

El legado biomédico de Carlos Darwin*

Emilio García-Procel

Coordinador del Comité de Actividades Culturales, Academia Nacional de Medicina de México, México

Hoy celebramos, justo y al día, los 150 años de vida de un libro espléndido: El origen de las especies por selección natural. El tiraje de la edición constaba de 1500 ejemplares que se agotaron el mismo día de su aparición al precio de 40 libras o 60 dólares.

Darwin es reconocido en todo el mundo como el introductor de la teoría de la evolución mediante la selección natural. En buena medida, la argumentación fundamental de la idea fue consecuencia del viaje iniciado el 27 de diciembre de 1831 y que concluyó el 2 de octubre de 1836. El tiempo empleado en esa travesía puede desglosarse de la siguiente manera: la exploración en tierra constó de tres años y tres meses y 18 meses en mar a bordo del barco inglés Beagle.

El famoso viaje suele ser imaginado rodeado de una atmósfera lúdica y evidente, que le llevaron a cosechar deducciones fáciles y obvias. Sin embargo, nada más alejado de la realidad. Darwin perteneció a la pléyade de grandes y acuciosos científicos decimonónicos, de los cuales fue uno de los más representativos. Pasó la mayor parte de su vida entregado a un lóbrego y sombrío mundo enfrascado en la búsqueda de pistas que dirigieran su senda con mayor claridad. Estudió con pasión la Biblia, se mantuvo interesado en la biología, geografía y geología. Acaso de lo más sorprendente resulta saber que quizá sin estos estímulos, jamás habría podido abordar congruentemente sus planteamientos científicos. Buscó infatigablemente ideas a las cuales les aplicaba su experiencia y hallazgos; una vez lograda recibió abrigo y soporte para consolidarla durante 20 años. La mayor parte de su trabajo lo realizó en la soledad de su hogar. Sus conclusiones válidas requirieron un prolongado proceso de ensimismamiento.

En su notable documento de hace 150 años, describió una secuencia natural en la cual el azar y las fuerzas materiales actúan de manera constante y continua sustituyendo el modelo de motivaciones divinas. En 1871 publicó su segunda obra importante, *El origen del hombre*, de mayor impacto social dadas las controversias que desató de manera definitiva al sustituir, en forma clara y diáfana, la metafísica por un mundo material. Desde entonces ambos escritos han navegado en el mar de la polémica y de la profunda agitación intelectual.

El problema fue exclusivamente teológico hasta principios del siglo XX, al reforzarse el interés por cultivar las

ciencias que sobrepasó el campo universitario: los científicos con su tecnología invadieron las empresas, la industria e incluso la milicia. Se abordaron los estudios de la prehistoria y luego los paleontológicos, recibieron el apoyo de la genética. Estas tres disciplinas brindaron gran cantidad de información en una primera intención y proporcionaron evidencia relevante sobre la historia de la humanidad; sin embargo, todavía en nuestros días, el asunto queda confinado a los límites de la ciencia y la teología. La teología actual sostiene el origen divino de la humanidad y apoya el modelo de la creación supernatural. Por esta controversial ubicación, Darwin y su teoría han sido atacadas y defendidas con enorme tenacidad, firmeza y resolución.

No debe resultar extraño que fuese el estudio del origen del hombre un área de febril actividad en búsqueda de la evidencia evolutiva en la vida, en los cambios de los registros fósiles de los homínidos y otros rastros del hombre en la tierra.

Darwin desconocía la existencia de los genes o del ADN; sin embargo, partió de la base que ninguna existencia producirá otra igual a sí misma, ya que el proceso de reproducción genera vida similar con ligeras variantes. Cada ser viviente da origen a un linaje de descendencia. Discurrió que la selección natural es la forma de vida preferencial para sobrevivir y reproducirse. Consideró que el proceso era casi automático, sin aparente intervención externa, magia o misterio, y permitía que una población generase formas de vida similares con propiedades ligeramente diferentes y a su vez, continuasen evolucionando para hacer de ellas individuos más eficientes en la sobrevivencia y reproducción. Por otro lado y de manera recíproca, los cambios ambientales afectan a las poblaciones afectándose entre ambas. Estos conceptos son la esencia de la selección natural de las poblaciones. La ciencia actual acepta que la evolución por selección natural, en términos generales, se ajusta a la descripción que propuso su autor.

A finales del siglo XIX, el término neodarwinismo fue acuñado por George John Romanes para referirse a la teoría de la evolución escogida por Alfred Russel Wallace y Weismann frente a Darwin, quien había admitido una pluralidad de mecanismos evolutivos y de esa forma se enfrentaban neolamarckistas, que abogaban por el uso y desuso de los órganos como elemento propulsor del cambio. Recordemos que en aquellos años, la evolución fue aceptada por la comunidad

* Trabajo leído en la sesión solemne del 25 de octubre de 2009.

científica y el público general y, contradictoriamente, la idea de la selección natural como explicación primaria del proceso resultó negada. El proceso completo fue admitido en la década de 1930; a la fecha el concepto sistematiza el fundamento de la teoría evolutiva moderna. Así, el descubrimiento de Darwin es la esencia del ordenamiento biológico. Por este simple hecho, una representación importante de científicos suele considerarle el padre de la biología moderna.

Poco antes de la mitad del siglo XX, los investigadores mendelianos se percataron de que la investigación tenía mayor relación con la genética que con la evolución. Destacados investigadores como Ronald Fisher, John Burdon Haldane y Sewall Wright unieron las dos disciplinas bajo un renovado neodarwinismo; sin embargo, Julian Huxley, publicó en 1942 un libro trascendente bajo el título *Evolution, Modern Synthesis*, que le dió mayor fortaleza y dimensión.

