

La salud en México: elementos del Marco de Referencia para la integración del Programa Académico 2009

Manuel H Ruiz-de-Chávez*

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

En noviembre de 2008, la Presidencia puso en manos de los académicos un texto denominado *Marco de Referencia*, con la finalidad de colaborar en la integración del Programa Académico 2009. Por considerarlo de suma importancia y para propiciar su lectura, reflexión y análisis, se abordan sumariamente algunos elementos del mismo, esenciales para situar la problemática de salud del país.

México se encuentra en una fase avanzada de transición demográfica, que se expresa en profundos cambios en la dinámica de su población, como resultado de pasar de elevados niveles de mortalidad y fecundidad a niveles bajos y controlados. El descenso de la mortalidad y la fecundidad no sólo ha tenido un fuerte impacto en la estructura por edad de la población, si no en la distribución de las principales causas de enfermedad y muerte.

Actualmente, la tasa de crecimiento anual para el grupo de edad de 65 años y más es de 3.8%, que significa una duplicación de este grupo de edad en un lapso muy corto; en tanto, el grupo de menores de cinco años está decreciendo, de hecho tiene ya una tasa negativa de crecimiento (-1.3%).

Por otra parte, la transición demográfica, como ha sido señalado de manera reiterada, es acompañada por una igualmente dramática transición epidemiológica, lo que significa un cambio en las causas principales de enfermedad y muerte de la población. El peso decisivo que antes tenían las infecciones ha disminuido sensiblemente, pero, en contraste, se percibe nítidamente el incremento de las afecciones perinatales, de las enfermedades cardiovasculares —que constituyen la principal causa de muerte— de las metabólicas y de las crónico-degenerativas.

El resultado es que el país sigue enfrentando un doble reto: contender con las enfermedades infecciosas tradicionales, como las parasitosis o las neumonías; las infecciones emergentes, como el VIH/sida o las hepatitis B y C; las reemergentes, entre las que destacan la tuberculosis, el dengue, el paludismo, la enfermedad de Chagas; y, al mismo tiempo con problemas crónicos y degenerativos como el cáncer, la diabetes mellitus, la hipertensión arterial, la artritis y las enfermedades cardiovasculares.

Entre los determinantes que inciden en esta realidad es innegable que los estilos de vida actuales —sedentarismo,

estrés, una forma de subsistencia urbana que cada vez impone un ritmo más acelerado e imprevisible a la vida cotidiana, el incremento en el consumo apresurado de alimentos industrializados y poco balanceados, el uso de sustancias adictivas, el tabaquismo, el alcoholismo, la inseguridad vial, la violencia en todas sus expresiones, el abuso tecnológico individual y colectivo, entre otros— dejan libre el camino a múltiples riesgos para la salud de alcance desconocido, y cuyo efecto está en la base de muchas enfermedades que dominan el panorama epidemiológico.

Los elementos básicos para una respuesta de fondo

Para trazar una respuesta efectiva ante el panorama descrito, es esencial abordar diversos temas. Tres destacan por su importancia: los recursos humanos para la atención de la salud, la innovación e investigación en salud, y el papel de las organizaciones de la sociedad civil en la atención a la salud, temas fundamentales para mejorar la salud en el país.

El primero es el de los recursos humanos. En tanto factor esencial para mejorar las condiciones de salud, garantizar la calidad técnica y el trato digno que demanda la población, es impostergable preparar más y mejores recursos humanos, asegurar su adecuada distribución en el país, evitar la paradoja de que exista un número importante de desempleados o subocupados, y crear más espacios para su desarrollo y ejercicio profesional.

Esto supone para la Academia Nacional de Medicina de México, redoblar esfuerzos no únicamente para los procesos de certificación y recertificación de los profesionales de la salud y con ello asegurar los estándares de conocimiento y habilidades que deben tener, sino reforzar y extender las acciones de educación médica continua, tarea obligada ante la permanente y exponencial generación de nuevos y muy complejos conocimientos, y la emergencia de nuevos métodos y técnicas tanto diagnósticas como terapéuticas.

Por supuesto, este compromiso pasa primero por las escuelas y facultades de medicina del país, donde se requieren reformas que actualicen los mapas curriculares y los

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Manuel H Ruiz-de-Chávez. Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, Del. Cuauhtémoc, 06725 México D.F., México. Tel.: (55) 5578 2044. Fax: (55) 5578 4271. Correo electrónico: acadmed@servidor.unam.mx

articulen con los grandes problemas de salud que afectan a la población en los distintos escenarios geopolíticos del país, donde se requiere una doble mirada: atenta a las características locales de los daños y riesgos, y al mismo tiempo pendiente de los avances, cambios y efectos de la ya señalada mundialización de la salud. Es innegable que la tarea educativa en el ámbito de la medicina implica un espacio convergente y transversal entre las instituciones de enseñanza y las unidades prestadoras de los servicios de salud, pero también de las agrupaciones de profesionales que no pueden soslayar esta enorme responsabilidad.

Un segundo aspecto esencial es el relativo a la innovación e investigación en salud, que requiere un especial esfuerzo para que se oriente a la resolución de los problemas que afectan en mayor medida a la población del país. Como se sabe, la investigación genera conocimiento y el conocimiento bien aplicado mejora las condiciones de salud. Se trata de que los conocimientos e innovaciones permitan prevenir y atender, eficaz y eficientemente, los padecimientos emergentes, las enfermedades no transmisibles, las enfermedades del rezago epidemiológico y las lesiones. Asimismo, el reto estriba en desarrollar modelos, instrumentos y procesos innovadores que se traduzcan en insumos y logros para la atención directa de la población, en los planos individual y colectivo.

Para fortalecer la investigación en salud y la innovación en el país, es necesario que se dote a los investigadores de las condiciones óptimas para el desarrollo de su labor, que se impulse la vinculación con la industria, y que se fomente el desarrollo y trascendencia de la investigación entre los profesionales de la medicina y la salud.

Por último, y a pesar de no ser parte formal del Sector Salud, se encuentran las organizaciones de la sociedad civil, cuyo número es importante en el país: se estima que existen alrededor de seis mil registradas formalmente. Dichas organizaciones llevan a cabo labores fundamentales de asistencia social, atención médica, actividades relacionadas con diversos problemas sociales y de salud, así como de investigación, que contribuyen a consolidar el sustento científico de la salud.

Si bien muchas organizaciones son reconocidas por su contribución al desarrollo económico y social mediante la elaboración de propuestas, la vigilancia del diseño de políticas públicas, y la ejecución y el desempeño de los programas sociales del sector público, se hace necesario su fortalecimiento para ampliar las capacidades de respuesta del Sistema Nacional de Salud y hacer frente, sumando su corresponsabilidad, talento y recursos, a los requerimientos futuros de salud, más allá de la capacidad de los sectores público y privado, sobre todo en la promoción y educación para la salud, apuntando a una estrategia toral: modificar efectivamente estilos de vida, comportamientos, actitudes y creencias, fuente donde encuentran su mejor caldo de cultivo cualquier tipo de daños, enfermedades e incapacidades que afectan el desarrollo y el progreso social de los mexicanos.

Son múltiples los retos estructurales, funcionales, económicos, de generación de conocimiento y desarrollo tecnológico a los que alude el *Marco de Referencia* citado, pero los abordados son esenciales para acceder a mejores condiciones en el contexto de la salud en el país, desde una perspectiva crítica y racional, y bajo una visión de futuro consistente con el pasado y acorde con nuestro presente.

Prevalencia de marcadores serológicos de VHB y VHC en donadores de sangre de la ciudad de Veracruz

Joaquín Valerio-Ureña,^{a,b*} Francisco Vásquez-Fernández,^{a,b} Julio A. Pérez-Sosa,^a Luis F. Cortazar-Benítez,^{a,b} Norberto C. Chávez-Tapia,^c Oscar A. Ruvalcaba-Rojas,^{a,b} Verónica Torres-Medina^b y Agustín Ocejo-Rodríguez,^{a,d}

^aFacultad de Medicina "Miguel Alemán Valdés", Universidad Veracruzana, Veracruz, Veracruz, México

^bHospital Regional de Alta Especialidad, SESVER, Veracruz, Veracruz, México

^cDepartamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México D.F., México

^dCentro Estatal de la Transfusión Sanguínea, Veracruz, Veracruz, México

Recibido en versión modificada: 19 de febrero de 2009

— Aceptado: 20 de febrero de 2009

RESUMEN

Antecedentes: A pesar del impacto de las enfermedades hepáticas en la morbilidad y mortalidad de la población mexicana, existe poca información epidemiológica sobre la infección por virus de la hepatitis B (VHB) y C (VHC) en el sureste de la República mexicana. El objetivo de nuestra investigación fue determinar la prevalencia de marcadores serológicos de VHB y VHC en donadores de sangre del centro y sur de Veracruz.

Métodos: Estudio retrospectivo en el Centro Estatal de la Transfusión Sanguínea de la ciudad de Veracruz, recabando resultados de los marcadores serológicos para VHB y VHC (AgsHb y antiVHC) e información demográfica de los individuos considerados aptos para realizar una donación.

Resultados: Se revisaron 8650 registros de individuos, se encontró una seroprevalencia de 0.057 y 1.1% para AgsHB y antiVHC, respectivamente, con variaciones en los diferentes municipios estudiados. Únicamente 2.97% de los individuos seropositivos se había realizado escrutinio previo para la detección de virus hepatotropos.

Conclusiones: Los datos indican que la región centro-sureste de Veracruz presenta elevada seroprevalencia antiVHC en donadores de sangre. Se deberá realizar estudios posteriores para determinar los factores de riesgo que la expliquen.

Palabras clave:

Hepatitis viral, anticuerpos antiVHC, donadores de sangre

SUMMARY

Background: Chronic liver disease has a high mortality among the Mexican population. However epidemiological data on hepatitis B (HBV) and hepatitis C (HCV) infection in the southeast areas of the country is limited. Our objective was to report the prevalence of blood markers of HBV and HCV among blood donors from the capital city of Veracruz, Mexico.

Methods: Between January and December 2005 we analyzed the results of the screening tests used to detect serological markers of HBV and HCV infection (HBsAg and anti-HCV). We included demographic data of blood donors from the State Center for Blood Transfusion of the capital city of Veracruz.

Results: We reviewed 8,650 blood donor reports and found a prevalence of 0.057% and 1.1% for AgsHB and anti-HCV respectively. Only 2.97% of all individuals with a positive test had been previously screened for hepatic viruses.

Conclusions: Results from our study indicate that the central and southeast regions of the state of Veracruz have a high anti-HCV prevalence among blood donors when compared with results from other states in Mexico. Further studies should evaluate risk factors in regions with high HCV seropositivity.

Key words:

Viral hepatitis, hepatitis C antibodies, blood donors

Introducción

La cirrosis y otras enfermedades crónicas del hígado representan la tercera causa de muerte en México,¹ lo cual implica un fuerte impacto económico en los sistemas de

salud. Recientemente, la Asociación Mexicana de Hepatología determinó mediante un estudio multicéntrico que el consumo de alcohol y el virus de la hepatitis C (VHC) son los principales agentes etiológicos de la cirrosis hepática en nuestro país, destacando el papel de la infección crónica por

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Joaquín Valerio-Ureña. Jefatura del Departamento de Cirugía, Hospital Regional de Veracruz, Av. 20 de Noviembre s/n, entre Alacio Pérez e Iturbide, Col. Centro, Veracruz, Veracruz, México. Tel.: (229) 130 1287. Correo electrónico: drjvalerio@hotmail.com

VHC en la salud de la población mexicana.² Por otro lado, la Organización Mundial de la Salud estima en 169.7 millones las personas infectadas en el mundo por el VHC, con una prevalencia global de 3%; sin embargo, la prevalencia real puede ser mayor debido a que muchos países localizados en zonas geográficas de alta prevalencia no tienen datos disponibles o los que tienen provienen de estudios realizados en poblaciones de bajo riesgo.³ Latinoamérica es considerada una zona de riesgo moderado a alto para contraer infección por el virus de la hepatitis B (VHB), con baja prevalencia de infección por VHC (< 2.5%).⁴

El reconocimiento en 1967 del estado de infección o portador del VHB a través de marcadores serológicos⁵ y el aislamiento del VHC en 1987,⁶ permitió el desarrollo de técnicas inmunológicas de detección que disminuyeron drásticamente los casos de contagio por transfusión sanguínea, estimada en 90% en los individuos que recibieron hemocomponentes infectados por VHC.^{7,8} En México, la Norma Oficial Mexicana NOM-003-SSA 2-1993, establece lineamientos obligatorios que deben cumplirse para garantizar la calidad de los hemocomponentes, incluyendo pruebas de detección del antígeno de superficie del VHB (AgsHB) e identificación de anticuerpos contra VHC (antiVHC).⁹ En México, diversas investigaciones epidemiológicas, realizadas predominantemente en donadores de sangre, han determinado que la seropositividad para AgsHB y antiVHC oscila entre 0.11-1.22% y 0.13-1.4%, respectivamente (Cuadro I).¹⁰⁻²³ Sin embargo, la mayor parte de estos estudios han sido llevados a cabo en poblaciones del centro y norte del país, como queda claro en la revisión sistemática de la literatura disponible.²⁴ existiendo poca evidencia en la región sureste. El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia de seropositividad en estudios de tamizaje del AgsHB y antiVHC en donadores de sangre de la ciudad de Veracruz.

Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo en el Centro Estatal de la Transfusión Sanguínea de la ciudad de Veracruz. En este centro, los candidatos para donación son entrevistados y se acepta únicamente a los individuos que al interrogatorio no tengan factores de riesgo (antecedentes de más de tres parejas sexuales, tatuajes, uso de drogas intravenosas, prácticas sexuales de alto riesgo y donación remunerada). Se recabaron los resultados de las pruebas serológicas de tamizaje para detección de infección por VHB y VHC (AgsHB y antiVHC, respectivamente) y la información demográfica de los individuos aceptados entre el 1 de enero al 31 de diciembre de 2005. El Centro Estatal de la Transfusión Sanguínea capta hemocomponentes por donación voluntaria de individuos procedentes de la región conurbada Veracruz-Boca del Río-Medellín, y su área de cobertura se extiende a municipios de la zona centro y sur del estado de Veracruz y de los límites con Oaxaca y Puebla.

Las pruebas de tamizaje para el AgsHB y anticuerpos IgG antiVHC se realizaron mediante una técnica de enzima-inmunoensayo comercial (Johnson & Johnson, Rochester, USA) en el autoanalizador Vitros System Immunodiagnostics (Ortho-Clinical Diagnostics, Johnson & Johnson, Rochester, USA). Este método es catalogado de segunda generación. Se consideraron como reactivas las muestras de suero con un valor de S/CO igual o mayor a uno, obtenido al dividir el valor de fluorescencia de la muestra entre el valor de fluorescencia del calibrador; todas las muestras fueron analizadas por duplicado. Las variables demográficas estudiadas fueron sexo, edad, nivel de escolaridad y municipio de procedencia, así como información sobre el escrutinio previo para la detección de infección por VHC y VHB. Se realizó un análisis descriptivo, utilizando medidas de ten-

Cuadro I. Seroprevalencia de AgsHB y antiVHC en estudios epidemiológicos realizados en donadores de sangre en México

| Autor | n | AntiVHC (%) | AgsHB (%) |
|-------------------------------------|---------|-------------|-----------|
| Martínez-Muñoz MT y cols. (1991) | 20 101 | — | 0.15 |
| | 22 112 | — | 0.34 |
| Del Río-Chiriboga CA y cols. (1994) | 7 128 | 0.61 | 0.32 |
| Hernández-Pérez RE y cols. (1994) | 2 564 | 0.74 | — |
| Rivas-Llamas R (1996) | 48 013 | — | 1.22 |
| | 19 653 | 1.00 | — |
| Ayala-Gaytán JJ y cols. (1997) | 78 566 | 0.47 | 0.16 |
| Pita-Ramírez L y cols. (1997) | 10 077 | — | 0.33 |
| | 7 256 | 0.30 | — |
| Méndez-Sánchez N y cols. (1999) | 9 099 | 0.47 | 0.11 |
| Ocampo VA y cols. (2001) | 25 744 | 1.02 | 0.17 |
| López-Pérez MP y cols. (2001) | 15 700 | 0.78 | 0.09 |
| Ladrón-de Guevara L y cols. (2002) | 41 957 | 0.84 | — |
| Carreto-Vélez MA y cols. (2003) | 4 010 | 1.14 | 1.12 |
| Rivera-López MR y cols. (2004) | 511 733 | — | 0.31 |
| | 511 115 | 0.13 | — |
| García-Montalvo BM (2006) | 39 933 | 0.20 | 0.44 |

Cuadro II. Seropositividad para VHC de acuerdo con la escolaridad y en los cinco municipios con mayor número de donantes de la región centro-sureste de Veracruz

| | n | Prevalencia antiVHC+ (%) |
|---------------------------------|------|--------------------------|
| Nivel de escolaridad | | |
| Analfabeta | 393 | 1.81 |
| Primaria | 2973 | 1.14 |
| Secundaria | 2697 | 1.18 |
| Bachillerato | 1656 | 0.86 |
| Licenciatura | 931 | 0.64 |
| Municipio de procedencia | | |
| Veracruz | 3533 | 0.82 |
| Boca del Río | 816 | 1.34 |
| Tierra Blanca | 282 | 1.77 |
| Alvarado | 270 | 2.96 |
| San Andrés Tuxtla | 243 | 1.23 |

dencia central y dispersión, con el programa SPSS versión 10.0.

Resultados

Se revisaron los registros de 8650 individuos (93% del sexo masculino y 7% del femenino), con un promedio de edad de 32.6 ± 9.9 años. Se identificaron 101 casos positivos para virus hepatotropos, detectados con pruebas de tamizaje, cinco de ellos positivos a AgsHB y 96 positivos a antiVHC. La seropositividad para AgsHB tuvo una prevalencia de 0.057%, correspondiente a cinco individuos de sexo masculino con un promedio de edad de 32.8 años (rango 19-40 años). La seropositividad para antiVHC mostró una prevalencia de 1.1%, correspondiente a 88 individuos de sexo masculino y ocho del femenino, con un promedio de edad de 32.6 años (rango 19-62 años). Entre los individuos seropositivos para

antiVHC, 1.09% era del sexo masculino y 1.32% del femenino. No se encontraron pacientes coinfectados con VHB y VHC.

De la población estudiada, 6.8% se había realizado un escrutinio previo para la detección de infección por VHB o VHC, sin embargo, entre los individuos seropositivos para estos virus el porcentaje fue de 2.97%. Todos los donadores provenían de 272 municipios de diferentes estados; los municipios con mayor número de donadores fueron Veracruz, Boca del Río, Tierra Blanca, Alvarado y San Andrés Tuxtla, pertenecientes al estado de Veracruz. La prevalencia de seropositividad del antiVHC se mantuvo similar entre los diferentes niveles de escolaridad (Cuadro II). Los municipios con mayor cantidad de donadores mostraron prevalencias similares, excepto Alvarado, que tuvo la prevalencia más alta (2.96%, $n = 270$) (Cuadro II).

Discusión

Las enfermedades crónicas del hígado son un problema de salud pública en México. En los últimos siete años han pasado del quinto al tercer lugar entre las causas de mortalidad general en la población mexicana, y las expectativas en las siguientes cuatro décadas no son alentadoras si las políticas de salud al respecto no son intensificadas, ya que se espera un incremento de al menos 75% en los casos de infección por VHB y VHC.²⁵

La prevalencia de seropositividad para antiVHC encontrada en nuestro estudio (1.1%) es similar a la prevalencia informada en países latinoamericanos como Colombia y Venezuela (1 y 0.9%, respectivamente)³ y en población abierta de países desarrollados como Francia (1.1%),²⁶ pero muy por debajo de la registrada en países africanos donde llega a ser mayor de 10%.^{4,27} A nivel nacional, nuestros datos coinciden con lo observado en Culiacán (1%) e Irapuato (1.1%). De acuerdo con lo anterior, la región centro-sureste de Veracruz se ubicaría como una de las zonas con mayor seropositividad para VHC en donadores de sangre a nivel nacional (Cuadro I). Otro aspecto interesante es la variación

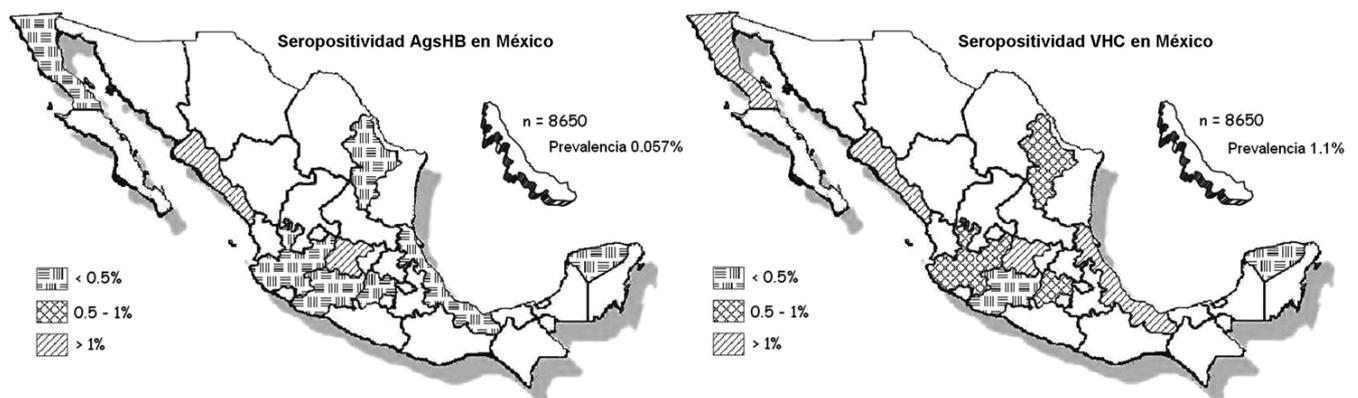


Figura 1. Mapa epidemiológico de la seropositividad para AgsHB y VHC en México, a partir de la información disponible en donadores de sangre. Referencias 4 a 23.

de prevalencias de acuerdo con el sitio de procedencia del donador, destacando el municipio de Alvarado con 2.96%, tres veces mayor a las de los municipios de Veracruz y Mérida, Yucatán, también en el sureste mexicano²² (Figura 1).

A diferencia de otros estudios, no encontramos diferencias importantes en la prevalencia de positividad para VHC entre los diferentes niveles de escolaridad, probablemente por el tipo de población estudiada y el tamaño de la muestra. Estos datos sugieren la necesidad de efectuar análisis prospectivos en esta zona, que incluyan una muestra representativa de estos municipios e identifiquen factores de riesgo asociados. En contraparte, la seropositividad al Ags-HB muestra una prevalencia muy baja al compararla con los datos nacionales e internacionales (Figura 1). Como lo refieren Chiquete y colaboradores, existe una variabilidad intrínseca en los resultados, ya que los diferentes centros de donación pueden estar utilizando inmunoensayos de diferente generación a través de los años, lo cual pudiera influir en los resultados.²⁴ En nuestro grupo de estudio no podemos asegurar que el método de detección haya sido el mismo en el año de donación del que se tomó la muestra. Entre los métodos de segunda y tercera generación puede haber una diferencia de 10% en la sensibilidad.²⁸

A pesar de la alta prevalencia encontrada, ninguno de los 101 individuos refirió factores de riesgo durante la entrevista previa a la donación. Ladrón de Guevara y colaboradores han señalado que hasta 30% de los individuos antiVHC positivos revelan uno o más factores de riesgo en la segunda entrevista.¹⁹ Una de las limitantes de nuestro estudio es que no disponemos de información sobre la segunda entrevista, sin embargo, especulamos un fenómeno similar. A pesar de las múltiples campañas de donación voluntaria y altruista, la mayoría de las donaciones sanguíneas recibidas en el Centro Estatal de la Transfusión Sanguínea de Veracruz es por indicación de las autoridades hospitalarias, ya sea después de que un paciente ha recibido algún hemocomponente en una institución de salud o antes de una cirugía electiva, lo cual ocasiona un ambiente de urgencia y presión familiar en los donantes para que no sean rechazados.

Es importante señalar que los estudios en donadores de sangre implican siempre la selección de pacientes, excluyendo aquellos con factores de riesgo, sugiriendo que la prevalencia real pueda ser mayor. Son pocas las investigaciones en el mundo en población abierta, entre las que destaca la III Encuesta Nacional de Salud de Estados Unidos (NHANES-III), con una seropositividad para VHC de 1.8%, mayor a 0.4% informada en donadores de sangre del mismo país.^{29,30} En México, Méndez-Sánchez y colaboradores³¹ señalan una seropositividad para VHC de 2% en población asintomática, mientras que el análisis de una muestra de los sueros obtenidos en la Encuesta Nacional de Salud 2000 muestra una prevalencia de 1.4% en población abierta,²³ mayor a la encontrada en nuestro estudio. Una de las limitantes de nuestro análisis fue que únicamente se utilizaron resultados obtenidos de pruebas de tamizaje.

En conclusión, este trabajo muestra que la región centro-sureste de Veracruz presenta una elevada seropositividad para VHC en donadores de sangre, pudiendo especular, con

base en otros estudios, que la prevalencia en población abierta probablemente sea mayor. El alcance de nuestra investigación no permite identificar las principales vías de infección de VHC y VHB entre nuestra población, sin embargo, otros estudios han encontrado que la principal fuente de infección son las transfusiones sanguíneas, las cuales todavía presentan riesgos elevados de transmisibilidad de infecciones.^{24,32} Análisis posteriores deberán identificar factores de riesgo en las regiones donde se muestra una elevada seropositividad para VHC.

Agradecimientos

A todo el personal del Centro Estatal de la Transfusión Sanguínea, en especial a la doctora Doris Guzmán Ramón, así como a la química farmacobióloga Estela Jiménez Muñoz, por su apoyo para la realización de este estudio.

Referencias

1. Secretaría de Salud. Principales causas de mortalidad general 2005. Disponible en http://sinais.salud.gob.mx/mortalidad/tabs/m_005.xls
2. Méndez-Sánchez N, Aguilar-Ramírez JR, Reyes A, Dehesa M, Juárez A, Castañeda B, et al. Etiology of liver cirrhosis in Mexico. *Ann Hepatol* 2004;3:30-33.
3. World Health Organization. Hepatitis C – global prevalence (update). *Weekly Epidemiological Record* 1999;74:421-428.
4. World Health Organization. Global distribution of hepatitis A, B and C, 2001. *Weekly Epidemiological Record* 2002;77:41-48.
5. Blumberg BS, Alter HJ, Visnich S. A new antigen in leukemia sera. *JAMA* 1965;191:541-546.
6. Choo QL, Kuo G, Wainer AS, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA cloned derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989;244:359-362.
7. Esteban JI, González A, Hernández JM, Viladominu L, Sánchez C, López-Talavera JC, et al. Evaluation of antibodies to hepatitis C virus in a study of transfusion associated hepatitis. *N Engl J Med* 1990;323:1107-1112.
8. Aach RD, Stevens CE, Hollinger FB, Mosley JW, Peterson DA, Taylor PE, et al. Hepatitis C virus infection in post-transfusion hepatitis. An analysis with the first- and second-generation assays. *N Engl J Med* 1991;325:1325-1329.
9. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOMSSA2-1993, para la disposición de la sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos. Diario Oficial de la Federación del 18 de julio de 1994.
10. Martínez-Muñoz MT, Bustamante-Calvillo ME, Guiscafré-Gallardo JP, Muñoz-Hernández O. Hepatitis B y Delta: prevalencia de marcadores seroepidemiológicos en donadores de sangre voluntarios y su grupo familiar. *Gac Med Mex* 1991;127:399-404.
11. Souto-Meriño CA, Simón-Domínguez J, Pulido-Priego MA, Martínez-Pérez A, Martínez-Martínez IC, Del Río-Chiriboga CA. Prevalencia de marcadores para hepatitis A, B y C en un hospital de México. *Salud Publica Mex* 1994;36:257-262.
12. Hernández-Pérez RE, Frías-Salcedo JA, Del Angel-Guevara O. Seroprevalencia de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C en donadores de sangre del Hospital Central Militar. *Salud Publica Mex* 1994;36:538-540.
13. Rivas Llamas R. Seroprevalencia y tendencia de la infección por VIH, VHB y VHC en donadores de sangre en la ciudad de Culiacán. *Rev Med IMSS* 1996;34:487-493.
14. Ayala-Gaytán JJ, Guerra-Ávalos FJ, Mora-Brondo P, Casillas-Romo A. Prevalencia de marcadores virales para hepatitis B, C y virus de la inmunodeficiencia humana en donadores de sangre voluntarios en el noreste de México. *Rev Gastroenterol Mex* 1997;62:250-253.
15. Pita-Martínez L, Torres-Ortiz GE. Prevalencia de anticuerpos virales y reginas luteicas en donadores de sangre de un hospital. *Rev Invest Clin* 1997;49:475-480.
16. Méndez-Sánchez N, Baptista-González H, Sánchez-Gómez RH, Bordes-Aznar J, Uribe-Esquivel M. Prevalencia de hepatitis B y C en donadores de sangre de un hospital de tercer nivel de la ciudad de México. *Salud Publica Mex* 1999;41:475-478.
17. Ocampo VA, Selva JE, Vigil A, Carmona JC, Mercado F. Comportamiento de la seroprevalencia de los marcadores para enfermedades transmisibles por

- transfusión en donadores de sangre del estado de Baja California. *Rev Biomed* 2001;12(Supl 1):S67.
18. **López-Pérez MP, Lomeli-Guerrero A, López-Hernández JC, Ramírez-Martínez MC, Best-Aguilera C, Ortiz-López C, et al.** Resultados del programa de vigilancia de la seroprevalencia de marcadores virales para VHC, VIH y VHB en donadores del Centro Jalisciense de la Transfusión Sanguínea. *Rev Biomed* 2001;12(Supl1):S66.
 19. **Ladrón-de Guevara L, Gómez N, Vázquez-Cantarell M, García-Méndez S, Di Silvio M.** Prevalencia y factores de riesgo para hepatitis C en donadores de sangre. *Rev Gastroenterol Mex* 2002;67:11-16.
 20. **Carreto-Vélez MA, Carrada-Bravo T, Martínez-Magdaleno A.** Seroprevalencia de VHB, VHC y VIH en donadores de sangre en Irapuato, México. *Salud Publica Mex* 2003;45:s690-s693.
 21. **Rivera-López MR, Zavala-Méndez C, Arenas-Esqueda A.** Prevalencia de seropositividad para VIH, hepatitis B y C en donadores de sangre. *Gac Med Mex* 2004;140:657-660.
 22. **García-Montalvo BM.** Seropositividad de VIH, VHB, VHC y *Treponema pallidum* en donadores de sangre en el sureste de México. *Rev Invest Clin* 2006;58:567-572.
 23. **Valdespino JL, Conde-González CJ, Olaiz-Fernández G, Palma O, Kershonovich D, Sepúlveda J.** Seroprevalencia de la hepatitis C en adultos de México: ¿un problema de salud pública emergente? *Salud Publica Mex* 2007;49:s395-s403.
 24. **Chiquete E, Panduro A.** Low prevalence of anti-hepatitis C virus antibodies in Mexico: a systematic review. *Intervirology* 2007;50:1-8 (DOI:10.1159/000096306).
 25. **Méndez-Sánchez N, Villa AR, Chávez-Tapia NC, Ponciano-Rodríguez G, Alameda-Valdés P, González D, et al.** Trends in liver disease prevalence in Mexico from 2005 to 2050 through mortality data. *Ann Hepatol* 2005;4:52-55.
 26. **Dubois F, Desenclos JC, Mariotte N, Goudeau A.** Hepatitis C in a French population-based survey, 1994: seroprevalence, frequency of viremia, genotype distribution, and risk factors. The Collaborative Study Group. *Hepatology* 1997;25:1490-1496.
 27. **Andel-Aziz F, Habib M, Mohamed MK, Andel-Hamid M, Gamil F, Madkour S, et al.** Hepatitis C virus (HCV) infection in a community in the Nile Delta: population description and HCV prevalence. *Hepatology* 2000;32:111-115.
 28. **Abdel-Hamid M, El-Daly M, El-Kafrawy S, Mikhail N, Strickland GT, Fix AD.** Comparison of second- and third-generation enzyme immunoassays for detecting antibodies to hepatitis C virus. *J Clin Microbiol* 2002;40:1656-1659.
 29. **Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV.** The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *N Engl J Med* 1999;341:556-562.
 30. **Glynn SA, Kleinman SH, Schreiber GB, Busch MP, Wright DJ, Smith JW, et al.** Trends in incidence and prevalence of major transfusion-transmissible viral infections in US blood donors, 1991 to 1996. *Retrovirus Epidemiology Donor Study (REDS).* *JAMA* 2000;284:229-235.
 31. **Méndez-Sánchez N, Ponciano-Rodríguez G, Chávez-Tapia NC, Motola-Kuba D, Alameda-Valdés P, Sánchez-Lara K, et al.** Prevalence of hepatitis C infection in a population of asymptomatic people in a checkup unit in Mexico city. *Dig Dis Sci* 2005;50:733-737.
 32. **Vázquez-Flores J, Valiente-Banuet L, Marin y López RA, Sánchez-Guerrero SA.** La seguridad de las reservas sanguíneas en la Republica Mexicana durante los años 1999 a 2003. *Rev Invest Clin* 2006;58:101-108.

Estimaciones de prevalencia del VIH por género y grupo de riesgo en Tijuana, México: 2006

Esmeralda Íñiguez-Stevens,^a Kimberly C. Brouwer,^a Robert S. Hogg,^b Thomas L. Patterson,^a Remedios Lozada,^c Carlos Magis-Rodríguez,^d John P. Elder,^e Rolando M. Viani^a y Steffanie A. Strathdee^{a*}

^aSchool of Medicine, University of California San Diego, La Jolla, California, USA

^bUniversity of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada

^cPatronato Pro-COMUSIDA, A.C., Tijuana, Baja California, México

^dCentro Nacional para la Prevención y Control del VIH/sida (CENSIDA), Secretaría de Salud, México, D. F., México

^eGraduate School of Public Health, San Diego State University, San Diego, California, USA

Recibido en versión modificada: 18 de marzo de 2009

Aceptado: 20 de marzo de 2009

RESUMEN

Objetivo: Estimar la prevalencia para 2006 de HIV/sida entre población general de 15 a 49 años de edad y en los grupos de riesgo, en la ciudad de Tijuana, México.

Métodos: Se obtuvieron datos demográficos del censo mexicano de 2005 y la prevalencia del VIH, de la literatura. Se construyó un modelo de prevalencia del VIH para la población general y de acuerdo con el género. El análisis de sensibilidad consistió en estimar los errores estándar del promedio-ponderado de la prevalencia del VIH y tomar derivados parciales respecto a cada parámetro.

Resultados: La prevalencia del VIH resultó ser de 0.54% ($N = 4,347$) (rango 0.22-0.86% [$N = 1750-6944$]). Esto sugiere que 0.85% (rango 0.39-1.31%) de los hombres y 0.22% (rango 0.04-0.40%) de las mujeres podrían ser VIH-positivos. Los hombres que tienen sexo con hombres, las mujeres trabajadoras sexuales usuarias de drogas inyectables (UDI), las mujeres trabajadoras sexuales-no UDI, mujeres-UDI y los hombres-UDI, contribuyeron a las proporciones más elevadas de personas infectadas por el VIH.

Conclusiones: El número de adultos VIH-positivos entre subgrupos de riesgo en la población de Tijuana es considerable, lo que denota la necesidad de enfocar las intervenciones de prevención en sus necesidades específicas. El presente modelo estima que hasta uno de cada 116 adultos podría ser VIH-positivo.

Palabras clave:

Virus de la inmunodeficiencia humana, síndrome de inmunodeficiencia humana, usuarios de drogas inyectables, trabajadoras sexuales

SUMMARY

Objective: Estimate the 2006 HIV prevalence among adults aged 15-49 from the general population and at-risk subgroups in Tijuana, Mexico.

Methods: Demographic data was obtained from the 2005 Mexican census and HIV prevalence data was obtained from reports in the literature. We developed a population-based HIV prevalence model for the overall population and stratified it by gender. Sensitivity analysis consisted of estimating standard errors in the weighted-average point prevalence and calculating partial derivatives of each parameter.

Results: HIV prevalence among adults was 0.54% ($N = 4347$) (range 0.22-0.86% [$N = 1750-6944$]). This suggests that 0.85% (range 0.39-1.31%) of men and 0.22% (0.04-0.40%) of women could have been HIV-infected in 2006. Men who have sex with men (MSM), followed by female sex workers who are injection drug users (FSW-IDU), FSW-non IDU, female IDU, and male IDU were the most at risk groups of infected individuals.

Conclusions: The number of HIV-infected adults among at-risk subgroups in Tijuana is significant, highlighting the need to design tailored prevention interventions that focus on the specific needs of certain groups. According to our model, as many as 1 in 116 adults could potentially be HIV-infected.

Key words:

Human immunodeficiency virus, acquired immunodeficiency syndrome, injection drug users, sex workers

Introducción

De acuerdo con el Centro Nacional para la Prevención y Control del Sida (CENSIDA), en 2006 en México el número de personas infectadas por el VIH fue de 182 mil, lo cual representa una prevalencia de 0.3% entre personas de

15 a 49 años.¹ Al igual que en otros países, existen desigualdades tanto en la distribución geográfica de infección como en la distribución entre diferentes grupos de riesgo. De los 32 estados de México, Baja California es el estado con mayor incidencia acumulada de sida después de la ciudad de México.²

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Steffanie A. Strathdee. Division of International Health & Cross-Cultural Medicine, 9500 Gilman Drive, MailCode 0507, La Jolla, California, 92093-0622 USA. Tel.: (858) 822 6468, Fax: (858) 534 4642. Correo electrónico: sstrathdee@ucsd.edu

La frontera de Tijuana-San Diego es la de más movilidad poblacional de todo el mundo,³ con aproximadamente 48 millones de cruces anuales con dirección hacia el norte.⁴ Tijuana está situada en una de las rutas más importantes para el tráfico de drogas y tiene una zona roja importante, la cual atrae a miles de "turistas sexuales" cada año. Importantes flujos migratorios, desde el interior del país hacia el norte, han creado una ciudad con uno de los mayores índices de crecimiento en Latinoamérica.⁵ En 1940, la población de Tijuana era de 21 977; para 2005 aumentó a 1.4 millones.^{5,6} Se estima que para 2010 se incrementará a 2.2 millones y a tres millones para 2030.⁷

Con base en datos de prevalencia del VIH disponibles en 2005, Brouwer y colaboradores estimaron la cantidad de adultos infectados con el VIH en la ciudad de Tijuana por género y grupo de riesgo.⁸ Utilizando un escenario de alto y bajo crecimiento, se consideró que la prevalencia de VIH entre las personas de 15 a 49 años variaba entre 0.26 y 0.80%. Extrapolando a la población general, este análisis sugirió que hasta uno de cada 125 adultos de ese grupo de edad en Tijuana podría estar infectado con VIH en 2005. Por subgrupo, este modelo sugirió que los hombres que tienen sexo con hombres (HSH), seguidos de hombres que son usuarios de drogas inyectables (UDI) fueron los grupos de riesgo con el mayor número de personas infectadas por el VIH.⁸

Recientemente estimados de la infección por VIH más precisos obtenidos a partir de investigaciones epidemiológicas sugieren que la prevalencia del VIH en Tijuana podría ser mayor, especialmente en mujeres trabajadoras sexuales.⁹ Un estudio de 924 trabajadoras sexuales realizado en Tijuana y Ciudad Juárez, mostró que la prevalencia del VIH en trabajadoras sexuales-UDI fue de 12.3, a diferencia de 4.8% entre otras mujeres trabajadoras sexuales.¹⁰ Brouwer y colaboradores⁸ utilizaron información del censo de la población mexicana de 2000 para construir su modelo demográfico. Debido a la disponibilidad de un censo de población más reciente y de otros datos más precisos sobre la prevalencia de la infección por VIH, se llevó a cabo una actualización del número de adultos entre 15 y 49 años de edad infectados por el VIH, al igual que de la prevalencia de la infección por VIH entre subgrupos de la población para los cuales hubo datos disponibles hasta 2006.

Material y métodos

Mediante una técnica parecida a la de Brouwer y colaboradores,⁸ se crearon modelos de prevalencia del VIH basados en la población de Tijuana, México. Para construir los modelos se utilizó el tamaño de la población determinada en el último censo mexicano, así como cálculos recientes de prevalencia del VIH entre subgrupos de población.⁶ Se construyeron modelos de prevalencia para la población entera y también por estratos de acuerdo con el género y subgrupo de población (mujeres de alto riesgo embarazadas, mujeres de bajo riesgo embarazadas, mujeres de bajo riesgo, hombres de bajo riesgo, HSH, hombres-UDI, mujeres-UDI, trabajadoras sexuales y trabajadoras sexuales-

UDI). Para fines de nuestro modelo, las personas-no UDI ni mujeres trabajadoras sexuales fueron clasificadas como de "bajo riesgo". Las mujeres embarazadas que no asistieron a cuidados prenatales fueron clasificadas como mujeres de "alto riesgo". La disponibilidad de datos más recientes, el uso de un enfoque matemático diferente, así como la estratificación de UDI por género y de trabajo sexual por estatus de UDI, permitieron depurar más los modelos que los previamente creados por Brouwer y colaboradores.⁸ Todos los modelos tuvieron como base el grupo de 15 a 49 años de edad, que refleja el segmento de la población con mayor riesgo de adquirir VIH.

Los dos parámetros de interés fueron el tamaño de la población y el estimado de prevalencia del VIH para cada grupo (Cuadro I). Se utilizó el censo mexicano de población de 2005 para determinar la población de la ciudad de Tijuana. Los datos de este censo fueron estratificados por género y restringidos al grupo de 15 a 49 años. Se utilizaron tasas de fertilidad por edad específica para construir estimados actualizados del tamaño de la población; estas tasas se tomaron de la base de datos de la Organización Internacional del Censo de Estados Unidos, organismo que compila datos de una variedad de fuentes gubernamentales de México.¹¹

Para la prevalencia del VIH, primero revisamos todas las publicaciones disponibles. Esto significó una búsqueda a fondo en bases de datos de medicina y de las ciencias sociales (PubMed, PsychINFO y RIMSIDA) en inglés y en español, mediante palabras clave como prevalencia del VIH, Tijuana, México, HSH, UDI, y mujeres trabajadoras sexuales. Esta búsqueda también incluyó bases de datos no indexados (LILACS), páginas de internet federales y estatales relacionadas con la salud y la política (de México y Estados Unidos), así como información actualizada de parte de oficiales de salud mexicanos. Nuestra búsqueda incluyó datos proporcionados por CENSIDA, organización responsable del control del VIH/sida en México. Por último, consideramos prevalencias estimadas en reportes publicados, estudios epidemiológicos basados en la comunidad, resúmenes de conferencias profesionales e información de expertos en el área.

Se construyó un modelo de prevalencia del VIH basado en la población calculando el promedio-ponderado en la ciudad entre todos los grupos de riesgo de 15 a 49 años de edad. Para este propósito, la población se estratificó en siete diferentes subgrupos (Cuadro II). Los cálculos del promedio-ponderado se basaron principalmente en dos parámetros:

1. El tamaño de cada subgrupo de la población.
2. La prevalencia respectiva del VIH de cada subgrupo.

El promedio-ponderado de la prevalencia del VIH fue obtenido multiplicando el estimado de la prevalencia de cada subgrupo por la proporción respectiva de todos los adultos en la ciudad que pertenecen a cada subgrupo. El análisis de sensibilidad consistió en calcular el error estándar del promedio-ponderado de la prevalencia puntual utilizando la regla de cadena: tomar (el valor absoluto del) el derivado parcial de la fórmula del promedio ponderado de la prevalencia del VIH respecto a cada parámetro, multiplicándolo por

el error estándar de cada parámetro y sumándolos. Estos estimados tuvieron como base los siguientes cuatro parámetros:

1. Prevalencia del VIH de cada subgrupo.
2. Errores estándar (dos desviaciones estándar de la prevalencia – intervalo de confianza de 95% [IC 95 %]) del estimado de la prevalencia puntual del VIH de cada subgrupo.
3. Punto medio del rango de tamaño de cada subgrupo.
4. Rango de tamaño de cada subgrupo.

Esto resultó en tres diferentes estimados de la prevalencia del VIH (población entera, hombres y mujeres) y sus respectivos rangos. Estimados del número crudo de casos del VIH para la población general y por género fueron calculados utilizando los estimados respectivos de la prevalencia del VIH. Esta manera de calcular el error estándar cede un intervalo para cada estimado diferente a los calculados con la metodología de Brouwer y colaboradores.⁸ El enfoque de dichos investigadores consistió en construir escenarios de crecimiento bajo y alto combinando los rangos bajos y altos de los IC 95%, resultando en menor precisión. La metodología aquí descrita proporciona cifras más seguras sobre los IC 95% para cada estimado de prevalencia del VIH.

En el modelo actual se estratificaron todavía más algunos de los subgrupos, tales como UDI por género y por estatus de trabajo sexual en mujeres. De acuerdo con los resultados de la Encuesta Nacional de Adicciones, la proporción de hombres:mujeres en la población de usuarios de drogas en Tijuana es aproximadamente de 6:1.¹² Esta proporción fue aplicada a los modelos de prevalencia del VIH (Cuadro II) para estimar el número total de UDI por género. En el modelo también se estratificaron las trabajadoras sexuales por estatus de UDI, de esta manera las trabajadoras sexuales-UDI se excluyeron del grupo de mujeres-UDI para evitar doble conteo.

Las fuentes de información de donde se obtuvieron los estimados de prevalencia del VIH para varias de las subpoblaciones se derivaron de diferentes estudios epidemiológicos realizados en la comunidad y en hospitales (Cuadro I). Los estimados de prevalencia del VIH en HSH se obtuvieron de una investigación transversal, la única de su naturaleza que se ha realizado en Tijuana.¹³ La prevalencia del VIH en UDI estratificada por género se derivó de un estudio longitudinal epidemiológico comunitario en progreso en Tijuana, llamado “Proyecto El CUETE”.¹⁴ Otro análisis epidemiológico, “Mujer Segura”, realizado en Tijuana, se utilizó para estimar la prevalencia de VIH en trabajadoras sexuales estratificadas por estatus de UDI.¹⁵ Se empleó una investigación llevada a cabo en un hospital, la cual indagó la prevalencia de VIH y correlacionados de infección de VIH en mujeres embarazadas en Tijuana, para derivar un estimado de prevalencia de VIH en mujeres embarazadas con comportamiento de alto riesgo.¹⁶ Se utilizaron encuestas regionales y nacionales para obtener estimados de prevalencia del VIH en mujeres embarazadas de bajo riesgo, al igual que hombres y mujeres de bajo riesgo. Hasta ahora no existen estimados de prevalencia de VIH en mujeres embarazadas de bajo riesgo que viven en la ciudad de Tijuana; por lo tanto, la prevalencia en hombres y mujeres de bajo riesgo se empleó para el subgrupo de mujeres embarazadas. Los estimados para hombres y mujeres de bajo riesgo se obtuvieron del Consejo Nacional para la Prevención y Control del Sida y de *United Nations Programme on HIV/AIDS* (UNAIDS).^{17,18} El presente estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad de San Diego, California.

