto, la garantía constitucional cobra vigencia en la medida que se refiera a una actividad lícita, esto es, que esté permitida por la ley. El segundo presupuesto normativo implica que la garantía no podrá ser exigida si la actividad a la que pretende dedicarse la persona conlleva a su vez la afectación de un derecho preferente tutelado por la ley a favor de otro. Finalmente, el tercer presupuesto implica que la garantía será exigible siempre y cuando la actividad, aunque lícita, no afecte el derecho de la sociedad, esto es, existe un imperativo que subyace frente al derecho de los gobernados en lo individual, en tanto que existe un valor que se pondera y asegura, que se traduce en la convivencia y bienestar social, lo que significa que se protege el interés de la sociedad por encima del particular y, en aras de ese interés mayor se limita o condiciona el individual cuando con éste puede afectarse aquél en una proporción mayor del beneficio que obtendría el gobernado.
2. En los mismos términos ha entendido la Corte Europea de Derechos Humanos esta forma de evaluar la legitimidad jurídica de una restricción a un derecho fundamental. Cfr. Eur. Court. H. R. *Barthold judgment of 25 March 1985*. Serie A, número 90, párrafo número 59, página 26.
3. Corte IDH. *La Colegiación Obligatoria de Periodistas (Artículos 13 y 29 Convención Americana sobre Derechos Humanos)*, Opinión Consultiva OC-5/85 del 13 de noviembre de 1985. Serie A, número 5 párrafos 46 y 79.
4. Eur. Court HR., *The Sunday Times case, judgment of 26 April 1979*. Serie A, número 30, párrafo 59, páginas 35 y 36.
5. Así se observa de los siguiente ordenamientos: el párrafo primero del artículo 25 de la Declaración Universal de Derechos Humanos (toda persona tiene derecho a un nivel de vida adecuado que le asegure, así como a su familia, la salud y en especial la alimentación, el vestido, la vivienda, la asistencia médica y los servicios sociales necesarios); el artículo 12 del Pacto Internacional de Derechos Económicos, Sociales y Culturales (el derecho de toda persona al disfrute del más alto nivel posible de salud física y mental y que los Estados deberán adoptar las medidas a fin de asegurar la plena actividad de este derecho); el artículo 10 del Protocolo Adicional a la Convención Americana sobre Derechos Humanos en materia de Derechos Económicos, Sociales y Culturales; el "Protocolo De San Salvador" (toda persona tiene derecho a la salud, entendida como el disfrute del más alto nivel de bienestar físico, mental y social); así como lo establecido en la Declaración y Programa de Acción de Viena de 1993.
6. Por ejemplo, el principio de no discriminación respecto de los establecimientos, bienes y servicios de salud es legalmente aplicable en muchas jurisdicciones nacionales.
7. Calidad. Además de aceptables desde el punto de vista cultural, los establecimientos, bienes y servicios de salud deberán ser también apropiados desde el punto de vista científico y médico y ser de buena calidad. Ello requiere, entre otras cosas, personal médico capacitado, medicamentos y equipo hospitalario científicamente aprobados y en buen estado, agua limpia potable y condiciones sanitarias adecuadas (Comité de Derechos Económicos, Sociales y Culturales, Observación General número 14, párrafo 12).
8. Cfr. Corte IDH, caso *Ximenes Lopes, Fondo, Reparaciones y Costas*, Sentencia del 4 de julio de 2006. Serie C, número 149, párrafo 99.
9. Cfr. Corte IDH. Caso *Albán Cornejo y otros, Fondo, Reparaciones y Costas*, sentencia del 22 de noviembre de 2007. Serie C, número 171, párrafo 121.
10. Esto significa que la práctica de la medicina no puede permanecer ajena a una regulación o control por parte del Estado, ya que el ejercicio de esta profesión necesariamente implica la probabilidad de afectación de derechos de terceros y, en esa medida, la regulación que puede considerarse como una restricción al derecho al trabajo para el ejercicio profesional de los médicos, se encuentra justificada y es necesaria para garantizar el derecho a la salud.
11. "... el ejercicio del derecho o la medicina—es decir, lo que hacen los abogados o los médicos— no es una actividad específicamente garantizada por la Convención (Americana sobre Derechos Humanos). Es cierto que la imposición de ciertas restricciones al ejercicio de la abogacía podría ser incompatible con el goce de varios derechos garantizados por la Convención. Por ejemplo, una ley que prohibiera a los abogados actuar como defensores en casos que involucren actividades contra el Estado, podría considerarse violatoria del derecho de defensa del acusado según el artículo 8 de la Convención y, por lo tanto, ser incompatible con ésta. Pero no existe un solo derecho garantizado por la Convención que abarque exhaustivamente o defina por sí solo el ejercicio de la abogacía como lo hace el artículo 13 cuando se refiere al ejercicio de una libertad que coincide con la actividad periodística. Lo mismo es aplicable a la medicina" (Corte IDH, *la Colegiación Obligatoria de Periodistas [artículos 13 y 29 Convención Americana sobre Derechos Humanos]*, Opinión Consultiva OC-5/85 del 13 de noviembre de 1985. Serie A, número 5, párrafo 73.