La llamada síntesis moderna introdujo la conexión primaria entre dos descubrimientos importantes: la unidad de la evolución que son los genes y el mecanismo selectivo de la evolución; permitió, además, anexar varias ramas de la biología que anteriormente tenían poco en común: citología, bioquímica, botánica, ecología y evolución molecular.

Las investigaciones actuales en conjunto nos brindan un espectáculo único: la vida probablemente se originó hace 4 mil millones de años y su mayor evidencia química se sitúa alrededor de 3800 con un registro controversial de células fósiles 200 mil años después; las células eucarióticas y un buen número de sus funciones, incluyendo la simbiosis, quedaron plasmadas hace dos mil millones de años en el seno de un mundo que posee mayor cantidad de oxígeno. Por otro lado, la vida animal se difundió ampliamente durante el Cámbrico, la representación de vida terrestre surgió en el Devónico y el registro fósil humanoide en los últimos cuatro millones de años. La calificación toma en consideración fundamental la bipedalidad, la reducción de las mandíbulas y los dientes, así como el incremento del volumen craneano.

Los avances del estudio de la evolución humana han sido fascinantes y las interrogantes han requerido gran cantidad de información: análisis de fósiles, etología de los primates actuales, genética comparativa, arqueología y sociobiología. Quizá la mayor dificultad radica en analizar eventos únicos respondiendo a causalidades específicas y, finalmente, por qué nos involucra a todos. La investigación sobre el origen del hombre ha servido de plataforma para incurrir en el origen de la sociedad y su más distintivo e importante rasgo social: el lenguaje.

A la fecha, la investigación se centraliza en el terreno de la genética evolutiva, la genómica, la coevolución y la extinción, los plazos y tiempos dentro del proceso y el azar. Dado que la casualidad ha sido punto de ataque, debo señalar que sólo participa en una parte del proceso más no en su totalidad. Las mutaciones producidas son al azar, lo cual significa que no están dirigidas hacia una determinada meta, y la selección guarda predilección por la mayor aptitud. Aclarado ello debemos registrar también la fascinación de la sociedad hacia las aportaciones de la macroevolución, esto es, deducir evolutivamente a partir de electromagnetismo, la gravedad y la materia y aplicando un razonamiento contrario: la formación

del universo, la dualidad entropía-equilibrio y la estructura de los átomos. Infortunadamente el tiempo nos impide ejemplificar los procesos de los mecanismos enumerados, y para no distanciarnos de los fines académicos propuestos debo abordar la importante información de la medicina y subrayar su importancia evolutiva: la enfermedad es uno de los pocos mecanismos selectivos que podemos estudiar.

Al principio del siglo XX algunas escuelas médicas de avanzada incluyeron a la antropología física entre sus planes de estudio y florecieron los departamentos con nueva visión sobre algunas características de la enfermedad y la adaptación. En aquellos años llamó la atención los mecanismos de respuesta a la hipertermia y la hipotermia en condiciones extremas y la adaptación física a la altura. Al finalizar la Segunda Guerra Mundial interesó conocer la capacidad olfativa para diferenciar distintas sustancias químicas, y dentro de ellas destacó la feniltiurea; también cautivó el estudio comparativo de los colores y surgieron las múltiples variaciones de la hemoglobina.

Para nuestros fines fue seductora y de enorme importancia la relación entre una variante de la hemoglobina y el paludismo. Esta enfermedad, desde tiempos inmemorables guardó una distribución geográfica con alta letalidad y ha servido de modelo para otros padecimientos.

En 1950, AC Allison informó que los heterocigotos del gen de la anemia falciforme manifestaban inmunidad relativa al plasmodio. Pudo demostrar, tres años después, que la selección natural favorecía a los individuos que poseían el gen en las áreas donde existía alta prevalencia palúdica. Sin embargo el trabajo verdaderamente orientador fue publicado en 1958 bajo el título *Anthropological implications of sickle cell gene distribution in West Africa*, del antropólogo Frank B. Livingstone. En ese artículo recopila toda la información conocida y establece la compleja relación de coexistencia entre los mosquitos, el paludismo y los humanos. Identificó la endemia con el inicio de la revolución agrícola, la destrucción de la vegetación nativa, los huéspedes del parásito y su incremento en calidad de reservorio; todo ello determinó la marcada incidencia palúdica siendo la población africana expuesta al parásito en la cual se registró la mayor frecuencia del gen.

En las últimas décadas hemos vivido drásticos cambios globales y regionales. Los virus con su material genético pueden adaptarse a ellos debido a la capacidad de las polimerasas que se replican en los genomas. Por tanto, no es sorprendente que muchos de estos virus ARN como influenza, hantavirus, Ébola o Nipah puedan emerger o reemerger. El SIDA llegó en el momento justo cuando se estudiaban las células participantes en la respuesta inmune. La enfermedad detonó la alarma social y la investigación redobló sus esfuerzos para estudiar la adaptabilidad viral. Actualmente la influenza porcina, la influenza de las aves, el virus del Nilo, las vacas locas y más recientes el virus H1N1, ejemplifican el paso de enfermedades animales a humanos, logrando con ello modificaciones estructurales. Las futuras pandemias de influenza probablemente tengan más que ver con los virus aviarios ya que poseen hemaglutinina en su superficie hacia la cual carecemos de inmunidad. Los estudios hasta ahora dejan entrever por lo menos dos mecanismos posibles.

Además de la infectología se han presentado alarmantes epidemias de sobrepeso, obesidad, asma, enfermedades cardiovasculares e incremento de cáncer mamario y colorrectal, depresión, trastornos de la atención y muerte súbita en los niños. Nuestra relación con los gérmenes ha sido un punto central de la medicina clínica desde la revolución neolítica, y ahora sirve como punto de partida y modelo primario de la analogía.