Resultados

El censo mexicano de 2000 estimó que había 686 600 personas de 15 a 49 años de edad viviendo en la ciudad de Tijuana; para el censo de 2005, esta cifra aumentó a 808 835.⁶

Cuadro I. Parámetros, fuentes, y valores utilizados para crear el modelo

| Parámetros clave | Fuentes | Año de la fuente | Valores usados |
|---|--|------------------|--|
| Datos de población | | | |
| • Población de Tijuana total y de bajo riesgo | Censo Mexicano de 2005 ⁶ | 2005 | Edad y sexo específico |
| Poblaciones | | | |
| • Hombres homosexuales y bisexuales | Diamond M ²¹ | 1993 | Proporción de la población masculina total |
| • Usuarios de drogas inyectables | Encuestas de CENSIDA ^{19,20} National Survey on Addictions ¹² | 2004, 2006 | Conteo |
| • Mujeres trabajadoras sexuales | Estudio basado en la comunidad de mujeres trabajadoras sexuales ²⁰ | 2006 | Conteo |
| • Mujeres embarazadas | Censo Mexicano del 2005 ⁶ | 2005 | Estimado |
| Prevalencia de VIH | | | |
| • Hombres homosexuales y bisexuales | Ruiz J ¹³ | 2002 | Estimados transversales |
| • Usuarios de drogas inyectables | Estudio basado en la comunidad ¹⁴ | 2006 | Estimados transversales |
| • Mujeres trabajadoras sexuales | Estudio basado en la comunidad ¹⁵ | 2006 | Estimados transversales |
| • Mujeres embarazadas | Datos basados en un hospital ¹⁶ | 2006 | Estimados transversales |
| • Mujeres y hombres de bajo riesgo | Varias encuestas ^{17,18} | 2000, 2004 | Estimados transversales |

Habían 470 554 hombres y 401 281 mujeres dentro del grupo de 15 a 49 años de edad. En 2003, una investigación realizada por CENSIDA consideró que existían aproximadamente 6400 UDI en Tijuana, según una muestra por tiempo y lugar realizado en *picaderos* y sitios de inyección al aire libre.¹⁹ No obstante, un estudio posterior epidemiológico de UDI en Tijuana encontró que 40% de UDI se inyectaba en otros lugares,²⁰ lo que indica que existen aproximadamente 10 mil UDI en la ciudad. Conforme estos estudios se asumió que el rango de UDI en la ciudad era de 6400 a 10 mil, con un punto medio de 8200, de los cuales la mayoría era del sexo masculino (Cuadro II).

Estimados de la proporción de HSH en la población mexicana se obtuvieron a partir de un estudio realizado por Diamond²¹ y de comunicaciones personales con investigadores que estudian la comunidad de HSH, quienes acordaron que aproximadamente 3 a 5% de la población masculina mexicana es HSH. En nuestro modelo se asumió que 4% (N = 16 302) de la población masculina eran HSH, con una rango de 3 a 5% (N = 12 227 a 20 378).

El número de mujeres trabajadoras sexuales fue obtenido a partir de un análisis epidemiológico en el que se indica que el rango probable es de 4850 a 9000.²² Ya que los datos de prevalencia del VIH de estudios epidemiológicos de mujeres trabajadoras sexuales en Tijuana, realizados entre 2004 y 2006 demostraron que la prevalencia del VIH variaba significativamente dependiendo si la trabajadora sexual refería antecedente de UDI, estratificamos por mujeres trabajadoras sexuales que informaban haberse inyectado alguna vez y las que indicaban nunca haberlo hecho.¹⁰ Este estudio epidemiológico encontró que aproximadamente 18.4% de todas las trabajadoras sexuales había utilizado drogas inyectadas alguna vez en su vida.¹⁰ Tomando esto en consideración, estimamos que había 5468 (rango 3957 a 7338) trabajadoras sexuales-no UDI y 1276 (rango 893 a 1662) trabajadoras sexuales-UDI (Cuadro II).

Como se muestra en el cuadro II, para 2006 la prevalencia del VIH entre adultos de 15 a 49 años en Tijuana era de 0.54% (rango 0.22-0.86%), comparado con 0.26 a 0.80% calculado en el estudio de Brouwer y colaboradores.⁸ Al estratificar por género, los hombres tuvieron una prevalencia mucho mayor (0.85%, rango 0.29 a 1.31), que las mujeres (0.22%, rango 0.04 a 0.40). Sin embargo, es importante notar que la proporción de mujeres-UDI positivas a VIH era casi dos veces más alta que la de los hombres-UDI (mujeres = 5.95% y hombres = 2.5%), y que el subgrupo de trabajadoras sexuales (UDI y no UDI) presentó el segundo nivel más elevado de prevalencia del VIH entre todos los subgrupos. Para la mayoría de los subgrupos (con excepción de las mujeres embarazadas de alto riesgo), los estimados actualizados de prevalencia del VIH fueron más elevados en comparación con el modelo previo. Los subgrupos con la prevalencia más elevada fueron los siguientes: HSH (18.9%, rango 13.92 a 23.83), trabajadoras sexuales-UDI (11.0%, rango 4.81 a 17.40), trabajadoras sexuales-no UDI (6.4%, rango 3.78 a 9.07), mujeres-UDI (5.9%, rango 2.14 a 9.66).

Discusión

De acuerdo con la información disponible, 0.54% (0.22%-0.86%) de las personas entre 15 a 49 años de edad que vivían en Tijuana en 2006 probablemente estaban infectadas por el VIH, lo que traduce que hasta uno de cada 116 adultos de esta edad podrían estar infectado por el VIH. Cuando se estratificó por género, la prevalencia del VIH entre hombres fue mucho mayor que en las mujeres; no obstante, aparte del grupo HSH, los subgrupos integrados por mujeres presentaron las prevalencia más elevadas de infección por VIH. Aunque estos modelos sugieren que la epidemia del VIH está concentrada, la intensificación de la epidemia entre grupos de riesgo aumenta el potencial de transmisión a la población general.

Cuadro II. Contribuciones para el total de la población y estimaciones de prevalencia de VIH para la población de Tijuana de 15-49 años de edad, por subgrupo

| Variable | Población del Censo 2005 | Prevalencia del VIH |
|--------------------------------------|---------------------------|----------------------|
| Total de la población | | |
| Hombres | 407 600 | 0.85% (0.39-1.31) |
| Mujeres | 401 300 | 0.22% (0.04-0.40) |
| Total | 808 835 | 0.54% (0.22-0.86) |
| Grupo de transmisión | | |
| Hombres que tienen sexo con hombres | 16 302 (12 227-20 378) | 18.90% (13.92-23.83) |
| Usuarios de drogas inyectables | 8 200 (6400-10 000) | — |
| Hombres | 7 029 (5486-8571) | 2.50% (1.28-3.71) |
| Mujeres | 1 171 (914-1429) | 5.90% (2.14-9.66) |
| Mujeres trabajadoras sexuales-no UDI | 5 649 (3957-7338) | 6.40% (3.78-9.07) |
| Mujeres trabajadoras sexuales-UDI | 1 276 (893-1662) | 11.00% (4.81-17.40) |
| Mujeres embarazadas de alto riesgo | 3 140 | 2.48% (0.96-4.00) |
| Mujeres embarazadas de bajo riesgo | 28 260 | 0.055% (0.01-0.10) |
| Mujeres de bajo riesgo de 15-49 años | 363 061 (361 115-365 010) | 0.055% (0.01-0.10) |
| Hombres de bajo riesgo de 15-49 años | 384 223 (378 604-389 841) | 0.055% (0.01-0.10) |

Mientras que la prevalencia del VIH en mujeres trabajadoras sexuales y UDI fue mayor que la estimada anteriormente por Brouwer y colaboradores,⁸ no podemos concluir que esto constituye un verdadero aumento sino un cálculo más preciso debido a mejores esfuerzos de monitoreo y mejores técnicas analíticas. Conforme a la disponibilidad de resultados de estudios epidemiológicos comunitarios en estas poblaciones, nuestros estimados actualizados tienen mejor probabilidad de reflejar prevalencias actuales del VIH para Tijuana y tienen implicaciones importantes para la prevención del VIH y tratamiento para subgrupos de alto riesgo. Como era de esperar, los subgrupos con el mayor porcentaje de personas VIH-positivas en Tijuana fueron HSH, trabajadoras sexuales-UDI, trabajadoras sexuales, y en menor grado otros UDI. A pesar de los estimados actualizados recientes del VIH por parte de UNAIDS, los cuales disminuyeron sustancialmente,²³ los presentados aquí confirman que la prevalencia del VIH en Tijuana es por lo menos tan alta como la informada por Brouwer y colaboradores.⁸

El presente modelo se enfoca en la dinámica de la epidemia en relación con ciertos subgrupos de riesgo. Por ejemplo, esfuerzos de monitoreos exhaustivos nos permitieron depurar los estimados de prevalencia en mujeres embarazadas de alto riesgo. Mientras que Brouwer y colaboradores⁸ estimaron el rango de la proporción de mujeres embarazadas de alto riesgo VIH-positivas entre 5.6 y 11.6%, datos actualizados sugieren uno mucho menor (2.48%, rango 0.96 a 4.0). En el modelo anterior, se definió a las mujeres embarazadas de alto riesgo como las que usaban drogas y tenían otros comportamientos de riesgo, en comparación con el modelo actual, donde las mujeres embarazadas que no utilizaron servicios prenatales se clasificaron de alto riesgo. Esta diferencia de clasificación se realizó intencionalmente para reducir la posibilidad de duplicar a las mujeres embarazadas-UDI, ya que el modelo ya incluía algunos de estos subgrupos (mujeres-UDI).

Este modelo se depuró más gracias a la disponibilidad de nuevos datos, que permitieron la estratificación de UDI por género y de mujeres trabajadoras sexuales por estatus de UDI. No obstante, debido a la falta de estimados de prevalencia actualizados para los subgrupos de mujeres embarazadas de bajo riesgo, mujeres de bajo riesgo, y hombres de bajo riesgo, utilizamos los mismos estimados de Brouwer y colaboradores.⁸ A pesar de la falta de disponibilidad de datos actualizados para estos subgrupos, sentimos que los estimados utilizados pueden reflejar los actuales escenarios para la población general de Tijuana. Datos obtenidos por ISSSTECALI (*Instituto de Seguridad Social al Servicio de los Trabajadores de Baja California*), un sistema de servicios de salud que sirve tanto al gobierno como a los empleados del Estado, mostraron que la prevalencia del VIH en mujeres embarazadas probablemente fue menor de 0.001% (comunicado personal de oficiales de la salud de ISSSTECALI). No obstante, ISSSTECALI proporciona servicios médicos a una fracción menor de la población trabajadora de Tijuana. UNAIDS informa que la prevalencia nacional del VIH de adultos mexicanos es aproximadamente de 0.3%, con una prevalencia del VIH para poblaciones urbanas de menos

riesgo (mujeres embarazadas, personas que no tienen factores de riesgo conocidos) de 0.1%, y poblaciones de riesgo (mujeres trabajadoras sexuales, clientes de mujeres trabajadoras sexuales) en 0.3%.²⁴ La prevalencia utilizada para el modelo actual se encuentra entre los estimados de ISSSTECALI y UNAIDS.

De acuerdo con nuestro conocimiento, uno de los pocos análisis que han estimado la prevalencia del VIH en HSH en Tijuana encontró 18.9% en 2002 (IC 95% = 14.0-23.7).¹³ Un segundo estudio realizado en Tijuana de 1999 a 2000 por el Departamento de Servicios de Salud de California identificó que la prevalencia del VIH en HSH era de 20.1%.²⁵ Este mismo estudio determinó que la prevalencia del VIH en HSH en San Diego era de 35.3%.²⁵ El estudio de 2002¹³ se utilizó para el modelo actual, ya que es el más reciente. Sin embargo, los estimados derivados del análisis del Departamento de Servicios de Salud de California se encuentran dentro del rango de los utilizados para nuestros modelos. Además, en 2004 se cree que la prevalencia total del VIH entre HSH en México era de 15%.²⁶ A pesar del crecimiento de la subepidemia en HSH, algunas investigaciones sugieren que los hombres hispanos en California (principalmente hombres de origen mexicano) usualmente se rehúsan a usar condones.²⁷ En un estudio de HSH en Tijuana, 70.7% de los participantes informaron haber tenido sexo anal insertivo sin protección con un hombre, 28.1% haber tenido sexo receptivo sin protección con un hombre, 77.5% reportaron sexo vaginal sin protección y 43%, haber tenido sexo anal sin protección con una mujer.¹³ Estos datos subrayan la necesidad de continuar esfuerzos de prevención enfocados a la población de HSH en Tijuana y en otras partes de México.

La proporción de mujeres:hombres VIH-positivos en México es de 6:1, sin embargo, el país parece estar experimentando una feminización de la epidemia, ya que recientes informes muestran que la proporción de infección del VIH en mujeres está aumentando.²⁸ Este incremento de infección del VIH en mujeres es paralelo a lo que se ha identificado globalmente. En 2004 habían 16.5 millones de mujeres viviendo con VIH, para 2006 este número aumentó a 17.7 millones.²⁸ En África Subsahariana, la mayoría de los infectados con VIH pertenece al sexo femenino.²⁸ Otras regiones como China también han experimentado un incremento en la proporción de mujeres infectadas con VIH.²⁸ En México, las mujeres-UDI y las trabajadoras sexuales han experimentado un aumento desproporcionado en la prevalencia del VIH, contrario a lo que sucede en otros subgrupos.²⁴ Tijuana no se ha librado de este cambio, ya que recientemente se reportó que la prevalencia era dos veces mayor en mujeres-UDI en comparación con hombres-UDI,²⁹ y la prevalencia del VIH en mujeres trabajadoras sexuales ha aumentado, especialmente entre trabajadoras sexuales-UDI.¹⁰ Mientras que la mayoría de los casos de VIH en Tijuana se encuentra entre los hombres, los resultados de este estudio apoyan la feminización de la epidemia en esta ciudad.

Las razones de la alta prevalencia en trabajadoras sexuales y trabajadoras sexuales-UDI pueden variar dependiendo de la fuente consultada. Por ejemplo, datos obtenidos sobre comportamientos sexuales de riesgo en una muestra de

mujeres trabajadoras sexuales mostró que un tercio tuvo sexo anal sin protección con un cliente en el último mes.³⁰ Muchas mujeres trabajadoras sexuales indicaron resistencia en pedir a sus clientes que usaran condones, que no sabían como usar un condón apropiadamente y, además, que era común que algunos clientes pagaran más por sexo sin protección.^{30,31} Estudios recientes en Tijuana indican que solo 49% de las mujeres trabajadoras sexuales y un tercio de los UDI alguna vez se habían hecho una prueba del VIH,^{32,33} lo que demuestra la necesidad de promover las pruebas voluntarias y orientación para estos y otros grupos de alto riesgo. Recientemente, CENSIDA y oficiales de salud estatales implementaron unidades móviles llamadas 'condonetas' en Tijuana y en otras ciudades mexicanas, con el propósito de entregar condones y materiales de prevención del VIH a colonias de alto riesgo. Baja California también ha integrado pruebas rutinarias del VIH en cuidados prenatales, con el propósito de identificar infecciones de VIH a tiempo y ofrecer tratamientos para VIH adecuados a las madres y sus hijos.

A pesar de la falta de disponibilidad de datos actualizados, el número de investigaciones que proporcionan estimados de prevalencia del VIH de subgrupos de poblaciones en Tijuana, especialmente entre HSH, son relativamente pocos. Especulaciones sobre el tamaño de los subgrupos de la población dependían de los datos disponibles y, por lo tanto, nuestro modelo podría estimar en más o menos la verdadera prevalencia. Para evitar estas parcialidades, construimos modelos de prevalencia de punto medio, al igual que estimaciones de los rangos correspondientes. Aunque algunas de nuestras fuentes de información nos permitieron estratificar características específicas, no logramos estratificar nuestro subgrupo de HSH por estatus de UDI debido al número reducido. Ya que los HSH y UDI son dos subgrupos en los que la prevalencia es considerable, solo podemos asumir que la prevalencia del VIH en HSH-UDI sería mayor en oposición a HSH-no UDI. Esta limitación nos puede haber llevado a sobreestimar la verdadera prevalencia del VIH, en particular entre hombres.

Nuestro modelo utilizó un censo reciente de la población con variables demográficas como tasas de fertilidad de edad específica. Sin embargo, el efecto de la emigración e inmigración no se contabilizó en este modelo. Debido a las grandes cifras de residentes que viven en ambos lados de la frontera y, por lo tanto, las grandes fuerzas económicas, lazos sociales y turísticos, la movilidad entre México y Estados Unidos es sustancial. Un estudio de 2005 encontró que 20% de los UDI en Tijuana informaron haber viajado a Estados Unidos en el año anterior.³⁴ Aproximadamente 45% de los HSH de Tijuana y 75% de los HSH en San Diego tienen parejas hombres del otro lado de la frontera.¹³ Un estudio encontró que la prevalencia del VIH en hombres migrantes mexicanos en los condados de San Diego y Fresno podría ser tan baja como 0.2% y tan alta como 2.0%.³⁵ Hasta dos tercios de las trabajadoras sexuales en Tijuana informaron haber sido frecuentadas por clientes de Estados Unidos.³⁶ La falta de ajustes de migración sugiere que nuestro modelo podría estimar de menos o sobreestimar la verdadera prevalencia del VIH. Intervenciones de prevención deben tomar en

consideración la presencia de redes internacionales entre subgrupos de la población de San Diego-Tijuana.

La epidemia del VIH en Tijuana sigue siendo guiada por la dinámica de subepidemias entre grupos en riesgo, especialmente entre mujeres trabajadoras sexuales, HSH y UDI. Estas subepidemias dan surgimiento a la necesidad de intervenciones agresivas de salud pública que aborden las necesidades específicas de los diferentes subgrupos. Un estudio reciente predijo que si se enfocaban los esfuerzos de prevención en reducir la transmisión sexual y hacia los UDI, se podrían evitar 28 millones de infecciones entre 2005 y 2015 en países de ingresos bajo y medio.³⁷ De acuerdo con criterios de UNAIDS/WHO,³⁸ actualmente la epidemia del VIH en Tijuana está en un estado concentrado. Nuestro modelo sugiere que la prevalencia del VIH en Tijuana no está disminuyendo y puede aumentar significativamente, en especial entre ciertos subgrupos como HSH, UDI y mujeres trabajadoras sexuales. Ya que 48% de los adultos que viven en Tijuana nacieron en otras regiones de México,³⁹ la respuesta de salud pública a la epidemia del VIH en esa ciudad tiene importantes implicaciones para el futuro de la epidemia del VIH a través del resto del país.

Agradecimientos

Esmeralda Iñiguez recibió fondos para su disertación del programa de becas de Programa de VIH/SIDA de California (D06-SD-425). Agradecemos el apoyo del programa Científico Investigador Biomédico Minoritario (en Inglés: MBRS) de la Universidad Estatal de San Diego y del Instituto Nacional del Programa de Ciencias Generales Médicas (1 R25GM58906-08), así como los patrocinios de Instituto Nacional de la Salud (DA019829, MH065849 y K12GM068524-06). Kimberly C. Brouwer recibe el patrocino K01DA020364; Thomas L. Patterson es patrocinado por el Instituto Nacional de Salud Mental (R01 MH065849) y Steffanie A. Strathdee es patrocinada por el Instituto Nacional del Abuso de Drogas (R01 DA019829). El trabajo realizado por Rolando M. Viani es parcialmente patrocinado por el Centro de San Diego EXPORT, Centro Nacional para la Salud de las Minorías y Discrepancias de la Salud (P60 MD00220). También se le agradece a Alexandra Angulo, por el apoyo en la traducción; y al doctor Luis Burgos, por haber revisado la traducción de este manuscrito.

Referencias

1. **Bravo-García E, Magis-Rodríguez C, Saavedra J.** New estimates in Mexico: more than 180000 people living with HIV. XVI International AIDS Conference; 2006 August 13-18; Toronto, Canada.
2. Consejo Nacional para la Prevención y Control del VIH/SIDA (CONASIDA). Panorama epidemiológico del VIH/sida e ITS en México 2006. México: Secretaría de Salud; 2006.
3. **Lange JE, Lauer EM, Voas RB.** A survey of the San Diego-Tijuana cross-border binge. *Methods and analysis.* *Eval Rev* 1999;23(4):378-398.
4. Border Crossing/Entry Data [Base de datos en Internet]. Washington, DC, USA: US Department of Transportation Research and Innovative Technology Administration, Bureau of Transportation Statistics; 1994. Disponible en http://www.bts.gov/programs/international/border_crossing_entry_data/us_mexico/pdf/entire.pdf
5. **Piñera-Ramírez D.** Historia de la ciudad, historia mínima de Tijuana [monografía]. Tijuana, BC, México: Instituto de Investigaciones Históricas, Gobierno de Tijuana. Disponible en <http://www.tijuana.gob.mx/ciudad/CiudadHistoriaMinima.asp>
6. Instituto Nacional de Estadística e Geografía e Informática (INEGI). II Censo general de población y vivienda 2005. México: INEGI; 2005.

7. Secretaría de Desarrollo Económico de Tijuana (SEDETI). Prontuario de indicadores oportunos de la ciudad de Tijuana, BC, indicadores macroeconómicos. Tijuana, BC, México: H. XVIII Ayuntamiento de Tijuana, SEDETI; 2007.
8. **Brouwer KC, Strathdee SA, Magis-Rodríguez C, et al.** Estimated numbers of men and women infected with HIV/AIDS in Tijuana, Mexico. *J Urban Health* 2006;83(2):299-307.
9. **Patterson TL, Semple SJ, Staines H, et al.** Prevalence and correlates of HIV infection among female sex workers in 2 Mexico-US border cities. *J Infect Dis* 2008;197(5):728-732.
10. **Strathdee SA, Philbin MM, Semple SJ, et al.** Correlates of injection drug use among female sex workers in two Mexico-U.S. border cities. *Drug Alcohol Depend* 2008;92(1-3):132-140.
11. Age specific fertility rates, Mexico. Maryland, US: US Census Bureau International Database. Disponible en <http://www.census.gov/ipc/www/idb/country/mxportal.html>
12. Secretaría de Salubridad y Asistencia. Encuesta nacional de adicciones. Datos Epidemiológicos. México: SSA; 1998.
13. **Ruiz JD.** HIV prevalence, risk behaviors, and access to care among young Latino MSM in San Diego, California and Tijuana, Mexico. Annual AIDS Investigator's Meeting-University AIDS Research Program 5th Annual Conference on AIDS Research in California; 2002 February 21-22; Sacramento, California, USA.
14. **Strathdee SA.** Project EL CUETE. San Diego, CA, USA: University of California, San Diego.
15. **Patterson TL.** Project Mujer Segura. San Diego, CA, USA: University of California, San Diego.
16. **Viani RM, Araneta MRG, Ruiz-Calderón J, Hubbard P.** Perinatal HIV Counseling and Rapid Testing in Tijuana, Baja California, Mexico. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;41(1):87-92.
17. **Magis-Rodríguez C, Bravo-García E, Rivera-Reyes P.** La repuesta mexicana al sida: mejores prácticas. En: Uribe P, Magis C, editores. *Ángulos del sida 2000*. México: Secretaría de Salud, Consejo Nacional para la Prevención y Control del SIDA; 2000. pp. 13-22.
18. United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Report on the global AIDS epidemic. Geneva, Switzerland: UNAIDS; 2004.
19. **Morales S, Lozada R, Magis-Rodríguez C, Saavedra J.** Monitoreo and evaluation of HIV preventions interventions in injectable drug users in Mexico. XV International Conference of AIDS; 2004 11-17 July; Bangkok, Thailand.
20. **Magis-Rodríguez C, Brouwer KC, Morales S, et al.** HIV prevalence and correlates of receptive needle sharing among injection drug users in the Mexican-U.S. border city of Tijuana. *J Psychoactive Drugs* 200;37(3):333-339.
21. **Diamond M.** Homosexuality and bisexuality in different populations. *Arch Sex Behav* 1993; 22(4):291-310.
22. **Patterson TL, Semple SJ, Fraga M, et al.** Comparison of sexual and drug use behaviors between female sex workers in Tijuana and Ciudad Juarez, Mexico. *Subst Use Misuse* 2006;41(10-12):1535-1549.
23. United Nations Programms on HIV/AIDS-World Health Organization (UNAIDS/WHO). AIDS epidemic update: December, 2007. Geneve, Swziterland: UNAIDS/WHO; 2007.
24. US Agency for International Development (USAID). Health profile: México HIV/AIDS. USA: USAID; 2005.
25. **Ritieni A, Facer M, Meneses-Imay MC, Magis-Rodríguez C, Molitor F.** Prevalence of HIV infection and related risk behaviors among young Latino men who have sex with men: San Diego-Tijuana border region. Sacramento, CA, USA: California Department of Health Services, Office of AIDS; 2006.
26. **Saavedra J.** Panorama de la epidemia del SIDA en México [presentación en Internet]. México: Centro Nacional para Prevención y Control del Sida (CENSI-DA); 2004. Disponible en http://www.ou.edu/rec/pdf/panorama_del_SIDA_Jorge_Saavedra.pdf
27. **Forrest KA, Austin DM, Valdés MI, Fuentes EG, Wilson SR.** Exploring norms and beliefs related to AIDS prevention among California Hispanic men. *Fam Plan Perspect* 1993;25(3):111-117.
28. United Nations Programme on HIV/AIDS-World Health Organization (UNAIDS/WHO). AIDS epidemic update: special report on HIV/AIDS: 2006. Geneva, Swziterland: UNAIDS/WHO; 2006.
29. **Strathdee SA, Lozada R, Pollini RA, et al.** Individual, social, and environmental influences associated with HIV infection among injection drug users in Tijuana, Mexico. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008;47(3):369-376.
30. **Bucardo J, Semple SJ, Fraga-Vallejo M, Davilla W, Patterson TL.** A qualitative exploration of female sex work in Tijuana, Mexico. *Arch Sex Behav* 2004;33(4):343-351.
31. **Gertler P, Shah M, Bertozzi S.** Sex sells, but risky sex sell for more [monografía]. Berkeley, CA, USA: Universidad de California Berkeley; 2003. Disponible en http://faculty.haas.berkeley.edu/gertler/working_papers/Sex-Sells%201-30-03.pdf
32. **Patterson TL, Fraga-Vallejo M, Bucardo J, et al.** High prevalence of HIV and sexually transmitted infections among female sex workers associated with injection drug use in two Mexico-US border cities. XVI International AIDS Conference; 2006 August 13-18; Toronto, Canada.
33. **Moyer LB, Brouwer KC, Brodine SK, et al.** Barriers and missed opportunities to HIV testing among injection drug users in two Mexico—US border cities. *Drug Alcohol Rev* 2008;27:39-45.
34. **Brouwer KC, Lozada R, Cornelius WA, et al.** Deportation Along the U.S.-Mexico Border: Its Relation to Drug Use Patterns and Accessing Care. *J Immigr Minor Health* 2009;11:1-6.
35. **Samuel MC, Hernández MT, Sánchez MA, et al.** Prevalence of sexually transmitted diseases and associated risk behaviors among Mexican migrants in California [monografía]. Oakland, CA, USA: California HIV/AIDS Research Program, University of California, Office of the President. Disponible en http://chrp.ucop.edu/initiatives_programs/cal_mex/isstdr_poster.pdf.
36. **Strathdee SA, Lozada R, Semple SJ, et al.** Characteristics of female sex workers with US clients in two Mexico-US border cities. *Sex Transm Dis* 2008;35:263-268.
37. **Stover J, Bertozzi S, Gutiérrez JP, Walker N.** The Global Impact of Scaling Up HIV/AIDS Prevention Programs in Low-and Middle-Income Countries. *Science* 2006;311:1474-1476.
38. United Nations Programme on HIV/AIDS-World Health Organization (UNAIDS/WHO). Working global group on HIV/AIDS and STI surveillance. Guidelines for second generation HIV/AIDS surveillance. Geneva, Swziterland: UNAIDS/WHO; 2005.
39. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI). II Censo general de población y vivienda 2005. México: INEGI; 2000.

Aceptación del aprendizaje basado en problemas y de la evaluación entre pares por los estudiantes de medicina

Dante Amato* y Xavier de Jesús Novales-Castro

Facultad de Estudios Superiores Iztacala, Universidad Nacional Autónoma de México, Tlalnepantla de Baz, Estado de México, México

Recibido: 19 de marzo de 2009

Aceptado: 5 de junio de 2009

RESUMEN

Objetivo: Conocer el grado en el que los estudiantes aceptan y consideran útiles las técnicas de aprendizaje basado en problemas (ABP) y de evaluación entre pares. Analizar la asociación entre el número de casos clínicos de ABP revisados en el curso con la percepción de los estudiantes acerca de su aprendizaje, en un módulo de los ciclos básicos de la carrera de médico cirujano.

Métodos: Se aplicó un cuestionario en forma anónima y voluntaria a 334 estudiantes de 12 grupos que cursaron un módulo predominantemente teórico del tercer ciclo de la carrera de médico cirujano en la Facultad de Estudios Superiores Iztacala, para evaluar su aceptación y percepción de la utilidad del ABP y de la evaluación entre pares, después de haber usado estas técnicas durante el curso semestral. La opinión sobre el grado de utilidad del ABP, la percepción del propio aprendizaje y el grado de aceptación de la noción de que las actividades de evaluación entre pares son justas y formativas se midieron mediante escalas ordinales tipo Likert; la asociación de estas variables con el número de casos clínicos revisados en el semestre se analizó mediante el coeficiente de correlación por rangos de Spearman.

Resultados: La mayoría de los estudiantes consideró que el método de ABP es útil (82%) y que las actividades de evaluación entre pares son justas y formativas (70%). Los estudiantes que revisaron un número mayor de casos de ABP consideraron más útiles las actividades de ABP ($\rho = 0.489$, $p < 0.0001$) y percibieron que habían tenido un mejor aprendizaje sobre inmunología ($\rho = 0.200$, $p < 0.0001$).

Conclusiones: Los resultados muestran una buena aceptación del método de ABP y de la evaluación entre pares por parte de los estudiantes. El número de casos de ABP revisados durante el semestre correlacionó con que se consideraran útiles las actividades de ABP y con la percepción de un mejor aprendizaje. Los resultados apoyan la aplicación de las técnicas de ABP y evaluación entre pares en cursos futuros.

Palabras clave:

Educación médica, aprendizaje basado en problemas, evaluación entre pares

SUMMARY

Objective: Assess the degree to which medical students accept and consider useful the techniques of problem based learning (PBL) and evaluation among peers. Analyze the association between the number of PBL clinical cases reviewed and the students' perception about their own learning in a basic course.

Methods: A questionnaire was administered to 334 students enrolled in the third semester of medical school (Facultad de Estudios Superiores Iztacala, Universidad Nacional Autónoma de México). Questions included acceptability of PBL, peer evaluation, and their perception about the usefulness of these techniques after having used them during the school year. We used a Likert scale to measure opinion's on the degree of usefulness of the PBL, perception of their own learning, and the acceptance of the notion that evaluation activities among peers promote justice and favor the student's character formation. We measured the association of these variables with the number of clinical cases studied using Spearman's rank correlation coefficient.

Results: Most of the students considered that PBL method is useful (82%) and that evaluation activities among peers promote justice and character formation (70%). Students who reviewed more PBL cases considered the PBL activities more useful ($\rho = 0.489$, $p < 0.0001$), and perceived that they achieved a better learning experience ($\rho = 0.200$, $p < 0.0001$).

Conclusions: Results show a fair acceptance by the students of the PBL method and activities of peer evaluation. The number of clinical cases reviewed during the course correlated with considering the PBL to be a useful method and perceiving a better learning experience. Our results support the inclusion of PBL and peer evaluation in the medical school curricula.

Key words:

Medical education, problem based learning, evaluation among peers

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dante Amato. Cárpatos 28, Col. Lomas Verdes Cuarta sección, Mpo. Naucalpan de Juárez 53120, Estado de México, México, Tel.: (55) 5343 0394. Correo electrónico: dante.amato@campus.iztacala.unam.mx

Introducción

El plan modular de la Carrera de Médico Cirujano inició en 1977 en la entonces Escuela Nacional de Estudios Profesionales, hoy Facultad de Estudios Superiores Iztacala con dos grupos piloto. Al año siguiente, fue aprobado por el Consejo Universitario, se inició su aplicación masiva y quedó como el único programa de la carrera de medicina en esa Facultad de Estudios Superiores.¹ Al igual que en el denominado plan tradicional, en el modular a los cuatro primeros semestres se les denomina “ciclos básicos”, a los cuatro siguientes “ciclos clínicos” y a los cuatro últimos “internado y servicio social”. Una de las características más destacables del plan modular es su intención de integrar las disciplinas biomédicas básicas (anatomía, histología, embriología, fisiología, bioquímica, farmacología y microbiología) con elementos de fisiopatología, nosología, patología y terapéutica de algunas enfermedades seleccionadas, en módulos orientados por aparatos y sistemas.¹

El módulo de Sistema Linfhemático se ubica en el tercer ciclo semestral, junto con los módulos de Sistema Respiratorio y Sistema Cardiovascular, con 3, 7 y 10 horas de clase por semana, respectivamente. El módulo de Sistema Linfhemático comprende el estudio de la sangre y del sistema inmunitario. El programa ha estado vigente desde el inicio de las actividades del plan modular y solo se le han hecho actualizaciones y adecuaciones periódicas en el orden, profundidad y extensión de los contenidos, sin modificaciones mayores en su estructura.^{2,3}

En los últimos años se ha dado un crecimiento explosivo del conocimiento en todas las áreas biomédicas, entre ellas la inmunología, con lo que han surgido serios retos para la actualización de profesores y médicos en ejercicio.⁴ La impartición de cursos de las asignaturas biomédicas básicas en escuelas y facultades de medicina en todo el mundo se ha visto sujeta a presiones crecientes, ya que el tiempo disponible para cubrir los programas no puede aumentar en la misma proporción en que avanza el conocimiento. Por otro lado, las tendencias educativas han evolucionado hacia la participación activa de los alumnos,⁵ el aprendizaje significativo,⁶ la educación por competencias⁷ y el reconocimiento de que la figura central de las actividades de enseñanza y aprendizaje es el estudiante y no el docente.⁸

Todo lo anterior ha propiciado el surgimiento de nuevas estrategias educativas para permitir actividades de enseñanza-aprendizaje acordes con las tendencias mencionadas y aprovechamiento más eficiente del limitado tiempo disponible. Una de estas estrategias es el aprendizaje basado en problemas (ABP), que se desarrolló a finales de la década de 1960 en la Escuela de Medicina de la Universidad Mc Master en Canadá.⁹ Con la técnica de ABP, los estudiantes usan un caso problema o un escenario simulado para definir sus propios objetivos de aprendizaje. Después estudian en forma independiente y autodirigida antes de regresar al grupo para discutir y refinar el conocimiento adquirido, con lo que la simple solución de problemas ya no constituye un fin último sino que se va más allá, y los problemas apropiados se usan para aumentar el aprendizaje y el entendimiento.¹⁰

En el semestre 2009-1 los profesores del módulo de Sistema Linfhemático acordaron hacer un ensayo piloto con miras a modificar el programa para hacerlo congruente con la educación por competencias. Se usó un modelo híbrido¹¹ en el que parte del tiempo del curso (aproximadamente 67%) debía destinarse a que los profesores y los alumnos hicieran presentaciones expositivas de los contenidos del programa y el tiempo restante (aproximadamente 33%) a revisar casos clínicos, preparados *ex profeso* por el grupo de profesores, mediante técnicas de ABP. Simultáneamente, se cambiaron los mecanismos de calificación de los alumnos con la finalidad de incluir diversas estrategias de evaluación, considerar la evaluación de los pares, además de la del profesor, y promover las capacidades de autorregulación y reflexión de los estudiantes sobre su propio aprendizaje.¹²

El objetivo de este trabajo fue conocer el grado en el que los estudiantes aceptan y consideran útiles las técnicas de ABP y de evaluación entre pares, y analizar la asociación entre el número de casos de ABP revisados en el curso con la percepción de los estudiantes acerca de su propio aprendizaje de la inmunología.

Material y métodos

Antes del inicio de las actividades del semestre 2009-1, el grupo de profesores del módulo de Sistema Linfhemático acordó llevar a cabo un ensayo piloto con la finalidad de orientar el programa del curso hacia la educación por competencias. Los cambios principales que se introdujeron fueron utilización de técnicas de ABP y modificación de los mecanismos de evaluación de los alumnos.

ABP

El grupo de profesores del módulo preparó viñetas de 11 casos clínicos según el formato sugerido por Piña-Garza y colaboradores.¹³ Los trastornos a los que se referían los casos clínicos fueron anemia ferropénica, anemia perniciosa, anemia drepanocítica, anemia hemolítica, hemocromatosis, paludismo, sida, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de Hodgkin, púrpura trombocitopénica, púrpura vascular y hemofilia. El tiempo de clase programado para las actividades de ABP fue de una hora por semana (aproximadamente 33% del tiempo disponible del curso). Los grupos tenían de 11 a 34 alumnos (Cuadro I), que se dividieron en dos a cuatro subgrupos de cinco a nueve alumnos cada uno. Los estudiantes trabajaron en el mismo subgrupo durante todo el semestre. Las actividades en el aula se apegaron al método de seis pasos de la Escuela de Medicina de Harvard.¹⁴ Brevemente:

1. El grupo recibe una viñeta de un caso clínico por escrito.
2. El grupo de estudiantes define el problema.
3. El grupo de estudio identifica los objetivos de aprendizaje.
4. Cada uno de los alumnos trabaja en forma independiente para alcanzar los objetivos de aprendizaje (estudio extraclase).

Cuadro I. Características de los grupos estudiados

| Grupo | Número de alumnos | Número de casos de ABP revisados | Turno |
|-------|-------------------|----------------------------------|------------|
| 1 | 32 | 9 | Matutino |
| 2 | 30 | 4 | Matutino |
| 3 | 33 | 7 | Matutino |
| 4 | 32 | 7 | Matutino |
| 5 | 32 | 7 | Matutino |
| 6 | 31 | 1 | Matutino |
| 7 | 11 | 7 | Matutino |
| 8 | 27 | 1 | Vespertino |
| 9 | 34 | 11 | Vespertino |
| 10 | 29 | 11 | Vespertino |
| 11 | 33 | 10 | Matutino |
| 12 | 20 | 5 | Matutino |

- El grupo de estudiantes vuelve a reunirse para construir nuevo aprendizaje sobre el conocimiento previo; se revisa si sus objetivos de aprendizaje coinciden con los recomendados por los profesores.
- El grupo sintetiza y resume su trabajo.

Evaluación

Se pidió a los alumnos que como trabajo extraclase hicieran un resumen de cada uno de los objetivos de aprendizaje que ellos mismos generaron al analizar cada uno de los casos clínicos y lo incluyeran en un portafolios individual, que fue calificado por el profesor. Para evaluar el proceso de interacción cooperativa, se elaboró una rúbrica (Apéndice 1) con la que cada uno de los estudiantes calificó la actividad e interacción grupal del resto de los integrantes de su subgrupo durante el trabajo en clase con los casos clínicos de ABP. Además, se pidió a los estudiantes que usaran una segunda rúbrica (Apéndice 2) para evaluar las presentaciones orales de temas del programa que hicieron sus compañeros. Estas evaluaciones tuvieron un peso importante en la calificación final de los alumnos. Para evitar que la evaluación se enfocara predominantemente en el recuerdo memorístico de contenidos de la esfera declarativa, se decidió asignar solo 20% del peso de la calificación a los dos exámenes departamentales de respuestas de opción múltiple que se hicieron en el semestre.

Se elaboró un cuestionario con escalas ordinales tipo Likert para medir la opinión sobre el grado de utilidad del ABP, la percepción del propio aprendizaje y el grado de aceptación de la noción de que las actividades de evaluación entre pares son justas y formativas. Al final del curso se aplicó este cuestionario en forma anónima y voluntaria a los alumnos, simultáneamente con el segundo examen departamental del módulo de Sistema Linfhemático (Apéndice 3).

Estadística

Los datos se presentan como frecuencias absolutas y porcentajes. La asociación entre el número de casos de ABP

revisados y las percepciones y opiniones de los alumnos se analizó mediante correlación parcial múltiple (coeficientes de correlación por rangos ρ de Spearman). Los análisis estadísticos se hicieron con el programa SPSS versión 17 (Chicago, IL, EUA). Las diferencias se consideraron estadísticamente significativas con valores de $p \leq 0.05$.

Resultados

El número de estudiantes que aceptaron responder la encuesta fue de 344. De ellos, 239 (70%) eran del sexo femenino, 101 (29%) del masculino y cuatro (1%) no proporcionaron el dato; 254 (74%) asistían en el turno matutino y 90 (26%) en el vespertino. En el semestre hubo 12 grupos. El número de casos de ABP revisados en los diferentes grupos fue de 1 a 11. En dos de los grupos solo se revisó un caso clínico durante el semestre (Cuadro I).

Al responder la pregunta "En comparación con otros módulos en que no se revisan casos clínicos de ABP, ¿qué tan útil para tu aprendizaje te pareció esta actividad?", 128 (37%) consideraron que la revisión de casos de ABP es muy útil, 153 (45%) útil, 25 (7%) indiferente, 21 (6%) poco útil y 17 (5%) muy poco útil (Figura 1).

Al manifestar su grado de acuerdo con la afirmación "Las actividades de autoevaluación y evaluación entre compañeros me parecen formativas y hacen que la calificación sea más justa", 93 (27%) estuvieron en completo acuerdo, 147 (43%) en acuerdo parcial, 50 (15%) no expresaron acuerdo ni desacuerdo, 34 (10%) estuvieron en desacuerdo parcial y 20 (6%) en completo desacuerdo (Figura 2).

Entre los 343 estudiantes que respondieron la pregunta "¿Cómo calificarías tu aprendizaje sobre inmunología en tu curso de Sistema Linfhemático?", 14 (4%) consideraron que fue muy bueno, 117 (34%) bueno, 170 (50%) regular, 35 (10%) malo y siete (2%) muy malo.

El reactivo "En comparación con otros módulos en que no se revisan casos clínicos de ABP, ¿qué tan útil para tu aprendizaje te pareció esta actividad?", mostró una correlación significativa con el número de casos de ABP que se

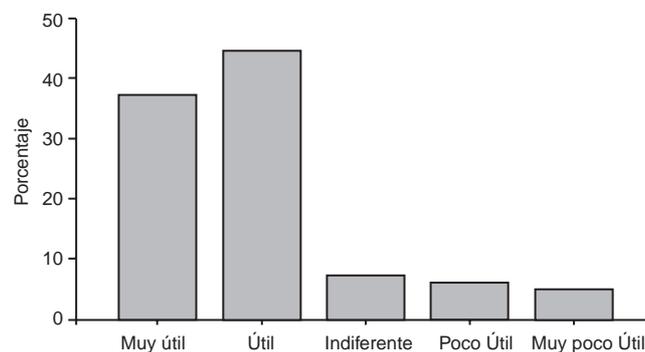


Figura 1. Porcentajes de alumnos que consideran muy útiles, útiles, indiferentes, poco útiles y muy poco útiles las actividades de ABP en comparación con otros módulos en los que no se revisan casos clínicos.

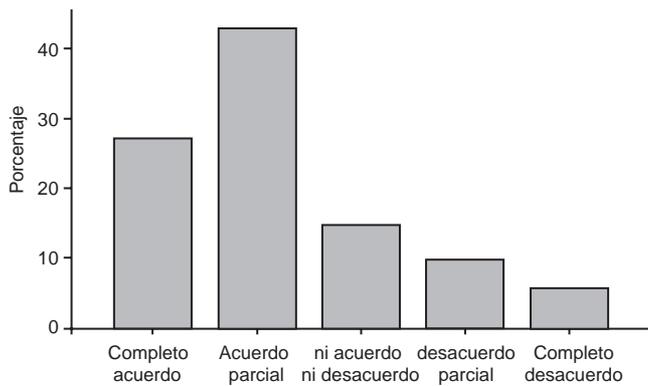


Figura 2. Porcentajes de alumnos que están en completo acuerdo, acuerdo parcial, ni acuerdo ni desacuerdo, desacuerdo parcial y completo desacuerdo con la afirmación: “las actividades de autoevaluación y evaluación entre pares me parecen formativas y hacen que la calificación sea más justa”.

revisaron ($\rho = 0.489, p < 0.0001$). Igualmente, “¿Cómo calificarías tu aprendizaje sobre inmunología en tu curso de Sistema Linfhemático?”, estuvo significativamente correlacionado con el número de casos de ABP revisados ($\rho = 0.200, p < 0.0001$). Por el contrario, el acuerdo con la expresión “Las actividades de autoevaluación y evaluación entre compañeros me parecen formativas y hacen que la calificación sea más justa” no tuvo correlación con el número de casos de ABP revisados ($\rho = 0.046, ns$). Los alumnos que percibieron que habían tenido un mejor aprendizaje de inmunología consideraron útiles las actividades de ABP ($\rho = 0.455, p < 0.0001$) y estuvieron de acuerdo en que las actividades de evaluación entre pares son justas y formativas ($\rho = 0.262, p < 0.0001$). También hubo una tendencia a que los estudiantes que consideraron útiles las actividades de ABP, pensaran que las actividades de evaluación entre pares son justas y formativas ($\rho = 0.114, p < 0.008$) (Cuadro II).

Discusión

Los resultados indican que la mayoría de los estudiantes considera que el método de ABP es útil (82%) y que las actividades de evaluación entre pares son justas y formativas (70%). También se observó que el número de casos de ABP revisados durante el semestre correlacionó con la utilidad que los estudiantes atribuyeron a las actividades de ABP y con la percepción de un mejor aprendizaje de la inmunología.