Gran parte de la investigación inmunológica, la mejoría nutricional y la higiene, han limitado la propagación de las infecciones; la profilaxis a través de vacunas y las variaciones de las estructuras virales se han beneficiado con la aplicación de esta metodología. La resistencia bacteriana propiciada por el uso indiscriminado de antimicrobianos representa un importante problema de salud. Hasta hace poco la vancomicina fue el medicamento de última elección; poco después se ha tenido que combinar con gentamicina y rifampicina. A la fecha, la atención recae en el uso del linezolid y los antimicrobianos betalactámicos. Una línea de investigación reciente toma en consideración al medio ambiente y las distintas formas de coevolución del huésped y los gérmenes patógenos.

La medicina evolutiva cuestiona la dieta con alimentos sometidos a procesos inducidos o industrializados que promueven profundas repercusiones en todo el mundo. El humano ha sido capaz de procesar una alimentación más amplia y diversa comparado con cualquier otra especie; sin embargo, se reconoce que la dieta actual y globalizada genera problemas crónicos de salud. Los cambios superan la capacidad genética de la evolución. Uno de los primeros estudios inmunológicos pudo demostrar la superioridad de la administración de la leche materna sobre la leche de vaca y sus consecuencias sobre la salud de los niños. Nos enfrentamos ahora a una dieta promovida y popularizada que favorece la ingesta de abundantes grasas y almidones; difiere de aquellas que las poblaciones consumieron durante miles de años. La discrepancia entre los hábitos modernos y el metabolismo suponemos ha propiciado enfermedades como diabetes, cáncer y cardiopatías. La ingesta predominante de grasas se asocia a insuficiencia renal, hipertrofia pancreática y deficiencia férrica.

Una importante línea de investigación también asocia los cambios fisiológicos y filogenéticos de las complejas interacciones nutricionales con factores sociales y culturales. La abundancia de alimentos y la capacidad orgánica de almacenamiento, unidas a escasa actividad física, promueven el sobrepeso y la obesidad. Es prudente aplicar una perspectiva evolutiva y sociocultural a la exploración de posibles causas y alternativas a la creciente crisis alimentaria mundial.

Las contribuciones de los estudios evolutivos orientan a la centralización y confluencia de las aportaciones de la genética, la infectología, los recursos terapéuticos y el envejecimiento corporal, aplicando una plataforma epidemiológica y de salud pública multidisciplinaria. Un buen ejemplo lo tenemos en la investigación de los genes, los ancestros geográficos de la humanidad —evito usar el controversial término de

raza—, la susceptibilidad a las enfermedades y la respuesta individual a la terapia medicamentosa.

La medicina evolutiva nos proporciona una perspectiva diferente de la salud y la enfermedad dentro de un contexto biológico y con ello nos tropezamos con la principal aportación darwiniana, no sólo para la biomedicina sino para toda la ciencia en general: entender la vida de una manera nueva y diferente.

Muchos aspectos de la investigación contemporánea carecerían de sentido sin aceptar la motivación evolutiva. Hasta los modernos analistas y defensores de la economía racional han tenido que aceptar la existencia de un comportamiento real y *sui generis* en todas las sociedades humanas.

Miles de interrogantes forman parte de la agenda futura de la ciencia. Considero que el legado más importante de Darwin consiste en permitirnos apreciar la belleza de la vida y el mundo que nos rodea a través del prisma de la selección, sea natural o inducida.

Finalmente, debo volver al motivo primario que ha movido al mundo de la investigación a reverenciar a un autor que nos legó un excepcional documento escrito. Rendimos homenaje a la publicación de un libro publicado hace 150 años y me pregunto qué existe detrás de todo ello.

Los evolucionistas regresan a esta obra, una y otra vez. En sí, este hecho no es sorprendente porque las raíces del pensamiento evolutivo se identifican plenamente con Darwin. Nuestras preocupaciones, en no pocas ocasiones, tienen que ver con las vaguedades e imprecisiones que el autor no pudo resolver debido a los insuficientes conocimientos que enfrentó. Se regresa a la lectura del libro no sólo para resolver intranquilidades históricas. Darwin supo entender y establecer argumentación de manera más clara, objetiva y fresca que la gran mayoría de sus defensores y opositores; incluyo a los del pasado y a los actuales. *Sobre el origen de las especies* es una obra cuidada en todos los sentidos: palabras, oraciones con metodología clara y argumentación precisa, es, en síntesis, una de las más grandes obras maestras de la literatura científica.

Referencias

1. **Bernarde MA.** Our precarious habitat. New Jersey: John Wiler & Sons; 2007.
2. **Burkhardt F, Evans S, Pearn A.** Evolution. Selected letters of Charles Darwin. 1860-1870. Cambridge: Cambridge University Press; 2008.
3. **Darwin C.** The beagle letters. Cambridge: Cambridge University Press; 2008.
4. **Dennett DC.** Darwin's dangerous idea. Evolution and the meanings of life. New York: Simon & Schuster; 1995.
5. **Fabian AC.** Origins. The Darwin College Lectures. Cambridge: Cambridge University Press; 1988.
6. **Ghiselin MT.** The triumph of the Darwinian method. New York: Dover Publications; 2003.
7. **Kitcher P.** Living with Darwin. Oxford: Oxford University Press; 2007.
8. **Ridley M.** Evolution. Third edition reprint. Oxford: Blackwell Publishing; 2005.
9. **Stamos DN.** Evolution and the big questions. Oxford: Blackwell Publishing; 2008.
10. **Taylor GR.** The great evolution mystery. New York: Harper & Row, Publishers; 1983.