Para evitar respuestas motivadas por el temor de contrariar a los profesores o por el deseo de complacerlos, se decidió que el cuestionario se respondiera en forma anónima, lo que impidió correlacionar los parámetros que se exploraron con los resultados de las calificaciones obtenidas en las rúbricas, los portafolios y los exámenes.

El hecho de que algunos de los profesores decidieran revisar un número diferente de casos clínicos con sus grupos permitió explorar el posible efecto de la intensidad de la exposición a ABP sobre las percepciones y opiniones de los alumnos. Sin embargo, esta diferencia de exposición no fue planeada de antemano. Por tanto, debido a que las asociaciones que estamos describiendo no se hipotetizaron *a priori* y el estudio no se diseñó con el objetivo de someter a prueba su existencia, estos resultados deben considerarse más como generadores de hipótesis que como un apoyo empírico a la validez de las mismas.

Algunos expertos opinan que la modalidad educativa de ABP es incompatible con enfoques más tradicionales basados en la educación mediante conferencias o exposiciones orales o audiovisuales de los contenidos de programas. De hecho, cuando se inició la puesta en operación de los primeros programas de ABP se hicieron esfuerzos explícitos para evitar que los instructores transmitieran información (“conocimientos”) a los alumnos.^{9,10,14} Sin embargo, hay publicaciones que dan a conocer programas híbridos en los que se ha llevado a cabo la combinación exitosa de ambas modalidades.^{11,15-17} Cuando se propuso a los profesores del módulo de Sistema Linfhemático introducir la modalidad de ABP en las actividades de enseñanza-aprendizaje del curso, muchos expresaron resistencia a abandonar los métodos

Cuadro II. Correlación parcial múltiple* entre el número de casos de ABP que se revisaron en el semestre y ciertas opiniones y percepciones de los alumnos

| | Número de casos de ABP | ¿Qué tan útiles te parecieron las actividades de ABP? | Las actividades de evaluación entre compañeros me parecen formativas y justas |
|---|------------------------|---|---|
| ¿Qué tan útiles te parecieron las actividades de ABP? | $Rho=0.489, p<0.0001$ | | |
| Las actividades de evaluación entre compañeros me parecen formativas y justas | $Rho = 0.046, ns$ | $Rho = 0.114, p = 0.008$ | |
| ¿Cómo calificarías tu aprendizaje sobre inmunología? | $Rho=0.200, p<0.0001$ | $Rho = 0.455, p < 0.0001$ | $Rho = 0.262, p < 0.0001$ |

*Coeficientes de correlación por rangos ρ de Spearman, controlando por sexo y grupo.

expositivos tradicionales. Ésta fue la principal razón por la que se decidió iniciar con el modelo híbrido.

El ABP permite hacer compatibles tendencias como la educación centrada en el alumno y el aprendizaje significativo, formar a los estudiantes utilizando como herramientas la búsqueda personalizada de temas de estudio a través de tecnología de la información y comunicación, el uso eficiente y la comprensión de la literatura científica y la integración de las ciencias básicas con las clínicas. La modalidad brinda una oportunidad para liberar el currículo con programas flexibles que lleven a adquirir y utilizar los conocimientos más recientes que se requieran para solucionar problemas específicos.⁹

Las principales ventajas potenciales del ABP son que está centrado en el estudiante, permite desarrollar competencias genéricas, facilita la integración curricular, es divertido y entretenido, por lo que motiva a los estudiantes a comprometerse con el proceso de aprendizaje, fomenta un aprendizaje más profundo y tiene un enfoque constructivista, es decir, los estudiantes activan sus conocimientos previos y construyen sobre marcos conceptuales de conocimiento preexistentes. Por otro lado, se le reconocen las siguientes desventajas: se les dificulta a los profesores que disfrutaban transmitiendo su propio conocimiento, se requiere más personal docente, ya que los tutores deben trabajar con grupos pequeños; puede haber insuficiencia de recursos, ya que los estudiantes tienen que acceder simultáneamente a libros, revistas y computadoras; se puede privar a los estudiantes del acceso a ciertos profesores "inspiradores" que funcionan como modelos de desempeño a los que podrían tener acceso en un currículo tradicional mediante conferencias a grandes grupos, y puede causar sobrecarga de información a los estudiantes.^{10,14}

Para evitar ruptura y desfase entre la enseñanza y la evaluación, es decir, que se enseñe una cosa y se evalúe otra, al introducir cambios en los programas deben modificarse simultáneamente las formas en que se piensa y se practica la evaluación. La evaluación auténtica evalúa aprendizajes contextualizados para el desempeño en una situación de la vida real, promueve un cambio en la cultura de la evaluación imperante e incluye diversas estrategias holísticas y rigurosas. Debe tener como objetivo la promoción explícita de las capacidades de autorregulación y reflexión de los alumnos sobre su propio aprendizaje e incluir, además de la evaluación de los profesores, la autoevaluación, la evaluación entre pares y la coevaluación.¹² Los criterios y estándares de evaluación deben ser claros, conocidos y no arbitrarios, y vincularse directamente con el tipo y nivel de trabajo que pueden desarrollar los alumnos.¹⁰ Un proceso de evaluación con las características anteriores es, además, formativo. Al compartir con los alumnos los resultados y reflexionar con ellos sobre los procesos de la evaluación se puede replantear y mejorar la enseñanza misma.¹²

Entre los instrumentos más útiles para la evaluación auténtica centrada en el desempeño están las rúbricas y los portafolios. Las rúbricas son guías o escalas de evaluación en las que se establecen niveles progresivos de dominio de un proceso determinado. Integran un espectro amplio de crite-

rios que cualifican de modo progresivo el tránsito de un desempeño incipiente o novato al grado de experto. Son escalas ordinales que sirven para destacar una evaluación del desempeño centrada en aspectos cualitativos. El portafolio es una selección o colección de trabajos académicos que los alumnos realizan en el transcurso del ciclo escolar y se ajustan a su proyecto de trabajo. Es un instrumento de evaluación de carácter semiformal y eminentemente cualitativo. Permite evaluar el desempeño porque los estudiantes tienen que demostrar que son capaces de ejecutar determinadas tareas como escribir un ensayo, resolver un problema o conducir una indagación.¹² En el presente trabajo se utilizaron dos rúbricas. La primera de ellas, "Rúbrica para evaluar el proceso de interacción cooperativa al interior de un grupo de trabajo" (Apéndice 1), es una propuesta original elaborada por los autores de este trabajo, tomando en consideración el trabajo de Goodwin y colaboradores.¹⁸ La segunda: "Rúbrica para la evaluación de presentaciones orales" (Apéndice 2), se tomó de Díaz Barriga, con modificaciones.¹²

El principal inconveniente que refirieron los profesores después de poner en práctica este programa es que se requirió un trabajo mucho más intensivo para preparar las viñetas, pero sobre todo para revisar los portafolios y procesar la gran cantidad de datos que se generaron al aplicar las diferentes modalidades de evaluación. En esta primera aproximación no exploramos la percepción de los estudiantes respecto a la sobrecarga de información y de trabajo extra que requiere esta modalidad educativa; en el futuro se planea explorar cuántas horas adicionales de trabajo extracurricular tienen que invertir para llevar a cabo las actividades que les exige esta forma de conducir el curso.

Hubo una mejor aceptación por parte de los estudiantes del ABP que de la evaluación entre pares. También una tendencia, estadísticamente significativa, pero con una asociación baja, a que los estudiantes que consideraron útil el método de ABP mostraran acuerdo con la afirmación de que las actividades de evaluación entre pares les parecían justas y formativas. Se tiene planeado explorar en estudios posteriores si esta relación es consistente y las razones por las que los alumnos se sienten incómodos al participar en la evaluación de sus compañeros.

En conclusión, los resultados muestran una buena aceptación del método de ABP y de la evaluación entre pares por parte de los estudiantes. El número de casos de ABP revisados durante el semestre correlacionó con que se consideraran útiles las actividades de ABP y con la percepción de un mejor aprendizaje. Los resultados apoyan la aplicación de las técnicas de ABP y evaluación entre pares en cursos futuros.

Referencias

1. Universidad Nacional Autónoma de México. Organización Académica 1980-1981. ENEP-Iztacala. México: Secretaría de la Rectoría. Dirección General de Orientación Vocacional, UNAM.
2. Novales X, Amato D. Sistema Linfhemático. Escuela Nacional de Estudios Profesionales Iztacala. Universidad Nacional Autónoma de México. México: Uthea, Limusa, Noriega Editores; 1989.

3. Universidad Nacional Autónoma de México. Plan Modular de la Carrera de Médico Cirujano. Facultad de Estudios Superiores Iztacala, UNAM. Disponible en http://medicina.iztacala.unam.mx/med_planest.html
4. **Kindt TJ, Goldsby RA, Osborne BA.** Inmunología de Kuby. Sexta edición. México: McGraw-Hill-Interamericana; 2007.
5. **Valencia-Sánchez JS, Leyva-González FA, Viniestra-Velázquez L.** Alcances de una estrategia educativa promotora de la participación en el desarrollo de la aptitud clínica y lectura crítica en residentes de cardiología, vinculando el uso apropiado de los informes de investigación. *Rev Invest Clin* 2007;59:268-277.
6. **Díaz-Barriga AF, Hernández RG.** Estrategias docentes para un aprendizaje significativo: Una interpretación constructivista. En: *Constructivismo y evaluación psicoeducativa*. México: McGraw-Hill-Interamericana; 2002. pp. 357-74.
7. **Abreu-Hernández LF, Cid-García AN, Herrera-Correa G, Lara-Vélez JVM, Laviada-Delgadillo R, Rodríguez-Arroyo C, et al.** Perfil por competencias del médico general mexicano. México: Asociación Mexicana de Facultades y Escuelas de Medicina; 2008.
8. **Venturelli J.** Educación médica. Nuevos enfoques, metas y métodos. Washington, DC: Organización Panamericana de la Salud; 1997. pp. 181-189.
9. **Martínez-Viniestra NL, Cravioto-Melo A.** El aprendizaje basado en problemas. *Rev Fac Med UNAM* 2002;45:185-186.
10. **Wood DF.** Problem based learning. *Brit Med J* 2003;326:328-330.
11. **Gwee MC, Tan CH.** Problem based learning in medical education: the Singapore hybrid. *Ann Acad Med Singapore* 2001;30:356-362.
12. **Díaz-Barriga AF.** Enseñanza situada: vínculo entre la escuela y la vida. México: McGraw-Hill-Interamericana; 2006. pp. 126-152.
13. **Piña-Garza E, Martínez-González A.** Aprendizaje de la medicina basado en problemas. Casos de estudio con énfasis en las ciencias básicas. México: Facultad de Medicina, UNAM; 1997.
14. **Davis MH, Harden RM.** AMEE Medical Education Guide No. 15: Problem-based learning: a practical guide. *Med Teach* 1999;21:130-140.
15. **Ravens U, Dobrev D, Graf E, Heubach JF, Wettner E, Einsle F, et al.** A pharmacology block course for medical students. A hybrid model of problem based learning (PBL) and traditional teaching elements. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 2002;366(suppl):R115.
16. **Bhattacharya SK, Bhattacharya S, Karmacharya PC.** Preliminary evaluation of a hybrid problem-based learning curriculum. *Med Educ* 2008;42:518.
17. **Rodríguez-Carranza R, Vidrio H, Campos-Sepúlveda E.** La enseñanza de la farmacología en las escuelas de medicina. Situación actual y perspectivas. *Gac Med Mex* 2008;144:463-472.
18. **Goodwin C, Bonaide ML.** Work in progress. Rubric for assessing student-led teams: students speak out. 35th ASEE/IEEE Frontiers in Education Conference, 2005 October 19-22 Indianapolis, IN, EUA.

APÉNDICE 1
Rúbrica para evaluar el proceso de interacción cooperativa al interior de un grupo de trabajo

| | Muy Bien | Bien | Regular | Mal | Muy mal |
|--|---|--|---|--|--|
| Participación en equipo | Participa activamente, en forma constante (todo el tiempo), Tiene disposición para trabajar. | Participa activamente casi siempre (> 75% del tiempo). Habitualmente muestra disposición para trabajar. | Participa en forma inconstante (50% del tiempo). Su disposición al trabajo es irregular. | Participa muy poco (< 25% del tiempo). Su disposición para trabajar es pobre. | Permanece pasivo durante toda la actividad. No muestra disposición para trabajar. |
| Relación interpersonal con los miembros del equipo | Respeto las opiniones de los demás. Considera a sus compañeros. Tiene buenas relaciones con todos los miembros del grupo. | Algunas veces no respeta las opiniones de los demás. Casi siempre es considerado con sus compañeros. Tiene buenas relaciones con la mayoría. | No respeta las opiniones de los demás. Su interacción con los compañeros no siempre es considerada. La relación con algunos de sus compañeros no es buena. | Algunas veces es irrespetuoso con las opiniones de los demás. Su interacción con los compañeros es desconsiderada. No tiene buenas relaciones con sus compañeros. | Es irrespetuoso con las opiniones de los demás. Su interacción con los compañeros es desconsiderada. No tiene buenas relaciones con sus compañeros. |
| Liderazgo | Guía al grupo y centra la discusión. Destruya las discusiones. Reubica al grupo en el tema. | Frecuentemente guía al grupo o centra la discusión. Destruya las discusiones o reubica al grupo en el tema. | Algunas veces intenta guiar al grupo o centrar la discusión, destrubar las discusiones o reubicar al grupo en el tema. | Pocas veces intenta guiar al grupo o centrar la discusión, destrubar las discusiones o reubicar al grupo en el tema. | Nunca ejerce participaciones de liderazgo. |
| Calidad de aportación al grupo | Presenta la mejor información. Bibliografía, actual y variada. Aporta diferentes conceptos sobre el tema. Sus ideas son aceptadas por el grupo. | Casi siempre presenta información. La bibliografía a veces es actual y/o variada. Aporta conceptos e ideas, que casi siempre son aceptados por el grupo. | No siempre presenta información. Presenta bibliografía, de una sola fuente o no actualizada. Ocasionalmente aporta conceptos e ideas sobre el tema, que no siempre son aceptadas. | Pocas veces presenta información. De una sola fuente y no está actualizada. Pocas veces aporta conceptos e ideas sobre el tema, que casi nunca son aceptadas. | No aporta información. No revisa bibliografía. No aporta conceptos, ni ideas al grupo, o éstos nunca son aceptados. |
| Trabajo extraclase | Siempre acude a las reuniones programadas y siempre es puntual. Siempre hace las tareas a las que se compromete y aporta algo más. | Siempre acude a las reuniones, casi siempre es puntual. Casi siempre hace las tareas a las que se compromete y aporta algo más. | Solo falta a una de las reuniones programadas, y no siempre es puntual. En ocasiones no hace las tareas a las que se compromete y ocasionalmente aporta algo más. | Falta a más de una de las reuniones, casi siempre es impuntual. Pocas veces hace las tareas a las que se compromete y pocas veces aporta algo más. | No acude a las reuniones, o siempre llega tarde. No hace las tareas a las que se compromete y nunca aporta algo más. |
| Motivación | Esta muy motivado con la actividad del grupo. Estimula a sus compañeros para que participen en las actividades. Realiza las actividades con entusiasmo. | Esta motivado con la actividad del grupo. Casi siempre estimula a sus compañeros para que participen en las actividades. Realiza las actividades con entusiasmo. | Está poco motivado con la actividad del grupo. Algunas veces estimula a sus compañeros para que participen en las actividades. Realiza las actividades con poco entusiasmo. | Casi nunca esta motivado con la actividad del grupo. Casi nunca estimula a sus compañeros para que participen en las actividades. Realiza las actividades con muy poco entusiasmo. | No esta motivado con la actividad del grupo. No estimula a sus compañeros para que participen en las actividades. Realiza las actividades con desgano. |
| Comunicación | Tiene buenas habilidades de comunicación. Expresa sus ideas en forma inteligible, sintetiza y organiza muy bien sus ideas. | Tiene habilidades de comunicación. Casi siempre expresa sus ideas en forma inteligible, sintetiza y organiza sus ideas para. | Tiene pocas habilidades de comunicación. Casi nunca expresa sus ideas en forma inteligible, muy poca capacidad de síntesis y organización de sus ideas. | Tiene pocas habilidades de comunicación. Casi nunca expresa sus ideas en forma inteligible, muy poca capacidad de síntesis y organización de sus ideas. | No tiene habilidades de comunicación. Expresa sus ideas en forma incomprensible, No tiene capacidad de síntesis y organización de sus ideas. |

APÉNDICE 2
Rúbrica para la evaluación de presentaciones orales

| | Muy Bien | Bien | Regular | Mal | Muy mal |
|-----------------------------|---|--|--|--|--|
| Contenido | Información abundante claramente relacionada con el tema que se expone; los puntos principales se desarrollan con claridad y toda la evidencia sustenta el tema; empleo variado de materiales y fuentes. | Información suficiente relacionada con el tema expuesto; la mayor parte de los puntos están bien desarrollados, pero hay un equilibrio irregular entre ellos y poca variación. | Cantidad de información adecuada suficiente para cubrir el tema; uso de una sola fuente de información. | Gran cantidad de información que no se conecta claramente con el tema principal que se expone. | El tema o la argumentación principal que se expone no están claros. Se incluye información no relacionada de ninguna manera con el tema. |
| Coherencia y organización | El tema se desarrolla y especifica claramente; los ejemplos específicos son apropiados y permiten desarrollar la exposición; las conclusiones son claras, el expositor domina el contenido; la presentación es fluida; las transiciones son apropiadas; la exposición es sucinta pero no fragmentada; está bien organizada. | La mayor parte de la información se presenta en una secuencia lógica; generalmente bien organizada, pero necesita mejorar las transiciones entre las ideas expuestas y entre los medios empleados. | El tema se desarrolla en forma irregular, poco clara, no bien organizada y poca fluida. No presenta conclusiones. | Los conceptos y las ideas se encuentran estrechamente conectados; Carece de transiciones claras; el flujo de la información y la organización aparecen fragmentados. | La presentación es fragmentada e incoherente; no es fluida; el desarrollo del tema es vago; no tiene un orden lógico de presentación. |
| Creatividad | Presentación de material muy original; aprovecha lo inesperado para mejorar su presentación; captura la atención de la audiencia. | Hay algo de originalidad en la presentación; variedad y combinación apropiada de materiales y medios. | Poca o ninguna variedad, el material se presenta con poca originalidad o interpretación propia. | Todo el material está tomado de una sola fuente sin modificaciones personales, pocas imágenes, y exceso de diapositivas de texto. | La presentación es repetitiva, con poca o ninguna variación; empleo insuficiente de medios y materiales. Solo lee el texto. |
| Material | Empleo balanceado de materiales y multimedia; se usan apropiadamente para desarrollar el tema; el empleo de medios es variado y apropiado. | Empleo de materiales y multimedia adecuado al tema, buen manejo del material. | El empleo de multimedia no es muy variado y no se conecta bien con el tema. | Empleo irregular de multimedia y materiales; sin transición suave de un medio a otro; el material no se relaciona claramente con el tema. | Empleo pobre o ausente de material o uso no efectivo de éste; desequilibrio en el empleo de materiales ausente insuficiente o excesivo. |
| Habilidades expositivas | Articulación pausada clara; volumen apropiado; ritmo consistente; buena postura; buena movilidad en el aula; contacto visual, entusiasmo; seguridad. | Uso ocasional de muletillas o pausas, errores ocasionales de prosodia o interpretación. Contacto visual aceptable. | Uso frecuente de muletillas o pausas, errores frecuentes de prosodia o de interpretación, contacto visual esporádico, poca movilidad en el aula. | Habla entre dientes, tartamudea, poco contacto visual; ritmo inadecuado, poca expresividad. Mínima movilidad en el aula. | Voz inaudible o muy alta, no hay contacto visual, ritmo de presentación muy lento o demasiado rápido, poco involucramiento; monótono, se queda en un solo sitio. |
| Respuesta de la audiencia | Involucra a la audiencia en la presentación constantemente, mantiene todo el tiempo la atención de la audiencia. | Involucra a la audiencia en la presentación ocasionalmente, mantiene la atención de la audiencia la mayor parte del tiempo. | Involucra a la audiencia en la presentación esporádicamente, mantiene la atención de la audiencia menos de la mitad del tiempo. | Involucra a la audiencia en la presentación en forma mínima, casi no mantiene la atención de la audiencia. | No involucra a la audiencia en la presentación, ni mantiene su atención. |
| Duración de la presentación | ± 2 minutos del tiempo asignado. | ± 4 minutos del tiempo asignado. | ± 6 minutos del tiempo asignado. | ± 8 minutos del tiempo asignado. | ± 10 minutos del tiempo asignado. |

APÉNDICE 3
Cuestionario

Cuestionario anónimo

-
1. En comparación con otros módulos en que no se revisan casos clínicos de ABP, ¿qué tan útil para tu aprendizaje te pareció esta actividad?
- a) Muy útil _____
 - b) Útil _____
 - c) Indiferente _____
 - d) Poco útil _____
 - e) Muy poco útil _____
2. Las actividades de autoevaluación y evaluación entre compañeros me parecen formativas y hacen que la evaluación sea más justa.
- a) Completo acuerdo _____
 - b) Acuerdo parcial _____
 - c) Ni acuerdo ni desacuerdo _____
 - d) Desacuerdo parcial _____
 - e) Completo desacuerdo _____
3. ¿Cómo calificarías tu aprendizaje sobre inmunología en tu curso de Sistema Linfhemático?
- a) Muy bueno _____
 - b) Bueno _____
 - c) Regular _____
 - d) Malo _____
 - e) Muy malo _____
-

Grupo: _____

Fecha: _____

Sexo: (M) (F)

Manifestaciones clínicas inusuales del hiperparatiroidismo primario

Jaime Alonso Reséndiz-Colosia,^{a*} Sergio Arturo Rodríguez-Cuevas,^a María Elena Medrano-Ortiz de Zárate,^b Rutilio Flores-Díaz,^a José Francisco Gallegos-Hernández^a y Fernando Gómez-Acosta^a

Servicio de Tumores de Cabeza, Cuello y Piel^a y Servicio de Endocrinología,^b Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, México D.F., México

Recibido en versión modificada: 8 de junio de 2009

Aceptado: 12 de junio de 2009

RESUMEN

Introducción: Un creciente número de pacientes con hiperparatiroidismo primario son diagnosticados en la ausencia de síntomas, gracias a la determinación rutinaria de calcio sérico. Sin embargo, en algunos países las manifestaciones típicas continúan dominando la presentación del hiperparatiroidismo primario.

Métodos: Estudiamos retrospectivamente las manifestaciones clínicas y bioquímicas de 47 pacientes consecutivos con hiperparatiroidismo primario, tratados con paratiroidectomía entre octubre de 1993 y junio de 2005.

Resultados: La edad media fue de 51.3 años. Se incluyeron 40 mujeres (85%) y siete varones (15%). El 63% de los pacientes fue referido por la sospecha de neoplasia maligna. En 78% de los casos se identificaron lesiones radiológicas compatibles con osteitis fibrosa quística, resorción subperiosteal, lesiones líticas múltiples, osteopenia y osteoporosis. La presencia de fractura en terreno patológico se observó en 19.1%. Quince pacientes (32%) tenían tumores pardos, con localización más frecuentemente en la mandíbula y la maxila.

Conclusiones: En esta serie, la osteitis fibrosa quística sintomática y la severa disminución de la densidad mineral ósea fueron las manifestaciones dominantes del hiperparatiroidismo primario. En su mayoría, los pacientes fueron referidos a una unidad oncológica para su tratamiento debido a la sospecha de alguna neoplasia maligna. Una adecuada evaluación clínica, bioquímica, radiológica e histológica es necesaria para establecer el posible diagnóstico de hiperparatiroidismo.

Palabras clave:

Hiperparatiroidismo primario, tumores pardos, osteitis fibrosa quística

SUMMARY

Background: A growing number of patients with primary hyperparathyroidism (PHPT) are diagnosed in the absence of symptoms following routine biochemical screening. However, in some countries, overt manifestations and osteitis fibrosa cystica (OFC) still dominate the clinical profile of PHPT patients.

Methods: We retrospectively studied clinical and biochemical manifestations of 47 consecutive patients with primary hyperparathyroidism who were treated with parathyroidectomy from October 1993 to June 2005.

Results: Mean age was of 51.3 years. Our sample included 40 women (85%) and 7 men (15%). Seventy eight percent of cases had radiological features of OFC, namely subperiosteal bone resorption, cortical cysts and osteopenia. Pathological fracture occurred in nine patients (19.1%). Fifteen (32%) patients had clinically evident bony deformities or brown tumors mostly located in the mandible and maxilla.

Conclusions: Our results indicate that symptomatic osteitis fibrosa cystica and severe decrease of bone mineral density were the primary manifestations of primary hyperparathyroidism. Most patients were referred to an oncology hospital for treatment due to a suspected malignant neoplasm. A comprehensive clinical evaluation with biochemical markers, imaging studies and histological results is needed to establish a possible diagnosis of primary hyperparathyroidism.

Key words:

Primary hyperparathyroidism, brown tumors, osteitis fibrosa cystica

Introducción

Se define al hiperparatiroidismo primario (HPTP) como un conjunto de desórdenes o alteraciones caracterizados por incremento en la secreción de paratohormona, lo

cual condiciona un estado de hipercalcemia.¹ Con pocas excepciones, los pacientes con hipercalcemia, función renal normal y un elevado nivel sérico de paratohormona tienen HPTP.² Esta enfermedad afecta 0.2 a 1.5% de la población. Cada año, en Estados Unidos de Norteamérica se presentan

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Jaime Alonso Reséndiz-Colosia. Servicio de Tumores de Cabeza, Cuello y Piel, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, Del. Cuauhtémoc, 06725 México D.F., México. Tel.: (55) 5627 7900, extensión 22670. Fax: (55) 5575 3714. Correo electrónico: resendizjaime@aol.com

cerca de 100 mil casos nuevos.³ Su prevalencia se estima en tres casos por cada mil habitantes en la población general, y en las mujeres posmenopáusicas se incrementa a 21 casos por cada mil.⁴ Su incidencia se incrementa con la edad y afecta por lo menos a 2% de los individuos ancianos.³

Tradicionalmente, el HPTP ha sido asociado con nefrolitiasis en más de la mitad de los casos y con osteítis fibrosa quística en cerca de 25% de los pacientes. La presencia de quistes óseos, tumores pardos en los huesos largos, reabsorción subperióstica de las falanges distales y la desmineralización en "sal y pimienta" del cráneo eran fácilmente identificados por estudios de imagen.⁵ En países desarrollados, a mediados de la década de 1960, la detección rutinaria de niveles de calcio sérico produjo un espectacular cambio en el espectro clínico del HPTP.⁵ Actualmente, la litiasis renal está presente en menos de 20% de los pacientes y la osteítis fibrosa quística en <5% de los casos.^{5,6} En los países desarrollados, la presentación clínica del HPTP se ha transformado de una enfermedad terriblemente sintomática a un desorden asintomático.^{5,7}

Aun cuando un número creciente de pacientes con HPTP es diagnosticado en la ausencia de síntomas debido a la detección temprana de hipercalcemia, en México, como en otras partes del mundo, las manifestaciones clínicas clásicas del HPTP siguen observándose con cierta frecuencia.⁸⁻²⁵ La osteítis fibrosa quística, la afección ósea más grave del HPTP, se caracteriza por resorción subperióstica, lesiones líticas y aparición de tumores pardos; es por esto que en algunos casos, esta condición puede ser fácilmente confundida con una neoplasia maligna.²⁰⁻²⁵

En el presente estudio, la mayoría de los pacientes con diagnóstico final de HPTP canalizados al Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI fueron referidos con el diagnóstico clínico inicial de neoplasia maligna. El objetivo del presente estudio es describir los motivos de referencia, las manifestaciones clínicas, el abordaje diagnóstico y terapéutico, así como los resultados obtenidos en esta serie consecutiva de pacientes.

Material y métodos

Revisamos retrospectivamente los datos de 47 pacientes consecutivos con diagnóstico de HPTP tratados en el Departamento de Tumores de Cabeza, Cuello y Piel, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, de octubre de 1993 a junio de 2005. En cada paciente se determinó el diagnóstico por el cual fueron canalizados a la unidad, manifestaciones clínicas y bioquímicas iniciales, tratamiento y resultados. Debido a que la mayoría de los pacientes fueron canalizados por lesiones líticas múltiples en huesos largos o tumor en macizo facial, los sitios sospechosos fueron sometidos a biopsia como parte del protocolo para descartar la presencia de una neoplasia maligna. En todos los pacientes la evaluación incluyó la medición de calcio sérico total, fósforo sérico, fosfatasa alcalina total y paratohormona.

El probable diagnóstico de HPTP fue sugerido cuando se identificaron concentraciones elevadas de paratohormona y

calcio sérico. La evaluación radiológica incluyó ambas manos, cráneo, columna, pelvis y cualquier sitio sospechoso o conocido de fractura o tumor óseo. Se realizaron placas simples de abdomen para descartar nefrocalcinosis o litiasis ureteral. La gammagrafía ósea y la densitometría ósea solo se efectuaron en forma esporádica. En todos los casos, los estudios de localización glandular incluyeron gammagrafía de paratiroides, los primeros seis fueron estudiados con ^{99m}Tc tecnecio-talio²⁰¹ y en los restantes se utilizó sestamibi ^{99m}Tc (^{99m}Tc tecnecio isobutil-isonitrilo), 31 pacientes (66%) fueron evaluados con ultrasonido de cuello y solo en cinco (10.6%) se utilizó tomografía computarizada de cuello. Los pacientes con hipercalcemia severa fueron tratados preoperatoriamente con hiperhidratación intravenosa y diurético, con la finalidad de reducir los niveles de calcio sérico.

Todos los pacientes fueron tratados quirúrgicamente bajo anestesia general, 37 pacientes (78.7%) fueron sometidos a exploración bilateral de cuello con la identificación de por lo menos cuatro glándulas paratiroides y remoción de las glándulas crecidas; 10 pacientes (21.3%) fueron tratados con cirugía de mínima invasión con paratiroidectomía radioguiada. Las glándulas resecaadas fueron evaluadas microscópicamente usando criterios histológicos convencionales. El calcio y fósforo séricos fueron estimados diariamente después de la cirugía. Los pacientes con datos clínicos y bioquímicos de hipocalcemia fueron manejados con infusión intravenosa de gluconato de calcio más carbonato de calcio y calcitriol por vía oral. Todos los pacientes con enfermedad ósea severa recibieron complemento de calcio y vitamina D por varios meses.

Durante el seguimiento, las evaluaciones clínica y bioquímica fueron realizadas en cada visita, mientras que la evaluación radiológica cada seis meses. Una paciente presentó hipercalcemia recurrente, por lo que fue valorada con estudios de medicina nuclear con sestamibi ^{99m}Tc, ultrasonido de cuello y fue reintervenida quirúrgicamente.

El análisis estadístico fue de tipo descriptivo simple, mediante determinación de porcentajes y medidas de tendencia central.

Resultados

Se incluyeron 47 pacientes, 40 de los cuales (85%) fueron mujeres y siete (15%) varones. La relación hombre:mujer fue de 1:5.7. La media de edad fue de 51.3 años, con intervalo de 27 a 77 años.

Solo 10 pacientes (21%) fueron canalizados con diagnóstico clínico de HPTP. Los demás (37 casos, 79%) fueron enviados por la sospecha clínica de neoplasia maligna. De este último grupo, ocho (17%) fueron enviados con diferentes neoplasias no paratiroides, identificando hipercalcemia en estudios de laboratorio, lo que motivó iniciar un protocolo de estudio hasta confirmar HPTP. Por otro lado, 29 pacientes (63%) fueron enviados por lesiones líticas múltiples en huesos largos o tumor en la región maxilofacial (Cuadro I).

Específicamente 14 pacientes (29.7%) fueron enviados por lesiones líticas múltiples en huesos largos. Cinco (10.7%) fueron canalizados con diagnóstico probable de mieloma



Figura 1. Fractura de fémur en paciente con hiperparatiroidismo primario avanzado.

múltiple, los nueve restantes (19%) se caracterizaron por una o más fracturas en terreno patológico (Figura 1). Para este grupo de pacientes se incluyeron diversos diagnósticos de envío como metástasis óseas de primario no determinado, osteosarcoma o tumor de células gigantes multicéntrico. Los 15 pacientes restantes (32%) fueron referidos por tumor en la región maxilofacial (Figuras 2 y 3), la mayoría (10 casos, 21.3%) se localizó en la encía inferior y cinco (10.7%) en la maxila. Los diversos diagnósticos de envío incluyeron cáncer de encía, cáncer de antro maxilar, sarcoma de antro maxilar y tumor o granuloma de células gigantes.

Las áreas óseas afectadas por lesiones líticas o tumor fueron sometidas a biopsia con legrado óseo o biopsia

Cuadro I. Motivos de referencia en pacientes con hiperparatiroidismo primario

| Diagnóstico de referencia | Núm. pacientes | % |
|---|----------------|-------|
| Tumor en macizo facial | | |
| Tumor mandibular | 10 | 21.3 |
| Tumor maxilar | 5 | 10.7 |
| Tumor o lesiones líticas en huesos largos | | |
| Mieloma múltiple | 5 | 10.7 |
| Lesiones líticas y fractura | 9 | 19.0 |
| Neoplasias no paratiroides | | |
| Tumor tiroideo | 5 | 10.7 |
| Tumor mediastinal | 1 | 2.1 |
| Tumor renal | 1 | 2.1 |
| Tumor ovario | 1 | 2.1 |
| Hiperparatiroidismo primario | 10 | 21.3 |
| Total | 47 | 100.0 |



Figura 2. Tumor pardo en la rama horizontal de la mandíbula.

incisional, dependiendo de las características físicas de la lesión. El informe histológico confirmó tumor de células gigantes en todos los huesos largos; en el macizo facial incluyó términos como éuplis, granuloma reparador de células gigantes y lesión o tumor de células gigantes.

Las manifestaciones clínicas están descritas en el cuadro II. Las alteraciones óseas fueron las manifestaciones más comunes. El tiempo de evolución del dolor óseo tuvo un rango de dos a 36 meses, con media de 11 meses. En 22 pacientes (46.8%) fue clínicamente evidente tumor pardo en sitios como mandíbula, maxilar, clavícula o falanges. La encía inferior fue el sitio más frecuentemente afectado. El tiempo de evolución de estos tumores tuvo un intervalo de uno a 36 meses, con media de 11.3 meses. Nueve pacientes (19.1%) tuvieron fractura; las localizaciones más comunes fueron fémur, pelvis, radio y cúbito. Treinta y seis pacientes (76.5%) presentaron astenia o fatiga. Fue detectada litiasis renal o ureteral en



Figura 3. Tumores pardos bilaterales en la región maxilar en paciente con hiperparatiroidismo primario.

Cuadro II. Manifestaciones clínicas en pacientes con hiperparatiroidismo primario

| Síntoma o manifestación clínica | Núm. pacientes ^a | % |
|--|-----------------------------|------|
| Osteopenia u osteoporosis ^b | 37 | 78.2 |
| Astenia o fatiga | 36 | 76.5 |
| Dolor óseo | 35 | 74.4 |
| Osteítis fibrosa quística | 29 | 53.2 |
| Nefrolitiasis | 17 | 36.1 |
| Anemia | 15 | 31.9 |
| Fractura | 9 | 19.1 |
| Enfermedad ácido péptica | 9 | 19.1 |
| Pancreatitis | 1 | 2.1 |

^aLa mayoría de los pacientes presentó más de una manifestación clínica.

^bEvaluación subjetiva con serie ósea metabólica.

17 pacientes (36%); el tiempo de presentación tuvo un intervalo de 1 a 228 meses, con mediana de 70 meses.

Los resultados de los estudios de laboratorio iniciales se muestran en el cuadro III. Se demostró anemia en 15 pacientes (32%) y 21 (44.6%) presentaron niveles de calcio sérico ≥ 13 mg/dL. En esta serie de casos, se trataron siete (14.9%) con HPTP normocalcémico; los valores de los estudios de laboratorio de este grupo se detallan en el cuadro IV. Las determinaciones séricas de 1,25-dihidroxitamina D y de 25-hidroxitamina D no son realizadas rutinariamente en nuestra unidad, pero es probable que la deficiencia de vitamina D coexistente en este grupo de pacientes pudiera explicar las cifras normales de calcio sérico total y de calcio corregido. Cerca de la mitad (49%) tuvo hipofosfatemia (< 2.3 mg/dL).

La evaluación radiológica con serie ósea metabólica demostró osteopenia generalizada en 37 pacientes (78.7%), y en la mayoría se observó la característica pérdida de hueso cortical y resorción subperiosteal en cráneo ("lesiones en sal y pimienta") (Figura 4).

El reporte histopatológicos del tumor primario confirmó adenoma único en 41 pacientes (87.3%), carcinoma en cuatro (8.5%) e hiperplasia de paratiroides en dos (4.2%), uno asociado a síndrome de neoplasia endocrina múltiple. El tamaño promedio del tumor glandular fue de 2.7 cm, con

Cuadro III. Resultados iniciales de laboratorio clínico en pacientes con hiperparatiroidismo primario

| Estudio clínico | Valores iniciales | | Valores de referencia |
|-----------------------------|-------------------|---------|-----------------------|
| | (intervalo) | (media) | |
| Calcio sérico total (mg/dL) | 9-16.9 | 12.8 | 8.4-10.2 |
| Fósforo sérico (mg/dL) | 1.5-4.3 | 2.7 | 2.7-4.5 |
| Fosfatasa alcalina (UI/L) | 73-2,990 | 494.6 | 45-128 |
| Paratohormona (pg/mL) | 65-2,000 | 666.9 | 7-53 |
| Urea sérica (mg/dL) | 12-133 | 49.5 | 17-56 |
| Creatinina sérica (mg/dL) | 0.7-4.6 | 1.4 | 0.8-1.4 |

intervalo de 1.3 a 6 cm; 20 pacientes (42.5%) tuvieron tumores ≥ 3 cm de diámetro. Desafortunadamente, el peso de la glándula fue registrado en forma ocasional.

Cuarenta pacientes (85.2%) presentaron normocalcemia a las 24 horas del posoperatorio. La determinación de calcio sérico a las 24 horas de la cirugía tuvo un rango de 7.1 a 11.3 mg/dL, con media de 9.1 mg/dL. A las 24 horas posteriores a la cirugía, siete pacientes (14.9%) presentaron calcio sérico persistentemente elevado, aunque éste se normalizó entre 48 a 72 horas posteriores a la intervención. A los 30 días de la cirugía, ningún paciente presentaba hipercalcemia persistente.

Las manifestaciones clínicas de hipocalcemia se registraron en 16 pacientes (34%), corroborándose en todos niveles bajos de calcio sérico debido a "síndrome de hueso hambriento". Los 16 tenían tumores pardos o lesiones líticas en huesos largos. Fue necesario utilizar gluconato de calcio intravenoso, carbonato de calcio y calcitriol por vía oral, hasta la remisión de los datos clínicos. Treinta días después de la cirugía, 10 pacientes (21.2%) persistían con calcio sérico menor a 8 mg/dL, aunque solo dos desarrollaron hipocalcemia permanente. Para los 47 casos, la estancia intrahospitalaria media fue de 10 días, con rango de dos a 29 días.

Después de la cirugía, el seguimiento radiológico demostró la recuperación de la resorción subperiosteal y de la osteopenia. Los sitios de fractura, quistes e imágenes líticas óseas presentaron una hiperdensidad persistente. Después

Cuadro IV. Resultados de laboratorio en pacientes con hiperparatiroidismo normocalcémico

| Paciente | Calcio sérico | Calcio corregido | Fósforo sérico | Urea sérica | Creatinina sérica | Albúmina | Hemoglobina | Fosfatasa alcalina | Paratohormona |
|------------------|----------------|------------------|----------------|-------------|-------------------|-------------|--------------|--------------------|---------------|
| 1 | 10.1 | 10.02 | 2.6 | 19 | 0.8 | 4.1 | 9.6 | 123 | 750 |
| 2 | 10.2 | 10.04 | 2.8 | 32 | 1.4 | 4.2 | 14.6 | 112 | 985 |
| 3 | 10.0 | 10.24 | 4.3 | 96 | 4.6 | 3.7 | 8.2 | 470 | 373 |
| 4 | 9.0 | 8.92 | 3.4 | 36 | 1.0 | 4.1 | 12.5 | 205 | 65 |
| 5 | 10.2 | 9.88 | 3.4 | 41 | 2.0 | 4.4 | 14.0 | 105 | 271 |
| 6 | 9.3 | 9.30 | 3.1 | 33 | 0.7 | 4.0 | 15.6 | 343 | 71 |
| 7 | 10.0 | 9.84 | 3.5 | 29 | 0.8 | 4.2 | 13.0 | 78 | 100 |
| Valores normales | 8.4-10.2 mg/dL | 8.4-10.2 mg/dL | 2.7-4.5 mg/dL | 17-56 mg/dL | 0.8-1.4 mg/dL | 3.9- 5 g/dL | 11.7-18 g/dL | 35-110 UI/L | 7-53 pg/mL |



Figura 4. Paciente con hiperparatiroidismo primario; puede observarse la característica pérdida de hueso cortical y la resorción subperiosteal conocida como “lesiones en sal y pimienta”.

de 12 meses, la mayoría de los tumores pardos remitieron espontáneamente.

En 15 pacientes (32%) se identificó neoplasias tiroideas sincrónicas, nueve (19.1%) tuvieron tumores benignos, cuatro (8.5%) presentaron carcinoma papilar y dos (4.2%) estuvieron asociados a neoplasia endocrina múltiple con carcinoma medular. Los dos pacientes (4.2%) con hipoparatiroidismo permanente estuvieron asociados a tiroidectomía total y disección ganglionar por carcinoma de tiroides (un paciente asociado a carcinoma papilar y otro a carcinoma medular de tiroides).

Dos pacientes (4.2%) presentaron lesión transitoria del nervio laríngeo recurrente con remisión completa en ambos; dos (4.2%), lesión permanente; uno (2.1%), hematoma posoperatorio. No se registraron muertes operatorias.

Los pacientes fueron seguidos con una duración media de 35.2 (intervalo de seis a 144) meses. Solo una paciente (2.1%) presentó hipercalcemia recurrente. Después de la resección quirúrgica, donde se confirmó carcinoma de paratiroides, tuvo normocalcemia inmediata y dos años después, elevación progresiva del calcio sérico llegando a cifras hasta de 18.5 mg/dL. Los valores de paratohormona también se incrementaron. Fue reintervenida quirúrgicamente en dos ocasiones, sin identificar enfermedad aparente. A los cinco años del manejo inicial se confirmó metástasis pulmonares. A pesar del uso de bifosfonatos, la paciente falleció debido a la grave hipercalcemia persistente.

Discusión

El HPTP afecta el metabolismo del calcio debido a la elevación de la hormona elaborada por las glándulas paratiroides. El diagnóstico se basa en la elevada concentración de calcio sérico total y de paratohormona.²⁶

La presentación clásica incluye litiasis renal, pérdida del tejido óseo y manifestaciones gastrointestinales. Afortunadamente, la determinación de calcio sérico durante los exámenes médicos rutinarios ha cambiado el espectro clínico hasta incluir pacientes con síntomas poco objetivos, los cuales son referidos como “asintomáticos”. Sin embargo, si bien es cierto que en éstos no se incluyen las manifestaciones típicas de la enfermedad, es evidente que pueden tener un sinnúmero de manifestaciones subjetivas. Entre estos síntomas se puede presentar letargo, somnolencia, neuroastenia, irritabilidad, alucinaciones, desorientación, confusión, alteraciones cognitivas (memoria), baja energía o fatiga, debilidad, dolor óseo, alteraciones del sueño, disminución de la habilidad para completar la tarea diaria en el hogar o el trabajo, alteraciones en interacción social y síntomas psiquiátricos que van desde depresión, ansiedad hasta psicosis.²⁶⁻²⁹ Además, se ha sugerido que el HPTP está asociado con incremento en la incidencia de hipertensión, resistencia a la insulina, dislipidemias, enfermedades cardiovasculares y malignidad.⁴

Es evidente que el HPTP tiene un amplio espectro clínico y un prolongado tiempo de evolución. Aunque la mayoría de los pacientes en esta serie tenía varios síntomas subjetivos, un alto porcentaje presentó manifestaciones severas de la enfermedad, como la osteítis fibrosa quística, la cual se caracteriza por quistes óseos, osteoporosis y tumores pardos, como resultado de la excesiva resorción ósea mediada por osteoclastos.¹⁶ Estos cambios óseos están más frecuentemente manifestados por la desmineralización ósea y el dolor óseo, aunque las fracturas y las deformidades esqueléticas no son complicaciones infrecuentes.¹⁶⁻¹⁹ De hecho, en esta serie, la osteítis fibrosa quística fue confundida clínicamente con diferentes neoplasias malignas, siendo de esta manera el motivo principal de envío para su atención médica a una unidad oncológica.

Debido a que las lesiones osteolíticas múltiples de la osteítis fibrosa quística pueden ser radiológicamente indistinguibles de otras enfermedades con lesiones óseas múltiples,^{22,23} y que los tumores pardos, en especial los localizados en el macizo facial, pueden simular diversas lesiones tumorales,^{17,21,30-34} el diagnóstico preciso implica un reto. En nuestra experiencia, el estudio histopatológico de las lesiones líticas o tumorales permitió establecer una ruta diagnóstica. En esta serie, el examen histológico de las diversas lesiones óseas describió la presencia de tumor, granuloma o lesión de células gigantes, descartando el posible diagnóstico de malignidad.

Cuando un paciente presenta lesión neoplásica en el área de macizo facial, principalmente en la región mandibular, histológicamente compatible con una lesión de células gigantes, se requiere iniciar un protocolo para establecer un diagnóstico preciso, dado que diversas entidades se caracterizan por lesiones con células gigantes, entre ellas la displasia fibrosa, querubismo, quiste óseo aneurismático y, por supuesto, el tumor pardo del hiperparatiroidismo. El diagnóstico de HPTP debe basarse en la detección de hipercalcemia, hipofosfatemia y niveles elevados de paratohormona.³⁰⁻³⁵

Los pacientes con lesiones óseas líticas múltiples en huesos largos por osteítis fibrosa quística representaron un

complejo diagnóstico. En estos pacientes es necesario descartar otras enfermedades con afección esquelética multifocal como mieloma múltiple, enfermedad de Paget, linfoma, adamantinoma, angiosarcoma, displasia fibrosa, fibrosarcoma, encondroma, metástasis de un tumor primario desconocido, granuloma eosinófilo e incluso infección multifocal.^{36,37}

Si bien la mayoría de los estudios radiológicos y bioquímicos pueden aportar información importante para establecer un diagnóstico presuntivo inicial, el estudio histopatológico es de gran ayuda en los pacientes en quienes exista duda diagnóstica. En los casos en los cuales el reporte histológico de las lesiones óseas confirme células gigantes, es necesario descartar HPTP y tumor óseo benigno de células gigantes, que representa 5% de los tumores óseos primarios, se origina en la epimetáfisis y es más frecuente en fémur distal, tibia proximal y radio distal; el síntoma de presentación más común es el dolor.³⁸ Histológicamente es indistinguible de la lesión de células gigantes del HPTP.³⁷ El involucro multifocal puede sugerir HPTP, principalmente por que el tumor óseo de células gigantes multicéntrico es muy poco frecuente, tan solo se han descrito 43 casos.^{36,37} En este grupo de pacientes, el diagnóstico de HPTP es confirmado por niveles anormalmente elevados de paratohormona y calcio sérico.

Después de una paratiroidectomía exitosa, la mayoría de las manifestaciones del HPTP, incluyendo la enfermedad ósea, rápidamente revierte.¹⁹ Por lo general existe recuperación temprana y sostenida de la densidad mineral ósea, superior en los sitios de hueso esponjoso que en los de hueso cortical.³⁸ Las mayores ganancias ocurren en el primer año después de la cirugía. Los estudios de densitometría ósea demuestran espectacular remineralización del esqueleto, incluso desde la primera semana.¹⁹ Pacientes con enfermedad ósea severa pueden tener un incremento anual de la densidad ósea hasta de 100% en columna lumbar, pero solo 12% en radio distal.¹⁹

En nuestros pacientes, la evaluación radiológica mostró intensa remineralización del esqueleto. Las fracturas sanaron, pero tanto las fracturas como los sitios de lesiones líticas conservan una persistente hiperdensidad.

Es importante resaltar que muchos de los pacientes con HPTP avanzado no recuperan la densidad ósea normal incluso después de varios años.¹⁹ La ganancia sostenida en la densitometría ósea por más de cuatro años indica que el proceso de remodelación y reparación ósea es en algunos pacientes un proceso lento. Algunos informes han señalado que la fosfatasa alcalina, el marcador bioquímico del recambio óseo, rápidamente se incrementa después de la paratiroidectomía y se normaliza después de seis a nueve meses.¹⁹ En nuestra serie, la determinación de fosfatasa alcalina total a los 12 meses posteriores a la cirugía seguía teniendo valores superiores al normal: un valor medio de 210 U/L, con un intervalo de 84 a 240 U/L, lo que confirma que la recuperación ósea en estos pacientes es un proceso lento.

Mishra y Agarwal^{17,19} informaron la presencia de tumor pardo en 27 pacientes con HPTP; la tibia y el pubis fueron los sitios más afectados. Seis meses después de la paratiroidec-

Cuadro V. Manifestaciones clínicas en pacientes con hiperparatiroidismo en México

| Síntoma o condición | HE CMN SXXI (%) | CMNR (%) | HO CMN SXXI (%) |
|-------------------------------|-----------------|----------|-----------------|
| Litiasis renal | 65.6 | 80 | 36.6 |
| Hipertensión | 31.3 | 26 | NR |
| Fatiga, debilidad | 28.3 | 31 | 76.5 |
| Osteoporosis | 25.3 | 87 | 78.7 |
| Gastritis | 25.3 | 40 | 19.1 |
| Úlcera péptica | 7.4 | NR | NR |
| Osteítis fibrosa quística | 5.9 | NR | 53.2 |
| Pancreatitis | 2.9 | NR | 2.1 |
| Gota | 2.9 | NR | NR |
| Dolor óseo | NR | NR | 74.4 |
| Fractura | NR | NR | 19.1 |
| Anemia | NR | 19 | 31.9 |
| Trastornos neuropsiquiátricos | NR | 68 | 12.7 |

HE = Hospital de Especialidades, CMN SXXI = Centro Médico Nacional Siglo XXI, CMNR = Centro Médico Nacional La Raza; HO = Hospital de Oncología, NR = no reportado.

tomía, los tumores pardos involucionaron parcialmente en seis de los 27 casos. Debido a que los defectos en el contorno óseo y los tumores óseos persistieron, recomendaron efectuar osteotomías para su corrección. En nuestra serie, la mayoría de los tumores pardos se presentó en la región ósea facial, siendo la mandíbula el sitio más frecuente. De manera espontánea, la mayoría de estos tumores involucionó después de 12 meses de la resección del tumor de paratiroides. Solo un paciente ameritó remodelación ósea. Por este motivo, solo sugerimos osteotomía en los pacientes en los cuales el tumor pardo no logre involucionar por completo.

Agarwal¹⁹ ha coincidido en afirmar que existe una relativa alta proporción de carcinoma de paratiroides en pacientes con HPTP severo. Informó cuatro casos de carcinoma de paratiroides en 51 pacientes con HPTP. En nuestra serie, cuatro casos (8.5%) fueron diagnosticados como carcinomas. Todos con calcio sérico mayor a 15 mg/dL y cifras de paratohormona mayores a 1000 pg/mL al momento del diagnóstico inicial. En esta serie, la alta frecuencia de pacientes con cáncer de paratiroides probablemente sea solo debido a un sesgo al tratarse de una población seleccionada.

El HPTP es una enfermedad relativamente frecuente. En Estados Unidos de Norteamérica, 1.5% de la población con 65 años o más, que representa más de 3.9 millones de personas, tiene HPTP.²⁷ Sin embargo, cuando valoramos los informes en México podemos darnos cuenta del bajo número de pacientes diagnosticados con esta enfermedad. En el Centro Médico Nacional La Raza, del Instituto Mexicano del Seguro Social, en 15 años se trataron 290 pacientes y en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, 67 en cinco años.^{13,14} La mayoría de los pacientes continúa con manifestaciones clásicas de la enfermedad (Cuadro V). En nuestro país es probable que exista un

importante número de pacientes "asintomáticos" no adecuadamente diagnosticados por la falta de determinación rutinaria de calcio sérico.

Es importante puntualizar que la población estudiada no es representativa de la población general de pacientes con HPTP. Es claro que existió un sesgo de selección, lo que explicaría la alta frecuencia de las manifestaciones calificadas como inusuales. El elevado índice de error en el diagnóstico presuntivo inicial puede explicarse debido a las características clínicas de las manifestaciones de la enfermedad. Algunas lesiones óseas del HPTP avanzado pueden ser clínicamente indistinguibles de algunas neoplasias malignas. Las figuras 1 a 3 demuestran la complejidad del diagnóstico inicial.

En esta serie de pacientes, la osteítis fibrosa quística sintomática y la severa disminución de la densidad mineral ósea fueron las manifestaciones dominantes del HPTP. Generalmente los casos que llegan a unidades oncológicas presentan con más frecuencia sintomatología más variada que los derivados de clínicas de litiasis. Las imágenes radiológicas y la presencia histológica de células gigantes pueden ser indistinguibles a las observadas en otras entidades patológicas. Para establecer el diagnóstico de HPTP es necesaria una adecuada evaluación clínica, bioquímica, radiológica e histológica. Después de la paratiroidectomía, los pacientes con HPTP tienen una marcada y sostenida recuperación de la osteítis fibrosa quística, aunque en algunas ocasiones esta recuperación solo puede lograrse después de varios años.

Referencias

- Murphy C, Norman J. The 20% rule: a simple, instantaneous radioactivity measurement defines cure and allows elimination of frozen sections and hormone assays during parathyroidectomy. *Surgery* 1999;126:1023-1029.
- Irvin G, Carneiro D. Management changes in primary hyperparathyroidism. *JAMA* 2000;8:934-936.
- Pruhs ZM, Starling JR, Mack E, Chen H. Changing trends for surgery in elderly patients with hyperparathyroidism at a single institution. *J Surg Res* 2005;127:59-62.
- Bolland MJ, Grey AB, Gamble GD, Reid IR. Association between primary hyperparathyroidism and increased body weight: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1525-1530.
- Silverberg SJ, Bilezikian JP, Bone HG, Talpos GB, Horwitz MJ, Stewart AF. Therapeutic controversy in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2275-2285.
- Walgenbach S, Hommel G, Junginger T. Outcome after surgery for primary hyperparathyroidism: ten-year prospective follow-up study. *World J Surg* 2000;24:564-570.
- Heath H, Hodgson SF, Kennedy MA. Primary hyperparathyroidism: incidence, morbidity, and potential economic impact in a community. *N Engl J Med* 1980;302:189-193.
- Soreide JA, van Heerden JA, Grant CS, Lo CY. Characteristics of patients surgically treated for primary hyperparathyroidism with and without renal disease. *Surgery* 1996;120:1033-1037.
- Sywak MS, Knowlton ST, Pasiaka JL, Parsons LL, Jones J. Do the National Institutes of Health Consensus Guidelines for parathyroidectomy predict symptom severity and surgical outcome in patients with primary hyperparathyroidism? *Surgery* 2002;132:1013-1020.
- Hasse C, Sitter H, Bachmann Z, Zielke A, Koller M, Nies C. How asymptomatic is asymptomatic primary hyperparathyroidism? *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000;108:265-274.
- Pasiaka JL, Parsons LL, Demeure MJ, Wilson S, Malycha P, Jones J. A patients-based surgical outcome tool demonstrating improvement of symptoms following parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 2002;26:942-949.
- Chan AK, Duh Q, Katz MH, Siperstein AE, Clark OH. Clinical manifestations of primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. *Ann Surg* 1995;222:1-12.
- Mendoza V, Zamudio JF, Peña JF, Marín A, Martínez E, Mercado M. Hiperparatiroidismo primario, reporte de 67 casos. Experiencia de los últimos cinco años en el Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI. *Cir Ciruj* 2003;71:363-368.
- Delgadillo GH, Fenig J, González F, Velásquez JA, Serrano I, Bevia F. Experiencia de 15 años en el tratamiento quirúrgico del hiperparatiroidismo. *Cir Gen* 2005;27:149-151.
- Pino V, Yáñez TK, Ruiz GT, García MM, Pardo G, Blasco A. Evolución clínica en los pacientes intervenidos por hiperparatiroidismo primario. Nuestros resultados y revisión de la literatura. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2003;54:584-588.
- Raeburn CD, Cothren C, McIntyre RC. End-stage manifestations of severe hyperparathyroidism. *Surgery* 2002;131:896-898.
- Mishra SK, Agarwal G, Kar DK, Gupta SK, Mithal A, Rasted J. Unique clinical characteristics of primary hyperparathyroidism in India. *Br J Surg* 2001;88:708-714.
- Onur M, Seymen H, Kadioglu A. Intense skeletal lesions in a patient with primary hyperparathyroidism disease. *Clin Nucl Med* 2001;26:727-728.
- Agarwal G, Mishra S, Kar D, Singh AK, Arya V, Gupta S, et al. Recovery pattern of patients with osteitis fibrosa cystica in primary hyperparathyroidism after successful parathyroidectomy. *Surgery* 2002;132:1075-1085.
- Pai M, Park CH, Kim BS, Chung YS, Park A, Hee B. Multiple brown tumors in parathyroid carcinoma mimicking metastatic bone disease. *Clin Nucl Med* 1997;22:691-694.
- Yamazaki H, Ota Y, Auki T, Katakida K. Brown tumor of the maxilla and mandible: Progressive mandibular brown tumor after removal of parathyroid adenoma. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:719-722.
- Rubin MR, Livolsi VA, Bandeira F, Caldas G, Bilezikian JP. Tc^{99m}-sestamibi uptake in osteitis fibrosa cystica simulating metastatic bone disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5138-5141.
- Kar DK, Gupta SK, Agarwal A, Mishra SK. Brown tumor of the palate and mandible in association with primary hyperparathyroidism. *J Oral Maxillofac Surg* 2001;59:1352-1354.
- Morgan G, Ganapathi M, Afzal S, Grant AJ. Pathological fracture in primary hyperparathyroidism. A case report highlighting diagnostic difficulties. *Int J Care Injured* 2002;33:288-291.
- Caglar M, Naldoken S. Multiple brown tumors simulating bone metastases. A case of parathyroid adenoma coexisting with papillary carcinoma of the thyroid. *Clin Nucl Med* 2000;25:772-774.
- Coker LH, Rorie K, Cantley L, Kirksnd K, Stump D, Burnank N. Primary hyperparathyroidism, cognition and health-related quality of life. *Ann Surg* 2005;242:642-650.
- Heath H III, Hodgson SF, Kennedy MA. Primary hyperparathyroidism: incidence, morbidity, and potential economic impact in a community. *N Engl J Med* 1980;302:189.
- Chen H, Parkerson S, Udelsman R. Parathyroidectomy in the elderly: Do the benefits outweigh the risks? *World J Surg* 1998;22:531-536.
- Khosla S, Melton LJ III, Wermers RA, Crowson SC, O'Fallon, Riggs B. Primary hyperparathyroidism and the risk of fracture: A population-based study. *J Bone Miner Res* 1999;14:1700-1707.
- Eisenbud L, Stern M, Rothberg M, Sachs SA. Central giant cell granuloma of the jaws: Experiences in the management of thirty-seven cases. *J Oral Maxillofac Surg* 1988;36:375-384.
- Whitaker SB, Waldron CA. Central giant cell lesions of the jaws. A clinical, radiologic, and histopathologic study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993;75:199-208.
- Carlos R, Sedano HO. Intralesional corticosteroids as an alternative treatment for central giant cell granuloma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 2002;93:161-166.
- Crestanello JP, Fernández C, Robano A. Corticoides intralesionales en lesiones de células gigantes. *Rev Esp Oral y Maxilofac* 2004;25:351-360.
- Lietman SA, Levine MA. Resolution of giant cell granuloma after treatment with calcitonin. *Oral Oncology EXTRA* 2005;41:125-127.
- Edwards PC, Fox J, Fantasia JE, Goldberg J, Kelsch RD. Bilateral central giant granuloma of the mandible in an 8-years-old girl with Noonan syndrome (Noonan-like/multiple giant cell lesion syndrome). *Pathol Oral Radiol Endod* 2005;99:334-340.
- Taylor KF, Yingsakmongkol W, Conard KA, Stanton RP. Multicentric giant cell tumor of bone: a case report and review of the literature. *Clin Orthop* 2003;410:267-273.
- Cummins CA, Scarborough MT, Enneking WF. Multicentric giant cell tumor of bone. *Clin Orthop* 1996;322:245-252.
- Mendenhall WM, Zlorecki RA, Scarborough MT, Gibbs CP, Mendenhall NP. Giant cell tumor of bone. *Am J Clin Oncol* 2006;29:96-99.

Alergia, pólenes y medio ambiente

Luis Manuel Terán,^{a,b*} Michelle Marie Margarete Haselbarth-López^a y David Leonor Quiroz-García^c

^aLaboratorio de Inmunoalergia y Asma, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas", México D.F., México

^bBiomedicina in the Post-Genomic Era A.C.

^cLaboratorio de Palinología, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional, México D.F., México

Recibido en versión modificada: 10 de marzo de 2009

Aceptado: 13 de marzo de 2009

RESUMEN

Las enfermedades respiratorias como el asma y la rinitis, de origen predominantemente alérgico, constituyen un problema de salud pública para México, ya que son causas importantes de morbilidad hospitalaria y de ingresos a urgencias pediátricas. Los pólenes son transportados por el viento y se impactan en las vías aéreas causando enfermedad respiratoria alérgica en personas susceptibles. Estudios aerobiológicos en México muestran que en la temporada de secas se encuentra una mayor abundancia y diversidad de pólenes, siendo los árboles la fuente principal. Los tipos polínicos de árboles que sobresalen por su abundancia son Pinus, Fraxinus, Cupressaceae, Alnus, Liquidambar, Callistemon y Casuarina. Interesantemente, el polen de malezas y pastos alcanza su pico máximo de producción durante la temporada de lluvias. Los taxa de malezas y pastos que han sido encontrados de manera más numerosa son Compositae, Cheno-Am, Ambrosia y Gramineae, correspondiendo los primeros tres a malezas y el último a pastos. En la ciudad de México, la contaminación es un factor que exacerba la alergenicidad de los pólenes, ya que los contaminantes causan un efecto directo sobre el propio grano al liberar sus antígenos. En el mundo, el calentamiento global ha favorecido el desarrollo de alergias respiratorias debido a que las etapas de floración son más prolongadas. Todo esto en conjunto representa una amenaza para la salud de los pacientes alérgicos.

Palabras clave:

Polen, alergia, asma, alérgeno, cambio climático, contaminación ambiental

SUMMARY

Allergic respiratory diseases such asthma and allergic rhinitis are a health problem throughout the world. In Mexico City, pollens are an important cause of allergic respiratory disease. Both, the geographic location- and the vegetation surrounding this City favor the distribution of pollens leading to respiratory disease in susceptible patients. Aerobiological studies have shown that during the mild dry winter there is a large amount of pollens in the environment with tree pollens being the most abundant of all. The most frequent tree pollens found in Mexico City include Fraxinus, Cupressaceae, Alnus, Liquidambar, Callistemon, Pinus, and Casuarina. In contrast, grass- and weed pollens predominate during the summer (rainy season) including Compositae, Cheno-Am, Ambrosia and Gramineae. An additional health problem in Mexico City is the air pollution that exerts a direct effect on individuals. This in turn increases pollen allergenicity by disrupting them leading to the release of their particles which then penetrate the human airways causing disease. Thus, the polluted environment along with global warming which is also known to increase pollen quantities by inducing longer pollen seasons may represent a health risk to Mexico City inhabitants.

Key words:

Pollen, allergy, asthma, allergen, climatic change, pollution

Antecedentes

Las enfermedades alérgicas afectan aproximadamente entre 15 y 30% de la población mundial. De las enfermedades alérgicas, el asma, la rinitis alérgica y la dermatitis atópica son las más frecuentes. Datos de prevalencia de síntomas de asma en niños de varias partes del

mundo indican que los países de habla inglesa y algunos de América Latina tienen los índices más altos debido a que entre 15 y 23% de su población infantil los presentan. Sin embargo, de acuerdo con los últimos registros con los que se cuenta se observa una reducción general en dicho parámetro en los primeros países, mientras que en los segundos se advierte un ascenso, incluso en los que tenían una baja

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Luis Manuel Terán. Laboratorio de Inmunoalergia y Asma, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas", Calz. de Tlalpan 4502, Col. Sección XVI, Del. Tlalpan, 14080 México D.F., México. Tel.: 5666 4539 (259). Correo electrónico: linteran@iner.gob.mx

prevalencia. En México se calcula que es de 6%, observándose un aumento en los últimos años, por lo que este padecimiento es considerado un problema de salud pública ya que es una de las principales causas de morbilidad hospitalaria y de ingresos a urgencias pediátricas.¹⁻⁶

La alergia es la reacción de hipersensibilidad que presenta una persona sensible frente a una sustancia extraña llamada alérgeno, el cual es inocuo para la población en general. En individuos susceptibles, el contacto repetido del alérgeno estimula el sistema inmune para inducir la producción de inmunoglobulina E (IgE). Cuando las moléculas de IgE en la superficie del mastocito se combinan con el antígeno empieza un proceso que causa degranulación, con la consiguiente liberación de mediadores de inflamación, responsables de desencadenar los síntomas alérgicos.⁷

Aunque la etiología de las enfermedades alérgicas no es bien conocida, se considera que la atopia es el factor de riesgo más importante para su desarrollo. Atopia se define como la predisposición genética a desarrollar enfermedad alérgica con producción excesiva de IgE posterior a la exposición a alérgenos específicos, por lo que el riesgo de desarrollar alergia en individuos atópicos es 10 a 20 veces mayor que en sujetos no atópicos.⁸ Sin embargo, también es importante mencionar que no todos los sujetos atópicos desarrollan alergia. Pearce y colaboradores realizaron un metaanálisis de relación entre asma y atopia; concluyeron que el porcentaje de casos de asma en los cuales se encontró atopia es entre 30 y 40%.⁹ Posteriormente otros estudios confirmaron estos resultados no solo para asma sino también para rinitis y dermatitis atópica, proponiendo un modelo de enfermedad alérgica entre 30 y 40% de todos los casos y el resto 60 a 70% asociada a otros factores.¹⁰

Los alérgenos causantes de las enfermedades respiratorias alérgicas son denominados aeroalérgenos, debido a que se encuentran suspendidos en la atmósfera donde vivimos. De éstos sobresalen los granos de polen, proteínas de ácaros y cucarachas, epitelios de animales y esporas de hongos.¹¹ El polen es uno de los factores causales más comunes de enfermedad alérgica.¹² Estudios realizados en México de pruebas cutáneas y enfermedad alérgica muestran que el polen es uno de los aeroalérgenos contra del cual muchos de los pacientes reaccionan positivamente.^{13,14}

Los granos de polen son los gametofitos masculinos de las plantas que producen semillas. La dispersión de éste puede ser dada por aire (anemófilos), insectos (entomófilos) o por ambos (ambifilos). El polen alergénico es primordialmente anemófilo, aunque en determinadas condiciones el entomófilo también produce alergia.^{15,16} Los factores ambientales que provocan que el polen libere su contenido alergénico en la atmósfera son humedad ambiental elevada, lluvia copiosa e interacción de los pólenes con los contaminantes.^{12,17-23} Una vez liberados en el medio ambiente, los aeroalérgenos son capaces de inducir enfermedad alérgica en pacientes susceptibles. La capacidad de los pólenes para inducir enfermedad depende de que posean grupos antigénicos específicos que provoquen respuestas de hipersensibilidad en el hombre, así como de encontrarse en concentra-

ción suficiente en el aire, de tal modo que el nivel de exposición sea adecuado para evocar una respuesta inmunológica.²⁴ Por otro lado, la respuesta individual de un sujeto a un alérgeno dependerá de múltiples factores inherentes a él mismo y al alérgeno: estado del sistema inmune, dosis de alérgeno, frecuencia y ruta de penetración, etcétera.²⁴

Los aeroalérgenos del polen están constituidos por glucoproteínas que tienen un peso molecular por arriba de los 10 mil daltons. Muchos de ellos son resistentes a los cambios de pH y a temperaturas por arriba de los 100 °C.³ Estudios recientes *in vitro* han demostrado que los granos de polen pueden liberar, además de los alérgenos, sustancias lipídicas, las cuales tienen la capacidad de reclutar y activar polimorfonucleares, por lo que se sugiere que éstas podrían contribuir en forma directa al proceso inflamatorio característico de la inflamación alérgica.²⁵

La disciplina científica encargada de estudiar entre otras partículas biológicas al polen aéreo en cuanto a su diversidad, así como las concentraciones con que se presenta en las distintas épocas del año, se conoce con el término de aerobiología. Aun cuando Blackley desde 1873 realizaba estudios en este sentido, no fue sino hasta la década de 1940 cuando esta disciplina comienza a tener una gran fuerza.^{26,27}

Estudios aerobiológicos en México

El primer registro que se tiene en México sobre pólenes atmosféricos fue realizado en 1940 por Salazar Mallén²⁸ (Cuadro I). Posteriormente se publicaron otros estudios aerobiológicos para la ciudad de México²⁹⁻³⁴ y en estados como Veracruz, Tlaxcala, Michoacán, Oaxaca, Guadalajara y Puebla.³² Los trabajos que se realizaron entre 1940 y 1990 en la ciudad de México tuvieron como detonador más importante el papel patológico que presentan muchos de los pólenes atmosféricos. Sin embargo, son pocos los conocimientos que se obtuvieron sobre la evolución, riqueza y concentración ambiental de los distintos tipos polínicos en esta metrópoli, debido a que se utilizaron métodos no estandarizados, por lo que los resultados no se pueden interpretar ni comparar. Durante los años noventa se llevaron a cabo estudios con el captador de Burkard, el más empleado por la mayoría de las redes colectoras aerobiológicas a nivel mundial, sin embargo no se utilizó la metodología adecuada, lo cual hace difícil interpretar los resultados. De cualquier manera, a pesar de la diversidad de métodos empleados en estos trabajos se encuentran coincidencias:

1. *Abundancia en el polen:* la época de mayor abundancia anual de pólenes (mayor riqueza y cantidad de granos) es el tiempo de sequía (noviembre a abril), debido a que en esta temporada muchos árboles polinizan, además de que los elementos meteorológicos presentes en este período —humedad relativa baja, poca precipitación pluvial, y la alta velocidad del viento— ayudan a la suspensión y transportación de los pólenes en el ambiente. Por el contrario, en la temporada de lluvias (mayo a octubre) hay menor riqueza y bajas concentraciones de polen, por la elevada precipitación y la alta humedad relativa.

2. *Tipos de pólenes*: en relación a los diferentes tipos polínicos se encontró que los árboles constituyen el grupo más rico y denso durante ambas temporadas, pero el número de taxa y la densidad fueron mayores en la época de sequías respecto a lo que se colecta en la época de lluvias. Los pólenes de árboles que sobresalen en general por ser encontrados de manera muy numerosa en estos trabajos son *Pinus*, *Fraxinus*, *Cupressaceae*, *Alnus*, *Liquidambar*, *Callistemon* y *Casuarina* (Cuadro I). Por otra parte, polen de malezas y de pastos puede detectarse a lo largo de todo el año, pero el pico máximo de productividad de este tipo de granos se da durante la temporada de lluvias. Las malezas que más han sido reseñadas debido a su abundancia son miembros de la familia *Compositae*, *Cheno-Am* y el género *Ambrosia*, y para pastos son los miembros de la familia *Gramineae* (Cuadro I).

Polinosis

El término polinosis fue introducido por Bostock en 1819 para describir la alergia al polen, también denominada "fiebre del heno". Bostock describió a esta entidad como una enfermedad estacional que aparece junto con la floración de los cereales y de las praderas.¹⁶ Actualmente la definición más aceptada para esta entidad es la inflamación de la mucosa nasal y/o conjuntival y/o bronquial, causada por alérgenos contenidos en los granos de polen a través de un mecanismo inmunológico mediado por IgE. La alergenidad del polen no solo se encuentra relacionada con su concentración ambiental, la cual está dada básicamente por los parámetros meteorológicos regulares, el transporte del mismo a grandes distancias y la propagación de especies vegetales, sino también se debe al efecto que produce en los mismos la contaminación ambiental y el cambio climático.

Cuadro I. Pólenes encontrados en las últimas cinco décadas de 1940 y 1990 en la ciudad de México

| Cuarenta | Setenta | Ochenta | Noventa |
|----------------------------|----------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Árboles | | | |
| <i>Alnus</i> | <i>Alnus</i> | <i>Abies religiosa</i> | <i>Abies religiosa</i> |
| <i>Cupressaceae</i> | <i>Cupressaceae</i> | <i>Alnus</i> | <i>Acer</i> |
| <i>Fraxinus</i> | <i>Eucalyptus</i> | <i>Betulaceae</i> | <i>Alnus</i> |
| <i>Ligustrum</i> | <i>Fraxinus</i> | <i>Burseraceae</i> | <i>Arbutus</i> |
| <i>Mimosa</i> | <i>Pinus</i> | <i>Callistemon</i> | <i>Callistemon</i> |
| <i>Pinus</i> | | <i>Casuarina</i> | <i>Casuarina equisetifolia</i> |
| <i>Populus</i> | | <i>Corylus</i> | <i>Cup-ju</i> |
| <i>Quercus</i> | | <i>Eleagnaceae</i> | <i>Eucalyptus</i> |
| <i>Salix</i> | | <i>Eucalyptus</i> | <i>Fraxinus uhdei</i> |
| | | <i>Fraxinus</i> | <i>Jacaranda</i> |
| | | <i>Ligustrum</i> | <i>Juglans</i> |
| | | <i>Morus</i> | <i>Ligustrum</i> |
| | | <i>Pinus</i> | <i>Liquidambar</i> |
| | | <i>Populus</i> | <i>Pinus</i> |
| | | <i>Quercus</i> | <i>Populus</i> |
| | | <i>Salix</i> | <i>Quercus</i> |
| | | <i>Schinus molle</i> | <i>Salix</i> |
| | | <i>Taxodium</i> | <i>Schinus molle</i> |
| Malezas | | | |
| <i>Ambrosia</i> | <i>Artemisia</i> | <i>Ambrosia</i> | <i>Cheno-Am</i> |
| <i>Cheno-Am</i> | <i>Cosmos y Helianthus</i> | <i>Chenopodium</i> | <i>Compositae</i> |
| <i>Helianthus</i> | <i>Rumex</i> | <i>Cheno-Am</i> | <i>Cruciferae</i> |
| <i>Plantago lanceolata</i> | | <i>Compositae</i> | <i>Daucus</i> |
| <i>Reseda luteola</i> | | <i>Eupatorium</i> | <i>Leguminoseae</i> |
| <i>Rumex</i> | | <i>Urticaceae</i> | <i>Liliaceae</i> |
| | | | <i>Morus</i> |
| | | | <i>Diplandra</i> |
| | | | <i>Rumex</i> |
| | | | <i>Urticaceae</i> |
| Pastos | | | |
| <i>Capriola dactylan</i> | <i>Capriola</i> | <i>Gramineae</i> | <i>Cyperaceae</i> |
| <i>Zea mays</i> | <i>Lolium</i> | <i>Typha</i> | <i>Gramineae</i> |
| | | <i>Zea mays</i> | <i>Typha</i> |

Factores climatológicos en la alergia respiratoria

Parámetros meteorológicos

Dependiendo de la fenología de las plantas, la aparición de su polen en la atmósfera es estacional, sin embargo, también está influida por los parámetros meteorológicos.

Se ha encontrado que las concentraciones de polen se correlacionan positivamente con la temperatura y la velocidad y dirección del viento. Por otra parte, correlación negativa ha sido observada entre la concentración de polen y la presión de aire, la humedad relativa y la lluvia.³⁵

Dispersión del polen a grandes distancias

Numerosos trabajos en Europa han puesto de manifiesto que las características del periodo de polinización, como el tiempo de inicio y la duración e intensidad de la estación polínica de una localidad, pueden ser dramáticamente influidas por la dispersión atmosférica del polen de una región a otra. De hecho, el transporte polínico puede causar un incremento en la concentración de polen de una localidad antes de que su vegetación entre en floración o cuando esta última ocurre.^{36,37} Lo anterior ha sido principalmente advertido en el norte de Europa (en los países bajos). En algunas zonas del norte de Finlandia, como Lapland, se ha llegado a registrar polen de *Betula* en su ambiente antes de que comience el periodo de polinización local de este taxo. Se calcula, además, que este polen de origen no local (proveniente del sur de Finlandia) puede aportar a esa región 70% de la suma total anual de pólenes de *Betula*.³⁸ Asimismo, durante los últimos años se ha observado que Dinamarca ha recibido de Polonia y Alemania elevadas concentraciones de *Betula* (por arriba de los 500 granos/m³) antes de que comience la antesis local (casi cada año), afectando el tiempo de inicio y duración de la polinización de este grano en este país.³⁹ El polen de *Betula* representa para Europa un problema para las autoridades de salud no solo porque es uno de los pólenes más alergénicos, sino también por la cantidad de gente alérgica que puede estar en peligro, ya que este grano puede llegar a extensas áreas del continente debido a la facilidad con la que se transporta a grandes distancias.⁴⁰ Esto crea condiciones desfavorables para pacientes susceptibles, ya que la estacionalidad con la cual toman las medidas necesarias para evitar síntomas puede ser alterada por la presencia de polen no local, dejando a los pacientes desprotegidos y con el riesgo (como en el caso de Dinamarca) de desencadenar un cuadro alérgico al alcanzarse el valor umbral de *Betula* antes de la fenología floral local.^{39,41,42}

Por otra parte, el transporte a larga distancia también provoca que tipos polínicos diferentes a los producidos localmente contaminen el ambiente con nuevos pólenes alergénicos. En el centro de Italia se han registrado altas concentraciones de *Ambrosia* (proveniente de los Balcanes o centro-este de Europa) aun cuando localmente hay pocas plantas fuente de este grano.^{37,43} Del mismo modo, pero ahora en América, se ha encontrado en Tulsa, Oklahoma

(Estados Unidos), concentraciones significativas de polen de *Cupressaceae*, a pesar de que no existe vegetación fuente en esta localidad. Según estas investigaciones, estos granos provienen de las poblaciones montañosas de cedro ubicadas en el sur de Oklahoma y centro de Texas.⁴⁴ Se puede concluir que la llegada de nuevos pólenes alergénicos a una región puede ser clínicamente relevante para la población alérgica, debido a que puede inducir nuevas sensibilizaciones y prolongar la estacionalidad con la cual se presenta las alergias.^{37,43}

Contaminación y polen en la enfermedad respiratoria alérgica

Ciudad y alergia

Actualmente existe literatura científica que sugiere que la contaminación del aire en las grandes ciudades —causada por el intenso tráfico vehicular y por las industrias— aumenta la sensibilidad de las vías aéreas a los aeroalérgenos inhalados en pacientes atópicos. Los contaminantes en el ambiente de estas zonas son el ozono, óxidos de nitrógeno, dióxidos de azufre y materia particulada. La exposición a estos componentes daña la mucosa y el mecanismo de limpieza mucociliar, lo que facilita la penetración de los alérgenos en la vía aérea. En pacientes susceptibles, estos cambios son causa de exacerbación de enfermedades respiratorias. Por otro lado, las alteraciones que provocan los contaminantes atmosféricos en los pólenes o alérgenos derivados de ellos pueden incrementar la alergenicidad de los mismos.^{18-20,37,41,42,45}

Ciudad y pólenes

Si bien en el interior de las grandes ciudades la concentración de granos de polen es menor que en las zonas rurales, es en las grandes metrópolis donde se ha informado una alta prevalencia de enfermedades respiratorias alérgicas y mayor gravedad de los síntomas en sujetos hipersensibles. Varios estudios sugieren que esto podría deberse a la interacción entre los contaminantes de las ciudades y los pólenes, lo que potencialmente podría provocar un incremento en la alergenicidad de los mismos. De hecho, se ha demostrado que los contaminantes pueden tener un efecto directo sobre el propio grano al liberar sus antígenos y modificar su alergenicidad, que al ser inhalados inducen asma. Adicionalmente, también se ha observado que las partículas procedentes de la combustión del diesel pueden recubrir al polen, incrementando de forma significativa la síntesis de IgE en pacientes atópicos.^{18-20,24,37,41,42,45} Un reciente estudio en dos ciudades españolas con diferentes índices de contaminación demostró otros efectos que pueden producir los contaminantes en la población polínica. Se observó que los pacientes con polinosis que viven en lugares más contaminados presentan exacerbación de sus síntomas alérgicos respecto a un grupo similar que vive en un lugar menos contaminado.⁴⁶

Por otra parte, algunas plantas pueden reaccionar a la contaminación influyendo en la alergenicidad de sus granos. Por ejemplo: las gramíneas de las zonas contaminadas presentan en sus granos un mayor contenido de alérgenos Lol p5 respecto a las que crecen en las zonas rurales, por lo tanto, el mismo polen podría ser potencialmente más alergénico en las ciudades que en los alrededores.^{47,48} Esto mismo, sin embargo, no sucede en el caso de la *Ambrosia*, ya que si bien es cierto es en la zona urbana donde se produce mayor cantidad de su polen, la alergenicidad de los granos es menor respecto a los que se encuentran en medios rurales.⁴²

Partículas de escape de diésel (PED) y respuesta IgE

Las PED contienen un núcleo de carbón, similar al carbón negro, sobre el que se depositan hasta 700 componentes orgánicos diferentes de alto peso molecular, formados por una compleja mezcla de gases tales como monóxido de carbono (CO), óxidos nítricos (NO, NO₂), SO₂ (dióxido de azufre), hidrocarburos, formaldehído, metales y partículas de carbón.⁴⁷ Las PED actúan de manera sinérgica junto con los alérgenos, incrementando la producción de IgE específica.^{19,41,47,49,50} Por otro lado, se ha comprobado que los contaminantes particulados (PED) inducen la expresión de citocinas Th2 (IL4, IL5 e IL13), y este predominio Th2 se considera crucial en el desarrollo de la respuesta alérgica.^{18,19,45,47,49} Más recientemente se ha podido evidenciar que las partículas de diésel también son capaces de absorber los antígenos mayoritarios de gramíneas, así como de transportarlos a las vías respiratorias distales, desencadenando episodios de asma en individuos sensibilizados.^{41,47,49} El diésel, por otra parte, es capaz de agudizar el asma (tanto en pacientes alérgicos como no alérgicos), al disminuir el aclaramiento mucociliar e incrementar la permeabilidad de las células del epitelio respiratorio a los alérgenos, lo que permite la persistencia del alérgeno en la mucosa aérea facilitando la respuesta inmune.^{19,41,45,47} Por otro lado, cuando las células epiteliales del tracto respiratorio entran en contacto con las PED, liberan mediadores proinflamatorios tales como IL8 o GM-CSF. Adicionalmente, las PED también inducen la expresión de moléculas de adhesión (ICAM) en estas células. Interesantemente se ha encontrado que este tipo de respuesta predomina en asmáticos.^{19,47}

Cambio climático y fenología floral

A consecuencia de las actividades antropogénicas se han incrementado las concentraciones de dióxido de carbono en la atmósfera, las cuales han provocado cambios en nuestro clima. Uno de éstos es la modificación de la temperatura, la cual a su vez, y de acuerdo a una amplia evidencia científica, ha impactado en el polen. El impacto del cambio climático sobre el polen podría potencialmente agudizar las enfermedades alérgicas a nivel mundial.^{19,37,51,52}

Los efectos del cambio climático en el polen se han observado en su estacionalidad, es decir, en el comienzo y

duración del periodo de polinización, así como en el modo y cantidad de granos liberados en el ambiente y distribución de la planta fuente.

Las investigaciones acerca de estos efectos han utilizado datos de monitoreo de polen en relación con los datos de temperatura. Por ejemplo: en Innsbruck y Obergurgl (Austria) se analizaron los registros de polen de seis taxa de 1980 a 2001 (*Alnus*, *Corylus*, *Betula*, *Fraxinus*, *Pinus* y *Poaceae*); en ambos sitios, la fenología floral de éstos tiene una tendencia a adelantarse conforme se ha ido incrementado la temperatura, siendo el promedio de cambio de 11 y 15 días, respectivamente.⁵³ Otro ejemplo del establecimiento de un inicio más temprano de la polinización y que se relacionó con el aumento en la temperatura ha sido observado en *Cryptomeria japonica*, en Japón, ya que éste se ha adelantado de mediados de marzo a finales de febrero.⁵⁴

Adicionalmente se ha observado que los cambios en la temperatura que ha provocado este fenómeno han sido diferentes a través de los distintos puntos de nuestro planeta, lo cual ha impactado de manera diferente el inicio de la polinización de un mismo tipo de planta caracterizada por una amplia distribución geográfica. Mientras que un retraso en el periodo de polinización del *Platanus* se presenta en Vigo (España), donde ha disminuido la temperatura, este mismo suceso se adelanta en Torino y en Perugia (Italia), donde este parámetro se ha incrementado.⁵⁵

Además de los cambios en los tiempos de polinización, otros aspectos del polen que se han visto afectados por el cambio climático y que han sido informados en el primer estudio citado de este apartado son que las etapas de floración son más prolongadas, los días picos de máxima concentración se están adelantando y hay un incremento en la producción de granos.⁵³ Por otra parte, en los años más fríos se ha observado que la descarga del polen del *Platanus* es rápida, alcanzando su valor máximo en poco tiempo, mientras que en los años cálidos la liberación se da de manera gradual.⁵⁵

Uno de los factores que ha favorecido la dispersión de las plantas alérgicas es el cambio de uso de suelo por las actividades humanas; sin embargo, en la actualidad los investigadores también han considerado la posibilidad de que pueda ser facilitada por el cambio climático, permitiendo el establecimiento de las mismas en áreas climáticamente inadecuadas para ellas. Esto es particularmente el caso de la *Ambrosia*, la cual se ha dispersado de áreas muy pobladas de Francia a los prados, jardines, terrenos baldíos, etcétera, de varias partes de Suiza. La colonización progresiva de esta planta también ha sido observada en países de Europa Central como Hungría, Italia, Austria, Bulgaria y la República Checa.⁵⁶

El impacto del cambio climático sobre las plantas alérgicas y los atributos de los pólenes podrían disparar la prevalencia, gravedad, duración y frecuencia del asma y la rinitis, lo que traería como consecuencia costos adicionales en el cuidado de la salud en la gente que padece estas enfermedades.

Otros factores ambientales importantes en la alergia respiratoria y que no debe dejarse de mencionar son los virus respiratorios. Los virus son uno de los agentes con los que más se han relacionado las crisis de los pacientes asmáticos.

Virus, medio ambiente y asma

Dentro de los múltiples factores que pueden producir un cuadro de asma son causa importante las infecciones virales respiratorias, ya que se ha observado que la mayoría de las exacerbaciones en los asmáticos se encuentran asociadas a los mismos. El rinovirus es uno de los que más relacionados con crisis asmáticas (tanto en niños como en adultos). El impacto negativo que producen los rinovirus en la fisiología respiratoria del sujeto atópico se debe a la hiperreactividad que originan. De hecho, se ha demostrado que inducen la secreción de citocinas proinflamatorias incluyendo IL6, IL8, IL16 y RANTES en las células epiteliales bronquiales, provocando inflamación y el cuadro asmático en el paciente.⁵⁷⁻⁵⁹ Además, uno de los factores de riesgo que complica la infección de las vías aéreas bajas por rinovirus es que los pacientes atópicos tienen una respuesta inmune Th1 deficiente. La baja generación de citocinas Th1, como IFN γ , no permite la eliminación rápida del virus, lo que finalmente desencadena en los pacientes una crisis asmática mucho más grave.⁶⁰ Por otro lado, estudios epidemiológicos han señalado que los asmáticos con infección respiratoria viral que se exponen a los alérgenos o a los contaminantes atmosféricos, desarrollan mayor reactividad de las vías aéreas. Por ejemplo: se encontró que los niños asmáticos expuestos a concentraciones elevadas de dióxido de nitrógeno (incluso a niveles de calidad de aire permitidos) una semana antes de haber contraído la infección viral respiratoria, desarrollan o exacerbaban los síntomas de asma. Asimismo, la elevada exposición en estos pacientes a dióxido de nitrógeno originó aumento en la gravedad de los síntomas del tracto respiratorio inferior y disminución mayor en su función pulmonar.⁶¹

De la misma manera, las investigaciones que analizan los diferentes estímulos que puede provocar en un paciente una crisis de asma y que pueden llevarlo a internarse en un hospital, muestran que la infección viral junto con la exposición simultánea de alérgenos son factores que pueden incrementar el riesgo de admisión en un hospital. Por lo mismo, se sugiere que el efecto de la combinación de estos dos agentes en el paciente sensibilizado es más grande que el que tiene cada uno de manera individual, por lo que esta combinación puede tener un efecto sinérgico creando cuadros más graves de asma y aumentando el riesgo del paciente a ser hospitalizado.⁶²

Conclusiones

Los estudios aerobiológicos son de vital importancia para obtener información detallada sobre la concentración atmosférica de pólenes e identificar los periodos de polinización capaces de desencadenar enfermedades alérgicas. Con esta información es posible tomar medidas preventivas para reducir la exposición e iniciar el tratamiento sintomático en el momento oportuno. Por otro lado, los estudios aerobiológicos permiten elaborar mapas polínicos, los cuales constituyen una herramienta básica en el diagnóstico etiológico del paciente alérgico.

En cuanto a políticas de salud, los estudios e implementación de mapas polínicos ayudan a conocer los periodos de alto riesgo para la población alérgica, lo que permite una mejor preparación de los servicios de urgencias hospitalarios, que con frecuencia se ven saturados en dichos lapsos.

Uno de los factores que pueden incrementar la reacción alérgica desencadenada por los pólenes incluye los cambios meteorológicos (como la temperatura y la velocidad y dirección del viento), la propagación de especies vegetales y el transporte del polen a grandes distancias, ya que éstos pueden provocar aumentos en las concentraciones de ciertos pólenes, con el consecuente agravamiento de los síntomas.

Otros factores que sin duda han suscitado gran interés en los últimos años debido a que potencialmente pueden influir en el aumento de las enfermedades alérgicas son el cambio climático y la contaminación ambiental.

Los efectos del cambio climático en el polen se deben a que este factor puede modificar diferentes atributos de la planta alérgica, como la estacionalidad del periodo de polinización, el modo y la cantidad de granos liberados en el ambiente, así como la distribución de la planta fuente. El impacto del cambio climático sobre el polen podría potencialmente agudizar las enfermedades alérgicas al prolongarse el periodo de polinización y al incrementarse los niveles de pólenes alérgicos en el ambiente.

Respecto a los contaminantes atmosféricos, éstos pueden actuar a diferentes niveles impactando negativamente la salud respiratoria del paciente alérgico: pueden dañar la mucosa y el aparato mucociliar del aparato respiratorio, facilitando la penetración e interacción de los alérgenos con las células del sistema inmune. En pacientes susceptibles, esto provoca una respuesta exacerbada de sus vías aéreas a los alérgenos.

Por otra parte, los contaminantes pueden actuar directamente sobre los pólenes modificando la liberación proteica de los mismos. Uno de los contaminantes que ha cobrado especial interés son las partículas procedentes de la combustión de motores diesel, ya que se ha demostrado que pueden actuar como transportadoras de alérgenos hasta las vías aéreas profundas y actuar de manera sinérgica con éstos, incrementando la alergenidad del polen.

Aun cuando en México la enfermedad alérgica por pólenes está considerada un problema de salud pública y de que esta ciudad es una de las que tienen los índices más altos de contaminación a nivel mundial (con todo lo que esto podría implicar para el paciente con polinosis), en la actualidad no se están realizando estudios de aerobiología ni de las implicaciones que podrían tener los contaminantes en la población con polinosis. Por todo esto sería importante que en la ciudad de México se realizaran investigaciones en este sentido, para prevenir y tratar los síntomas de los pacientes alérgicos.

Agradecimientos

Queremos agradecer al doctor Guillermo Guidos F., sus sugerencias para la elaboración de este manuscrito en su etapa inicial.