Estado de funcionalidad de adultos mayores empacadores en tiendas de autoservicio

Zoila Margarita Gómez-Lomelí,* Julio César Dávalos-Guzmán, Alfredo de Jesús Celis-de la Rosa y María de Jesús Orozco-Valerio

Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Departamento de Salud Pública, Guadalajara, Jalisco, México

Recibido en su versión modificada: 1o. de septiembre de 2009

Aceptado: 29 de enero de 2010

RESUMEN

Objetivo: Identificar características demográficas, económicas y condiciones de salud en empacadores voluntarios de tiendas Soriana.

Métodos: Diseño analítico transversal de 416 empacadores voluntarios con 60 años y más de edad, entrevistados entre mayo y julio de 2008.

Resultados: Edad promedio de 69.4 años, rango 60 a 87; escolaridad nivel primaria. La mayoría de los hombres se había desempeñado en empleo formal; por su parte, la mayoría de las mujeres en el sector informal. El nivel socioeconómico de los hombres fue medio bajo; en las mujeres, bajo. La autopercepción de salud buena, aunque existió riesgo inherente a obesidad. En la escala de depresión, la mayoría normal. Las razones de la actividad como empacador fue la necesidad económica.

Conclusiones: La incorporación y el apoyo a los ancianos en actividades laborales promueve el envejecimiento activo y benefician la salud física, mental social y económica. Los resultados de este estudio permiten apreciar diferencias entre hombres y mujeres, en medio de un panorama socioeconómico y epidemiológico poco alentador.

Palabras clave:

Funcionalidad, adulto mayor, salud pública

SUMMARY

Objective: To identify socio-demographic characteristics and general health conditions among senior citizens working as volunteer packers in a supermarket chain in Mexico.

Material and methods: From May to July 2008 we carried out a cross-sectional analysis in 416 volunteers aged 60 or more years.

Results: Mean age was 69.4 years, (range 60-87). Mean level of schooling was elementary school. Men's prior occupation was in the formal sector of the economy vs. women participants who were not. Men were mostly from lower middle class strata and women from lower strata. Most participant's self-perception of health was good although there was an inherent risk of developing obesity. Depression rating scale scores were within normal limits. They had sought work as packers due to financial constraints.

Conclusions: Senior citizens working as paid volunteers seems to promote their physical, mental, social and financial well being. Our findings suggest gender differences within the context of a bleak socio-economic and epidemiological panorama.

Key words:

Functionality, elderly, public health

Introducción

Igual que en el resto del mundo, en México se experimenta un proceso de envejecimiento caracterizado por el aumento en números absolutos y porcentuales de adultos en edades avanzadas: este envejecimiento de la población proviene de la acción combinada de dos connotadas transiciones con fuerte relación entre sí: la demográfica y la epidemiológica.¹

El proceso de envejecimiento demográfico en México no es reversible, los adultos mayores de mañana ya nacieron. Las generaciones más numerosas, las nacidas entre 1960 y

1980, ingresarán al grupo de 60 años y más a partir de año 2020, por lo que se puede anticipar que la proporción de personas de 70 y más años respecto al total de adultos mayores aumentará de 43 % en 2030 a 55.5 % en 2050.²

En Jalisco, en términos absolutos, la población tapatía actualmente es superior a los siete millones de habitantes y 8 % corresponde a personas de la tercera edad: para el 2030 se estima que en la totalidad de la urbe 12 % de los individuos tendrá más de 65 años de edad.³

De lo anterior, Juan Carlos González⁴ señala la importancia de las acciones que el Instituto Nacional de las Personas Adultas Mayores (INAPAM) ha llevado a cabo en

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Zoila Margarita Gómez-Lomelí. Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Departamento de Salud Pública. Monte Olimpo 1540, Col. Independencia, 44340 Guadalajara, Jalisco, México. Tel.: (33) 1058 5200, extensión 3905. Fax: (33) 3617 9934. Correo electrónico: zomagolo@netscape.net

sus 27 años de experiencia, de manera prioritaria hacia la reincorporación de los adultos mayores a la planta productiva del país. En estas acciones se encuentra el eje estratégico de incorporación al empleo, dentro del programa de promoción y apoyo a la economía, a fin de que los adultos mayores cuenten con los ingresos necesarios para una vida digna.

En la actualidad, algunas empresas participan en apoyo a este propósito: Soriana, una de las principales cadenas de tiendas de autoservicio en la República Mexicana, ofrece opciones de ocupación remunerada, a través de la aceptación de adultos mayores para que laboren como empacadores de forma voluntaria.

Hace siete años Soriana firmó un convenio con el INAPAM en el que ambas partes se comprometen para que las personas adultas mayores puedan obtener este beneficio laboral; se convino a través de declaraciones y cláusulas específicas establecidas en los reglamentos y acciones conjuntas de conformidad, en cumplir algunos requisitos, horarios y responsabilidades para que los adultos mayores participen en el programa "Empacadores voluntarios".

Con esta perspectiva, el objetivo general del presente estudio estuvo orientado a determinar las características demográficas, económicas y el estado de salud de los empacadores voluntarios en estas tiendas de autoservicio dentro del área metropolitana de Guadalajara; el grupo estuvo constituido por personas de 60 a 87 años de edad, insertas en el mercado laboral dentro de un concepto que comprende el envejecimiento funcional, es decir, que realizan actividades necesarias para vivir en forma independiente, expresando la capacidad de desenvolverse como seres integrales mental, física y socialmente.

Material y métodos

De acuerdo con los objetivos planteados en esta investigación, se empleó un diseño analítico transversal. El trabajo de campo fue realizado entre los meses de mayo y julio de 2008: se identificaron 416 personas de 60 años y más, 225 hombres y 191 mujeres, empacadores voluntarios en las tiendas de autoservicio Soriana, del área metropolitana de Guadalajara, Jalisco, México.