Referencias

1. ISAAC Steering Committee. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Respir J* 1998;12:315-335.
2. Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R, Mallo J, Keil U, Mitchell Ed, et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 2007;62:758-766.
3. Malgorzata P. Characterization of pollen allergens. *Ann Agric Environ Med* 2003;10:143-149.
4. Tatto-Cano MI, Sanin-Aguirre LH, González V, Ruiz-Velazco S, Romieu I. Prevalence of asthma, rhinitis and eczema in school children in the city of Cuernavaca, México. *Salud Publica Mex* 1997;39:497-506.
5. Barraza-Villareal A, Sanin-Aguirre LH, Téllez-Rojo MM, Lacasana-Navarro M, Romieu I. Prevalence of asthma and other allergic disease in school children from Juárez City, Chihuahua. *Salud Publica Mex* 2001;43:433-443.
6. Rodríguez-Medina R, Becerril-Ángeles M, Félix-Espinosa F, Zamora-Limón E, Durán-Correa H, Gasca-Bauza MR. Prevalencia de asma aguda en niños. *Rev Alerg Mex* 1998;45:9-12.
7. Terán LM, Noso N, Carroli M, Davies DE, Holgate, ST, Schröder J. Eosinophil recruitment following endobronchial allergen challenge is associated with the release of RANTES into asthmatic airways. *J Immunol* 1996;157:1806-1812.
8. Hussain I, Smith J. Evidence for the transmissibility of atopy. *Chest* 2003;124:1968-1974.
9. Pearce N, Pekkan J, Beasley R. How much asthma is really attributable to atopy. *Thorax* 1999;54:268-272.
10. Torres-Borrego J, Montes-Mendoza C. Prevalence and associated factors of allergic rhinitis and atopic dermatitis in children. *Allergol Immunopathol* 2008;2:90-100.
11. Condemí JJ, Dykewicz SM, Bielory L, Burks AW, Fischer JT, Ledford KD, et al. Ambiente interior y ambiente exterior. En: *Alergia e inmunología*. Segunda edición. México: Academia Americana de Alergia, Asma e Inmunología/Colegio Americano de Alergia, Asma e Inmunología/Colegio Americano de Médicos/American College of Physicians; 2003. pp. 96-107.
12. Maj A, Chehregani A, Moin M, Gholami M, Kohno S, Nabe T, et al. The effects of air pollution on structures, proteins and allergenicity of pollens grains. *Aerobiologia* 2004;20:111-118.
13. Enríquez-Palomac O, Hernández-Chávez L, Sarrazola-Sanjuan DM, Segura-Méndez NH, Hernández-Colín DD, Martínez-Cairo C. Aeroalérgenos, pruebas cutáneas y enfermedad alérgica en 1091 pacientes. *Rev Alergia Mex* 1997;44:63-66.
14. Martínez-Ordaz VA, Rincón-Castañeda CB, López-Campos C, Velasco-Rodríguez VM. Cutaneous hypersensitivity in patients with bronchial asthma in La Comarca Lagunera. *Rev Alergia Mex* 1997;44:142-145.
15. Ogden EC, Raynor GS, Hayes JV, Lewis DM, Haines JH. Manual for sampling airborne pollen. New York, USA: Hafner Press; 1974.
16. Saenz C. Polen y esporas. Madrid, España: H. Blume Ediciones; 1978.
17. Akio TE, Camargo SM, Ferreira de Sousa MP, Machado VFA. Pollen allergic disease: pollens and its major allergens. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2006;72:562-567.
18. D'Amato G. Environmental urban factors (air pollution and allergens) and the rising trends in allergic respiratory disease. *Allergy* 2002;57(Suppl 72):30-33.
19. D'Amato G, Liccardi G, D'Amato M, Cazzola M. Outdoor air pollution, climatic changes and allergic bronchial asthma. *Eur Respir J* 2002;20:763-776.
20. D'Amato G, Liccardi G, D'Amato M, Holgate S. Environmental risk factors and allergic bronchial asthma. *Clin Exp Allergy* 2005;35:1113-1124.
21. Motta AC, Marliere M, Peltre G, Sterenberg PA, Lacroix G. Traffic-related air pollutions induce the release of allergen-containing cytoplasmic granules from grass pollen. *Int Arch Allergy Immunol* 2006;139:294-299.
22. D'Amato G, Liccardi G, Frenguelli G. Thunderstorm-asthma and pollen allergy. *Allergy* 2007;62:11-16.
23. Bist A, Pandit T, Bhatnagar AK, Singh AB. Variability in protein content of pollen of Castor bean (*Ricinus communis*) before and after exposure to the air pollutants SO₂ and NO₂. *Grana* 2004;43:94-100.
24. Guidos FGA, Almeida AVM. Polinosis y aeroalérgenos. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas* 2005;14:52-55.
25. Traidl-Hoffmann C, Kasche A, Jakob T, Huger M, Plötz S, Feussner I, et al. Lipid mediators from pollen act as chemoattractants and activators of polymorphonuclear granulocytes. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:831-837.
26. Introducción a la Red Española de Aerobiología. España: Red Española de Aerobiología; 2008. Disponible en http://www.uco.es/investiga/grupos/rea/infor_rea/introduccion.htm
27. Martínez-Cóccera C, Villalón-García AL. Pasado, presente y futuro de los recuentos de pólenes de la SEAIC. *Alergol Inmunol Clin* 2003;18:1-4.
28. Salazar MM. Estudio de los pólenes de la atmósfera de la ciudad de México. *Rev Soc Mex Hist Nat* 1940;1:147-164.
29. Montes MJ, Cisneros PV. Los pólenes atmosféricos de la ciudad de México. *Alergia* 1982;29:51-60.
30. Rosales LJ. Análisis aeropalínológico anual del norte de la ciudad de México, implicaciones en la contaminación ambiental y la alergología [tesis de licenciatura]. Facultad de Ciencias, UNAM, México, 1985.
31. Ramírez-Arriaga E, Melchor-Sánchez J, Martínez-Hernández E, Lozano-García S. Análisis de polen y fungoesporas de la atmósfera en el sudoeste de la ciudad de México, durante el segundo semestre de 1988. En: Montufar LA, editor. *Investigaciones recientes en paleobotánica y palinología*. México: Instituto Nacional de Antropología e Historia; 1995. pp. 155-169.
32. Salazar CL. Estudio anual del polen atmosférico en la zona sur de la ciudad de México [tesis de licenciatura], ENEP Iztaacala, UNAM, México, 1995.
33. Bronillet TI. An annual study of airborne pollen in northern México City. *Aerobiologia* 1996;12:191-195.
34. González LMC, Cerezo MA, González MMC, Salazar CL. Comportamiento de las partículas suspendidas y polen en la atmósfera de la región norte de la zona metropolitana de la ciudad de México. *Rev Soc Quim Mex* 1999;43:155-164.
35. Makra L, Juhász M, Mika J, Bartzokas A, Béczi R, Sümeghy Z. Relationship between the Péczeley's large-scale weather types and airborne pollen grain concentration for Szeged, Hungary. *Grana* 2007;46:43-56.
36. COST-European cooperation in the field of scientific and technical. Action ES0603: Assessment of production, release, distribution and health impact of allergenic pollen in Europe (EUPOL). European Science Foundation; 2008. Disponible en <http://www.cost.esf.org/index.php?id=1080>
37. D'Amato G, Cecchi L, Bonini S, Nunes C, Annesi-Maesano L, Behrendt H, et al. Allergenic pollen and pollen allergy in Europe. *Allergy* 2007;62:976-990.
38. Oikonen MK, Hicks S, Heino S, Rantio-Lehtimäki A. The start of the birch pollen season in Finnish Lapland: separating non-local from local birch pollen and the implication for allergy sufferers. *Grana* 2005;44:181-186.
39. Skjøth CA, Sommer J, Stach A, Smith M, Brandt J. The long-range transport of birch (*Betula*) pollen from Poland and Germany causes significant pre-season concentration in Denmark. *Clin Exp Allergy* 2007;37:1204-1212.
40. Sofiev M, Siljamo P, Ranta H, Rantio-Lehtimäki A, Linkosalo T. Evaluation and forecasting of atmospheric concentrations of allergenic pollen in Europe. NEESPI. Northern Eurasia Earth Science Partnership Initiative, 2006 February 22-24. "First Neespi science team meeting", IIASA, Laxenburg, Austria, 2008 May. Disponible en http://neespi.org/web-content/meetings/IIASA/Posters/46_Sofiev.pdf
41. Subiza J. Cómo interpretar los recuentos de pólenes. *Alergol Inmunol Clin* 2001;16:59-65.
42. Zapata-Jiménez C. Interpretación de los recuentos de pólenes. *Alergol Inmunol Clin* 2003;18:50-56.
43. Cecchi L, Malaspina T, Albertini R, Zanca M, Ridolo E, Usverti I, et al. The contribution of long-distance transport to the presence of Ambrosia pollen in central northern Italy. *Aerobiologia* 2007;23:145-151.
44. Rogers CA, Leventi E. Evidence of long-distance transport of mountain cedar pollen into Tulsa, Oklahoma. *Int J Biometeorol* 1998;42:65-72.
45. D'Amato G, Liccardi G. The increasing trend of seasonal respiratory allergy in urban areas. *Allergy* 2002;57(Suppl):35-36.
46. Feo BF, Mur GP, Martínez C, Tobías A, Suárez L, Guerra F, et al. Air pollution and seasonal asthma during the pollen season. A cohort study in Puertollano and Ciudad Real (Spain). *Allergy* 2007;62:1152-1157.
47. Feo BF, Mur GP, Armentia A, Suárez LLF. Mesa redonda: Polución y Polinosis. *Alergol Inmunol Clin* 2003;18:86-105.
48. Armentia A, Lombardero M, Callejo A, Barber D, Martín-Gil FJ, Vega JM, et al. Is Lolium pollen from an urban environment more allergenic than rural pollen? *Allergol Immunopathol* 2002;30:218-224.
49. Pandya RJ, Solomon G, Kinner A, Balmes JR. Diesel exhaust and asthma: hypotheses and molecular mechanisms of action. *Environmental Health Perspectives* 2002;110(suppl 1):103-112.
50. D'Amato G, Liccardi G, D'Amato M, Cazzola M. Respiratory allergic disease induced by outdoor air pollution in urban areas. *Monaldi Arch Chest Dis* 2002;57:161-166.
51. Beggs PJ, Bambrick HJ. Is the global rise of asthma and early impact of anthropogenic climate change? *Environmental Health Perspective* 2005; 113:915-919.
52. Beggs PJ. Impacts of climate change on aeroallergens: past and future. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1507-1513.
53. Bortenschlager S, Bortenschlager I. Altering airborne pollen concentrations due to the Global Warming. A comparative analysis of airborne pollen records from Innsbruck and Obergurgl (Austria) for the period 1980-2001. *Grana* 2005;44:172-180.
54. Teranishi H, Katoh T, Kenda K, Hayashi S. Global warming and earlier start of the Japanese-cedar (*Cryptomeria japonica*) pollen season in Toyama, Japan. *Aerobiologia* 2006;22:90-94.
55. Tedeschini E, Rodríguez-Rajo FJ, Caramiello R, Jato V, Frenguelli G. The influence of climatic change in *Platanus* spp. Pollination in Spain and Italy. *Grana* 2006;45:222-229.
56. Taramarcas P, Lambelet C, Clot B, Keimer C, Hauser C. Ragweed (Ambrosia) progression and its health risks: will Switzerland resist this invasion? *Swiss Med Wkly* 2005;135:538-548.

57. **Terán LM, Seminario MC, Shute JK, Papi A, Compton SJ, Low L, et al.** RANTES, macrophage-inhibitory protein1 alpha and the eosinophil product major basic protein are released into upper respiratory secretion. *J Infect Dis* 1999;179: 677-681.
58. **Tan WC.** Viruses in asthma exacerbations. *Curr Opin Pulm Med* 2005;11:21-26.
59. **Singh AM, Busse WW.** Asthma exacerbations 2: aetiology. *Thorax* 2006;61:809-816.
60. **Brooks GD, Buchta KA, Swenson CA, Gern JE, Busse WW.** Rhinovirus-induced interferon-g and airway responsiveness in asthma. *Am Respir Crit Care Med* 2003;168:1091-1094.
61. **Chauhan AJ, Hazel MI, Linaker CH, Smith S, Schreiber J, Johnston SL, et al.** Personal exposure to nitrogen dioxide (NO₂) and the severity of virus-induced asthma in children. *Lancet* 2003;361:1939-1944.
62. **Murray CS, Poletti G, Kebabze T, Morris J, Woodcock A, Johnston SL, et al.** Study of modifiable risk factors for asthma exacerbations: virus infection and allergen exposure increase the risk of asthma hospital admissions in children. *Thorax* 2006;61:376-382.

Enfermedad asociada a *Clostridium difficile* en América Latina

Adrián Camacho-Ortiz, Alfredo Ponce-de-León y José Sifuentes-Osornio*

Departamento de Infectología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México D.F., México

Recibido en versión modificada: 11 de marzo de 2009

Aceptado: 13 de marzo de 2009

RESUMEN

La enfermedad asociada a *Clostridium difficile* (EACD) se ha incrementado de manera sostenida en todo el mundo durante los últimos 10 años. Sin embargo, son pocos los estudios en América Latina que abordan el tema. En una revisión bibliográfica en las bases de datos documentales de los países latinoamericanos, encontramos solo siete artículos recientes en los cuales se describen las características clínicas, los factores de riesgo y, en algunos, el desenlace de la infección. De estos artículos solo uno fue prospectivo, mientras que los restantes fueron retrospectivos, transversales o de casos y controles. Esta revisión estuvo orientada fundamentalmente hacia la población adulta en hospitalización, aunque la edad de los pacientes va de los 13 años en algunos trabajos. En dos análisis recientes se realizó cultivo celular para determinar efecto citopático y en el resto la determinación fue por inmunoensayo. En todos, el empleo de antibióticos (fluoroquinolonas, clindamicina y cefalosporinas) tuvo asociación con la EACD, y el tratamiento de la enfermedad incluyó casi siempre metronidazol por vía oral; únicamente en un centro se utilizó vancomicina. La mortalidad atribuible fue menor (4%) a la informada en países desarrollados. Dado que en América Latina existen escasas investigaciones de EACD con pocos pacientes y casi todas retrospectivas, se percibió la necesidad de determinar la frecuencia de esta enfermedad, conocer mejor los factores de riesgo y las verdaderas tasas de mortalidad global y atribuible.

Palabras clave:

Clostridium difficile, colitis, toxina, diarrea

SUMMARY

Clostridium difficile associated disease (CDAD) has shown a sustained increase worldwide over the last ten years. However, there are few studies on this topic in Latin America. We conducted a comprehensive literature review using medical databases of Latin American countries. We found only seven recent papers in which clinical characteristics and risk factors were analyzed; some included outcome variables. Of these articles, only one was prospective, while the rest were either retrospective, cross-sectional or case-control studies. Most studies were done among hospitalized adult patients, even though patients 13+ years were also included in some reports. Only two recent clinical studies used cell culture to determine a cytopathic effect and the rest included immunoenzymatic assays. In general, all the studies we reviewed showed that the use of fluorquinolones, clindamycin, and cephalosporins were the antibiotics mostly associated with CDAD. Treatment schedules generally included metronidazole, although vancomycin was reported in one. Attributable mortality was lower than the mortality described in previous reports from hospitals in developed countries. Studies where this outcome was included did not surpass 4%, a significant difference from the findings from developed countries. In Latin America there are few studies that describe this clinical problem, they generally include small sample sizes and most are retrospective. There is a clear need to design and carry out prospective studies that will allow us to determine the true prevalence of this health problem.

Key words:

Clostridium difficile, colitis, toxin, diarrhea

Introducción

La infección por *Clostridium difficile* es una de las principales causas de diarrea nosocomial en todos los hospitales del mundo.¹ El espectro de la enfermedad va desde cuadros discretos de diarrea hasta eventos fulminantes asociados con la formación de pseudomembranas y megacolon tóxico.² En años recientes se ha observado aumento en las tasas de infección, en la morbilidad y mortalidad

asociadas con esta infección, en regiones tan diversas como Europa, Canadá y Estados Unidos.³⁻⁵

El impacto en la evolución clínica de los pacientes es alarmante: entre 2002 y 2006, en Reino Unido ocurrieron 15 mil muertes relacionadas con la enfermedad asociada a *C. difficile* (EACD).⁶ En Canadá, en la provincia de Québec se estimó que el número de muertes por este evento fue de 1000 a 3000 casos; la tasa era de 10.9 casos por 1000 hospitalizaciones antes de la epidemia (1999-2003) y au-

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: José Sifuentes-Osornio. Laboratorio de Microbiología Clínica, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Vasco de Quiroga 15, Col. Sector XVI, Del. Tlalpan, 14000 México D.F., México. Tel.: (55) 5487 0900, extensión 2174. Fax: (55) 5513 3945. Correo electrónico: jso@quetzal.innsz.mx

mentó a 27.1 casos durante el periodo de 2003 y 2005;⁷ la población adulta de edad avanzada fue la mayormente afectada, con una tasa de mortalidad hasta de 19%.⁸ Durante la última década, se ha observado una situación similar en Estados Unidos, es decir, un aumento progresivo en el número de pacientes con diagnóstico de EACD, hasta alcanzar 300 casos por 100 mil habitantes, sobre todo en personas mayores de 64 años.⁹

Los brotes de EACD más grave se han relacionado con varias condiciones interesantes: recientemente se ha observado la aparición de una clona con características genéticas distintivas como:

- Ausencia del gen *tcdC*, cuya función es la regulación en la producción de toxinas.
- Producción de toxinas A, B y binaria.
- Resistencia a fluoroquinolonas.¹⁰

A esta clona se ha denominado NAP1 (*North American pulse-field electrophoresis type 1*) y ha mostrado una rápida diseminación por la Unión Americana, ya que 24 estados registraron cuando menos un caso por esta cepa en febrero de 2007 y 10 meses más tarde se informaron casos por esta cepa en 38 estados.¹¹ Otros factores relacionados con los brotes epidémicos han sido el uso excesivo de nuevas fluoroquinolonas; de hecho, se ha observado incremento en la tasa de infección paralelo al aumento en el uso de estos antibióticos,^{12,13} y disminución en el número de episodios de EACD cuando se restringe el empleo de fluoroquinolonas. Además, la gravedad de la EACD guarda relación con la edad de los pacientes, ya que se han informado tasas de mortalidad más elevadas en hospitales de veteranos y en instituciones donde predominan los adultos mayores, como las residencias de ancianos.¹⁴

El conocimiento de la epidemiología y de la biología de la EACD es escaso en el hemisferio sur. Es probable que en esta extensa región del mundo existan situaciones más apremiantes y con mayor impacto en la salud pública que en otras regiones del mundo. En América Latina se ha generado el interés por esta infección de manera más lenta y algunos centros han iniciado investigación para conocer las características de los pacientes con EACD. Por ello hacemos una revisión de la información disponible en América Latina, con énfasis en las características clínicas y microbiológicas de los pacientes afectados por *C. difficile*, así como algunas consideraciones en torno a los estudios de epidemiología molecular y del análisis genético de las cepas prevalentes, necesarios para entender la tendencia de EACD en esta región del mundo.

Método de búsqueda de información

Realizamos una búsqueda en las bases de datos PubMed, Imbiomed, SciElo y PERIODICA, en relación a *C. difficile* y países de América Latina. De igual manera se revisaron las páginas electrónicas de las diferentes asociaciones nacionales de infectología de América Latina. Escogimos los estudios originales recientes (de 1999 a la fecha) realizados en institu-

ciones médicas de América Latina con descripción clínica, microbiológica o terapéutica de los pacientes con EACD. También incluimos investigaciones publicadas durante las décadas de 1980 y 1990 con importancia epidemiológica en relación a EACD. Eliminamos informes de casos aislados, revisiones de la literatura y estudios *in vitro* (Figura 1).

Estudios clínicos iniciales en las décadas de 1980 y 1990

En la década de 1980 se informaron los primeros datos relacionados con *C. difficile* y sus toxinas en niños de América Latina. Torres y colaboradores¹⁵ estudiaron 122 niños menores de un año de edad con diarrea asociada a antibióticos, diarrea no asociada a antibióticos y sanos; 12/52 (23%) niños con diarrea asociada a antibióticos tuvieron cultivo positivo para *C. difficile* y en 4/52 (7.3%) se detectó toxina B. Sin embargo, en niños sin diarrea que habían recibido antibióticos y en niños sanos se encontró *C. difficile* en cultivo en 6/26 (20%) y 6/22 (27.2%), respectivamente; así mismo se identificó toxina B en 2/26 (7.6%) y 1/22 (4.5%), respectivamente. Por ello, el papel de *C. difficile* y la presencia de toxinas en niños no fue totalmente esclarecido. En esa misma década se examinaron las cepas de un hospital obtenidas durante cuatro años, encontrando un predominio de colonización por cepas no toxigénicas, hecho que ayudó a explicar una correlación pobre entre *C. difficile* y el desarrollo de diarrea asociada con el consumo de antibiótico.¹⁶

A principios de la década de 1990, en nuestra institución¹⁷ se indagó acerca de la etiología de los casos con

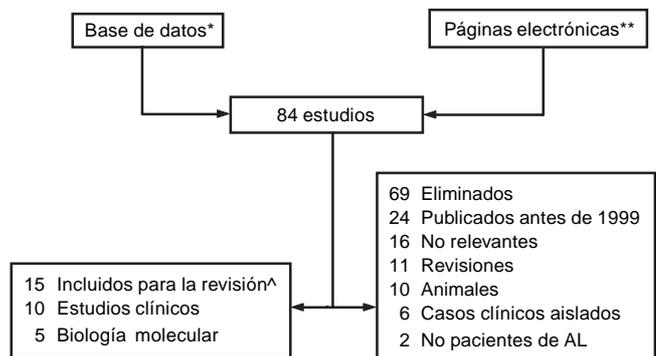


Figura 1. Metodología empleada para la búsqueda de información sobre *Clostridium difficile* en América Latina (AL). Se buscó el término *Clostridium difficile* y los nombres de los países de América Latina.

*PubMed, Imbiomed, SciElo y PERIODICA

**Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (www.slipe.org); Asociación Panamericana de Infectología (www.apinfectologia.org); Sociedad Argentina de Infectología (www.sadi.org.ar); Sociedad Venezolana de Infectología (www.svinfectologia.org); Sociedad Peruana de Enfermedades Infecciosas y Tropicales (www.speit.org); Asociación Mexicana de Infectología y Microbiología Clínica (www.amimc.org.mx); Sociedade Brasileira de Infectología (www.infectologia.org.br).

^No se incluyen trabajos publicados antes de 1999.

diarrea nosocomial: en 59% de los casos se identificó un agente microbiológico presuntamente responsable del evento clínico, sin embargo, no se aisló *C. difficile* en ninguno de los 115 casos estudiados. Situación similar se observó en un hospital peruano,¹⁸ donde solo uno de 25 casos de diarrea nosocomial fue asociado a *C. difficile*.

Estudios clínicos recientes

De los 25 países que la Organización Panamericana de Salud considera pertenecientes a América Latina,¹⁹ encontramos al menos un informe reciente de EACD en Brasil, Chile, Argentina, Perú, Costa Rica, México y Jamaica. Es decir, solo se han registrado casos de EACD en menos de la tercera parte de estos países, además, la información proviene de centros regionales de los mismos. Estos trabajos emplearon una metodología diversa en la forma de selección de pacientes, definiciones operacionales y medición de los desenlaces clínicos. En el cuadro I resumimos las características de los estudios clínicos. La mediana del número de pacientes analizados por serie de casos de EACD fue de 33 (16 a 113). En estos estudios los pacientes fueron mayores de 13 años y hospitalizados en su mayoría, excepto en el de Fernández Canigia y colaboradores, de Argentina, donde se incluyeron algunos casos comunitarios.²⁰ En dos investigaciones se indica que la edad promedio de los pacientes fue menor de 60 años: el de Marcon y colaboradores de Brasil,²¹ cuya edad promedio fue 48.7 años, y en nuestro centro,²² hospital de referencia de adultos con una proporción elevada de enfermedades reumáticas, neoplasias hematológicas y enfermedades metabólicas.

En cuanto a las características de los pacientes, la mayoría comparte los mismos factores de riesgo descritos. Casi en su totalidad recibieron antimicrobianos durante los días previos y tenían una estancia hospitalaria prolongada antes del diagnóstico. Herrera y colaboradores, de Chile,²³ describen un aumento en la incidencia en la sección de nefrología, donde se identificaron 48 episodios en 35 pacientes sobre un total de 686 egresos, lo que da una incidencia de siete casos por cada 100 egresos al año, en tanto que en el resto del hospital se observó una tasa de 0.53 casos por 100 egresos anuales durante el mismo lapso ($p < 0.001$). De manera interesante, la mortalidad asociada a EACD en todos los análisis no rebasó 4%.

Métodos diagnósticos

Los métodos diagnósticos en todos estos informes clínicos están, en general, restringidos a la detección de toxinas, principalmente ensayos enzimáticos (toxinas A o AB); solo en dos se emplearon métodos de cultivo celular para determinar cambios citopáticos.^{20,24} Hasta ahora en ningún estudio clínico hecho en América Latina se ha utilizado el cultivo bacteriano de *C. difficile* o biología molecular para el diagnóstico de EACD. En contraste, una encuesta sobre el uso

de los métodos de diagnóstico para EACD en países de Europa occidental, publicada en 2003,²⁵ encontró que más de 95% de los laboratorios encuestados llevaron a cabo métodos de detección de toxinas en heces (diversos métodos); el promedio de laboratorios que realizaban cultivo para *C. difficile* fue de 58.5% (Dinamarca 20%, Reino Unido 100%) y solo 1.9% realizaban de manera rutinaria reacción en cadena de polimerasa para la detección de genes que codifican toxinas. Si bien los resultados de dicha investigación muestran prácticas diferentes en el diagnóstico de EACD en Europa, cabe señalar que no fueron incluidos los laboratorios de las regiones europeas menos desarrolladas tecnológicamente como Portugal, los Balcanes, Hungría, Turquía o Grecia.

Tratamiento

El tratamiento de primera línea se basa en la administración oral de metronidazol o vancomicina, con pocas opciones terapéuticas secundarias y medicamentos nuevos.²⁶ Escasos análisis en países latinoamericanos ofrecen una descripción del tratamiento. Gardilic y colaboradores²⁷ refieren tratamiento con metronidazol en 26 de 27 pacientes y vancomicina oral en uno; en siete de los 26 pacientes tratados con metronidazol hubo falla terapéutica y se administró vancomicina, con mejoría en todos. Herrera y colaboradores²³ iniciaron tratamiento con metronidazol en 33 pacientes por un lapso de 10 a 14 días, con una tasa de éxito de 75%, definida como ausencia de diarrea y detección negativa de toxina A en heces; todos los casos que fracasaron al tratamiento con metronidazol respondieron con vancomicina oral.

En América, solo la presentación oral de vancomicina ha sido aprobada por la *Food and Drug Administration* de Estados Unidos para el tratamiento de EACD, disponible en cápsulas de clorhidrato de vancomicina de 125 y 250 mg, en tanto que la única presentación de vancomicina disponible en América Latina es la solución inyectable. Así, desconocemos qué presentación o formulación recibieron los pacientes. Sin embargo, hay reseñas anecdóticas de expertos que en ausencia de formulaciones orales han utilizado la solución inyectable por vía oral, con éxito en algunos pacientes; en la página electrónica del hospital de la Universidad de Johns-Hopkins, en la sección de guías (www.hopkinshivguide.org), se menciona que la presentación intravenosa puede administrarse por vía oral con el fin de reducir costos. No obstante, es necesario contar con información más precisa en torno a esta forma de tratamiento y es por ello una buena oportunidad para desarrollar un estudio clínico controlado.

La vancomicina administrada por vía endovenosa alcanza concentraciones bajas en la luz del intestino, por lo que esta vía resulta inútil en el tratamiento de EACD.²⁸ Se ha descrito también que la vancomicina de formulación parenteral puede administrarse en forma de enemas, a través de una sonda rectal, en casos con dificultades para la vía oral, con resultados favorables.^{29,30}

Cuadro I. Recopilación de estudios clínicos en América Latina publicados en los últimos años, relacionados con la enfermedad secundaria a Clostridium difficile

| Característica | Gardlic M y col. | Fernández-Caniglia L y col. | Álvarez L y col. | Herrera P y col. | Marcon AP y col. | García C y col. | Camacho A y col. |
|---|--|--|---|----------------------------|-----------------------------|----------------------------------|-----------------------------|
| País (año) | Chile (2000) ²⁷ | Argentina (2001) ²⁰ | Chile (2001) ²⁴ | Chile (2003) ²³ | Brasil (2006) ²¹ | Perú (2007) ²⁸ | México (2008) ²² |
| Tipo de estudio | Retrospectivo, descriptivo | Retrospectivo, descriptivo | Prospectivo, observacional | Retrospectivo, descriptivo | Casos y controles | Transversal, observacional | Casos y controles |
| Núm. pacientes con EACD | 27 | 16 | 26 | 33 | 49 | 55 | 113 |
| Grupo etario | Adultos | Adultos | ≥ 15 años | ≥ 15 años | > 13 años | ≥ 14 años | Adultos |
| Característica del grupo estudiado | Todo paciente con detección de toxina positiva | Pacientes hospitalizados y ambulatorios | Todo paciente hospitalizado de nefrología | Pacientes de la sección | > 72 horas en UTI | Todo paciente hospitalizado | Todo paciente hospitalizado |
| Edad en años | 65.5 (77.7% > 65) | 73 (75% > 65) | 70* (80.7% > 60) | 63.2 (69% > 60) | 48.7 | 61 | 52* (39% > 60) |
| Sexo femenino (%) | 62.9 | 56.2 | 57 | 51 | 45 | 38.2 | 61.9 |
| Método diagnóstico | Tox A (Becton-Dickinson) | Detección de efecto citopático y cultivo | Detección de efecto citopático | Tox A (Becton-Dickinson) | Toxin A/B kit (Radiascreen) | Toxina A y B (Remel, Lenexa, KS) | Toxin A Vidas2 (Biomereux) |
| Pacientes que recibieron antibióticos previo al diagnóstico | 100% | 100% | 100% | 79% | 95.9% | — | 90.2% |
| Antibiótico con mayor asociación | Ciprofloxacino | Ciprofloxacino | Penicilina | Ciprofloxacino | Ceftriaxona | Clindamicina | Clindamicina y cefepime |
| Días de EIH previo al diagnóstico (promedio) | 25 | 32** | 16.8 | ND | ND | ND | 38 |
| Tratamiento inicial | Metronidazol [^] | Metronidazol y vancomicina | ND | Metronidazol | ND | ND | Metronidazol |
| Mortalidad atribuible | 4% | ND | 3.8% | 3% | ND | ND | 0% |

[^]Solo un caso inició tratamiento con vancomicina oral

*Mediana

**Representa el promedio de los pacientes hospitalizados (81,2%)

EACD = enfermedad asociada a Clostridium difficile, ND = no disponible, UTI = unidad de terapia intensiva

Estudios en poblaciones especiales

El Grupo de Trabajo en Sida de Perú demostró el impacto de *C. difficile* en los pacientes con esa enfermedad.³¹ Comparó a pacientes con sida sin tratamiento antirretroviral que tenían diarrea ($n = 93$) con pacientes con sida sin diarrea ($n = 33$). De los 93 pacientes con diarrea, 42 tenían enfermedad crónica (> 1 mes), los pacientes con diarrea tuvieron menor número de linfocitos CD4 ($115.7/\text{mm}^3$ versus $222.8/\text{mm}^3$; $p < 0.001$) y perdieron más peso (11.1 kg versus 4.5 kg; $p < 0.001$). Se encontró *C. difficile* por detección de toxina A en 22 pacientes con diarrea (29%) y en cinco sin diarrea (15%). De los 27 con toxina de *C. difficile* positiva, 11 (42%) murieron durante el estudio, en contraste con 14 (17%) de los 83 pacientes con detección negativa de la toxina ($p = 0.011$). La diferencia estadística no se modificó cuando se ajustó para factores como hospitalización, otros patógenos o cuenta de células T CD4+.

En un estudio proveniente de Jamaica³² se analizaron 113 muestras de heces de los siguientes pacientes: 21 tratados con fármacos inmunosupresores, 39 que habían recibido radioterapia y 53 sin uso de inmunosupresores. Solo 16/113 muestras fueron positivas para *C. difficile* (14.1%): cinco de los 21 pacientes con inmunosupresores y 11 de los 53 sin medicación. Curiosamente, cuatro de ocho pacientes con tratamiento antituberculosis desarrollaron EACD. Sin embargo, el número de pacientes fue muy reducido para generar conclusiones. Por otro lado, se han informado estudios importantes en niños latinoamericanos. Ruiz Corella y colaboradores³³ encontraron toxina A de *C. difficile* en 15.4% (6/39) de muestras diarreicas de niños costarricenses hospitalizados; pudieron aislar *C. difficile* en cinco. En tres de los 39 casos se aisló simultáneamente *C. difficile* y *C. perfringens*, sin embargo, no se identificaron toxinas de manera conjunta. Desafortunadamente no se realizó tipificación de las cepas como en otros estudios en población pediátrica (ver adelante).

Epidemiología molecular

Muchos de los casos incluidos en los brotes epidémicos se han relacionado con una cepa de *C. difficile* clasificada como B1 por restricción de análisis enzimático, NAP1 por electroforesis en gel por campos pulsados, 027 por ribotipificación por reacción en cadena de polimerasa y toxinotipo III por REA (*restriction of endonuclease analysis*) de genes de toxina. La cepa B1/NAP1/027 o epidémica es hiperproductora de toxinas A y B, lo que favorece el incremento de su virulencia.³⁴

En Río de Janeiro, Pinto y colaboradores³⁵ realizaron detección de *C. difficile* en 210 niños con y sin diarrea: 114 pacientes hospitalizados y 96 pacientes ambulatorios. Se aislaron 14 muestras con *C. difficile*. Únicamente 4/114 (4.2%) de los pacientes hospitalizados y 4/96 (3.5%) de los ambulatorios presentaron cultivos toxigénicos positivos, es decir, el cultivo de la bacteria en un medio especial y la detección de genes relacionados a toxinas. De estos ocho cultivos toxigénicos, seis provenían de pacientes con diarrea (cuatro nosocomiales y dos ambulatorios) y los dos restan-

tes de individuos asintomáticos. Con reacción en cadena de polimerasa se confirmó la presencia de los genes que codifican para toxina A y B (*tcdA* y *tcdB*, respectivamente), sin encontrar alguna cepa toxina A-/B+. En este análisis se confirma a *C. difficile* como un agente infeccioso en la población infantil, tanto dentro como fuera de los hospitales. En otro estudio en tres hospitales de Sao Paulo, donde se incluyeron 90 niños con diarrea nosocomial,³⁶ se identificaron 10 aislamientos de *C. difficile*, nueve fueron toxigénicos, seis *tcdA+/tcdB+* y tres *tcdA-/tcdB+*. Las investigaciones anteriores ejemplifican la posibilidad de afección de la población pediátrica y muestran la diversidad de cepas que afectan a esta población en regiones geográficamente cercanas.

Zumbado Salas y colaboradores hicieron el primer informe de *C. difficile* en adultos en Costa Rica,³⁷ al detectar 31 de 104 muestras positivas para esta bacteria. De las 31 muestras, 26 presentaron positividad por inmunoensayos y por reacción en cadena de polimerasa para toxinas A y B; las cinco muestras restantes fueron positivas solo por métodos inmunoenzimáticos.

Recientemente, Goorhuis y colaboradores, de Buenos Aires,³⁸ reseñaron el seguimiento prospectivo de una clona de *C. difficile* toxina A-/B+ (ribotipo 17) durante cinco años (2000 a 2005). Esta cepa aumentó en proporción a lo largo del estudio, de 7.7% de todos los casos de EACD en el año 2000 a 92% en 2003. Se pudo determinar por MLVA (*multiple-locus variable-number-tandem-repeat analysis*) que este ribotipo 17 tuvo una diseminación clonal en las salas de medicina interna y neumología.

Alcides y colaboradores³⁹ llevaron a cabo en Brasil un estudio enfocado a la ribotipificación de aislados clínicos y ambientales. Analizaron 35 aislamientos clínicos provenientes de niños de Sao Paulo y cuatro de muestras ambientales. Encontraron 13 ribotipos diferentes; siete de ellos (132, 133, 134, 135, 136, 142 y 143) se consideraron nuevos. La cepa 133 (no toxigénica) se identificó en todos los grupos de niños, independientemente de su sintomatología o si se encontraban dentro o fuera del hospital. Sin embargo, las cepas toxigénicas ($n=17$) fueron encontradas en gran proporción en los que presentaron diarrea 12/17 (70.5%) y solo en 5/17 (29.4%) pacientes sin diarrea. Este análisis brinda gran información en torno a la epidemiología molecular de la infección por *C. difficile* en Brasil.

Factores que pueden influir en el comportamiento de *Clostridium difficile* en América Latina

Uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de EACD es el uso de antimicrobianos; el mal empleo de éstos favorece la emergencia de microorganismos resistentes.^{40,41} En América Latina, el control de la venta de antibióticos por las farmacias es pobre o nulo. Por ejemplo, 90% de 125 farmacéuticos en Caracas, Venezuela, sugirieron la prescripción de antibióticos con un interrogatorio menor de 10 segundos; además, no se hizo el intento de referir al paciente a un médico ni búsqueda de otras infeccio-

nes por contacto sexual, ni se intentó estudiar a las parejas.⁴² La cultura en relación al empleo de antibióticos es otro factor importante, como ejemplo de ello, en Estados Unidos menos de la mitad de la población hispana busca atención médica al presentar síntomas gastrointestinales o de vías respiratorias superiores,⁴³ sin embargo, una gran proporción (38.9%) tomó algún antimicrobiano de sobrantes de prescripciones previas. En México⁴⁴ se realizó una encuesta en 8279 individuos antes de la aparición de las nuevas fluoroquinolonas; 425 (5%) indicaron haber tomado algún tipo de antibiótico durante las dos semanas previas.

En la mayoría de los países de América Latina, la demanda de atención médica sobrepasa la oferta por parte de las instituciones de salud, públicas y privadas,⁴⁵ con lo que se favorece el hacinamiento en los hospitales y situaciones subóptimas para el control de infecciones. Estas condiciones de hacinamiento y pobre higiene favorecen la aparición y diseminación de infecciones en los hospitales; por otro lado, se reconoce, como problema adicional, el subregistro de los casos de diarrea en los hospitales y, por consiguiente, tasas menores de EACD.

La influencia de diversas prácticas en veterinaria que potencialmente son nocivas no se ha evaluado en estos países. Se ha encontrado *C. difficile* en carne roja comercializada en tiendas de autoservicio de países con brotes epidémicos, con una proporción importante de cepas con toxinotipo III.⁴⁶ En países en desarrollo, la administración de antibióticos en la ganadería y avicultura es una estrategia muy socorrida en el intento de aumentar la producción de carne, práctica que no ha demostrado su eficacia.⁴⁷ Es posible que haya transmisión de cepas resistentes de *C. difficile* de animales a humanos.⁴⁸ Como un ejemplo se ha informado en la literatura médica la aparición de cepas de *Salmonella spp.* resistentes a quinolonas, provenientes de carne de animales alimentados con quinolonas.^{49,50} Sin embargo, en *C. difficile* todavía no se ha demostrado este impacto clínico.

Las situaciones mencionadas hacen que la población de América Latina tenga características diferentes a la población de los países económicamente desarrollados y con ello mayor riesgo para desarrollar EACD.

Perspectivas

La información revisada es valiosa y ofrece una visión de lo que sucede en términos generales en América Latina. Sin embargo, al observar la figura 1 nos percatamos que en los países de América Central y el Caribe no se han descrito series de casos de EACD, además, llama la atención la ausencia de información proveniente de Colombia y Venezuela, pese a la existencia de grupos de excelencia en estas naciones.

Varios grupos de investigadores de Argentina y Brasil han realizado trabajos relevantes en el campo de la biología molecular, particularmente de ribotipificación; más aún, se ha identificado la emergencia de algunas clonas A-/B+ en Costa Rica y Argentina. Hasta ahora no se han identificado aislados clínicos de *C. difficile* toxinotipo III en América Latina, lo que no necesariamente significa su inexistencia.

Por ello, es importante conocer las características moleculares y genéticas de las cepas que circulan en los hospitales de América Latina. Para los clínicos es importante conocer si sus pacientes están colonizados por cepas asociadas a epidemias (como NAP1/toxinotipo III), ya que son cepas de gran virulencia y alta mortalidad, especialmente en grupos de edad avanzada. En América Latina, la esperanza de vida va en aumento⁵¹ y cada vez habrá un número mayor de pacientes seniles, quienes a su vez serán más susceptibles para desarrollar EACD, además del número creciente de pacientes con sida y de pacientes oncológicos.

En la actualidad hay diversidad de métodos de inmunoensayo útiles para la detección de toxinas A/B, con sensibilidad entre 80 y 90%.⁵² De no contar con recursos más sofisticados (cultivo en fibroblastos, reacción en cadena de polimerasa, etcétera), estos métodos son adecuados para el diagnóstico cotidiano de EACD. Con fines epidemiológicos se deben realizar estudios con base en cultivos bacterianos, dado que han emergido clonas de *C. difficile* A-/B+^{33,35} en varios países y pudieran ser dominantes en ciertos hospitales, por lo que la simple detección de toxina A no es una herramienta recomendable.

La eficacia y el costo son factores importantes en el manejo de los pacientes; hasta el momento no hay una evidencia contundente que defina la ventaja de vancomicina sobre metronidazol como terapia inicial, particularmente en pacientes con enfermedad leve a moderada (<15 mil leucocitos/mL o aumento de la creatinina 50% mayor a la basal). Así, la ventaja principal del metronidazol es su bajo costo y amplia disponibilidad; en contraste, la ventaja de la vancomicina es su farmacocinética. El costo aproximado de un tratamiento con metronidazol por 10 días es de 20 dólares estadounidenses y para vancomicina (formulación genérica) de 45 dólares.⁵³ Existe la desventaja potencial de que la terapia con vancomicina genere un aumento en el número de los aislamientos de enterococos resistentes a vancomicina, situación controversial.^{54,55} Las investigaciones descritas en esta revisión muestran una proporción de fracaso terapéutico de hasta 25% con metronidazol, sin embargo, los parámetros para determinar éxito contra falla fueron designados de forma arbitraria y el objetivo no fue determinar la curación con desenlace. Por los antecedentes referidos, metronidazol sigue siendo una buena opción terapéutica para los casos no complicados en América Latina.

Referencias

1. **Bartlett JG.** Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med* 2002;346:334-339.
2. **Aslam S, Musher D.** An update on diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile*-associated disease. *Gastroenterol Clin N Am* 2006;35:315-335.
3. **Kuijper EJ, van Dissel JT, Wilcox MH.** *Clostridium difficile*: changing epidemiology and new treatment options. *Curr Opin Infect Dis* 2007;20:376-383.
4. **Kuijper EJ, Coignard B, Tüll P.** ESCMID Study Group for *Clostridium difficile*; EU Member States; European Centre for Disease Prevention and Control. Emergence of *Clostridium difficile*-associated disease in North America and Europe. *Clin Microbiol Infect* 2006;12(Suppl 6):2-18.
5. **Smith A.** Outbreak of *Clostridium difficile* infection in an English hospital linked to hypertoxin-producing strains in Canada and the US. *Euro Surveill* 2005;10:E050630.2.

6. Report: Death involving MRSA and *Clostridium difficile* by communal establishment: England and Wales, 2001-06. Health Statistics Quarterly 2008;38(Summer). Disponible en <http://www.statistics.gov.uk/statbase/Product.asp?vlnk=6725>
7. **Labbé AC, Poirier L, Maccannell D, Louie T, Savoie M, Béliveau C, et al.** *Clostridium difficile* infections in a Canadian tertiary care hospital before and during a regional epidemic associated with the BI/NAP1/027 strain. Antimicrob Agents Chemother 2008;52:3180-3187.
8. **Pépin J, Valiquette L, Cossette B.** Mortality attributable to nosocomial *Clostridium difficile*-associated disease during an epidemic caused by a hypervirulent strain in Quebec. CMAJ 2005;173:1037-1042.
9. **McDonald LC, Owings M, Jernigan DB.** *Clostridium difficile* infection patients discharged from short-stay hospitals, 1996-2003. Emerg Infect Dis 2006;12:409-415.
10. **Loo VG, Poirier L, Miller M, Oughton M, Libman M.D, Michaud S, et al.** A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. N Engl J Med 2005;353:2442-2449.
11. Centers for Disease Control. Data and statistics about *Clostridium difficile* infections. Disponible en http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/id_Cdiff_data.html
12. **Pépin J, Saheb N, Coulombe MA, Alary ME, Corriveau MP, Authier S, et al.** Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec. Clin Infect Dis 2005;41:1254-1260.
13. **Muto CA, Pokrywka M, Shutt K, Mendelsohn AB, Nouri K, Posey K, et al.** A large outbreak of *Clostridium difficile*-associated disease with an unexpected proportion of deaths and colectomies at a teaching hospital following increased fluoroquinolone use. Infect Control Hosp Epidemiol 2005;26:273-280.
14. **McFarland LV, Clarridge JE, Beneda HW, Raugi GJ.** Fluoroquinolone use and risk factors for *Clostridium difficile*-associated disease within a veterans administration health care system. Clin Infect Dis 2007;45:1141-1151.
15. **Torres JF, Cedillo R, Sánchez J, Dillman C, Giono S, Muñoz O.** Prevalence of *Clostridium difficile* and its cytotoxin in infants in Mexico. J Clin Microbiol 1984;20: 274-275.
16. **Camorlinga-Ponce M, Gamboa M, Barragan JJ, Munoz O, Fekety FR, Torres JF.** Epidemiological aspects of *Clostridium difficile* in a pediatric hospital and its role in diarrheal disease. Eur J Clin Microbiol 1987;6:542-546.
17. **Zaidi M, Ponce de León S, Ortiz RM, Ponce-de León S, Calva JJ, Ruiz-Palacios G, et al.** Hospital-acquired diarrhea in adults: a prospective case-controlled study in Mexico. Infect Control Hosp Epidemiol 1991;12:349-355.
18. **Sánchez E, Bussalleu A, Finch R, Gilman R, Combe J, Gotuzzo E.** Low incidence of pseudomembranous colitis associated with antibiotics at a general hospital in Lima. Rev Esp Enferm Dig 1990;77:120-124.
19. Organización Panamericana de la Salud. Situación de la salud en las Américas. Indicadores básicos en salud 2007. Disponible en http://www.paho.org/spanish/dd/ais/IB_2007_SPA.pdf
20. **Fernández-Caniglia L, Nazar J, Arce M, Dadamio J, Smayevsky J, Bianchini H.** *Clostridium difficile* diarrhea: frequency of detection in a medical center in Buenos Aires, Argentina. Rev Argent Microbiol 2001;33:101-107.
21. **Marcon AP, Gamba MA, Vianna LA.** Nosocomial diarrhea in the intensive care unit. Braz J Infect Dis 2006;10:384-389.
22. **Camacho-Ortiz A, Galindo-Fraga A, Lamothe-Molina P, Bobadilla-del-Valle M, Maravilla-Franco E, Sifuentes-Osorio J.** Comportamiento clínico de la enfermedad asociada a *Clostridium difficile*: estudio de casos y controles, XXXIII Congreso Anual de la Asociación Mexicana de Infectología y Microbiología Clínica A. C., León, Guanajuato, México, mayo de 2008. Número de resumen B8.
23. **Herrera PR, Cotera AF, Fica AC, Galdo TA, Alvo MA.** Alta incidencia de diarrea por *Clostridium difficile* en pacientes nefrológicos. Rev Med Chile 2003;131:397-403.
24. **Álvarez ML, González RD, Briceño IL, Cofre CD, Labarca JL, Vial PC, et al.** Diagnóstico de diarrea por *Clostridium difficile*: en busca de un enfoque clínico más eficiente. Rev Med Chile 2001;129:620-625.
25. **Barbut F, Delmee M, Brazier JS, Petit JC, Poxton IR, Rupnik M, et al.** European survey on diagnostic methods and testing protocols for *Clostridium difficile*. Clin Microbiol Infect 2003;9:989-996.
26. **Guiles J, Critchley I, Sun X.** New agents for *Clostridium difficile*-associated disease. Expert Opin Investig Drugs 2008;17:1671-1683.
27. **Gardilic M, Fica A, Chang M, Llanos C, Luzoro A.** Diarrea asociada a *Clostridium difficile* en un hospital de adultos. Estudio descriptivo. Rev Chil Infect 2000;17:307-312.
28. **García C, Samalvides F, Vidal M, Gotuzzo E, Dupont H.** Epidemiology of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a Peruvian tertiary care hospital. Am J Trop Med Hyg 2007;77:802-805.
29. **Pasic M, Jost R, Carrel T, Von Segesser L, Turina M.** Intracolonic vancomycin for pseudomembranous colitis. N Engl J Med 1993;329:583.
30. **Apisarnthanarak A, Razavi B, Mundy LM.** Adjunctive intracolonic vancomycin for severe *Clostridium difficile* colitis: case series and review of the literature. Clin Infect Dis 2002;35:690-696.
31. **Willingham FF, Ticona-Chávez E, Taylor DN, Bowen AB, Crane AR.** Diarrhea and *Clostridium difficile* infection in Latin American patients with AIDS. Clin Infect Dis 1998;27:487-493.
32. **Heslop OD, King SD, Levett PN, Barton EN, Wynter J.** *Clostridium difficile* infection in immunocompromised patients a three health-care facilities in Jamaica. Octava Conferencia Anual de Investigación, Kingston, 22 de octubre de 1999.
33. **Ruiz-Corella MA, Altamirano-Silva P, Rodríguez-Cavallini E, Gamboa-Coronado M.** *Clostridium perfringens* y *Clostridium difficile* como agentes etiológicos de diarrea nosocomial asociada a antibióticos en niños costarricenses. Rev Biomed 2007;18:81-87.
34. **Sloan LM, Duresko BJ, Gustafson DR, Rosenblatt JE.** Comparison of real-time PCR for detection of the *tcdC* gene with four toxin immunoassays and culture in diagnosis of *Clostridium difficile* infection. J Clin Microbiol 2008;46:1996-2001.
35. **Pinto LJ, Alcides AP, Ferreira EO, Avelar KE, Sabrá A, Domingues RM, et al.** Incidence and importance of *Clostridium difficile* in paediatric diarrhoea in Brazil. J Med Microbiol 2003;52:1095-1099.
36. **Ferreira CE, Nakano V, Durigon EL, Ávila-Campos MJ.** Prevalence of *Clostridium* spp. and *Clostridium difficile* in children with acute diarrhoea in São Paulo city, Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz 2003;98:451-454.
37. **Zumbado-Salas R, Gamboa-Coronado Mdel M, Rodríguez-Cavallini E, Chaves-Olarte E.** *Clostridium difficile* in adult patients with nosocomial diarrhea in a Costa Rican hospital. Am J Trop Med Hyg 2008;79:164-165.
38. **Goorhuis A, Legaria M, Harmanus C, Klaassen C, Brazier J, Kuijper E.** Application of MLVA to study the spread of *Clostridium difficile* toxin A-negative strains of PCR ribotype 017 in a general hospital in Buenos Aires, Argentina. Décimo octavo Congreso Europeo de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas. Barcelona, España, mayo de 2008. Número de resumen P1476.
39. **Alcides AP, Brazier JS, Pinto LJ, Balassiano IT, Boente RF, de Paula GR.** New PCR ribotypes of *Clostridium difficile* detected in children in Brazil: prevalent types of *Clostridium difficile* in Brazil. Antonie Van Leeuwenhoek 2007;92:53-59.
40. **Cunha BA.** Antibiotic resistance. Med Clin North Am 2000;84:1407-1429.
41. **Liberman JM.** Appropriate antibiotic use and why it is important: the challenges of bacterial resistance. Pediatr Infect Dis J 2003;22:1143-1151.
42. **Istúriz RE, Carbon C.** Antibiotic use in developing countries. Infect Control Hosp Epidemiol 2000;21:394-397.
43. **Larson E, Lin SX, Gómez-Duarte C.** Antibiotic use in Hispanic households, New York city. Emerg Infect Dis 2003;9:1096-1102.
44. **Calva J, Bojalil R.** Antibiotic use in a periurban community in Mexico: a household and drugstore survey. Soc Sci Med 1996;42:1121-1128.
45. Salud en las Américas 2007. Capítulo 4. Las políticas públicas y los sistemas y servicios de salud. Disponible en <http://www.paho.org/hia/index.html>
46. **Rodríguez-Palacios A, Staempfli HR, Duffield T, Weese JS.** *Clostridium difficile* in retail ground meat, Canada. Emerg Infect Dis 2007;13:485-487.
47. **Collignon P, Wegener HC, Braam P, Butler CD.** The routine use of antibiotics to promote animal growth does little to benefit protein undernutrition in the developing world. Clin Infect Dis 2005;41:1007-1013.
48. **Rupnik M.** Is *Clostridium difficile*-associated infection a potentially zoonotic and foodborne disease? Clin Microbiol Infect 2007;13:457-459.
49. **Griggs DJ, M, Hall MC, Jin YF, Piddock LJV.** Quinolone resistance in veterinary isolates of *Salmonella*. J Antimicrob Chemother 1994;33:1173-1189.
50. **Tavechio AT, Ghilardi AC, Peresi JT, Fuzihara TO, Yonamine EK, Jakabi M, et al.** *Salmonella* serotypes isolated from nonhuman sources in São Paulo, Brazil, from 1996 through 2000. J Food Prot 2002;65:1041-1044.
51. Salud en las Américas 2007. Capítulo 1. Las políticas públicas y los sistemas y servicios de salud. Disponible en <http://www.paho.org/hia/index.html>
52. **Turgeon DK, Novicki TJ, Quick J, Carlson L, Miller P, Ulness B, y col.** Six rapid test for direct detection of *Clostridium difficile* and its toxins in fecal samples compared with the fibroblast cytotoxicity assay. J Clin Microbiol 2003;41:667-670.
53. **Pépin J.** Vancomycin for the treatment of *Clostridium difficile* infection: For whom is this expensive bullet really magic? Clin Infect Dis 2008;46:1493-1498.
54. **Al-Nassir WN, Sethi AK, Li Y, Pultz MJ, Riggs MM, Donskey CJ.** Both oral metronidazole and oral vancomycin promote persistent overgrowth of vancomycin-resistant enterococci during treatment of *Clostridium difficile*-associated disease. Antimicrob Agents Chemother 2008;52:2403-2406.
55. **de Bruin MA, Riley LW.** Does vancomycin prescribing intervention affect vancomycin-resistant enterococcus infection and colonization in hospitals? A systematic review. BMC Infect Dis 2007;10:24.

Coordinador:
Colaboradores:

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

Mujer de 39 años de edad con cefalea intensa y disminución progresiva de la agudeza visual

Guadalupe Vargas-Ortega,^a Claudia Ramírez-Rentería,^a Nitzia López-Juárez,^a Baldomero González-Virla,^a Blas López-Félix^b y Moisés Mercado^{a*}

^aDepartamentos de Endocrinología y ^bNeurocirugía, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, México D.F., México

Presentación del caso

Mujer de 39 años de edad sin antecedentes familiares ni personales relevantes. Tres años antes de su ingreso comenzó con episodios de cefalea intensa. El dolor llegó a tener una intensidad de 10/10, de predominio en hemisferio derecho, con sensación pulsátil en el ojo ipsilateral. Los episodios se presentaban aproximadamente dos o tres veces por mes y en ocasiones tenían una duración hasta de 72 horas. Durante estos eventos recibió analgésicos orales como paracetamol (1 g cada seis horas), naproxeno (500 mg cada ocho horas) y cafeína con ergotamina (100 mg/1 mg cada seis horas), con disminución de la intensidad de la cefalea, misma que no desaparecía por completo.

Siete meses antes de su valoración presentó disminución de la agudeza visual en campos temporales de manera

bilateral, a lo que no prestó atención hasta que tres meses después la intensidad de la cefalea la llevó a ingreso hospitalario. Fue sometida a tomografía de cráneo, en la cual se evidenció una lesión hipofisaria.

Al momento de la valoración inicial, la cefalea se asociaba a náusea y vómito incoercible que limitaba la ingesta de alimentos. Al interrogatorio, la paciente refirió disminución progresiva de la agudeza visual; ésta había evolucionado a tubular. A la exploración física se identificaron signos vitales estables, sin parálisis de nervios oculares ni otros datos neurológicos de importancia; el resto de la valoración fue normal. La paciente fue hospitalizada para completar su estudio e iniciar tratamiento con 1 g de metamizol intravenoso cada seis horas y 75 mg de diclofenaco intramuscular cada 12 horas. La respuesta fue adecuada.

Por resonancia magnética cerebral se observó lesión de 8 x 11 x 11 mm de diámetro en la región selar, la cual se extendía hacia la carótida derecha, sin comprimir el quiasma óptico, pero con tracción del mismo y desplazamiento del infundíbulo hacia la izquierda (Figura 1). El perfil hormonal hipofisario y el resto de los exámenes de laboratorio fueron normales (Cuadro I), por lo que se concluyó que se trataba de un microadenoma hipofisario no funcionante. La campimetría corroboró la visión tubular.

La presentación clínica no era compatible con migraña dado que el dolor no era pulsátil, no era precedido por aura y no se acompañaba de los síntomas usuales de esta condición ni se asociaba a factores desencadenantes conocidos. El electroencefalograma estuvo dentro de los límites normales; en los potenciales evocados visuales hubo leve prolongación en la conducción del estímulo, con amplitudes normales y morfología dispersa y bífida. Aparte de la lesión selar mencionada, la angiografía magnética nuclear no mostró lesiones en el parénquima cerebral indicativas de masas ocupativas, o placas hiperintensas de esclerosis

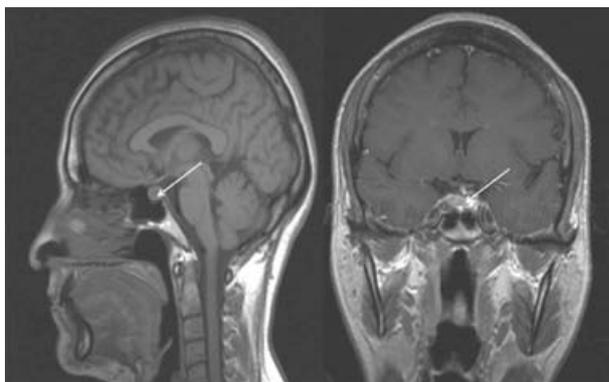


Figura 1. Imágenes de resonancia magnética en cortes sagital y coronal al momento del diagnóstico. Las flechas muestran la localización del adenoma de hipófisis. En el corte coronal se aprecia invasión tumoral en carótida.

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Moisés Mercado. Aristóteles 68, Col. Polanco, Del. Miguel Hidalgo, 11560 México D.F., México. Tel. y fax: (55) 5281 3029; (55) 5281 3085. Correo electrónico: moisés.mercado@imss.gob.mx

Cuadro I. Evaluación de la función hipofisaria

| | Valores hormonales iniciales | Rangos normales |
|--------------------|---------------------------------|--------------------|
| TSH (IU/mL) | 1.75 | 0.4-4.0 |
| T4 libre (ng/dL) | 1.16 | 0.8-1.9 |
| Prolactina (ng/mL) | 25.00 | 2-25 |
| FSH (mIU/mL) | 7.21 | 2-12 |
| LH (mIU/mL) | 5.70 | 5-21 |
| Estradiol (pg/mL) | 127.00 | 2-160 |
| IGF-1 (ng/mL) | 183.00 | 120-200 |
| Cortisol (µg/mL) | 15.70 | 5-25 |

múltiple. Ninguno de los estudios de imagen apoyaba la presencia de lesiones vasculares o isquémicas, lo que descartó otras condiciones patológicas como hemorragia subaracnoidea, hematoma subdural, malformaciones auriculoventriculares, eventos aterotrombóticos y embólicos.

Debido a la sintomatología y el compromiso visual, se decidió resección quirúrgica completa del adenoma hipofisario mediante abordaje endonasal directo. El resultado patológico indicó lesión blanquecina, blanda, de aproximadamente 1 cm de diámetro, que al corte histológico y tinción con hematoxilina y eosina correspondió a adenoma de la hipófisis. La inmunohistoquímica reveló positividad++ para hormona foliculoestimulante (FSH), hormona luteinizante (LH) y subunidad alfa de hormonas glucoproteicas. También fue levemente positiva (+) para hormona adrenocorticotrópica (ACTH). Con la información anterior se concluyó que se trataba de un gonadotropinoma hipofisario y corticotropo silente. El informe fue compatible con un tumor de hipófisis clínicamente no funcionante.

Después de la cirugía la paciente recuperó la totalidad del campo visual y manifestó remisión total de la cefalea. Un año después continuaba estable, sin recurrencia de los síntomas. La campimetría posquirúrgica fue normal y la resonancia magnética no mostró evidencia de tumor residual (Figura 2).

Discusión

Los tumores hipofisarios son frecuentes en la población general, representan 10% de los tumores intracraneales y pueden observarse hasta en 20% de las personas a las que se les realiza autopsia.^{1,2}

Los tumores más frecuentes son los secretores de prolactina, seguidos de los adenomas no productores de hormonas y los secretores de subunidades hormonales, que no dan manifestaciones clínicas de hipersecreción hormonal, por lo que en conjunto estos tumores se denominan *adenomas clínicamente no funcionantes*. Es frecuente diagnosticarlos en la tercera y sexta década de la vida. Al momento del diagnóstico, aproximadamente 60% de los tumores son mayores a 1 cm en su diámetro máximo, lo que

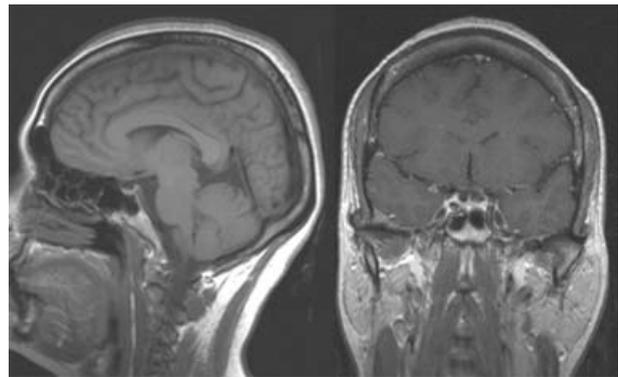


Figura 2. Imágenes de resonancia magnética en cortes sagital y coronal tomadas después de la intervención quirúrgica; no se aprecia remanente tumoral.

los clasifica como macroadenomas, y se asocian a cefalea y alteraciones visuales en alrededor de 70% de los casos.

El cuadro clínico de los macroadenomas no funcionantes se relaciona con alteraciones visuales secundarias a la compresión mecánica del nervio óptico (como hemianopsia temporal), así como cefalea. En las mujeres también es frecuente la amenorrea secundaria, que se puede asociar a hiperprolactinemia (por compresión de la vía dopaminérgica que libera el tono normal inhibitorio sobre la prolactina) o a hipogonadismo (por compresión de la hipófisis normal).

Los microadenomas y macroadenomas intraselares de hipófisis generalmente no causan síntomas y en numerosas ocasiones son identificados incidentalmente en los estudios de imagen (hasta 68%).³ Es poco frecuente que se manifiesten con cefalea y alteraciones visuales. Sin embargo, la cefalea puede presentarse independientemente del tamaño del tumor. Se ha discutido la posibilidad de que las alteraciones campimétricas y la cefalea sean producto del compromiso vascular del quiasma óptico secundario a la tracción del mismo (evidenciada en la resonancia magnética) o a la producción hormonal (especialmente de prolactina u hormona de crecimiento), aunque clínicamente estas hormonas no tengan una repercusión importante. Informes en la literatura han referido formas similares de presentación, que se consideran poco habituales, pero que pudieran sustentar dicho mecanismo fisiopatológico.⁴

El diagnóstico se complementa con una imagen de resonancia magnética nuclear, que permite la visualización de la extensión de la lesión en tres planos, la valoración adecuada de las estructuras adyacentes (el nervio óptico, carótidas y seno cavernoso) y el diagnóstico diferencial con otras lesiones como craneofaringioma, meningioma, enfermedades infiltrativas, etcétera.⁵

La indicación de cirugía como tratamiento de primera línea en los macroadenomas no funcionantes es muy clara, no es así en los microadenomas. Pocas veces se opta por un tratamiento quirúrgico, y la mayoría de las veces se considera como opción cuando el tratamiento médico no es suficiente o cuando hay compromiso visual,⁶ como sucedió en la paciente descrita. La evidencia actual no es suficiente

para tener un algoritmo de manejo, sin embargo, los informes indican que la cirugía podría utilizarse como tratamiento de última línea cuando otros no han sido de utilidad. Los objetivos deberán ser eliminar el tejido tumoral, evitar el daño visual permanente y disminuir la cefalea, los cuales no siempre se logran de manera primaria, por lo que se recurre a una combinación de estrategias terapéuticas para mejorar la calidad de vida del paciente.⁷

Es frecuente que el examen inmunohistoquímico indique positividad para una o varias hormonas hipofisarias o sus subunidades, sin que haya correlación clínica o evidencia de aumento de producción hormonal. Esto se debe a que la producción de estas hormonas suele ser anormal y, por lo tanto, no funcional. Se considera que los tumores que expresan hormona adrenocorticotrópica (ACTH) pueden tener un comportamiento clínico más agresivo o recurrente, incluso años después de la cirugía (el llamado adenoma silente del corticotropo). Ya que se trata de tumores benignos, el pronóstico a largo plazo en cuanto a la sobrevida es bueno, sin embargo, los adenomas de hipófisis pueden ser causa de discapacidad relacionada a la pobre agudeza visual o a la cefalea, disminución de la calidad de vida y otras alteraciones que afectan el pronóstico funcional. Debido al riesgo de recurrencia, se recomienda hacer cada año una resonancia magnética nuclear o antes si hay síntomas como cefalea o alteraciones visuales.

Conclusiones

Los microadenomas y macroadenomas intraselares de hipófisis pueden ser frecuentes en la población y su presentación puede ser atípica. En la paciente descrita demostramos que a pesar del tamaño tumoral, relativamente pequeño, la

severidad de la sintomatología llevó al equipo médico a solicitar un estudio de imagen, el cual evidenció la lesión. Aunque el tratamiento quirúrgico no se considera de primera intención en estos casos, el compromiso visual y la intensidad de la cefalea obligaron a su realización.

Aun cuando por estudios de imagen se considera la curación, por el comportamiento inusual de la lesión, la positividad por inmunohistoquímica para ACTH y la historia natural de estos tumores, la paciente continuará en vigilancia estrecha por varios años. Por otro lado, la ausencia de remanente tumoral en la resonancia magnética nuclear posoperatoria hace poco prudente el uso de radioterapia profiláctica para evitar recurrencia, situación que probablemente sí hubiera sucedido de haberse tratado de un macroadenoma. Esta vigilancia se extiende a todos los pacientes diagnosticados con tumores hipofisarios, independientemente de sus características.

Referencias

1. **Asa SL, Ezzat S.** The cytogenesis and pathogenesis of pituitary adenomas. *Endocr Rev* 1998;19:798-827.
2. **Melmed S.** Mechanisms for pituitary tumorigenesis: the plastic pituitary. *J Clin Invest* 2003;112:1603-1618.
3. **Dekkers OM, Pereira AM, Romjin JA.** Treatment and follow up of clinically non functioning pituitary macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3717-3726.
4. **Levy MJ, Jäger HR, Powell M, et al.** Pituitary volume and headache, size is not everything. *Arch Neurol* 2004;61:721-725.
5. **Giovannoni G.** Differential diagnosis of headache. *Optometry Today* 2005. Disponible en <http://www.optometry.co.uk>
6. **Gabrielli M, Gasbarrini A, Fiore G, et al.** Resolution of migraine with aura after successful treatment of a pituitary microadenoma. *Cephalalgia* 2002;22:149-150.
7. **Esquenazi Y, Guinto G, Mercado M.** El incidentaloma hipofisario *Gac Med Mex* 2008;144(1):47-53.

Mucormicosis en un paciente con agranulocitosis secundaria a metimazol. Informe de un caso

Claudia Ramírez,^{a*} Alex Francisco Hernández,^a Verna Méndez,^a Silvia Trejo,^a Roxana Contreras,^b Ana Laura Espinosa de los Monteros,^a Luz María Gómez^c y Moisés Mercado^{a*}

^aDepartamentos de Endocrinología, ^bOtorrinolaringología y ^cPatología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, México D.F., México

Recibido en versión modificada: 25 de febrero de 2009

— Aceptado: 27 de febrero de 2009

RESUMEN

La agranulocitosis es una complicación poco frecuente de los medicamentos antitiroideos, se presenta en menos de 0.5% de los pacientes en los primeros meses de tratamiento. Se considera el efecto adverso más grave de estos medicamentos, ya que se puede complicar con infecciones severas con una tasa alta de mortalidad. La mucormicosis es una infección micótica severa observada en huéspedes inmunocomprometidos como pacientes con diabetes, neoplasias hematológicas o con tratamiento inmunosupresor; sin embargo, la asociación de mucormicosis con agranulocitosis por metimazol no se ha reseñado previamente. El objetivo de este informe es analizar el caso de una mujer con bocio tóxico difuso y agranulocitosis asociada a metimazol, quien desarrolló mucormicosis rinopalatina.

Palabras clave:

Agranulocitosis, metimazol, mucormicosis

SUMMARY

Agranulocytosis is a rare side effect of antithyroid drugs, it occurs in less than 0.5% of patients, usually during the first few months of treatment. It is considered to be the most serious adverse effect of these medications since it may be complicated by serious, life-threatening infections. Mucormycosis is a severe mycotic infection that usually develops in immunocompromised hosts, such as patients with diabetes mellitus, hematologic malignancies or immunosuppressive therapy. The association of mucormycosis with methimazole-induced agranulocytosis has not been previously described. The objective of this case presentation is to analyze the case of a woman with diffuse toxic goiter and methimazole-induced agranulocytosis who developed rhino-palatal mucormycosis.

Key words:

Agranulocytosis, methimazole, mucormycosis

Introducción

La agranulocitosis, definida como una cuenta leucocitaria menor de 500×10^9 células/L, es el efecto adverso más grave de los medicamentos antitiroideos.¹ Si bien su incidencia es muy baja (entre 0.2 y 0.5%) se asocia a elevada mortalidad,² debido a que los pacientes con agranulocitosis son susceptibles a variedad de infecciones bacterianas. También se presentan infecciones oportunistas cuando el paciente se encuentra inmunocomprometido por otras causas.³

Por su parte, la mucormicosis es una infección micótica severa que por lo general afecta a sujetos con algún grado de inmunosupresión, por ejemplo, pacientes con cetoacidosis diabética, usuarios de drogas intravenosas o pacientes trasplantados.⁴ No se ha informado previamente un cuadro de mucormicosis en el contexto de agranulocitosis inducida por metimazol, por lo que se describe el siguiente caso clínico.

Caso clínico

Mujer de 34 años de edad sin antecedentes personales de importancia, testigo de Jehová, quien acudió a valoración por hipertiroidismo severo y lesión destructiva, ulcerativa y necrótica en paladar duro.

Había gozado de buena salud hasta 10 meses previos a esa valoración, cuando desarrolló palpitations, pérdida de cabello, intolerancia al calor, pérdida de peso aproximada de 10 kg, disnea, diaforesis, hiperdefecación y temblor fino. En la valoración inicial en su comunidad, el perfil tiroideo mostró T4L de 23.48 ng/mL (normal de 0.9 a 1.9) y TSH de 0.016 mUI/L (normal de 0.4 a 4.0), por lo que se diagnosticó bocio tóxico difuso; se indicó tratamiento con 15 mg/día de metimazol, 20 mg/día de propranolol y 50 mg/día de prednisona, durante 20 días. Seis semanas después fue ingresada a otro hospital con fiebre no cuantificada, odinofagia, disfagia y disnea.

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Moisés Mercado. Aristóteles 68, Col Polanco, Del. Miguel Hidalgo, 11560 México D. F., México. Tel. y fax: (55) 5281 3029; (55) 5281 3085. Correo electrónico: mmercadoa@yahoo.com; moisés.mercado@imss.gob.mx

Cuadro I. Estudios de laboratorio más importantes durante la evolución de la paciente

| | Ingreso a hospital | Al inicio de rhEPO | Ingreso a nuestra unidad | Cirugía de debridación | Egreso de hospitalización |
|---|--------------------|--------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| Leucocitos (mm ³) | 700 | 25 600 | 18 000 | 3100 | 5 600 |
| Eritrocitos (× 10 ⁶ /mm ³) | 3 460 | 2 390 | 3 190 | 2 780 | 3 040 |
| Hemoglobina (g/dL) | 9.02 | 6.25 | 10.2 | 8.3 | 9.0 |
| Hematócrito (%) | 26.7 | 18.1 | 31.1 | 25.2 | 27.6 |
| VCM (µm ³) | 77 | 5.9 | 92.0 | 90.6 | 90.8 |
| CMHC (%) | 34 | 35 | 32.8 | 32.9 | 32.6 |
| Neutrófilos (mm ³) | 0.0 | 21 800 | 2 300 | 1 800 | 4 100 |
| Linfocitos (mm ³) | 500 | 2 600 | 1 600 | 900 | 1000 |
| Eosinófilos (mm ³) | 0.0 | 500 | 400 | 200 | 100 |
| Monocitos (mm ³) | 100 | 800 | 600 | 0.0 | 400 |
| Basófilos (mm ³) | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| Plaquetas (/mm ³) | 262 000 | 18 800 | 209 000 | 104 000 | 156 000 |
| T4L (ng/dL) | > 3.2 | > 6.0 | 3.49 | 4.17 | 1.82 |
| TSH mUI/L | 0.02 | 0.02 | .015 | 0.09 | 0.038 |

rhEPO = eritropoyetina recombinante humana, VCM = volumen corpuscular medio, CMHC = concentración media de hemoglobina, T4L = T4 libre, TSH = hormona estimuladora de la tiroides.

Al examen físico se encontraba febril e hipotensa; se descubrió una úlcera en la mucosa nasal derecha de aproximadamente 0.5 cm de diámetro mayor. Los estudios iniciales revelaron agranulocitosis (cuenta de neutrófilos menor de 200×10^9 células/L) y anemia microcítica. Se estableció el diagnóstico de agranulocitosis relacionada a tiamidas y se consideró la posibilidad de mucormicosis después de la toma de una biopsia de la lesión, que mostró presencia de hifas. Se suspendió el tratamiento con metimazol y prednisona y se inició anfotericina B.

La cuenta de neutrófilos se recuperó hasta niveles normales en el transcurso de las siguientes semanas, sin embargo, la paciente permanecía severamente anémica y se rehusó a recibir transfusiones sanguíneas, por lo que se le administró eritropoyetina recombinante. La cuenta plaquetaria también llegó a ser de 18 000, pero al igual que los neutrófilos se recuperó de manera espontánea (Cuadro I).

La paciente permaneció hospitalizada con aislamiento protector por aproximadamente un mes más; sin embargo, los signos y síntomas de tirotoxicosis empeoraron significativamente y la úlcera necrótica se extendió más allá del paladar duro (Figura 1). En ese momento fue transferida al Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, donde se identificó hipotensión, taquicardia e hipertermia. No había exoftalmos evidente y los movimientos oculares eran normales. La piel se encontraba caliente y húmeda, en la tiroides se palpó un crecimiento difuso y simétrico de aproximadamente 90 g. No se encontraron adenopatías a ningún nivel. En las extremidades se observó temblor fino persistente y aumento en los reflejos osteotendinosos. Para ese momento, la cuenta de leucocitos se había recuperado por completo e incluso había leucocitosis con desviación a la izquierda. También se documentó bioquímicamente la presencia de tirotoxicosis (Cuadro I). La paciente fue tratada

con 40 mg de propranolol cada seis horas y dos días después recibió una dosis de 25 mCi de ¹³¹I (925 MBq). A los cinco días de iniciado el tratamiento y una vez hemodinámicamente estable, fue sometida a resección quirúrgica extensa del tejido necrótico en el paladar, maxilar superior y huesos etmoidales (Figura 2).

La paciente desarrolló hipotiroidismo seis semanas después de recibir la dosis de yodo radiactivo. Actualmente se encuentra bajo tratamiento con 100 µg de levotiroxina por día, con niveles normales de hormonas tiroideas. Fue dada de alta dos semanas después de la cirugía, con control adecuado del proceso infeccioso. Un mes después se efectuó cirugía maxilofacial reconstructiva.



Figura 1. Úlcera necrótica que se extiende más allá del paladar duro.

Resultados histopatológicos

El análisis histopatológico del tejido extirpado reveló trombos intravasculares formados por restos celulares y abundantes hifas no septadas, con ramificaciones irregulares en un fondo inflamatorio agudo y crónico, así como necrosis extensa, compatible con mucormicosis (Figura 3).

Discusión

La agranulocitosis es una complicación rara de los medicamentos antitiroideos, con frecuencia similar para el metimazol y el propiltiouracilo, las tionamidas de mayor uso.⁵ En una revisión sistemática reciente de agranulocitosis inducida por medicamentos distintos a la quimioterapia, 87 de 980 casos se relacionaron con tionamidas.⁶ Generalmente la agranulocitosis se desarrolla de manera súbita, uno a tres meses después de iniciado el tratamiento y se informa una mortalidad mayor de 20%.⁵

Se trata generalmente de una reacción idiosincrásica, probablemente relacionada con un mecanismo autoinmune todavía no bien dilucidado. Las manifestaciones clínicas dependen del tipo de infección que se desarrolle asociada a la agranulocitosis. La faringitis bacteriana y tonsilitis se encuentran entre las infecciones más comunes informadas en este contexto.^{7,8} De hecho, se considera que cualquier paciente con disfagia y fiebre durante el tiempo en que se encuentre bajo tratamiento con tionamidas, debe ser sometido a estudios para descartar agranulocitosis.³

Las infecciones pueden ocurrir en cualquier nivel, incluso se informan datos de choque séptico hasta en 35% de los pacientes.⁹ Un tercio de los sujetos con diagnóstico de agranulocitosis inducida por tionamidas puede presentar fiebre sin que se localice un foco claro de infección. Los hemocultivos generalmente muestran desarrollo de gérmenes grampositivos (*Streptococcus pneumoniae* y *Staphylo-*

coccus aureus), aunque también son comunes las bacterias gramnegativas (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*).³ En cuanto a las infecciones micóticas, solo se han aislado especies de *Candida*.⁸

La mucormicosis es una infección severa comúnmente asociada a desenlaces fatales. Está causada por hongos de la familia de los zigomicetos.¹⁰ Raramente se han reportado casos de infección en pacientes inmunocompetentes.¹¹ Se diagnostica con más frecuencia en niños y adultos con factores de riesgo como inmunosupresión, estado postrasplante, tratamiento con desferoxamina, uso de drogas intravenosas o tratamiento con glucocorticoides por periodos prolongados.^{11,12} Aunque la neutropenia relacionada a quimioterapia se ha asociado al desarrollo de mucormicosis,¹³ el presente informe constituye el primero de una infección fúngica por zigomicetos como consecuencia del tratamiento con tionamidas.^{10,14,15}

La paciente representó un reto terapéutico, ya que al estar contraindicado el uso de medicamentos antitiroideos, la única manera de controlar el hipertiroidismo severo era el uso de colestiramina para secuestrar la hormona tiroidea a nivel intestinal¹⁶ y bloquear la circulación enterohepática de esta hormona, así como el uso de dosis altas de propranolol para disminuir los síntomas adrenérgicos. También se debió decidir entre tratamiento agudo con una dosis de yodo radiactivo o bloquear la función tiroidea con yodo lugol. La paciente ingresó severamente tirotóxica, casi al borde de una "tormenta tiroidea", lo que *per se* le confería elevado riesgo quirúrgico cardiovascular; por otra parte, al ser testigo de Jehová se negó a la transfusión. Por lo anterior se descartó la posibilidad de una tiroidectomía y se optó por el tratamiento con radioyodo.

Resulta interesante que a la paciente se le realizara una tomografía en su lugar de origen y se documentara el empleo de una cantidad no especificada de medio de contraste yodado, una semana antes de recibir la dosis de yodo radiactivo. Sin embargo, esto no alteró la captación del



Figura 2. Región nasal anterior, gingival y labial. Puede observarse destrucción ósea extensa, ausencia de piezas dentales y cartílago septal, así como fístula rinopalatina.

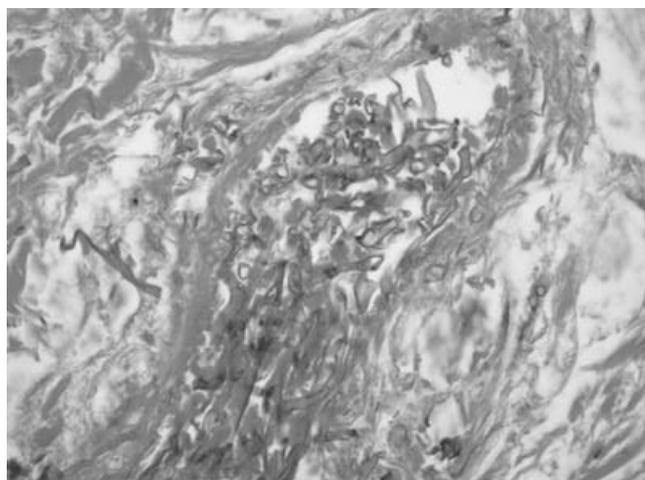


Figura 3. Trombo intravascular que consiste en residuos celulares y abundantes hifas no septadas con ramificaciones irregulares. Tinción con hematoxilina y eosina (100x).

radiofármaco, según se documentó en el rastreo posdosis, y la paciente desarrolló rápidamente hipotiroidismo.

Si bien la cirugía agresiva para eliminar el tejido necrótico es la única opción terapéutica efectiva para mucormicosis rinocerebral, la paciente no pudo ser sometida a desbridación quirúrgica hasta que el tratamiento médico redujo los niveles hormonales a niveles seguros. Realizar una cirugía tan extensa en una paciente séptica e hipertiroidea representaba en ese momento mayor riesgo que beneficio.

Referencias

1. **Tajiri J, Noguchi S.** Antithyroid drug-induced agranulocytosis: special reference to normal white blood cell count agranulocytosis. *Thyroid* 2004;14:459-462.
2. **Young NS.** Agranulocytosis. *JAMA* 1994;271:935-938.
3. **Sheng WH, Hung CC, Chen YC, Fang CT, Hsie SM, Chang SC, et al.** Antithyroid-drug-induced agranulocytosis complicated by life-threatening infections. *Q J Med* 1999;92:455-461.
4. **Freifeld A, Iwen P.** Zygomycosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2004;25:221-231.
5. **Cooper D.** Antithyroid drugs. *N Engl J Med* 2005;352:905-917.
6. **Andersohn F, Konzen C, Garbe E.** Systematic review: agranulocytosis-induced by nonchemotherapy drugs. *Ann Intern Med* 2007;146:657.
7. **Zambrana JT, Zambrana FF, Neto FR, Gonçalves AL, Zambrana FFT, Usibirobira J.** Agranulocitose e tonsilite associadas ao uso de metimazol. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2005;71:374-377.
8. **Andrès E, Kurtz JE, Perrin AE, Dufour P, Schlienger JL, Malosiel F.** Haematopoietic growth factor in antithyroid-drug-induced agranulocytosis. *Q J Med* 2001;94:423-428.
9. **Andrès E, Zimmer J, Affenberger S, Federici L, Alt M, Malosiel F.** Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis: Update of an old disorder. *Eur J Intern Med* 2006;17:529-535.
10. **Brown J.** Zygomycosis: An emerging fungal infection. *Am J Health Syst Pharm* 2005;62:2593-2596.
11. **Freifeld A, Iwen P.** Zygomycosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2004;25:221-231.
12. **Karant M, Tanieri P, Barraclough J, Murray JA.** A rare presentation of zygomycosis (mucormycosis) and review of the literature. *J Clin Pathol* 2005;58:879-881.
13. **Talmi YP, Goldschmied-Reouven A, Bakon M, Barschack I, Wolf M, Horowitz Z, et al.** Rhino-orbital and rhino-orbito-cerebral mucormycosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;127:22-31.
14. **Zaoutis T, Roilides E, Chiu C, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, et al.** Zygomycosis in children: a systematic review and analysis of reported cases. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:723-727.
15. **Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, Schaufele RL, et al.** Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis* 2005;41:634-653.
16. **Mercado A. M, Mendoza ZV, Bautista OR, Espinosa de los Monteros AL.** Treatment of hyperthyroidism with a combination of methimazole and cholestyramine. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3191-3193.

Aracnoiditis y encefalitis cortical tuberculosa en un paciente con VIH

Cynthia Pamela Alatorre-Fernández,^{a*} Juan Pablo Venzor-Castellanos,^a Jassive Adriana Contreras-Cabrera,^a Abel Fuentes-Venegas^a y Elvira Castro-Martínez^b

Servicios de ^aMedicina Interna y de ^bNeurología, División de Medicina Interna, Hospital General Dr. Manuel Gea González, Secretaría de Salud, México D.F., México

Recibido en versión modificada: 13 de marzo de 2009

Aceptado: 20 de marzo de 2009

RESUMEN

La infección por VIH es uno de los mayores factores de riesgo para tuberculosis. Presentamos el caso de un paciente de 30 años que ingresó al hospital con datos neurológicos caracterizados por cefalea, alteración del alerta, crisis convulsivas, signos meníngeos y fiebre, a quien subsecuentemente se le diagnosticó VIH y neuroinfección. Los datos clínicos, el examen del líquido cefalorraquídeo y la neuroimagen sustentaron el diagnóstico de neurotuberculosis. La resonancia magnética de cráneo reveló aracnoiditis generalizada de predominio basal, así como encefalitis cortical. Los hallazgos de imagen desempeñan un papel fundamental en el diagnóstico integral de la tuberculosis del sistema nervioso central.

Palabras clave:

Meningitis, neuroinfección, resonancia magnética, tuberculosis, VIH

SUMMARY

HIV infection is a major risk factor for tuberculosis. We describe the case of a 30-year-old male presenting with headache, compromised mental status, seizures, neck stiffness and fever that was subsequently diagnosed with HIV and neuroinfection. Clinical data, cerebrospinal fluid and brain imaging supported a diagnosis of neurotuberculosis. Cranial magnetic resonance imaging showed diffuse arachnoidal enhancement, mainly at the basal cisterns and cortical encephalitis. Such imaging findings play a key role in the diagnosis of central nervous system tuberculosis.

Key words:

Meningitis, neuroinfection, magnetic resonance imaging, tuberculosis, HIV

Caso clínico

Hombr e de 30 años de edad sin historia médica previa. Ingresó por instauración gradual de cefalea, confusión mental y somnolencia progresiva hasta el estupor. Durante su evolución presentó crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas. A su ingreso, el examen físico sistémico reveló temperatura de 38.6 °C y signos de una marcada pérdida de peso. La exploración neurológica mostró una escala de coma de Glasgow de 9 (O2V2M5), severa rigidez de nuca y a la fundoscopia se encontró papiledema. Los exámenes generales de laboratorio destacaron linfopenia y glucemia de 87 mg/dL, la función hepática y renal fueron normales y la prueba de ELISA fue positiva para VIH. Carga viral de 100 719 copias/mL y cuenta de CD4+ y CD8+ de 62 y 469 por μ L, respectivamente. La resonancia magnética

demonstró cambios por aracnoiditis generalizada de predominio en la base del cráneo con encefalitis de la corteza secundaria, sin evidencia de colecciones (Figuras 1 y 2). El líquido cefalorraquídeo fue xantocrómico y no presentó alteraciones citológicas ni en cultivos bacterianos, pero sí en las pruebas bioquímicas, con hiperproteorraquia de 200 mg/dL, hipoglucorraquia de 16 mg/dL y pleocitosis de 200 células/ μ L, que en las primeras 24 horas tuvo predominio polimorfonuclear y tinta china negativa para criptococo. La reacción en cadena de la polimerasa para tuberculosis fue positiva y el nivel de adenosina deaminasa se encontró elevado (25 U/L/minuto). Por la evidencia de tuberculosis en el sistema nervioso central, el paciente recibió tratamiento antifímico de acuerdo con las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud, esteroides y terapia antiviral, con adecuada respuesta.

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Cynthia Pamela Alatorre-Fernández. Servicio de Medicina Interna, División de Medicina Interna, Hospital General Dr. Manuel Gea González, Calz. de Tlalpan 4800, Col. Sección XVI, Del. Tlalpan, 14080 México D.F., México. Tel.: (55) 4000 3000, extensiones 3232 y 3055. Fax: (55) 4000 3056. Correo electrónico: pamelaaalatorre@hotmail.com

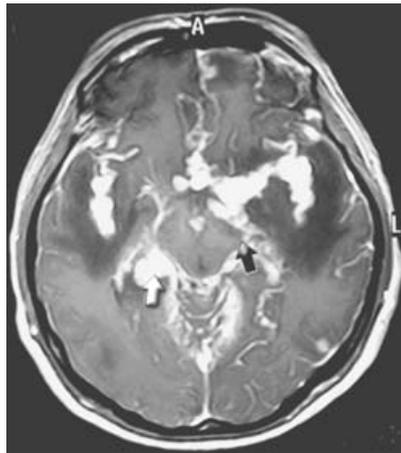


Figura 1. Corte axial de resonancia magnética de cráneo en secuencia T1, que muestra obliteración del espacio subaracnoideo, de las cisternas laterales y de las cisternas perimesencefálicas (flecha negra). Con el contraste se observa reforzamiento aracnoideo generalizado de predominio en las cisternas de la base (flecha blanca).

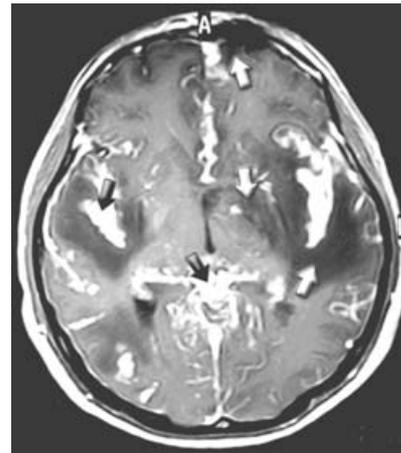


Figura 2. Corte axial de resonancia magnética de cráneo en secuencia T1, donde se identifica edema de la corteza cerebral que afecta ambos lóbulos temporales, ínsulas y ganglios basales izquierdos (flechas blancas). Con medio de contraste hay intenso reforzamiento aracnoideo generalizado de predominio en las cisternas laterales, el aspecto es nodular múltiple y de conglomeración (flechas negras).

Discusión

Se ha calculado que 40 a 70% de los pacientes con VIH tienen compromiso del sistema nervioso central en algún momento del curso de su enfermedad. Las afecciones del sistema nervioso central se dividen en dos grandes grupos: infecciones oportunistas (toxoplasmosis, criptococosis, encefalitis por citomegalovirus y leucoencefalopatía multifocal progresiva) y síndromes neurológicos inducidos por VIH, los cuales comprenden demencia asociada a VIH, deterioro neurocognitivo leve y deterioro neurocognitivo asintomático.¹ Otras infecciones del sistema nervioso central que pueden ocurrir comúnmente son meningitis bacteriana, histoplasmosis, infección por virus herpes simple, neurosífilis y tuberculosis.²

La tuberculosis del sistema nervioso central es una de las formas extrapulmonares más graves; se ha estimado que 10 a 20% de los pacientes con VIH y tuberculosis pueden verse afectados neurológicamente. La neurotuberculosis puede tener un nivel de afección intracraneal (tuberculosis miliar con meningitis, encefalopatía, meningitis y vasculopatía tuberculosa, abscesos tuberculosos y tuberculomas) y espinal (enfermedad de Pott, aracnoiditis tuberculosa, tuberculoma medular y meningitis espinal).

El diagnóstico de neurotuberculosis es realizado considerando la presentación clínica, el líquido cefalorraquídeo y las imágenes cerebrales. La meningitis tuberculosa suele instalarse en dos a ocho semanas y se caracteriza por cefalea continua e intensa y rigidez de nuca hasta en 25% de los pacientes; también puede haber náusea, vómito y alteración del estado de alerta. Hay afección de pares craneales en 20 a 30% de los casos, especialmente del sexto par. También se puede presentar hemiplejía, cuadriplejía, movimientos anormales o crisis convulsivas al inicio o durante la evolución de la enfermedad. En caso de progresión se observa letargia, confusión, estupor y coma. La tomografía computarizada y la

resonancia magnética pueden mostrar engrosamiento e intenso reforzamiento meníngeo con el medio de contraste, especialmente en la región basal. Como complicaciones se pueden encontrar infartos e hidrocefalia.^{3,4}

En el análisis del líquido cefalorraquídeo suelen observarse alteraciones citoquímicas con pleocitosis linfocítica que oscila entre 60 y 400 leucocitos/mL, aunque en etapas tempranas, como en el caso mostrado, puede haber predominio polimorfonuclear; la glucosa suele estar disminuida (menos de 50% de la sérica con valores entre 18 y 45 mg/dL) e hiperproteorraquia entre 0.8 y 4 g/L. Además, existen pruebas confirmatorias rápidas que ayudan al diagnóstico oportuno de esta entidad, tales como la reacción en cadena de la polimerasa y la cuantificación de adenosina deaminasa, con un valor de corte de 11.39 U/L/minuto, la cual tiene una sensibilidad de 82% y especificidad de 83%, que al correlacionarse con las características citoquímicas del líquido cefalorraquídeo aumentan a 90 y 95.5%, respectivamente.⁵ Para el diagnóstico definitivo se requiere identificar la micobacteria mediante tinción de Ziehl-Nielsen y su aislamiento en medios de cultivo (Lowenstein-Jensen).