Para control estadístico, Soriana divide las tiendas por regiones. La zona occidente se divide en siete regiones y actualmente, en Jalisco operan 33 tiendas dentro del área metropolitana de Guadalajara, de este total se seleccionaron 16 al azar, correspondientes a cuatro regiones.

Para comenzar con el estudio se realizó una prueba piloto para identificar los errores que se pudieran presentar en la estandarización y en el instrumento de recolección de datos. Posterior a ello, y localizadas cada una de las tiendas, se estableció el primer contacto con el gerente de la sucursal por visitar, para que a través de él y su personal de apoyo, se invitara a las personas registradas-vigentes de todos los turnos incorporados al programa de empacadores voluntarios, a participar en el proyecto. En una primera cita, el personal directivo de la tienda (quien previamente había

reunido en la sala de juntas a todos los adultos mayores) y el equipo de trabajo de este estudio explicaron el motivo de la investigación e informaron del proceso a seguir: a quienes aceptaron participar se les solicitó su consentimiento para medir su cintura.

La empresa dispuso el comedor del personal como un espacio para realizar las entrevistas. La información se obtuvo a través de una encuesta personal estandarizada, que incluyó la escala de depresión geriátrica de Yesavage en su forma abreviada con 15 preguntas. Las puntuaciones en esta escala se estratifican de la siguiente forma: 0-5 puntos, normal; 6-9 puntos, depresión leve; > 10 puntos, depresión establecida.⁵

Para los fines del estudio, la ocupación de los sujetos estudiados se consideró de acuerdo con la Clasificación Mexicana de Ocupaciones, Encuesta Nacional de Ocupación y Empleo, del Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática de los Estados Unidos Mexicanos.⁶ Para ubicar el nivel socioeconómico de los adultos mayores se utilizó la clasificación de la Asociación Mexicana de Agencias de Investigación y Opinión Pública.⁷

En este trabajo se consideran otras variables como los hábitos de riesgo para la salud, consumo de tabaco y alcohol, y la determinación de la circunferencia de la cintura para estimar el riesgo de comorbilidad y mortalidad inherentes a la obesidad. La prueba de la medición del abdomen se realizó en un espacio privado (consultorio médico o vestidor del personal): para ello y previo a la información del procedimiento y aceptación voluntaria del adulto mayor, se le solicitó ubicarse de pie, descubrir su abdomen y, en su caso, aflojar el cinturón o la falda a nivel de la cintura. Con los brazos cruzados en el pecho, se aseguraba que la cinta antropométrica estándar se colocara en posición horizontal y alrededor de toda la circunferencia, entre el borde superior de la cadera y por debajo del borde inferior de la última costilla; el abdomen debía estar relajado al exhalar previamente; al término se tomaba nota de la circunferencia en centímetros. La medición se clasificó de acuerdo con el criterio de la Federación Internacional de Diabetes (2005): > 80 cm en mujeres y > 90 cm en hombres.⁸⁻¹⁰

Una vez concluidas las entrevistas se revisaron los cuestionarios: que estuvieran completos sin que existiera ausencia de respuesta; que no existiera confusión en el llenado de la selección de respuesta, que no existieran datos duplicados y que los datos de respuesta fueran congruentes con las preguntas.

Los datos contenidos en las cédulas de las entrevistas se transfirieron mediante captura manual a un archivo de cómputo. La captura se realizó por duplicado y las bases de datos se compararon entre sí para identificar errores. En el proceso de comparación de capturas donde se identificaron inconsistencias en los datos, se cotejaron contra los registros de las cédulas de entrevista; los datos incorrectos fueron corregidos en ese momento. Con las bases de datos, revisadas satisfactoriamente y sin errores de captura, las variables fueron codificadas numéricamente para su análisis estadístico.

Resultados

Entre mayo y julio de 2008 se identificaron 416 personas de 60 años y más, empaadores voluntarios de tiendas Soriana ubicadas dentro de la zona metropolitana de Guadalajara.

En el cuadro I se observan las características demográficas y económicas del grupo estudiado. El promedio de edad de los adultos fue de 69.4 años, dentro del rango estudiado entre 60 y 87 años; sobresalieron en proporción los hombres ubicados entre los 66 y 71 y entre los 72 y 87 años, con 38.2 % (31.8-44.9) y 37.7 % (31.4-44.5), respectivamente; el mayor número de mujeres se encontró dentro del grupo de 66 a 71, con 42.9 % (35.8-50.3). Los hombres

informaron que eran jubilados o pensionados en 65.3 % (58.7-71.5); de las mujeres, solo 27.7 % tenía este estatus (21.5-34.7). En el grupo de hombres casados o en unión libre, esto es con pareja, se encontraban 75.1 % (68.9-89.6); las mujeres que vivían fuera de una unión (solteras, viudas, divorciadas y separadas) correspondió a 72.7 % (65.8-78.9). Este último dato se asoció con los resultados de con quiénes vivían: los hombres se acompañaban de cónyuge/hijos/yernos-nueras/nietos en 72 % (65.6-77.8); las mujeres preferían vivir solo con hijos/nueras-yernos/nietos/otros familiares y amigos, en 43.4 % (36.3-50.8).