Referencias

1. Boissé L, Gill J, Power C. HIV infection of the central nervous system: clinical features and neuropathogenesis. *Neurol Clin* 2008;26:799-819.
2. Marco CA, Rothman RE. HIV infection and complications in emergency medicine. *Emerg Med Clin N Am* 2008;26:367-387.
3. Kumar RG. Tuberculosis of the central nervous system. *Postgrad Med J* 1999;75:133-140.
4. Donald PR, Schoeman JF. Tuberculous meningitis. *N Engl J Med* 2004;351:1719-1720.
5. Kashyap RS, Kainthla RP, Mudaliar AV, Purohit HJ, Taori GM, Dagainawala HF. Cerebrospinal fluid adenosine deaminase activity: a complimentary tool in the early diagnosis of tuberculous meningitis. *Cerebrospinal Fluid Res* 2006;3:5.

Elicidores de péptidos antimicrobianos: estrategia potencial contra infecciones

Ernesto Prado-Montes de Oca*

Laboratorio de Biología Molecular, Unidad Sureste de Servicios Tecnológicos, Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco, A.C., CONACYT, Mérida, Yucatán, México

Recibido en versión modificada: 2 de abril de 2009

Aceptado: 17 de abril de 2009

RESUMEN

Los inconvenientes del tratamiento con antibióticos, como el surgimiento de cepas multirresistentes y las reacciones adversas, han llevado a la búsqueda de alternativas. El conocimiento de las rutas de activación de la respuesta inmune innata y sus interacciones con las rutas de señalización de la respuesta inmune adaptativa podría llevar a tratamientos basados en elicitores de péptidos antimicrobianos, sustancias inocuas que producen la sobreexpresión de genes de la respuesta inmune innata, más efectivos, rápidos y seguros para combatir las infecciones, que siguen siendo un problema de salud pública mundial.

Palabras clave:

Inmunidad innata, elicitador, defensina, LL37, cathelicidina, enfermedades infecciosas

SUMMARY

The drawbacks associated with antibiotic-based treatment of infectious diseases including an increase in multidrug-resistant strains and adverse reactions have led to the search of antimicrobial peptide elicitors (APE), harmless substances that boost an over-expression of innate immunity genes. Knowledge on innate immunity activation pathways and their interactions with adaptive immunity would lead to more effective, faster and safer APE-based treatments to battle infections which still are a common public health problem worldwide.

Key words:

Innate immunity, elicitor, defensin, LL-37, cathelicidin, infectious diseases

El tratamiento tradicional de las infecciones bacterianas en la práctica médica ha sido por más de 65 años la administración de antibióticos. Sin embargo, el uso indiscriminado de éstos ha llevado al surgimiento de cepas multirresistentes¹ y con frecuencia a reacciones adversas a estos medicamentos, que van desde las fiebres inducidas por betalactámicos y sulfonamidas, toxicidades irreversibles que incluyen la ototoxicidad inducida por aminoglucósidos, síndrome de Stevens-Johnson, la toxicidad secundaria a la nitrofurantoína, síndrome de alergia a múltiples antibióticos, hasta las reacciones fatales como anafilaxis y necrosis hepática secundaria a trovafloxacin.^{2,3}

Como alternativa al uso de antibióticos, recientemente se ha propuesto la estrategia de administrar elicitores inocuos de la respuesta inmune innata, los cuales en minutos producen la síntesis de los péptidos antimicrobianos que sintetiza nuestro organismo. En humanos, los péptidos antimicrobianos más estudiados son las defensinas alfa (α),

beta (β) y la cathelicidina LL37, las cuales se expresan principalmente en linfocitos circulantes y epitelios. Algunos péptidos antimicrobianos como la β -defensina 1 humana (hBD1) son expresados principalmente de manera constitutiva y otros como la β -defensina 2 humana (hBD2) son inducibles.⁴

La shigelosis, también conocida como disentería bacilar, es una de las principales enfermedades infecciosas causantes de morbilidad, mortalidad y retardo del crecimiento en niños en países desarrollo.¹ Se ha propuesto que la patogénesis de la shigelosis radica en que *Shigella sp.* transfiere un plásmido al hospedero bloqueando la expresión de LL37 y hBD1.⁵ Más aún, se ha demostrado la importancia de los péptidos antimicrobianos *in vivo* en un modelo de shigelosis en conejos a los que se les administró un elicitador de la respuesta inmune innata. En éste se estimuló la cubierta epitelial del colon y recto para producir el péptido antimicrobiano CAP18 (el análogo a LL37 en humanos), bactericida

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Ernesto Prado-Montes de Oca. Laboratorio de Biología Molecular, Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco, A.C., Unidad CONACYT, Calle 30, núm. 151, por 7 y 7ª (interior CANACNTRA), Col. García Gines, 97070 Mérida, Yucatán, México. Correo electrónico: eprado@ciatej.net.mx

contra *Shigella sp.* La sustancia administrada fue butirato de sodio, la sal de un ácido graso de cadena corta que normalmente se produce en el colon y que por sí mismo no tiene actividad antibacteriana; su única función conocida era suministrar energía a los enterocitos del colon.⁶ En conejos, la administración de butirato de sodio produjo una reducción en la inflamación en colon, sobreexpresión significativa de CAP18 y disminución de los títulos de *Shigella sp.* en heces aproximadamente 100 veces menos a las 48 horas, y aproximadamente 10 mil veces menos a las 72 horas, en comparación con los animales control que solo recibieron solución salina.¹

Otras sustancias más comunes, incluyendo aminoácidos y sus derivados, producen efectos similares. En ensayos *in vitro* en células humanas, la isoleucina, la arginina y la albúmina de suero bovino generan la sobreexpresión de la hBD1 en células de colon humano (HCT116).⁷ Incluso muchos probióticos (suplementos alimenticios que promueven el crecimiento o actividad de bacterias principalmente del colon) utilizados actualmente actúan de forma similar, pero sus rutas de activación no se conocen a detalle, como sucede con fórmulas que se anuncian como “fortalecedoras del sistema inmune”, que pudieran hacerlo por la sobreexpresión de defensinas que reclutan a la respuesta inmune adaptativa⁷ o por la inducción de linfocitos T reguladores, los cuales inhiben la diferenciación de linfocitos T efectoros que de otra manera producirían la inflamación.⁸

Estos hallazgos en modelos animales y células humanas llevan a la pregunta, ¿qué tan efectivo sería utilizar elicidores de péptidos antimicrobianos para tratar enfermedades humanas? Una de las enfermedades donde el conocimiento de los elicidores tendría una aplicación es la enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria intestinal crónica resultado en parte de un defecto en el sistema sensor de microbios utilizado por las células intestinales, que lleva a la producción deficiente de péptidos antimicrobianos, específicamente hBD2, hBD3,⁹ α -defensina 5 (HD5) y⁹ α -defensina 6 (HD6).¹⁰

Este sensor de microbios es la proteína 2 de oligomerización y unión a nucleótidos (NOD2), el cual reconoce el dipéptido muramilo bacteriano y promueve la expresión inducible de la hBD2.¹¹ Además, la enfermedad de Crohn es significativamente más común en pacientes que tienen ≤ 3 copias (variantes en número de copias) del gen *DEFB4* (codifica para hBD2)¹² y se ha encontrado un polimorfismo de un solo nucleótido en el gen *DEFB1* (codifica para la hBD1) asociado a la enfermedad de Crohn.^{13,14} Estos datos serán útiles si en un futuro cercano el tratamiento de la enfermedad de Crohn tuviera un enfoque más individualizado con bases farmacogenéticas, ajustándolo a las variantes en número de copias o polimorfismos de un solo nucleótido.

Por otro lado, los probióticos (microorganismos que cuando se administran en cantidades adecuadas confieren un beneficio a la salud del hospedero) como la *Escherichia coli* Nissle 1917, mediante la flagelina,¹⁵ *Pediococcus*¹⁶ o *Lactobacillus*,¹⁷ producen sobreexpresión de hBD2. Teóricamente la administración de estos probióticos o la flagelina misma en células de epitelio intestinal, mejoraría la respuesta a la enfermedad, sin embargo, éste es un campo que

apenas se comienza a explorar y falta mucho por investigar, ya que el elicitor ideal debe restaurar el balance huésped-microbio y no solo suprimir la inflamación y la respuesta inmune adaptativa.¹⁸

Aunque se siguen utilizando modelos murinos para las enfermedades donde intervienen las defensinas, la expresión y el procesamiento de las α -defensinas intestinales (llamadas criptidinas porque se expresan en las criptas de Lieberkühn del ratón) son muy diferentes a los del humano,¹⁹ por ende se deben tomar con reserva los resultados obtenidos²⁰ y buscar modelos con mayor homología respecto a la respuesta inmune innata humana.

En resumen, un conocimiento más completo de las rutas de señalización que llevan a la expresión de péptidos antimicrobianos mediante la administración de elicidores inocuos podría ser muy útil para combatir las infecciones con el propio armamento interno de la respuesta inmune innata, disminuyendo el riesgo potencial de reacciones adversas por xenobióticos y la multirresistencia de los patógenos. Este conocimiento no solo podría ser aplicado en los ejemplos mencionados, sino a muchas otras enfermedades infecciosas que continúan siendo un problema de salud pública en el mundo.

Agradecimientos

El autor recibe apoyo del Sistema Nacional de Investigadores (SNI 41290) y agradece al doctor Luis Figuera (CIBO-IMSS, Guadalajara) los comentarios al manuscrito.

Referencias

1. Raqib R, Sarker P, Bergman P, Ara G, Lindh M, Sack DA, et al. Improved outcome in shigellosis associated with butyrate induction of an endogenous peptide antibiotic. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:9178-9183.
2. Baldo BA, Zhao Z, Pham NH. Antibiotic allergy: immunochemical and clinical considerations. *Curr Allergy Asthma Rep* 2008;8:49-55.
3. Cunha BA. Antibiotic side effects. *Med Clin North Am* 2001;85:149-185.
4. Schroder JM, Harder J. Antimicrobial skin peptides and proteins. *Cell Mol Life Sci* 2006;63:469-486.
5. Islam D, Bandholtz L, Nilsson J, Wigzell H, Christensson B, Agerberth B, et al. Downregulation of bactericidal peptides in enteric infections: a novel immune escape mechanism with bacterial DNA as a potential regulator. *Nat Med* 2001;7:180-185.
6. Zasloff M. Inducing endogenous antimicrobial peptides to battle infections. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:8913-8914.
7. Sherman H, Chapnik N, Froy O. Albumin and amino acids upregulate the expression of human beta-defensin 1. *Mol Immunol* 2006;43:1617-1623.
8. Boirivant M, Strober W. The mechanism of action of probiotics. *Curr Opin Gastroenterol* 2007;23:679-692.
9. Wehkamp J, Fellermann K, Stange EF. Human defensins in Crohn's disease. *Chem Immunol Allergy* 2005;86:42-54.
10. Wehkamp J, Wang G, Kubler I, Nuding S, Gregorieff A, Schnabel A, et al. The Paneth cell alpha-defensin deficiency of ileal Crohn's disease is linked to Wnt/Tcf-4. *J Immunol* 2007;179:3109-3118.
11. Voss E, Wehkamp J, Wehkamp K, Stange EF, Schroder JM, Harder J. NOD2/CARD15 mediates induction of the antimicrobial peptide human beta-defensin-2. *J Biol Chem* 2006;281:2005-2011.
12. Fellermann K, Stange DE, Schaeffeler E, Schmalz H, Wehkamp J, Bevins CL, et al. A chromosome 8 gene-cluster polymorphism with low human beta-defensin 2 gene copy number predisposes to Crohn disease of the colon. *Am J Hum Genet* 2006;79:439-448.
13. Kocsis AK, Lakatos PL, Somogyvari F, Fuszek P, Papp J, Fischer S, et al. Association of beta-defensin 1 single nucleotide polymorphisms with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:299-307.

14. **Lakatos PL, Altorjay I, Mandi Y, Lakatos L, Tumpek J, Kovacs A, et al.** Interaction between seroreactivity to microbial antigens and genetics in Crohn's disease: is there a role for defensins? *Tissue Antigens* 2008;71:552-559.
15. **Schlee M, Wehkamp J, Altenhoefer A, Oelschlaeger TA, Stange EF, Fellermann K.** Induction of human beta-defensin 2 by the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is mediated through flagellin. *Infect Immun* 2007;75:2399-2407.
16. **Wehkamp J, Schmid M, Fellermann K, Stange EF.** Defensin deficiency, intestinal microbes, and the clinical phenotypes of Crohn's disease. *J Leukoc Biol* 2005;77:460-465.
17. **Schlee M, Harder J, Koten B, Stange EF, Wehkamp J, Fellermann K.** Probiotic lactobacilli and VSL#3 induce enterocyte beta-defensin 2. *Clin Exp Immunol* 2008;151:528-535.
18. **Wehkamp J, Stange EF.** A new look at Crohn's disease: breakdown of the mucosal antibacterial defense. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1072:321-331.
19. **Selsted ME, Ouellette AJ.** Mammalian defensins in the antimicrobial immune response. *Nat Immunol* 2005;6:551-557.
20. **Shi J, Aono S, Lu W, Ouellette AJ, Hu X, Ji Y, et al.** A novel role for defensins in intestinal homeostasis: regulation of IL-1beta secretion. *J Immunol* 2007;179:1245-1253.

Los premios Nobel de medicina y fisiología en 2008

José Luis Valdespino,^{a*} Samuel Ponce-de-León^a y María de Lourdes García^b

^aLaboratorios de Biológicos y Reactivos de México (Birmex), México D.F., México

^bInstituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca, Morelos, México

Recibido: 21 de octubre de 2008

Aceptado: 9 de enero de 2009

RESUMEN

El otorgamiento de los premios Nobel en las áreas de fisiología y medicina durante los últimos 100 años constituye uno de los reconocimientos principales a los descubrimientos torales. El evento brinda la oportunidad de difundir los logros de los premiados, de promover la comprensión de los hallazgos científicos en el público y de atraer a los jóvenes estudiantes a la investigación biomédica. Esta nota tiene como propósito hacer un breve recuento de los premios otorgados en el área médica y de fisiología, con énfasis en los que guardan relación con el desarrollo de vacunas.

Palabras clave:

Premio Nobel, fisiología, medicina, vacunas

SUMMARY

For the last century, the Nobel Prize in physiology and medicine has been awarded worldwide to significant discoveries. The prize allows the dissemination of information on the achievements of recipients, promotes understanding of scientific knowledge among the public and attracts young students to biomedical research. This paper briefly describes the prizes granted to the fields of physiology and medicine, emphasizing those that related to development of vaccines.

Key words:

Nobel Prize, physiology, medicine, vaccines

Introducción

Alfred Nobel (1833-1896), químico e industrial de nacionalidad sueca, quien había inventado la dinamita, con objeto de atenuar los efectos sociales de este explosivo instituyó en su testamento, firmado el 27 de noviembre de 1875, el legado de la mayor parte de su fortuna para el otorgamiento de cinco premios a quienes durante el año previo hubieran conferido el mayor bien a la humanidad.

Esta nota tiene como propósito hacer un breve recuento de los premios otorgados en el área médica y de fisiología, con énfasis en los que guardan relación con el desarrollo de vacunas. Se describen de manera sucinta los premiados desde su origen en 1901 y se comentan los seleccionados en 2008.¹

Los premios relacionados con vacunas de 1901 a 2008

Durante este periodo se otorgaron premios cada año, exceptuando los correspondientes a las dos guerras mundiales, habiéndose concedido un total de 100 galardones a 192 investigadores. En varias ocasiones lo han recibido dos o

más investigadores simultáneamente. Aunque la aplicación de los conocimientos científicos es con frecuencia una actividad multidisciplinaria, de manera arbitraria podemos señalar que en 30 ocasiones los científicos que han recibido este reconocimiento han contribuido directamente al desarrollo de vacunas (Cuadro I).

Notoriamente, el primer Premio Nobel en este campo se le otorgó a Emil von Behring por sus contribuciones en la sueroterapia en los casos de difteria y posteriormente al toxoide diftérico. En 1905, Roberto Koch lo recibió por el descubrimiento de *Mycobacterium tuberculosis* y sus trabajos en tuberculosis, que eventualmente llevarían a Albert Calmette y Camille Guérin al desarrollo de la vacuna BCG y a su administración en humanos en 1921. En la primera década del siglo XX, Ross y Laveran recibieron sendos premios por sus trabajos en paludismo, padecimiento para el cual no se dispone aún de una vacuna eficaz.

Durante los primeros 50 años, los premios fueron principalmente en los campos de inmunología (Behring, Ehrlich, Mechnikov, Richet y Bordet), bacteriología (Koch y Nicolle) y parasitología (Ross y Laveran).

A partir de la segunda parte del siglo XX, los premios correspondieron principalmente a los campos de genética y biología molecular (Beadle, Tatum Lederberg, Ochoa y

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: José Luis Valdespino. Desarrollo y Aseguramiento de la Calidad (IDyAC), Laboratorios de Biológicos y Reactivos de México (Birmex), Amores 1240, Col. Del Valle, Del. Benito Juárez, 03100 México D.F., México. Correo electrónico: jvaldespinog@birmex.gob.mx

Cuadro I. Premios Nobel de medicina y fisiología relacionados con vacunas, 1901-2008

| | |
|--|---|
| Behring (1901) | Sueroterapia en difteria |
| Ross (1902) | Vectores en el ciclo de transmisión de malaria |
| Koch (1905) | Tuberculosis |
| Laveran (1907) | Protozoario de la malaria |
| Ehrlich y Mechnikov (1908) | Inmunidad y fagocitosis |
| Richet (1913) | Anafilaxis |
| Bordet (1919) | Reacción antígeno y anticuerpo en la respuesta inmune |
| Nicolle (1928) | Transmisión del tifo |
| Theiler (1951) | Virus de la fiebre amarilla |
| Enders, Weller y Robbins (1954) | Cultivo <i>in vitro</i> del poliovirus |
| Beadle y Tatum (1958) | Un gen-una proteína |
| Lederberg (1958) | Recombinación genética de bacterias |
| Ochoa y Kornberg (1959) | Síntesis de ARN y ADN |
| Crick, Watson y Wilkins (1962) | Estructura molecular de ácidos nucleicos y su significado en la transferencia de herencia |
| Jacob, Lwoff y Monod (1965) | Control genético de enzimas y síntesis viral |
| Holley, Khorana y Nirenberg (1968) | Código genético y su papel en la síntesis proteica |
| Delbrück, Hershey y Luria (1969) | Mecanismo de la replicación y la estructura genética de virus |
| Edelman y Porter (1972) | Estructura de anticuerpos |
| Baltimore, Dulbecco y Temin (1975) | Interacción entre virus tumorales y células del huésped |
| Blumberg y Gajdusek (1976) | Mecanismos de la diseminación de enfermedades infecciosas |
| Arber, Nathans y Smith (1978) | Enzimas de restricción y su aplicación en la genética molecular |
| Benacerraf, Dausset y Snell (1980) | Regulación de la respuesta inmune |
| Jerne, Köhler y Milstein (1984) | Control del sistema inmune y anticuerpos monoclonales |
| Tonegawa (1987) | Genética de la formación de anticuerpos |
| Roberts y Sharp (1993) | Split genes |
| Doherty y Zinkernagel (1996) | Inmunidad mediada por células |
| Prusiner (1997) | Priones |
| Brenner, Horvitz y Sulston (2002) | Regulación genética de la muerte celular |
| Marshall y Warren (2005) | <i>Helicobacter pylori</i> |
| Fire y Mello (2006) | Interferencia de ARN |
| zur Hausen, Barré-Sinoussi y Montagnier (2008) | Virus del papiloma humano y virus de la inmunodeficiencia humana |

Kornberg, Crick, Watson y Wilkins, Jacob, Lwoff y Monod, Holley, Khorana y Nirenberg, Delbrück, Hershey y Luria, Arber, Roberts y Sharp, Fire, Mello), virología (Theiler, Enders, Weller, Robbins, Delbruck, Hershey, Luria, zur Hausen, Barre-Sinoussi y Montagnier) e inmunología (Edelman, Benacerraf, Dausset, Snell, Jerne, Köhler y Milstein, Tonegawa, Doherty y Zinkernagel).

Los premios son causa y efecto del desarrollo de la ciencia y de los problemas de salud en cada época.

Harald zur Hausen: el virus del papiloma humano

En los países en desarrollo, el cáncer más frecuente en mujeres es el de cuello uterino asociado a algunos de los serotipos del virus del papiloma humano. Las aportaciones del profesor zur Hausen condujeron a establecer la etiología de esta neoplasia, el desarrollo de técnicas diagnósticas más específicas que las pruebas citológicas, y finalmente, al desarrollo de vacunas preventivas que están siendo utilizadas a nivel masivo en los programas de salud pública.

El profesor Harald zur Hausen estudió Medicina en la Universidad de Bonn, Hamburgo y Dusseldorf. Su posdoctorado lo realizó en el Instituto de Microbiología en Dusseldorf. Fue profesor asistente en los Laboratorios de Virología del Hospital del Niño en Filadelfia, investigador del Instituto de Virología de la Universidad de Würzburg, y director y profesor de Virología en la Universidad de Erlangen-Nürnberg. En 1977 ocupó una plaza equivalente en la Universidad de Freiburg. De 1983 a 2003 fungió como director del Centro Alemán de Investigación en Cáncer ubicado en Heidelberg.

El profesor zur Hausen ha desarrollado la línea de virus oncogénicos, con particular interés en los virus del papiloma asociados a cáncer cervical, y ha contribuido al descubrimiento de nuevos virus.

Existen en la actualidad dos vacunas contra virus del papiloma humano licenciadas en México y en varios países: Gardasil®, desarrollada por Merck Sharp and Dohme, vacuna tetravalente que contiene los serotipos 16, 18, 6 y 11 del virus de de papiloma humano, considerados los dos primeros de alto riesgo y de bajo riesgo los segundos. La otra vacuna licenciada en México es Cervarix®, desarrollada por GlaxoSmithKline, vacuna bivalente que contiene los serotipos de alto riesgo 16 y 18. Uno de los problemas más importantes para

el uso masivo de estas vacunas en los países en desarrollo es su elevado costo.²

Françoise Barré-Sinoussi y Luc Montagnier: el virus de la inmunodeficiencia humana

En junio y julio de 1981 se publicaron en la revista de los Centros de Control de Enfermedades de Estados Unidos, diversos artículos describiendo una nueva entidad clínica caracterizada por infecciones y neoplasias poco frecuentes, y disminución de las defensas del organismo en varones homosexuales, enfermedad que no se conocía hasta entonces.

En 1983, hace 25 años, se identificó el agente causal de lo que entonces ya se conocía como síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida).³ En el hospital de la Pitié-Salpêtrière de París, el 3 de enero de 1983 se le extirpó un ganglio a un enfermo con linfadenopatías y sospecha de padecer inmunodeficiencia. Esa misma tarde, Luc Montagnier recibió la muestra y trabajó el tejido para intentar recuperar algún agente en su laboratorio del Instituto Pasteur. En el curso de las siguientes semanas, con la colaboración de Françoise Barré-Sinoussi, demostró que las pequeñas partículas virales encontradas producían transcrita reversa (una enzima propia de los retrovirus), muy difíciles de mantener en cultivo porque aniquilaban los linfocitos donde se multiplicaban. Para entonces se tenía ya la descripción epidemiológica que sugería que la nueva enfermedad era causada por un agente infeccioso que se transmitía por sangre y otros líquidos y secreciones del cuerpo. El comportamiento era semejante al del virus de la hepatitis B. Múltiples grupos se dedicaron a la búsqueda del agente causal de esta nueva enfermedad y fueron muchos los patógenos sospechosos que se fueron descartando.

El grupo de Montagnier identificó un agente que se asemejaba a un retrovirus pero que no lograban mantener en cultivo, empero lo identificaron como la causa de la creciente epidemia y lo denominaron "virus asociado a linfadenopatía" o LAV. Simultáneamente, en Estados Unidos, Robert Gallo sostenía que el agente causal pertenecía a una variedad de retrovirus bien conocidos por él, los virus linfotrópicos T, y lo denominó HTLV-III. El grupo francés decidió enviar muestras de este agente LAV a Estados Unidos, precisamente con Robert Gallo, para resolver el problema de mantenerlo en cultivo. Sin embargo, en su momento el grupo norteamericano no dio importancia a este análisis y no respondió a la solicitud. Meses más tarde, el grupo de Gallo anunció el descubrimiento de un nuevo virus, precisamente un retrovirus, que podía mantenerse en cultivos celulares. Hubo una gran difusión de las primeras microfotografías del agente: una pequeña figura redonda con espículas y un centro oscuro, adherida o brotando de la células infectadas. Entonces, en medio de la euforia de los medios especializados que solicitaba para Gallo el Premio Nobel, surgió el reclamo de Montagnier que identificaba el agente que Gallo aseguraba como descubrimiento propio,

como el que se le había enviado de París pidiendo su colaboración para identificar y mantener en cultivo.

Durante 1984 hubo largas discusiones y se inició una batalla legal por los derechos que se derivaban de la producción de métodos de diagnóstico serológico elaborados a partir de los agentes descritos, o sea el LAV y el HTLV-III. Aunque Robert Gallo lo negó en un principio, finalmente aceptó que quizás se había equivocado y por error habría usado en sus cultivos el agente aislado por Luc Montagnier, y que incluso una fotografía del virus publicada en la revista *Science* como el agente descubierto por Gallo en 1984, correspondería al virus enviado por Montagnier meses antes.

Es de suponer que el equipo norteamericano estaba convencido de que el HTLV-III era el agente causal y en algún momento terminaron usando el virus proveniente de Francia como el original suyo. Cuando se analizaron genéticamente ambos virus, LAV y HTLV-III, resultaron idénticos. El virus identificado en 1983 por Montagnier era y es el actualmente denominado virus de inmunodeficiencia humana (VIH), causante del sida. La aportación de Robert Gallo fue desarrollar la metodología que permitió el cultivo permanente del virus.

Finalmente, en 1987 se logró un acuerdo donde se reconocía la participación de ambos investigadores en el descubrimiento y también un arreglo comercial, que se anunció con una declaración conjunta de Ronald Reagan y Jacques Chirac. El interés comercial dejaba a los investigadores franceses sin el reconocimiento de la originalidad de su descubrimiento.

El otorgamiento en 2008 del premio Nobel a Luc Montagnier y Françoise Barre-Sinoussi por el descubrimiento del VIH, junto con Harald zur Hausen por el descubrimiento del virus del papiloma humano (VPH), agente causal del cáncer cervicouterino, constituye en el caso del VIH una zaga sorprendente por la velocidad del descubrimiento y que culmina permitiendo novedosos tratamientos (si bien no una vacuna) y haciendo justicia a los descubridores originales.

Estos autores, además, han tenido un papel sobresaliente en la difusión del conocimiento científico. Hace 20 años uno de los autores (JLV) fue el revisor técnico, de la versión en español de un libro sobre sida, escrito por la doctora Barre-Sinoussi y otros investigadores del Instituto Pasteur.⁴

Conclusiones

Es interesante comentar algunos aspectos controversiales o problemáticos en el proceso de otorgamiento de los premios. El primero es en torno al propósito original de Alfred Nobel de que estos premios se entregaran a investigadores jóvenes y promisorios para permitirles continuar sus investigaciones. Sin embargo, en la mayoría de las ocasiones y principalmente en las décadas recientes, el premio se ha otorgado a investigadores maduros, para quienes el premio no significa una diferencia notable en su capacidad de realizar investigación como ocurría hace 100 años. Es indudable, por otro lado, que la investigación médica requiere presupuestos considerables y de grupos de investigación numerosos.

Un segundo comentario se refiere al hecho de que se han omitido personajes cuyas propuestas se adelantan a su época. Sin embargo, una vez reconocidos sus méritos no se les puede otorgar el premio por haber ya fallecido, ya que el reglamento no considera los premios póstumos. Es el caso de Oswald T. Avery, quien describió en 1944 que el ADN era el portador del material genético.

Un tercer comentario se refiere a posibles errores en el otorgamiento de los premios y se sabe de los casos de Banting y Macleod (1923), Fibiger (1926) y Moniz (1949). El primero corresponde a los investigadores involucrados en el descubrimiento de la insulina y el tema a discusión es la inclusión de Macleod, jefe del laboratorio y quien estaba ausente del mismo cuando se hizo el descubrimiento, y la exclusión del joven investigador Charles Best, quien había participado en los trabajos. El segundo caso corresponde a la descripción de la primera etiología infecciosa para una neoplasia, el nematodo *Spiroptera carcinoma*, como causante de cáncer gástrico en estómagos de ratas. En la actualidad se conoce que el nematodo no es causante directo de las neoplasias. El tercer caso corresponde al otorgamiento del premio Nobel al inventor de la lobotomía (Moniz), procedimiento que en la actualidad tendría opositores desde el punto de vista ético.

Un cuarto comentario se refiere a la escasa participación de mujeres. Solamente ocho de los 192 premiados en

fisiología y medicina son mujeres: Gerty T. Cori (1947), Rosalyn Yalow (1977), Barbara McClintock (1983), Rita Levi-Montalcini (1986), Gertrude B. Elion (1988), Christiane Nüsslein-Volhard (1995), Linda B. Buck (2004) y Françoise Barré-Sinoussi (2008). Esta situación seguramente se invertirá en el curso de este siglo.

El otorgamiento de los premios Nobel en las áreas de fisiología y medicina durante los últimos 100 años constituye sin lugar a dudas uno de los reconocimientos principales a los descubrimientos torales y existe, en general, el acuerdo de la comunidad científica sobre el mérito de los beneficiarios. El evento brinda la oportunidad de difundir los logros de los premiados, de promover la comprensión de los hallazgos científicos en el público y de atraer a los jóvenes estudiantes a la investigación biomédica.

Referencias

1. **Levinovitz A, Ringertz N.** The Nobel Prize: the First 100 Years. Imperial College Press and World Scientific Publishing; 2001.
2. **CDC/ACIP.** Quadrivalent human papillomavirus vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2007;56:RR-2
3. **Grmek M.** Historia del sida. México: Siglo XXI; 1992.
4. **Barré Sinoussi F, Cherman JC, Rozenbaum W.** El sida en preguntas. México: Edivisión; 1989.

La Declaración de Estambul sobre el tráfico de órganos y el turismo de trasplantes

Participantes en la Cumbre Internacional sobre Turismo de Trasplantes y Tráfico de Órganos*

RESUMEN

Para tratar de manera urgente los problemas cada vez mayores de turismo de trasplantes y tráfico de los donantes de órganos ante la escasez mundial de órganos para trasplante, un Comité Directivo convocado en Dubai en diciembre de 2007 por la Sociedad de Trasplantes y la Sociedad Internacional de Nefrología, se hizo cargo del trabajo preparatorio para la reunión. El borrador de la declaración de dicho comité se divulgó y revisó de acuerdo con los comentarios formulados por más de 150 representantes convocados a esta reunión. La Declaración de Estambul se llevó a cabo del 30 de abril al 2 de mayo de 2008; representa el consenso de los participantes, los cuales fueron seleccionados de acuerdo con las siguientes consideraciones: vínculos del país con la Sociedad de Trasplantes que representa prácticamente a todos los países con programas de trasplantes, representantes de sociedades internacionales y el Vaticano, personas con cargos directivos en nefrología y trasplantes, participantes en el ámbito de políticas públicas de trasplante de órganos, eticistas, antropólogos, sociólogos y especialistas en cuestiones jurídicas, de prestigio por sus publicaciones sobre la política y la práctica de los trasplantes.

Palabras clave:

Declaración de Estambul, tráfico de órganos, turismo de trasplantes

SUMMARY

A Summit Meeting that convened over 150 representatives of scientific and medical bodies from around the world was held in Istanbul from April 30 to May 2, 2008 to address the urgent and growing problem of organ sales, transplant tourism and trafficking in organ donors in the context of the global shortage of organs. Preparatory work for the meeting was undertaken by a Steering Committee convened by The Transplantation Society and the International Society of Nephrology in Dubai in December 2007. Participants at the Istanbul Summit were selected by the Steering Committee according to the following criteria: The country liaisons with The Transplantation Society representing virtually all countries with transplantation programs; representatives from international societies and the Vatican; key stakeholders in nephrology and transplantation; public policy experts in organ transplantation; and ethicists, anthropologists, sociologists, and legal academic well-recognized for their work on transplantation policy and practice. This Declaration represents the consensus of the Summit participants and is an authorized Spanish translation that will help disseminate this information among Mexican health professionals and interested readers.

Key words:

Declaration of Istanbul, organ trafficking, transplant tourism

Introducción

El trasplante de órganos, uno de los milagros médicos del siglo XX, ha alargado y mejorado la vida de cientos de miles de pacientes a nivel mundial. Los grandes avances científicos y clínicos de entregados profesionales de la salud, así como los numerosos actos de generosidad de los donantes de órganos y sus familias, han hecho que los trasplantes ya no sean solo una terapia que salva vidas sino también un brillante símbolo de solidaridad humana. Aun así, estos logros han estado manchados por numerosos informes sobre el tráfico con seres humanos que se utilizan

para extraer órganos y sobre pacientes-turistas de países ricos que viajan al extranjero para comprar órganos a la gente con menos recursos. En 2004, la Organización Mundial de la Salud hizo un llamado a los Estados miembros para que "tomasen medidas para proteger a los grupos más pobres y vulnerables del turismo de trasplantes y la venta de tejidos y órganos, y abordasen el problema más amplio del tráfico internacional de tejidos y órganos humanos".¹

Para tratar los urgentes y cada vez mayores problemas de la venta de órganos, el turismo de trasplantes y el tráfico de los donantes de órganos ante la escasez mundial de órganos, se celebró en Estambul, del 30 de abril al 2 de mayo

*Convocada por la Sociedad de Trasplantes y la Sociedad Internacional de Nefrología, en Estambul, Turquía, del 30 de abril al 2 de mayo de 2008. Correspondencia y solicitud de sobretiros: Josefina Alberú. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Vasco de Quiroga 15, Sección XVI, Del. Tlalpan, 14000 México D.F., México. Carmen Gracida-Juárez. Unidad de Trasplantes, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, 06725 México D.F., México. Correo electrónico: josefinaalberu@hotmail.com; cygracida@prodigy.net.mx

de 2008, una Cumbre en la que se reunieron más de 150 representantes de organismos médicos y científicos de todo el mundo, oficiales de gobierno, científicos sociales y éticistas. Un Comité Directivo, convocado en Dubai en diciembre de 2007 por la Sociedad de Trasplantes y la Sociedad Internacional de Nefrología, se hizo cargo del trabajo preparatorio para la reunión. El borrador de la declaración de dicho comité se divulgó ampliamente y revisó a continuación de acuerdo con los comentarios recibidos. En la Cumbre, el borrador revisado fue examinado por grupos de trabajo y finalizado en deliberaciones plenarios.

La presente Declaración representa el consenso de los participantes de la Cumbre. Todos los países necesitan un marco jurídico y profesional para administrar la donación de órganos y las actividades de trasplantes, así como un sistema normativo de supervisión transparente que garantice la seguridad del donante y del receptor y la aplicación de normas y prohibiciones sobre prácticas no éticas.

Las prácticas no éticas son, en parte, una consecuencia no deseada de la escasez mundial de órganos para trasplantes. Por lo tanto, cada país debería luchar para garantizar la aplicación de programas que prevengan la carencia de órganos y para ofrecer órganos que satisfagan las necesidades de trasplantes de sus residentes, a partir de donantes de su propia población o a través de la cooperación regional. El potencial terapéutico de la donación de órganos de personas fallecidas debería maximizarse no solo para los riñones sino también para otros órganos, según las necesidades de cada país. La lucha por iniciar o mejorar los trasplantes de donantes fallecidos es esencial para minimizar la carga de los donantes vivos. Los programas educativos son útiles para hacer frente a las barreras, ideas falsas y desconfianza, que impiden actualmente el desarrollo suficiente de la donación de órganos de personas fallecidas; para que los programas de trasplantes tengan éxito, también es esencial que exista una infraestructura de sistema sanitario pertinente.

El acceso a la asistencia sanitaria es un derecho humano, pero a menudo no una realidad. La proporción de cuidados a los donantes vivos antes, durante y después de la intervención —tal y como se describe en los informes de foros internacionales organizados por la Sociedad de Trasplantes en Ámsterdam y Vancouver²⁻⁴— no es menos importante que cuidar al receptor del trasplante. Un resultado positivo para un receptor nunca puede justificar el daño a un donante vivo; para que el trasplante con donante vivo se considere un éxito, tiene que salir bien para el receptor y para el donante.

La presente Declaración se basa en los principios de la Declaración Universal de los Derechos Humanos.⁵ La amplia representación en la Cumbre de Estambul refleja la importancia de la colaboración internacional y el consenso mundial para mejorar las prácticas de donación y trasplantes. La Declaración se enviará a organizaciones profesionales pertinentes y a autoridades sanitarias de todos los países para su consideración. Las víctimas empobrecidas del tráfico de órganos y el turismo de trasplantes no deben ser el legado de los trasplantes, sino más bien una celebración del obsequio de la salud de una persona a otra.

Definiciones

El *tráfico de órganos* es la obtención, transporte, transferencia, encubrimiento o recepción de personas vivas o fallecidas o sus órganos mediante una amenaza, uso de la fuerza u otras formas de coacción, secuestro, fraude, engaño o abuso de poder o de posición vulnerable; o la entrega o recepción de pagos o beneficios por parte un tercero para obtener el traspaso de control sobre el donante potencial, dirigido a la explotación mediante la extracción de órganos para trasplante.⁶

La *comercialización de trasplantes* es una política o práctica en la que un órgano se trata como una mercancía, incluida la compra, venta o utilización para conseguir beneficios materiales.

El *viaje para trasplantes* es el traslado de órganos, donantes, receptores o profesionales del trasplante fuera de las fronteras jurisdiccionales, dirigido a realizar un trasplante. El viaje para trasplantes se convierte en “turismo de trasplantes” si implica el tráfico de órganos o la comercialización de trasplantes, o si los recursos (órganos, profesionales y centros de trasplantes) dedicados a suministrar trasplantes a pacientes de otro país debilitan la capacidad del país de ofrecer servicios de trasplantes a su propia población.

Principios

1. Los gobiernos nacionales que trabajan en colaboración con organizaciones internacionales y no gubernamentales, deberían desarrollar e implementar programas integrales para la revisión, prevención y tratamiento de la insuficiencia orgánica, que incluyan:
 - a) El avance de la investigación clínica y científica básica.
 - b) Programas eficaces, basados en pautas internacionales, para tratar y mantener a pacientes con enfermedades terminales —como programas de diálisis para pacientes con problemas renales—, con el fin de minimizar la morbilidad y la mortalidad, junto con programas de trasplantes para dichas enfermedades.
 - c) El trasplante de órganos como el mejor tratamiento de insuficiencias orgánicas para receptores adecuados desde el punto de vista médico.
2. Cada país o jurisdicción debería desarrollar e implementar legislación que regule la recuperación de órganos de donantes vivos y fallecidos y la práctica del trasplante, de acuerdo con la normativa internacional.
 - a) Se deberían desarrollar e implementar políticas y procedimientos para maximizar el número de órganos disponibles para trasplantes, de acuerdo con estos principios.
 - b) Las donaciones y los trasplantes requieren la supervisión y responsabilidad de las autoridades sanitarias de cada país para garantizar transparencia y seguridad.
 - c) Para la supervisión es necesario un registro nacional o regional que registre los trasplantes de donantes vivos y fallecidos.

- d) Entre los componentes clave de programas eficaces se incluye la educación y la conciencia pública, la educación y formación de profesionales de la salud, y las responsabilidades definidas de todos los participantes en el sistema nacional de trasplantes y donación de órganos.
3. Los órganos para trasplantes deberían estar repartidos equitativamente en los países o jurisdicciones para los receptores adecuados, independientemente del sexo, el grupo étnico, la religión o la posición social o económica.
 - a) Las compensaciones económicas o ganancias materiales de cualquiera de las partes no deben afectar al cumplimiento de las reglas de distribución pertinentes.
 4. Los cuidados médicos óptimos a corto y largo plazo deberían ser el objetivo principal de las políticas y programas de trasplantes para garantizar la salud de los donantes y los receptores.
 - a) Las compensaciones económicas o ganancias materiales de cualquiera de las partes no debe anular la importancia primaria del bienestar y salud de los donantes y receptores.
 5. Las jurisdicciones, los países y las regiones deberían luchar por conseguir la autosuficiencia en la donación de órganos suministrando un número suficiente de órganos procedentes del país a los residentes que lo necesiten o a través de la cooperación regional.
 - a) La colaboración entre países no es incompatible con la autosuficiencia nacional, siempre y cuando la colaboración proteja a los vulnerables, promueva la igualdad entre la población de donantes y receptores y no incumpla estos principios.
 - b) El tratamiento de pacientes que no pertenecen al país o su jurisdicción se puede aceptar exclusivamente si no perjudica la capacidad de un país de ofrecer servicios de trasplantes a su propia población.
 6. El tráfico de órganos y el turismo de trasplantes violan los principios de igualdad, justicia y respeto de la dignidad humana y deberían prohibirse. Puesto que los donantes con menos recursos económicos o más vulnerables son el blanco de la comercialización de trasplantes, se produce inexorablemente una injusticia y debería prohibirse. En la Resolución 44.25, la Asamblea de la Organización Mundial de la Salud hizo un llamado a los países para evitar la compra y venta de órganos humanos para trasplantes.
 - a) Entre las prohibiciones de estas prácticas se debería incluir la prohibición de todo tipo de anuncios (incluido el soporte electrónico e impreso), solicitudes o mediaciones que se dirijan a la comercialización de trasplantes, el tráfico de órganos o el turismo de trasplantes.
 - b) Dichas prohibiciones también deberían penar las actuaciones —como las revisiones médicas de donantes, órganos u órganos para trasplantes— que ayuden, alienten o utilicen productos del tráfico de órganos o el turismo de trasplantes.
- c) Las prácticas que induzcan a los grupos o individuos vulnerables (como las personas analfabetas y con pocos recursos económicos, los inmigrantes indocumentados, los presos y los refugiados políticos o económicos) a ser donantes vivos, son incompatibles con el objetivo de combatir el tráfico de órganos y el turismo y la comercialización de trasplantes.

Propuestas

De acuerdo con estos principios, los participantes en la Cumbre de Estambul sugieren las siguientes estrategias para aumentar el fondo de donantes y evitar el tráfico de órganos, la comercialización de trasplantes y el turismo de trasplantes, y para alentar los programas de trasplantes legítimos que salvan vidas.

Para responder a la necesidad de una mayor donación de las personas fallecidas

1. Los gobiernos, en colaboración con instituciones sanitarias, profesionales y organizaciones no gubernamentales, deberían tomar las medidas necesarias para aumentar la donación de órganos de personas fallecidas. Se debería luchar por eliminar los obstáculos y la falta de incentivos en la donación de órganos de fallecidos.
2. Los países que carezcan de un sistema establecido de donación o trasplante de órganos de fallecidos, deberían promulgar leyes nacionales que inicien la donación de órganos de fallecidos y crear una infraestructura de trasplantes, con el fin de aprovechar el potencial de donantes fallecidos de cada país.
3. En todos los países en los que se ha iniciado la donación de órganos de personas fallecidas, se debería maximizar el potencial terapéutico de la donación o trasplante del órgano.
4. Se anima a los países con programas establecidos para los trasplantes de donantes fallecidos a compartir la información, los conocimientos y la tecnología con países que quieran mejorar sus esfuerzos en la donación de órganos.

Para garantizar la protección y seguridad de los donantes vivos y el reconocimiento adecuado de su heroica actuación al tiempo que se lucha contra el turismo de trasplantes, el tráfico de órganos y la comercialización de trasplantes.

1. Los representantes del gobierno y los organismos de la sociedad civil deberían considerar el acto de la donación heroico y honroso como tal.
2. La determinación de si un donante vivo es apropiado desde el punto de vista psicosocial y médico debería guiarse por las recomendaciones de los Foros de Ámsterdam y Vancouver.²⁻⁴
 - a) Los mecanismos para el consentimiento informado deberían incorporar estipulaciones que evalúen la

- comprensión del donante, incluida la evaluación del impacto psicológico del proceso.
- b) Todos los donantes deberían someterse a una evaluación psicosocial por parte de profesionales de la salud mental durante las revisiones.
3. El cuidado de los donantes de órganos, incluido el de las víctimas del tráfico de órganos, la comercialización de trasplantes y el turismo de trasplantes, es una responsabilidad fundamental de todas las jurisdicciones que hayan permitido los trasplantes de órganos realizados con dichas prácticas.
4. Los sistemas y estructuras deberían garantizar la normalización, transparencia y responsabilidad del apoyo a la donación.
- a) Se deberían establecer seguimientos y mecanismos para conseguir la transparencia del proceso.
- b) Se debería obtener un consentimiento informado tanto para la donación como para los procesos de seguimiento.
5. El suministro de cuidados incluye las atenciones médicas y psicosociales durante la donación y para cualquier efecto a largo y corto plazo relacionado con la donación de órganos.
- a) En las jurisdicciones y países que carecen de seguros médicos universales, el suministro de seguros médicos, de vida y de incapacidad relacionados con la donación es un requisito necesario para ofrecer cuidados al donante.
- b) En aquellas jurisdicciones con seguros médicos universales, los servicios gubernamentales deberían garantizar que los donantes pueden acceder a los cuidados médicos adecuados relacionados con la donación.
- c) La cobertura de los seguros de vida y/o médicos y las oportunidades laborales de las personas que donan órganos no deberían verse afectadas.
- d) A todos los donantes se les debería ofrecer servicios psicosociales como un componente estándar de seguimiento.
- e) En el caso de que falle un órgano del donante, éste debería recibir:
- Atención médica de apoyo, incluida la diálisis para los que sufran insuficiencia renal.
 - Prioridad en el acceso al trasplante, integrado en normas de reparto existentes según correspondan al trasplante de órganos de donantes vivos o fallecidos.
6. El reembolso integral de los gastos documentados reales de donar un órgano no constituye el pago de un órgano, sino más bien es parte de los costes legítimos para tratar al receptor.
- a) Dicho reembolso de costes normalmente lo realizaría la parte responsable de los gastos del tratamiento del receptor del trasplante (tales como un departamento de sanidad del gobierno o una compañía de seguros médicos).
- b) Los gastos y costes pertinentes deberían calcularse y administrarse con una metodología transparente, de acuerdo con las normas nacionales.
- c) El reembolso de los gastos aprobados se debería hacer directamente a la parte que ofrece el servicio (como al hospital que suministró la asistencia médica al donante).
- d) El reembolso de la pérdida de ingresos y los gastos varios del donante debería administrarlos la agencia que se encargue del trasplante y no que los abone directamente el receptor al donante.
7. Los gastos justificados que pueden reembolsarse si se documentan incluyen:
- a) El gasto de cualquier evaluación médica y psicológica de los donantes vivos potenciales que no pueden donar (por ejemplo, por problemas médicos o inmunológicos descubiertos durante el proceso de evaluación).
- b) Los gastos incurridos en la gestión y realización de las fases pre, peri y posoperatorias del proceso de donación (por ejemplo, llamadas telefónicas de larga distancia, viajes, alojamiento y gastos de manutención).
- c) Los gastos médicos de la atención médica tras el alta del donante.
- d) La pérdida de ingresos relativa a la donación (de acuerdo con la normativa nacional).