Ambos sexos informaron una educación de nivel primaria: 59.5 % (52.8-66.0) de los hombres y 57.0 % (49.7-64.2)

Cuadro I. Características demográficas y económicas

	Hombres n = 225			Mujeres n = 191			Total n = 416 %
	n	%	IC 95 %	n	%	IC 95 %	
Grupo de edad (años)							
60-65	54	24.0	(18.6 - 30.1)	62	32.4	(25.8 - 39.6)	27.9
66-71	86	38.2	(31.8 - 44.9)	82	42.9	(35.8 - 50.3)	40.4
72-87	85	37.7	(31.4 - 44.5)	47	24.6	(18.6 - 31.3)	31.7
Jubilado o pensionado							
Sí	147	65.3	(58.7 - 71.5)	53	27.7	(21.5 - 34.7)	48.0
No	78	34.6	(28.5 - 41.3)	138	72.2	(65.3 - 78.5)	51.9
Estado civil							
Sin pareja	56	24.8	(19.4 - 31.1)	139	72.7	(65.8 - 78.9)	46.8
Con pareja	169	75.1	(68.9 - 89.6)	52	27.2	(21.0 - 34.1)	53.1
Con quién vive							
Grupo 1	162	72.0	(65.6 - 77.8)	52	27.2	(21.0 - 34.1)	51.5
Grupo 2	39	17.3	(12.6 - 22.9)	83	43.4	(36.3 - 50.8)	29.3
Grupo 3	24	10.6	(6.9 - 15.4)	56	29.3	(22.9 - 36.3)	19.2
Escolaridad							
Analfabeta	7	3.1	(1.2 - 6.3)	10	5.23	(2.5 - 9.4)	4.1
Leer/escribir	27	12.0	(8.0 - 17.0)	19	9.9	(6.0 - 17.1)	11.1
Primaria	134	59.5	(52.8 - 66.0)	109	57.0	(49.7 - 64.2)	58.4
Secundaria	43	19.1	(14.2 - 24.9)	44	23.0	(17.2 - 29.7)	20.9
Profesional	14	6.2	(3.4 - 10.2)	9	4.7	(2.2 - 8.8)	5.5
Ocupación							
Grupo 1	141	62.6	(56.0 - 69.0)	85	44.5	(37.3 - 51.8)	54.3
Grupo 2	67	29.7	(23.9 - 36.2)	22	11.5	(7.4 - 16.9)	21.3
Grupo 3	17	7.5	(4.5 - 11.8)	84	43.9	(36.82 - 51.3)	24.2
Nivel socioeconómico							
Clase media	34	15.1	(10.7 - 20.5)	16	8.3	(4.9 - 13.2)	12.0
Clase media baja	105	46.6	(40.0 - 53.4)	73	38.2	(31.3 - 45.5)	42.8
Clase baja	81	36.0	(29.7 - 42.6)	93	48.6	(41.4 - 56.0)	41.8
Clase más baja	5	2.2	(0.7 - 5.1)	9	4.7	(2.2 - 8.8)	3.4

Ocupación

Grupo 1: artesanos, producción, comerciantes y servicios.

Grupo 2: profesionistas, técnicos, educación, arte, agrícolas, ayudantes, conductores, coordinadores, vendedores, protección.

Grupo 3: administrativos, domésticos, otros (no específicos).

Con quién vive

Grupo 1: cónyuge/hijos solteros, solamente con el cónyuge, cónyuge/hijo(a)/nieta(a), cónyuge/hija(o) yerno/nuera/nieto.

Grupo 2: hijo(a)/yerno-nuera/nieto(s), hijos solteros, sobrinos/hermanos, amigos.

Grupo 3: vive solo.