Proceso y selección de los participantes

La selección de los Participantes en la Cumbre Internacional sobre el Turismo de trasplantes y el Tráfico de Órganos y la organización de la reunión se llevaron a cabo de la siguiente forma:

Comité Directivo

Fue seleccionado por un Comité de Organización formado por Mona Alrukhami, Jeremy Chapman, Francis Delmonico, Mohamed Sayegh, Faissal Shaheen y Annika Tibell.

El Comité Directivo estaba compuesto por la dirección de la Sociedad de Trasplantes, incluido el presidente electo y el presidente de su Comité de Ética, y la Sociedad Internacional de Nefrología, incluido el vicepresidente y las personas que forman parte del Consejo. En el Comité Directivo estaban representadas todas las regiones continentales del mundo con programas de trasplante.

El Comité Directivo se encargó de redactar un borrador de Declaración para que lo estudiara un grupo diverso de participantes en la Cumbre de Estambul. Dicho Comité también era el responsable de crear una lista con los participantes que habrían de ser invitados a la reunión de la Cumbre.

Selección de los participantes

El Comité Directivo seleccionó a los participantes de la Cumbre de Estambul de acuerdo con las siguientes consideraciones:

- Los vínculos del país con la Sociedad de Trasplantes que representa prácticamente a todos los países con programas de trasplantes.
- Representantes de sociedades internacionales y el Vaticano.
- Personas con cargos directivos en nefrología y trasplantes.
- Participantes en el ámbito de políticas públicas del trasplante de órganos.
- Eticistas, antropólogos, sociólogos y especialistas en cuestiones jurídicas de prestigio por sus publicaciones sobre la política y la práctica de los trasplantes.

No se preguntó a ninguna persona o grupo su opinión, prácticas o filosofía antes de la selección del Comité Directivo o de la Cumbre de Estambul.

Después de que el Comité Directivo preparase y revisase el grupo de participantes propuesto, se envió una carta de invitación a la Cumbre de Estambul a cada uno de ellos, en la que se incluía lo siguiente:

- La misión del Comité Directivo de preparar un borrador de Declaración para que fuese estudiado por todos los participantes de la Cumbre.
- La programación y el formato de los grupos de trabajo de la Cumbre.
- El procedimiento de selección de los participantes.
- Los temas de los grupos de trabajo.
- Una invitación a los participantes para que indicaran sus preferencias para el grupo de trabajo.
- El propósito de comunicar un borrador y otros materiales antes de convocar la Cumbre.
- Los objetivos de la Cumbre de crear una Declaración final que pueda ser consensuada y que trate los aspectos del tráfico de órganos, el turismo y la comercialización de trasplantes y ofrezca los principios de prácticas y alternativas recomendadas para encarar la escasez de órganos.
- Una mención a los fondos ofrecidos por *Astellas Pharmaceuticals* para la Cumbre.
- El alojamiento en hotel y el viaje para todos los participantes invitados.

De los aproximadamente 170 invitados, 160 aceptaron participar y 152 pudieron asistir a la Cumbre de Estambul del 30 de abril al 2 de mayo de 2008. Para trabajar en la Declaración durante la Cumbre, se tuvo que dividir el borrador en diferentes partes y los invitados fueron asignados a un grupo de trabajo según su respuesta sobre los temas particulares en los que deseaban centrarse antes de la Cumbre y durante la misma.

Preparación de la Declaración

Se proporcionó el borrador de la Declaración preparado por el Comité Directivo a todos los participantes, con un margen amplio para valorarlo y tener una respuesta antes de la Cumbre. El Comité Directivo revisó los comentarios y sugerencias recibidos por adelantado y se los entregó a los líderes del grupo de trabajo correspondiente en la Cumbre (los líderes de los grupos de trabajo los seleccionó y asignó el Comité Directivo).

La reunión de la Cumbre se organizó de forma que en las sesiones iniciales, los grupos de trabajo pudieran considerar las respuestas escritas por los participantes recibidas antes de la Cumbre, así como los comentarios de cada uno de los miembros de los grupos de trabajo. Los grupos de trabajo elaboraron estas ideas como adiciones propuestas y revisiones del borrador. Cuando la Cumbre se volvió a reunir para la sesión plenaria, los directores de cada grupo de trabajo presentaron los resultados de su sesión inicial a todos los participantes de la Cumbre para poder debatirlos. Durante este proceso de revisión, se mostró la redacción de cada sección de la Declaración en una pantalla a los participantes de la sesión plenaria y se modificó según sus comentarios antes de llegar a un acuerdo sobre cada punto.

El contenido de la Declaración se basa en el consenso que alcanzaron los participantes en la Cumbre durante las sesiones plenarias que tuvieron lugar el 1 y 2 de mayo de 2008. Inmediatamente después de la Cumbre se formó un grupo de estilo para tratar las cuestiones de puntuación, gramática, etcétera, y dejar constancia de la forma definitiva de la Declaración.

Participantes en la Cumbre de Estambul

*Omar Abboud, Sudán; *Mario Abbud-Filho, Brasil; Kaldarbek Abdramanov, Kirguizistán; Sadiq Abdulla, Bahrein; Georgi Abraham, India; Amihan V Abueva, Filipinas; Ademola Aderibigbe, Nigeria; *Mustafa Al-Mousawi, Kuwait; Josefina Alberú, México; Richard D.M. Allen, Australia; Lynn C. Almazán-Gómez, Filipinas; Ibrahim Alnono, Yemen; *Ali Abdulkareem Alobaidli, Emiratos Árabes Unidos; *Mona Alrukhaimi, Emiratos Árabes Unidos; Inés Álvarez, Uruguay; Lina Assad, Arabia Saudí; Alain G. Assounga, Sudáfrica; Yenny Baez, Colombia; *Alireza Bagheri, Irán; *Mohamed Bakr, Egipto; Ebnun Bamgboye, Nigeria; *Antoine Barbari, Líbano; Jacques Belghiti, Francia; Taieb Ben Abdallah, Túnez; Mohamed Salah Ben Ammar, Túnez; Michael Bos, Países Bajos; Russell Britz, Sudáfrica; Debra Budiani, Estados Unidos; *Alexander Capron, Estados Unidos; Cristina Castro R., Brasil; *Jeremy Chapman, Australia; Klaus Chen Zhonghua, República Popular China; Igor Codreanu, Moldavia; Edward Cole, Canadá; Emanuele Cozzi, Italia; *Gabriel Danovitch, Estados Unidos; Razeen Davids, Sudáfrica; Marc De Broe, Bélgica; *Leonardo De Castro, Filipinas; *Francis L. Delmonico, Estados Unidos; Rania Derani, Siria; Ian Dittmer, Nueva Zelanda; Beatriz Domínguez-Gil, España; Valter Duro-García, Brasil; Ehtuish Ehtuish, Libia; Hatem El-Shoubaki, Qatar; Miran Epstein, Reino Unido; *Iraj Fazel, Irán; Eduardo Fernandez Zincke, Bélgica; Rudolf García-Gallont, Guatemala; Ahad J. Ghods, Irán; John Gill, Canadá; Denis Glotz, Francia; Ganesh Gopalakrishnan, India; Carmen Gracida, México; Josep Grinyó, España; Jongwon Ha, Corea del Sur; *Mehmet A. Haberal, Turquía; Nadey Hakim, Reino Unido; William Harmon, Estados Unidos; Tomonori Hasegawa, Japón; Ahmed Adel Hassan, Egipto; David Hickey, Irlanda; Christian Hiesse, Francia; Yang Hongji, República Popular China; Ines Humar, Croacia; Abdías Hurtado, Perú; Moustafa Wesam Ismail, Egipto; Ninoslav Ivanovski, República de Macedonia; *Vivekanand Jha, India; Delawir Kahn, Sudáfrica; Refaat Kamel, Egipto; Ashok Kirpalani, India; Guenter Kirste, Alemania; *Eiji Kobayashi, Japón; Jan Koller, Eslovaquia; Leo-*

*Miembros del Comité Directivo (William Couser, de Estados Unidos, también formó parte del Comité Directivo pero asistió a la Cumbre).

*nieke Kranenburg, Países Bajos; *Norbert Lameire, Bélgica; Karim Laouabdia-Sellami, Francia; Ruipeng Lei, República Popular China; *Adeera Levin, Canadá; Josep Lloveras, España; Aleksander Lõhmus, Estonia; Esmeralda Lucioli, Francia; Susanne Lundin, Suecia; Choong Lye Wai, Singapur; Stephen Lynch, Australia; *Mahamane Maïga, Mali; Marie-France Mamzer Bruneel, Francia; Nicole Maric, Austria; *Dominique Martin, Australia; *Marwan Masri, Líbano; María A. Matamoros, Costa Rica; Arthur Matas, Estados Unidos; Adrian McNeil, Reino Unido; Bruno Meiser, Alemania; Enisa Meši, Bosnia; Farhat Moazam, Pakistán; Nabil Mohsin, Omán; Eytan Mor, Israel; Jorge Morales, Chile; Stephen Munn, Nueva Zelanda; Mark Murphy, Irlanda; *Saratadevi Naicker, Sudáfrica; Anwar Naqvi S. A., Pakistán; *Luc Noël, Organización Mundial de la Salud; Gregorio Obrador, México; Yolanda Oliveros, Filipinas; Enrique Ona, Filipinas; Arie Oosterlee, Países Bajos; Ole Oyen, Noruega; Benita Padilla, Filipinas; Johann Pratschke, Alemania; Ruth Rahamimov, Israel; Axel Rahmel, Países Bajos; Oleg Reznik, Rusia; *Hasan Rizvi S. Adibul, Pakistán; Lesley Ann Roberts, Trinidad y Tobago; *Bernardo Rodríguez-Iturbe, Venezuela; Wojciech Rowinski, Polonia; Bassam Saeed, Siria; Ashot Sarkissian, Armenia; *Mohamed H. Sayegh, Estados Unidos; Nancy Scheper-Hughes, Estados Unidos; Sukru Sever Mehmet, Turquía; *Faissal A. Shaheen, Arabia Saudí; Dhananjaya Sharma, India; Naoshi Shinozaki, Japón; Nasser Simforoosh, Irán; Harjit Singh, Malasia; Thong Sok Hean, Camboya; Margaret Somerville, Canadá; Maria Stadler, Estados Unidos; *Antoine Stephan, Líbano; Juliette Suárez, Cuba; Msgr. Jacques Suaudeau, Italia; Vasant Sumethkul, Tailandia; Shiro Takahara, Japón; Gilbert T. Thiel, Suiza; *Annika Tibell, Suecia; Gia*

*Tomadze, Georgia; *Matthew Kwok-Lung Tong, Hong Kong; Daniel Fu-Chang Tsai, Taiwán; Remedios Uriarte, Filipinas; Yves F.C. Vanrenterghem, Bélgica; *A. Vathsala, Singapur; Willem Weimar, Países Bajos; Daniel Wikler, Estados Unidos; Kimberly Young, Canadá; Ulugbek Yuldashev, Uzbekistán; Zhao Minggang, República Popular China.*

Referencias

1. Asamblea de la OMS. Resolución 57.18: Trasplante de órganos y tejidos humanos. Disponible en http://www.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA57/A57_R18-en.pdf
2. Ethics Committee of the Transplantation Society. The consensus statement of the Amsterdam Forum on the Care of the Live Kidney Donor. *Transplantation* 2004;78:491-492.
3. **Barr ML, Belghiti J, Villamil FG, Pomfret EA, Sutherland DS, Gruessner RW, et al.** A report of the Vancouver Forum on the care of the live organ donor: lung, liver, pancreas, and intestine data and medical guidelines. *Transplantation* 2006;81:1373-1385.
4. **Pruett TL, Tibell A, Alabdulkareem A, Bhandari M, Cronin DC, Dew MA, et al.** The ethics statement of the Vancouver Forum on the live lung, liver, pancreas, and intestine donor. *Transplantation* 2006;81:1386-1387.
5. Declaración Universal de los Derechos Humanos, adoptada por la Asamblea General de las Naciones Unidas el 10 de diciembre de 1948. Disponible en <http://www.un.org/Overview/rights.html>
6. Artículo 3° del Protocolo para prevenir, reprimir y sancionar el tráfico de personas, especialmente de mujeres y niños, que complementa la Convención de las Naciones Unidas contra la delincuencia organizada transnacional. Disponible en http://www.uncjin.org/Documents/Conventions/dcatoc/final_documents_2/convention_%20traff_eng.pdf

La verdad y el error en medicina. Enseñanzas de la historia

Horacio Jinich*

Division of Gastroenterology, University of California Medical Center, San Diego, California, USA

No parece ser necesario pregonar el estudio de la historia de la medicina en una tribuna como ésta. No solo satisface la curiosidad intelectual de las mentes curiosas ni sirve solamente para dar a conocer las raíces de su arte a los que, practicándola, sienten la inquietud de conocer esas raíces. El conocimiento de la historia de la medicina rinde tantos frutos que puede satisfacer con facilidad las exigencias del más pragmático de los practicantes de la profesión médica. Añade una dimensión, la del tiempo, a lo que se sabe, da a conocer lo que se pensó antes sobre este o aquel problema, y por qué se descartó la teoría, y si fue o no justo que se descartara; hace reflexionar sobre la solidez de los conocimientos actuales, permite conocer y admirar a aquellos cuyo legado científico aprovechamos; ayuda a estimar con modestia lo que ahora se sabe y a reconocer que si acaso se contempla ahora un horizonte más amplio, es porque estamos parados sobre los hombros de gigantes; defiende del dogmatismo y de la rigidez; nos vuelve más dispuestos a ser flexibles, a no abrazar con ciego entusiasmo la última teoría ni el último invento; impulsa a redoblar el estudio reflexivo y crítico del último número de las revistas médicas.

Hizo bien Laín Entralgo en criticar el optimismo histórico de los progresistas, cuya tesis es que “el contenido ocasional de cada saber científico asume todo lo valioso de cuanto el hombre supo hasta entonces acerca del tema a que ese saber científico se refiere, de modo que con el transcurso del tiempo se iría sabiendo más y mejor, sin dejar de saber lo que antes se supo”.¹ El hombre, la humanidad entera, es capaz de errar, es capaz de olvidar y es capaz de cambiar súbitamente en sus puntos de vista desde los cuales es científicamente considerada la realidad. La verdad y el error nos han acompañado siempre, a lo largo de la historia de nuestra profesión, y su análisis, en la medida en que proporciona lecciones para el presente, constituye una prueba contundente de la importancia capital del estudio de la historia. He aquí algunos ejemplos de errores históricos ocurridos en el campo de la medicina interna.

Atribuíase, en la medicina del antiguo Egipto, a la putrefacción de las heces retenidas en el intestino, la enfermedad y el deterioro progresivo de la vitalidad. De ahí la conveniencia

de practicar enemas periódicos. Esta antiquísima idea no desapareció nunca de la cultura del hombre occidental, pero cobró validez científica como doctrina de la autointoxicación cuando fue certificada por el eminente hombre de ciencia Elie Metchnikoff, descubridor de la fagocitosis, galardonado con el Premio Nobel en 1908. Afirmó que la constipación, al permitir la retención prolongada, facilita la absorción de toxinas responsables de numerosos males, desde el acné hasta el envejecimiento prematuro;² que el ácido láctico, producido en el intestino por la fermentación de la leche por la acción del *Bacillus bulgaricus*, permitía prevenir la proteólisis y prolongar la vida. B. Moynihan, distinguido cirujano inglés describió de la siguiente manera los efectos patogénicos de la estasis intestinal crónica: “la mujer adquiere aspecto enfermizo y corta estatura; está flaca, cadavérica, con el pecho plano, mal aliento y manos frías y sudorosas; la piel está engrosada, de color terroso y presenta numerosos barros y espinillas; se queja de indigestión, dolor abdominal posprandial, flatulencia y, por supuesto, constipación crónica refractaria al tratamiento. Hay atrofia de los músculos de la pared abdominal. Mentalmente presenta ausencia total del gusto por la vida, está deprimida y quejumbrosa, introspectiva y suspicaz”.³ El exponente máximo de la teoría de la autointoxicación intestinal fue sir Arbuthnot Lane, quien fue, desde 1900, jefe del Departamento de Cirugía del famoso Guy Hospital de Londres y se distinguiera por sus contribuciones a la cirugía ortopédica. Eventualmente, sin embargo, se interesó por la “estasis intestinal crónica”, que llegó a ser conocida en Europa como “enfermedad de Lane”. Atribuyó a esta enfermedad un sinnúmero de males, incluyendo hipertensión arterial, aterosclerosis, colecistitis, artritis reumatoide, cáncer mamario y estomacal, tumores quísticos de los ovarios, urticaria y envejecimiento.⁴ Otros autores añadieron a la lista: astenia, febrícula, alopecia, dolor de cabeza y epilepsia.

Si el tratamiento de este supuesto mal se hubiese concretado al abuso de catárticos, enemas y *high enemas* (el lavado intestinal mediante introducción de grandes cantidades de agua con la meta de obtener “total purificación”), el daño quizá no hubiese sido cuantioso y, sin duda, el procedimiento pudiese haber causado cierto grado de efecto placebo tran-

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Horacio Jinich. Division of Gastroenterology, University of California Medical Center, 200 West Arbor Drive, San Diego, CA. Tel.: 9210 38413. Correo electrónico: hjinich@ucsd.edu

itorio. Pero el remedio radical, preconizado y realizado por Lane fue nada menos que la colectomía total o la anastomosis ileocólica con exclusión casi total del intestino grueso. Según Lane, sus pacientes operados ganaban peso, adquirían aspecto saludable y renacían en ellos el interés y el amor a la vida. No fue sino hasta una veintena de años más tarde (y millares de intervenciones quirúrgicas) que, gracias a los estudios científicos de Álvarez⁵ y Donaldson⁶ se demostró su falsedad, la idea de la autointoxicación intestinal perdió popularidad y su tratamiento quirúrgico fue cancelado en instituciones tan prominentes como la Clínica Mayo de Rochester, Minnesota y el Guy Hospital de Londres.

Durante los años cincuenta se sospechó que la ligadura de la arteria mamaria interna, al favorecer indirectamente un mayor riego sanguíneo en las arterias coronarias, sería útil en el tratamiento de la angina de pecho. Los resultados iniciales fueron positivos y favorecieron la popularización de la técnica. Cobb y colaboradores⁷ hicieron que los cirujanos, inmediatamente después de practicar la incisión de la piel, recibieran una tarjeta, escogida al azar, con la instrucción de seguir adelante o de limitarse a dicha incisión cutánea. Ni los pacientes ni los médicos responsables de evaluar los resultados del procedimiento estuvieron enterados de la técnica practicada. Ambos grupos de pacientes experimentaron dramática mejoría, con cierta ligera ventaja de los que solamente sufrieron la incisión de la piel. Un año después, Dimond y colaboradores⁸ dieron a conocer resultados semejantes y este procedimiento quirúrgico no ha vuelto a ser empleado.

En 1935, el neurólogo portugués Antonio Egaz Moniz fue el pionero de la leucotomía prefrontal, que consistía en la sección de las conexiones de la corteza prefrontal mediante la introducción y rotación de un asa de alambre retractable, con objeto de tratar una variedad de padecimientos mentales: esquizofrenia, depresión, ansiedad, etcétera. Esa técnica quirúrgica le valió el Premio Nobel de Medicina, otorgado en 1949. Un neuropsiquiatra norteamericano, Walter Freeman, simplificó el tratamiento, esgrimiendo un picahielo que introducía a través de la cuenca orbitaria para lograr el mismo propósito, como cirugía ambulatoria, utilizando anestesia local y practicándola en numerosos hospitales psiquiátricos y manicomios desprovistos de quirófanos. De esta manera, durante el periodo de 1936 a 1964 se realizaron alrededor de 60 mil "lobotomías prefrontales". Fueron incontables los efectos negativos de este procedimiento debido a que causó serias alteraciones de la personalidad y trastornos mentales graves en numerosos casos. Finalmente cancelada, la lobotomía prefrontal ha sido calificada como "uno de los errores más bárbaros cometidos bajo el patrocinio de la medicina oficial".

En 1962, el doctor Owen Wangensteen, distinguido profesor de cirugía en la Universidad de Minnesota, inventó una técnica de introducción de un globo de hule en el estómago de pacientes enfermos de úlcera péptica que, al ser llenado con agua helada, causaba congelación de la mucosa gástrica seguida de cicatrización de la úlcera. El invento fue aclamado como un nuevo adelanto terapéutico y fue adoptado por numerosos médicos gastroenterólogos en Estados Unidos y muchos otros países. Los resultados

parecían ser favorables, aunque no faltaron los daños iatrogénicos y las recaídas ulcerosas. Sin embargo, no fue sino hasta 1966 que se llevó a cabo un estudio con aplicación de las reglas básicas de la metodología científica: se estudiaron 188 pacientes ulcerosos, la mitad de los cuales fueron sometidos al tratamiento de congelación mientras que la otra mitad, aunque fue sometida a similar introducción del globo, no recibió agua helada. Los resultados mostraron que la respuesta terapéutica positiva no fue superior en el primer grupo que en el segundo.⁹

Durante más de medio siglo, la etiología de la úlcera péptica era universalmente atribuida a hipersecreción ácido-péptica debida a estímulos nerviosos y endocrinos, causados por estrés y factores psicosomáticos. La comunidad de gastroenterólogos del mundo entero se mostró francamente escéptica cuando, en 1983, la hipótesis psicosomática fue desafiada por dos investigadores australianos, Warren y Marshall, quienes aislaron bacterias previamente despreciadas como saprofitos por los microscopistas, cuando aquéllos las aislaron de biopsias de mucosa gástrica inflamada y propusieron que eran las causantes de la úlcera péptica.¹⁰ Sin embargo, la evidencia del efecto inflamatorio de dichos organismos, eventualmente clasificados como *Helicobacter pylori*, y de la curación de las úlceras cuando dichos organismos eran erradicados mediante terapéutica antibiótica, fue tan definitiva y convincente que la teoría psicosomática tuvo que ser sustituida por la teoría infecciosa. Las consecuencias prácticas han sido, aparte del Premio Nobel para Marshall, la curación definitiva de más de 90% de los casos de úlcera péptica, la cual, hasta entonces, constituía uno de los padecimientos más importantes de la gastroenterología. Más aún, se ha comprobado el papel etiológico de *Helicobacter pylori* en la patogénesis del cáncer y algunos linfomas del estómago.

De la misma manera, las teorías psicosomáticas con las que durante muchos años se pretendía entender la etiología de la colitis ulcerosa crónica inespecífica y la enfermedad de Crohn, se han derrumbado estrepitosamente para ser sustituidas por teorías inmunológicas, cuya base científica cuenta con un apoyo mucho más sólido. ¿Correrán estas teorías la misma suerte efímera que las anteriores? Todo estudioso de la historia de la medicina estará de acuerdo en que esta posibilidad no puede ser de ninguna manera desechada.

No se ha hablado, en este ensayo, de la mentira sino del error. Han existido y existirán siempre los mentirosos en la medicina, como los ha habido y habrá en otras ciencias, y los ha habido y habrá siempre, en forma más acusada, en las artes, el periodismo y la política. Pero en esta ocasión, en este ensayo, no nos interesa el asunto de la mentira en medicina sino el error. No el error individual, que el médico puede y suele cometer en el momento de establecer el diagnóstico, de enunciar el pronóstico o de formular el tratamiento, sino el error doctrinario, el error de concepto, el error formulado en juicio que, hecho dogma, ha sido aceptado como verdad y ha dado lugar a acciones erróneas e incluso trágicas, durante largos trechos de la historia de la medicina.

Ante esta clase de errores surgen inevitablemente, entre otras, las preguntas siguientes: ¿Por qué el error? ¿Por qué

su aceptación y adopción universales durante tanto tiempo? ¿Es inevitable el error en medicina? ¿Lo que hoy calificamos como erróneo fue verdadero en su tiempo? ¿Lo que hoy nos parece verdadero, mañana podrá ser calificado como erróneo? ¿Hay verdades invariables, inmutables y eternas en medicina? ¿Acaso son siempre verdades relativas, afirmaciones más bien útiles que acertadas (cuando no son nocivas) en ciertos periodos de la historia, pero descartables o desechables como los pañuelos de papel o los utensilios de plástico? ¿En qué radica la distinción entre el conocimiento y la opinión aceptada? ¿Qué es lo que determina que una inferencia sea válida y cómo hemos de decidir, ante cualquier caso particular si una inferencia es válida o no? ¿Qué es lo que en verdad sabemos?

No abrigo la fatua pretensión de intentar siquiera contestar muchas de estas preguntas, pues pertenecen de lleno al campo de la epistemología y han ocupado a numerosos filósofos, sin que parezca que hayan logrado alcanzar un juicio unánimemente aceptado.

¿Por qué el error? Porque las preguntas son difíciles y frente a ellas se despierta una poderosa necesidad en nuestra mente de resolverlas, de encontrarles respuestas a toda costa, así violen las normas del método científico y de la lógica. Un irresistible impulso a simplificar la riquísima variedad y la intrincada complejidad de los fenómenos nos lleva a ofrecer explicaciones aparentes que apagan falazmente ese impulso. La mente del hombre no siempre copia fielmente el modo de ser de las cosas y los sucesos; tiene sus exigencias propias, que deben ser denunciadas y corregidas.

Lo ejemplos resumidos en este ensayo nos muestran de qué manera el ser humano tiende a incorporar sus deseos a la realidad, deformándola inconscientemente. Más aún, la sociedad, la cultura, la estructura misma del lenguaje, la de los órganos de los sentidos y del sistema nervioso, determinan que la información procedente del exterior (y del interior) sea invariablemente filtrada, procesada, distorsionada, interpretada y reorganizada a lo largo de una serie de relevos, antes de alcanzar finalmente el campo de la consciencia.

¿Por qué el error? Porque un falaz concepto lineal de causalidad, heredado de las leyes de la física clásica, ya rebasadas por la moderna física cuántica, nos impide percibir la pluralidad de factores etiológicos interrelacionados y la jerarquía de sistemas de que forma parte, y que contiene el organismo humano.

La ciencia de la estadística ha permitido aplicar con máximo rigor las exigencias del método científico al estudio de los objetos y los fenómenos, pero todavía así las conclusiones alcanzadas no pueden compensar ni corregir el error si las premisas están equivocadas, si en el análisis de los resultados se violan los principios de la lógica o si se cometen los errores tipo I o tipo II, tan bien reconocidos en dicha ciencia. Incluso en ausencia de estos obstáculos, las conclusiones a que permite llegar el método estadístico no pretenden constituir verdades absolutas ni logran siempre llegar a tener el carácter de inequívocas.

Todo ser humano nace poseedor de una herencia genética y adquiere, a partir de ese momento, una segunda herencia, un legado cultural que contiene los conocimientos

y valores y, también, todos los mitos y prejuicios propios de cada cultura, de cada época y lugar. Esta herencia es aceptada por cada individuo sin resistencia y sin crítica, y se constituye en parte de su esencia. Es excepcional la persona que pone en tela de juicio la certidumbre, la legitimidad, la validez absoluta de su legado cultural; la mente humana se encuentra poblada de juicios y prejuicios. El cuerpo de doctrina que es la medicina es también un legado que, como el resto de su herencia cultural, el estudiante y el médico reciben, aceptan y raras veces cuestionan. Los protomédicos, los maestros de la medicina, tan admirables, son, por lo regular, los portavoces de la doctrina médica oficial, a la que suman sus contribuciones personales, fruto de su experiencia y sus investigaciones. Éstas y aquella no siempre han respetado con fidelidad absoluta las exigencias del método científico.

“El hombre no sabe lo que ve, sino ve lo que sabe”. ¿Qué duda cabe que la augusta autoridad del maestro ha servido para reforzar la aceptación de juicios erróneos! *Magister dixit.*

¿Es inevitable el error? El error es inevitable, pues es parte de la naturaleza humana. Es humano fallar. Pero el error puede reducirse al mínimo si se aplica con rigor la disciplina científica, enriquecida ahora por la nueva ciencia: la epidemiología clínica, y si se evitan los juicios apodícticos y se enuncian siempre con carácter problemático, aunque tengan un elevado índice de probabilidad. El médico sabio no olvida nunca preguntar: ¿no será acaso de otro modo; no será al revés...?, y reconoce con humildad el carácter provisional de los juicios que integran, en un momento histórico dado, la doctrina médica. El verdadero hombre y mujer de ciencia no adjudican a su ciencia la verdad indiscutible de todo el saber que la compone. Al lado de los conocimientos verdaderos, la masa de los probables es enorme. Toda ley que parte de la inducción es meramente probable. En todas las ciencias no solo se admiten conocimientos de cuya verdad no se está absolutamente seguro, sino que conviven hipótesis o teorías distintas para dar cuenta de los mismos hechos. Además, el hombre de ciencia no se limita a recoger el saber que buenamente le llega, sino que lo somete a prueba, le exige sus comprobantes. Tampoco expone dogmáticamente sus resultados; los somete a la consideración de los colegas con sus justificativos; muestra el camino recorrido y los procedimientos empleados para que pueda apreciarse la justeza de unos y otros.

¿Lo que hoy consideramos un juicio erróneo pudo haber sido verdadero en su tiempo? No, porque la verdad en la ciencia no puede ser relativa. No fue nunca un juicio verdadero, pero pudo haber sido, en su tiempo, un juicio útil. No difieren, en este sentido, los juicios que constituyen la teoría de la medicina, de los de la física. También éstos son aceptados como válidos en tanto son útiles como modelos explicativos de lo que se observa y conoce en un momento dado de la historia. Hoy no exigimos ya a las teorías físicas un mecanismo que explique los fenómenos sino que vemos en ellas construcciones racionales y abstractas cuyo fin es simbolizar un conjunto de leyes experimentales, y quizá ni siquiera eso sino, más modestamente, permitir solo el adecuado cálculo y previsión de los fenómenos. De la misma

manera, los juicios que constituyen la doctrina médica de hoy no son necesariamente verdaderos pero son modelos útiles y, en la medida en que lo son, los aplicamos en nuestra práctica. Que no se asombre nadie de que puedan ser útiles sin ser verdaderos. ¿No es acaso la medicina el área en la que ha sido más obvia la discrepancia entre la utilidad y la teoría? El opio y la belladona, la aspirina y la digital, fueron indispensables en la práctica de la medicina durante mucho tiempo, antes de que el progreso científico nos haya dado a conocer el mecanismo de su acción terapéutica.

El estudio de la historia de la medicina nos enseña, entre otras cosas, que el conocimiento más reciente no es necesariamente el que más se acerca a la verdad, ni cancela a los que lo precedieron. El camino del saber no es una recta ascendente. Algunos juicios de ayer, prematuramente sepultados, resurgen, al mismo tiempo que teorías nuevas se derrumban estrepitosamente.

¿Se cometen ahora menos errores que antes, en medicina? ¿Tenemos por fin derecho de reclamar para nuestra profesión el rango de arte científico? Creo que sí. Las enseñanzas de Galileo, Bacon, Harvey y Claudio Bernard y

de tantos más, han fructificado en un hombre nuevo: el médico científico. El progreso exponencial que estamos registrando en los conocimientos médicos constituye su principal prueba y su más elocuente monumento.

Referencias

1. **Lain-Entralgo P.** La historia clínica. Barcelona, España: Salvat Editores; 1961.
2. **Metchnikoff E.** The prolongation of life. New York, US: Pitman; 1908.
3. **Moynihan B.** Intestinal stasis. Surg Gynec Obstet 1924;20:154-158.
4. **Lane WA.** Chronic intestinal stasis. Surg Gynec Obstet 1911;11:495-500.
5. **Álvarez WC.** Intestinal autointoxication. Physiol Rev 1924;4:352-393.
6. **Donaldson AN.** Relation of constipation to intestinal intoxication. JAMA 1922;78:884-888.
7. **Cobb LA.** Internal mammary artery ligation for coronary insufficiency. N Engl J Med 1959;260:1115-1118.
8. **Dimond EG, Kittle CF, Crockett JE.** Comparison of internal mammary artery ligation and sham operation for angina pectoris. Am J Cardiol 1960;5:483-486.
9. **Lubor MC, Vine LC, Klotz AP.** A controlled study of outpatient gastric freezing. Dig Dis Sci 1966;11:266-271.
10. **Marshall B.** Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis [letter]. Lancet 1983;1:1273-1274.

Gregorio Pérez Palacios (1940-2009)

Fernando Larrea* y Alfredo Ulloa-Aguirre

Gaceta Médica de México, Academia Nacional de Medicina de México, México, D.F., México

Una de las metas fundamentales del milenio es la salud reproductiva universal como un derecho de la humanidad y como una prioridad en el desarrollo de todos los países del mundo. De hecho, la salud materna e infantil ha sido considerada por los expertos como “el corazón de los objetivos del milenio”, ya que de ella depende alcanzar los restantes.

Un hombre altamente comprometido con la salud reproductiva, incluso desde antes de haberse llevado a cabo la histórica Conferencia Internacional sobre Población y Desarrollo celebrada en El Cairo, Egipto, en 1994, fue Gregorio Pérez Palacios, maestro, científico y figura nacional e internacionalmente reconocida en el ámbito de la salud sexual y reproductiva.

Gregorio Pérez Palacios nació en Acapetahua, Chiapas—lugar donde Quetzalcoatl descansó en petates de caña de carrizos—, el 5 de julio de 1940. Obtuvo el título de médico cirujano de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León en 1961; realizó la residencia en Medicina Interna en el Hospital Regional de Especialidades del Instituto Mexicano de Seguro Social en Monterrey, Nuevo León; en 1965 se trasladó a la ciudad de México para realizar estudios en endocrinología y bioquímica hormonal en el entonces Hospital de Enfermedades de la Nutrición, donde inició su interés por las hormonas esteroides y su brillante trayectoria como investigador. En 1966 obtuvo una beca para realizar una estancia posdoctoral en endocrinología reproductiva en la Universidad de Michigan en Ann Arbor, bajo la dirección del doctor Robert Jaffe, quien en poco tiempo reconoció su capacidad no solo para entender el campo sino para contribuir con nuevas ideas y proyectos en la todavía incipiente área de la biosíntesis de las hormonas esteroides.

Las contribuciones que realizó en esa época fueron la base para establecer la biosíntesis de esteroides en la glándula suprarrenal y el testículo fetal, y conocer, en parte, lo que hoy sabemos sobre la endocrinología de la unidad fetoplacentaria. Fueron ocho artículos, escritos por él en las mejores revistas de endocrinología de la época, contribuciones que cuentan ya con más de 800 citas en la literatura y que se suman a otras 1500 documentadas en *Science Citation Index*

por sus aportaciones en la biología de la reproducción y la endocrinología reproductiva.

No tardó el doctor Carlos Gual, pionero de la biología de la reproducción en nuestro país, en llamar a Gregorio Pérez Palacios para ofrecerle en 1969 el puesto de Investigador en el entonces Departamento de Endocrinología del Hospital de Enfermedades de la Nutrición, donde laboraría por 24 años de manera ininterrumpida como investigador, profesor y posteriormente jefe del Departamento de Biología de la Reproducción y director de Investigación.

Como maestro, Gregorio Pérez Palacios fue desde 1970, en el entonces Instituto Nacional de la Nutrición, profesor asociado y posteriormente titular del Curso de Especialización en Biología de la Reproducción Humana, que se imparte hasta la actualidad en colaboración con la División de Estudios de Posgrado e Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). En este curso se graduó la mayoría de los biólogos de la reproducción a finales de la década del siglo pasado y que actualmente ocupan posiciones de liderazgo en numerosas instituciones mexicanas y del extranjero.

Cabe mencionar que Gregorio Pérez Palacios fue coordinador de la Red Mexicana de Centros de Investigación y Entrenamiento en Reproducción Humana en el periodo de 1977 a 1993, red que, encabezada en cada centro por egresados de su curso, realizó múltiples estudios colaborativos en salud reproductiva, particularmente en anticoncepción. Sus labores docentes en esta especialidad las continuó posteriormente en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinoza de los Reyes, institución de la que fuera director general hasta febrero de 2009.

Gregorio Pérez Palacios fue, además, profesor titular de la asignatura Aspectos Biomédicos, Sociales y Demográficos de la Reproducción Humana, en la Facultad de Medicina de la UNAM, así como profesor titular y coordinador de la Maestría en Biología de la Reproducción Animal en la Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa.

Como investigador, Gregorio Pérez Palacios fue líder o colaborador de 196 estudios publicados en prestigias revistas científicas periódicas de circulación internacional.

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Fernando Larrea. Gaceta Médica de México, Academia Nacional de Medicina de México, Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, Del. Cuauhtémoc, 06725 México D.F., México. Tel. (55) 8596 6076. Correo electrónico: fernando.larrea@quetzal.innsz.mx

Sus investigaciones abordaron diversos aspectos de la salud reproductiva, desde los básicos y biomédicos, hasta los clínicos y sociales, orientándose básicamente a cuatro diferentes áreas:

1. La regulación endocrina de la unidad feto-placenta-madre, área en la que inició sus incursiones en la investigación.
2. Las alteraciones de la diferenciación sexual en el humano, en la que sus aportaciones, clásicas en la actualidad, resultaron en la descripción de nuevas entidades clínicas y defectos moleculares.
3. El mecanismo de acción y metabolismo de las hormonas esteroides sexuales naturales y sintéticas en el sistema nervioso central y su relación con la regulación neuroendocrina de la secreción de gonadotropinas y la conducta sexual.
4. El desarrollo de nuevas formulaciones anticonceptivas y terapia de reemplazo hormonal y su evaluación farmacológica, incluyendo estudios introductorios nacionales e internacionales.

Fundó la Unidad Metabólica de Diferenciación Sexual del Instituto Nacional de la Nutrición, reconocida nacional e internacionalmente como líder en el área. Otras áreas de la investigación en salud reproductiva en las que Gregorio Pérez Palacios incursionó incluyeron la menopausia, la infertilidad, la prevención de defectos del cierre del tubo neural y el cáncer mamario. En esta última participó con la UNAM en el megaproyecto Nuevas Estrategias Epidemiológicas, Genómicas y Proteómicas en Salud Pública, con un proyecto cuyo objetivo general es el establecimiento de estrategias y el desarrollo de biomarcadores de riesgo para cáncer de mama.

Durante varios periodos, Gregorio Pérez Palacios fue designado como miembro de comités editoriales de diversas revistas científicas, incluyendo el *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, *Journal of Endocrinological Investigation*, *Contraception*, *Research on Human and Animal Reproduction*, *Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana*, y *Gaceta Médica de México*.

Dictó numerosas conferencias y presentó en múltiples ocasiones comunicaciones científicas sobre endocrinología reproductiva, bioquímica hormonal y salud reproductiva en universidades, congresos y reuniones científicas nacionales e internacionales. En 1984 recibió el nombramiento de investigador nacional nivel III, mismo que fue ratificado en los años de 1988, 1992 y 2000; en 2008 recibió la distinción de investigador nacional emérito.

Durante 1993 y 1994, Gregorio Pérez Palacios fue director general de Planificación Familiar de la Secretaría de Salud, y posteriormente, de 1995 a 2000, director general de Salud Reproductiva de la misma Secretaría. El Sector Salud se vio enormemente beneficiado con la labor de Pérez Palacios, ya que entre muchas de sus acciones implementó el Programa de Salud Reproductiva y fue el encargado de dar seguimiento a los acuerdos de la reunión de El Cairo, incorporando las áreas de Planificación Familiar, Atención Materno-Infantil y Salud de la Mujer, dando lugar de esta manera al Programa de Salud Reproductiva y Planificación Familiar a nivel nacional.

Una de sus acciones más importantes fue la coordinación para la elaboración de la *Norma Oficial Mexicana de los Servicios de Planificación Familiar*, además de otras como la de prevención y control de los defectos al nacimiento, la prevención y control de enfermedades en la peri y posmenopausia y la correspondiente al cáncer de mama, seguidas por la capacitación del personal de los servicios de salud de todas las instituciones nacionales.

En 1994 fue vicepresidente del Consejo Ejecutivo del Grupo *Partners in Population and Development*, con sede en Daka, Bangladesh.

Con Gregorio Pérez Palacios, el nuevo Programa de Salud Reproductiva emprendió una serie de acciones de las cuales la atención de la salud sexual y reproductiva de los y las adolescentes, la atención de la mujer durante el embarazo, parto y puerperio, así como durante la peri y posmenopausia, y la prevención y control del cáncer cervicouterino y de mama, fueron las que más destacaron dada la perspectiva que la nueva definición holística de la salud reproductiva demandaba. Además, durante su gestión se instaló el Comité Técnico Interinstitucional de Salud Reproductiva, incluyendo la celebración del Mes de la Salud Reproductiva a nivel nacional.

Durante el periodo de 2003 a 2005, Gregorio Pérez Palacios fungió como coordinador de investigación de la Facultad de Medicina de la UNAM, en la que implementó diversos programas, destacando la búsqueda de indicadores de riesgo de cáncer mamario y su posible detección, así como un programa de salud para adolescentes en las preparatorias y la realización muy exitosa de Ferias de Salud Sexual y Reproductivas. En esta misma universidad, además de fungir como profesor, participó como consejero titular del Consejo Interno de Posgrado e Investigación de la Facultad de Medicina y fue miembro del Consejo Técnico Asesor del Programa Universitario de Investigación en Salud.

En 2005, Gregorio Pérez Palacios fue nombrado director general del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinoza de los Reyes. En este Instituto lideró la iniciativa Una Cruzada por la Prevención, la cual tenía como finalidad la aplicación de los resultados de investigaciones realizadas por este Instituto con la participación de la iniciativa privada; creó, además, un nuevo paradigma en la atención materno-fetal de primer contacto a través de la Clínica de Medicina Preventiva Materno-Fetal del Instituto, y la constitución de la Red Internacional de Unidades de Medicina Materno Fetal en la región de América Latina, en la que participan egresados del Instituto.

Cuando se habla de líderes, donde el verdadero liderazgo resplandece en los tiempos de crisis, no encontramos mejor ocasión para citar a Gregorio Pérez Palacios, cuando al tomar posesión como director general de este Instituto mencionó que su proyecto pretendía "la resolución de los rezagos y problemas emergentes en salud reproductiva y perinatal a nivel nacional a través de la investigación científica, la enseñanza basada en evidencias y la atención de alta especialidad con calidad y calidez, para así contribuir a incrementar el nivel de salud de la población mexicana, a quien tenemos el privilegio de servir".

Como resultado de sus exitosas y productivas actividades docentes y de investigación, Gregorio Pérez Palacios recibió numerosos reconocimientos, entre los que destacan los premios "Alfonso Rivera" (1972), "Francisco Gómez Mont" (1992) y "Salvador Zubirán" (1988), otorgados por la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología; los premios "Eduardo Liceaga" (1989) y en Salud Reproductiva (2002), de la Academia Nacional de Medicina; la medalla "Benito Juárez", otorgada por la Universidad Juárez del Estado de Durango (2000); y el premio "Miguel Otero" en Investigación Clínica (2005), otorgado por el Consejo de Salubridad General.

La Academia Nacional de Medicina, en reconocimiento a la excelencia de la enseñanza, investigación, políticas de salud y difusión de la salud reproductiva, instituyó recientemente la medalla "Gregorio Pérez Palacios" en Salud Reproductiva (entregada por vez primera en 2008). Recibió, además, el nombramiento como profesor honorario de la Universidad Peruana "Cayetano Heredia" (1992), el *Certificate of Appreciation* de la Organización Mundial de la Salud (1992), el Premio Nacional de Investigación de la Fundación GlaxoWellcome (1999); el Reconocimiento a la Investigación en Anticoncepción otorgado por el Centro Latinoamericano de la Mujer, en Argentina (2000); y el Reconocimiento por su Profesionalismo, Entrega y Destacada Trayectoria Laboral y Docente, otorgada por la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (2008).

Gregorio Pérez Palacios perteneció a numerosas sociedades médicas nacionales e internacionales, destacando sus actividades como presidente de la Academia de Investigación en Biología de la Reproducción Humana (1983-1984), presidente de la Asociación de Médicos del Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán" (1984-1986), presidente de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología (1986-1987) y presidente de la Asociación Latinoamericana de Investigadores en Reproducción Humana (1989-1993).

Fue, además, director ejecutivo del Programa Latinoamericano de Capacitación e Investigación en Reproducción Humana (1993-2001) y vocal propietario de la Junta de Gobierno del Instituto Nacional de Cardiología Dr. Ignacio Chávez (2001-2005). En el ámbito internacional, Gregorio Pérez Palacios fue miembro de comités científicos de diversas agrupaciones y organizaciones, incluyendo la Fundación Ford, la Organización Mundial de la Salud y *Family Health International*.

Seguramente Gregorio Marañón, al que tanto admiró Gregorio Pérez Palacios, diría que para él vivir no fue solo existir, sino existir y crear, saber gozar y sufrir, y que descansó poco porque sabía que al hacerlo empezaba a morir. La última enseñanza para sus alumnos más cercanos fue su lucha tenaz e infatigable frente a los acontecimientos que se presentaron al final de su vida. Por ello, Gregorio no fue solo nuestro maestro sino también el amigo del que lamentaremos con gran pesar su ausencia, pero cuyo recuerdo permanecerá vivo en nuestros corazones.