Cuadro II. Características del estado de salud

	Hombres n = 225			Mujeres n = 191			Total n = 416 %
	n	%	IC95 %	n	%	IC95 %	
Autopercepción estado de salud							
Excelente	34	15.1	(10.7 - 20.5)	17	8.9	(5.3 - 13.9)	12.2
Bueno	122	54.2	(47.5 - 60.9)	93	48.6	(41.4 - 56.0)	51.6
Regular	67	29.7	(23.9 - 36.2)	74	38.7	(31.8 - 46.0)	33.8
Malo	2	0.8	(0.1 - 3.2)	7	3.6	(1.5 - 7.4)	2.1
Aspectos motrices							
Fuerza muscular buena	94	41.7	(35.2 - 48.5)	118	61.8	(54.5 - 68.7)	51.0
Coordinación buena	147	65.3	(58.7 - 71.5)	129	67.5	(60.4 - 74.1)	66.3
Equilibrio bueno	142	63.1	(56.4 - 69.4)	120	62.8	(55.6 - 69.7)	63.0
Reflejos buenos	147	65.3	(58.7 - 71.5)	131	68.5	(61.5 - 75.1)	66.8
Cuenta con servicio médico							
IMSS	164	72.8	(66.6 - 78.6)	124	64.9	(57.7 - 71.7)	69.2
ISSSTE	12	5.3	(2.8 - 9.1)	10	5.2	(2.5 - 9.4)	5.2
Seguro popular	17	7.5	(4.5 - 11.8)	24	12.5	(8.2 - 18.1)	9.8
Ninguno	29	12.8	(8.8 - 18.0)	20	10.4	(6.5 - 15.7)	11.7
Otros	5	2.2	(0.7 - 5.1)	11	5.7	(2.9 - 10.1)	3.8
Enfermedades padecidas en su vida							
Hipertensión	72	32.0	(25.9 - 38.5)	101	52.8	(45.5 - 60.1)	41.5
Diabetes	33	14.6	(10.3 - 20.0)	41	21.4	(15.9 - 28.0)	17.8
Cardiopatías	14	6.2	(3.4 - 10.2)	11	5.7	(2.9 - 10.1)	6.1
Respiratorias	21	9.3	(5.9 - 13.9)	28	14.6	(10.0 - 20.4)	11.8
Gastrointestinales	35	15.5	(11.1 - 21.0)	41	21.4	(15.9 - 28.0)	18.3
Genitourinarias	32	14.2	(9.9 - 19.5)	13	6.8	(3.7 - 11.4)	10.8
Circulatorias	15	6.6	(3.8 - 10.8)	44	23.0	(17.3 - 29.7)	14.2
Reumáticas	36	16.0	(11.5 - 21.4)	48	25.3	(19.1 - 31.9)	20.2
Cáncer	2	0.8	(0.1 - 3.2)	5	2.6	(0.8 - 6.0)	1.7
Músculo-esqueléticas	46	20.4	(15.4 - 26.3)	52	27.2	(21.0 - 34.1)	23.5
Otras	27	12.0	(8.0 - 17.0)	20	10.4	(6.5 - 15.7)	11.2
Sin patologías	61	27.1	(21.4 - 33.4)	26	13.6	(9.1 - 19.3)	20.9
Toma medicamentos							
Sí	34	15.1	(10.7 - 20.5)	157	82.1	(76.0 - 87.3)	45.9
No	79	35.1	(28.9 - 41.7)	146	76.4	(69.8 - 82.3)	54.0
Número de hospitalizaciones							
Nunca	193	85.7	(80.5 - 90.1)	170	89.0	(83.7 - 93.1)	87.2
1 a 2	25	11.1	(7.3 - 16.0)	18	9.4	(5.7 - 14.5)	10.3
3 a 5	5	2.2	(0.7 - 5.1)	2	1.0	(0.1 - 3.7)	1.7
Cirugías realizadas							
Ninguna	92	40.8	(34.4 - 47.6)	67	35.0	(28.3 - 42.3)	38.2
Una	63	28.0	(22.2 - 34.4)	50	26.1	(20.1 - 33.0)	27.1
Dos-siete	70	31.1	(25.1 - 37.6)	74	38.7	(31.8 - 46.0)	34.7
Problemas visuales							
Sí	133	59.1	(52.4 - 65.6)	145	75.9	(69.2 - 81.8)	66.8
Sí usan lentes	144	64.0	(57.4 - 70.3)	139	72.7	(65.8 - 78.9)	68.0
Problema auditivos							
No	149	66.2	(59.6 - 72.4)	124	64.9	(57.7 - 71.7)	65.6
Sí escucha bien	162	72.0	(65.6 - 77.8)	140	73.2	(66.4 - 79.4)	72.6
No usan aparato	214	95.1	(91.4 - 97.5)	189	98.95	(96.3 - 99.9)	96.8
Aspectos dentales							
Sí prótesis parcial/total	119	52.8	(46.1 - 59.6)	130	68.0	(60.9 - 74.6)	59.9
Sí arreglos dentales	153	68.0	(61.5 - 74.0)	128	67.0	(59.9 - 73.6)	67.5
Ejercicio por 30 minutos/semanal							
Nunca	68	30.2	(24.2 - 36.7)	66	34.5	(27.8 - 41.8)	32.2
1 a 2 días	41	18.2	(13.4 - 23.9)	34	17.8	(12.6 - 24.0)	18.0
3 a 4 días	35	15.5	(11.1 - 21.0)	33	17.2	(12.2 - 23.4)	16.3
> 5 días	81	36.0	(29.7 - 42.6)	58	30.3	(23.9 - 37.4)	33.4

Cuadro II. (Continúa)

	Hombres n = 225			Mujeres n = 191			Total n = 416 %
	n	%	IC95 %	n	%	IC95 %	
Hábitos nocivos (tabaco)							
Fuma	54	24.0	(18.6 - 30.1)	26	13.6	(9.1 - 19.3)	19.2
Fumó	152	67.5	(61.0 - 73.6)	66	34.5	(27.8 - 41.8)	52.4
Nunca ha fumado	73	32.4	(26.4 - 39.0)	125	65.4	(58.2 - 72.2)	47.5
Hábitos nocivos (alcohol)							
Toma	56	24.8	(19.4 - 31.1)	17	8.9	(5.3 - 13.9)	17.5
Tomó	185	82.2	(76.6 - 87.0)	46	24.0	(18.2 - 30.8)	55.5
Nunca ha tomado	40	17.7	(13.0 - 23.4)	145	75.9	(69.2 - 81.8)	44.5
En el último año ha sufrido algún accidente							
Ninguno	198	88.0	(83.0 - 91.9)	153	80.1	(73.7 - 85.5)	84.3
Ha sufrido agresión física alguna vez							
No	203	90.2	(85.6 - 93.8)	167	87.4	(81.9 - 91.8)	88.9
Riesgo de comorbilidad y mortalidad inherentes a la obesidad							
Sin riesgo	56	24.8	(19.4 - 31.1)	61	31.93	(25.4 - 39.0)	28.1
Con riesgo	167	74.2	(68.0 - 79.8)	128	67.0	(59.9 - 73.6)	70.9
Sin datos	4	1.7	(0.5 - 4.5)				

de las mujeres. Al realizar el análisis de la ocupación en los tres grupos, destacó el grupo 1 (artesanos, producción, comerciantes y servicios) para hombres, con 62.6 % (55.9-69.0); además, es importante señalar la diferencia para las mujeres, ubicadas en los grupos 1 y 3 (administrativos, domésticos, otros [no específicos]), 44.5 % (37.3-51.8) y 43.9 % (36.8-51.3) respectivamente. La desigualdad por género en cuanto a condiciones económicas son notables: 46.6 % (40.0-53.4) de los hombres correspondió a clase media baja y 48.6 % (41.4-56.0) de las mujeres a la clase baja; sin embargo, no se debe dejar a un lado una cifra muy cercana en este nivel para los hombres, 36.0 % (29.7-42.6).

Las condiciones de salud se presentan en el cuadro II, en el que se aprecia que ambos sexos se autoinforman con buena salud, con 54.2 % (47.4-60.9) en hombres y 48.6 % (41.4-56.0) en mujeres.

Para la actividad física destaca que en ambos sexos realizan ejercicio por 30 minutos/semana más de cinco días, 36.0 % (29.7-42.6) de los hombres y 30.3 % (23.9-37.4) de las mujeres, cifra que permite una comparación muy cercana con el grupo que nunca la hacía: 30.2 % (24.2-36.7) de los hombres y 34.5 % (27.8-41.8) de las mujeres. El 88.0 % (83.0-91.9) de los hombres y 80.1 % (73.7-85.5) de las mujeres señaló no haber sufrido accidentes.

Al interpretar los resultados correspondientes a los hábitos de tabaco y alcohol, 67.5 % (61.0-73.6) de los hombres habían fumado y 82.2 % (76.5-87.0) habían tomado alguna vez en su vida; 65.4 % (58.2-72.2) y 75.9 % (69.2-81.8) de las mujeres nunca habían fumado ni tampoco habían consumido alcohol. Sin embargo, se presenta un dato muy interesante en ambos sexos: 74.2 % (67.9-79.8) de hombres y 67.0 % (59.9-73.6) de las mujeres se encontraban con riesgo de comorbilidad y mortalidad inherentes a la obesidad.

En el cuadro III se observa el análisis de los resultados sobre la salud mental de los adultos mayores en esta investigación. En la escala abreviada de depresión geriátrica de Yesavage, 81.7 % (76.1-86.6) de los hombres y 63.3 % (56.1-70.2) de las mujeres tuvieron puntuación que indica normalidad, lo que se considera un hallazgo fundamental.

Otros aspectos que se muestran en el cuadro IV se refieren a las características de los sujetos y a su actividad como emparador, con cifras semejantes en ambos sexos: 68.0 % (61.4-74.0) de los hombres y 73.2 % (66.4-79.4) de las mujeres señalaron que el tiempo que llevaban como voluntarios era de uno a siete años y la mayoría, es decir 70.6 % (64.2-76.5) y 79.5 % (73.2-85.2), se trasladaba a esta actividad en transporte público; 54.6 % (47.9-61.3) de los hombres y 62.3 % (55.0-69.2) de las mujeres percibía que el trato que recibía de los clientes estaba bien. Del universo total destaca en primer término la necesidad económica en 77.7 % (71.7-83.0) de los hombres y en 83.7 % (77.8-88.7) de las mujeres; en segundo plano, el deseo de sentirse productivos y contar con una terapia ocupacional, 44.0 % (37.4-50.8) en hombres y 39.7 % (32.8-47.1) en mujeres. Finalmente, se les preguntó acerca de cómo se sentían a partir de ser empaadores voluntarios, a lo que manifestaron sentirse mejor físicamente 66.6 % (60.2-72.8) de los hombres y 87.4 % (81.9-91.8) de las mujeres; psicológicamente, 71.1 % (64.7-76.9) de los hombres y 83.2 % (77.2-88.2) de las mujeres y socialmente 72.0 % (65.6-77.8) de los hombres y 78.5 % (72.0-84.1) de las mujeres.

Discusión

En este grupo de individuos estudiados de 60 a 87 años, con una media grupal de edad de 69.4 años, cabe destacar que

Cuadro III. Características salud mental

	Hombres n = 225			Mujeres n = 191			Total n = 416 %
	n	%	IC95 %	n	%	IC95 %	
Puntuación escala de depresión de Yesavage (versión reducida)							
Normal (0-5 pts)	184	81.7	(76.1 - 86.6)	121	63.3	(56.1 - 70.2)	73.3
Leve (6-9 pts)	39	17.3	(12.6 - 22.9)	52	27.2	(21.0 - 34.1)	21.8
Establecida (>10 pts)	2	0.8	(0.1 - 3.2)	18	9.4	(5.7 - 14.5)	4.8
Con quién comparte sus problemas							
Ninguna	42	18.6	(13.8 - 24.4)	44	23.0	(17.3 - 29.7)	20.6
Una a tres	150	66.6	(60.1 - 72.8)	132	69.1	(62.0 - 75.6)	67.7
Cuatro o más	33	14.6	(10.3 - 20.0)	15	7.8	(4.5 - 12.6)	11.5
Abrazos recibe/semana							
0	108	48.0	(41.3 - 54.7)	86	45.0	(37.8 - 52.4)	46.6
1-10	80	35.5	(29.3 - 42.2)	66	34.5	(27.8 - 41.8)	35.1
11-40	34	15.1	(10.7 - 20.5)	30	15.7	(10.8 - 21.6)	15.4
41 o más	3	1.3	(0.3 - 3.8)	9	4.7	(2.2 - 8.8)	2.9
Hasta qué edad (años) cree que vivirá							
< 75	27	12.0	(8.0 - 17.0)	52	27.2	(21.0 - 34.1)	18.9
76 y 90	137	60.8	(54.2 - 67.3)	111	58.1	(50.8 - 65.2)	59.6
91 y 99	21	9.3	(5.9 - 13.9)	8	4.1	(1.8 - 8.1)	6.9
> 100	18	8.0	(4.8 - 12.3)	39	20.4	(14.9 - 26.8)	13.7
Sin datos	3	1.3	(0.3 - 3.8)				

Cuadro IV. Características de los sujetos y su actividad como empacadores

	Hombres n = 225			Mujeres n = 191			Total n = 416 %
	n	%	IC95 %	n	%	IC95 %	
Tiempo como empacador							
1-7 años	153	68.0	(61.5 - 74.0)	140	73.2	(66.4 - 79.4)	70.4
1-11 meses	66	29.3	(23.5 - 35.8)	49	25.6	(19.6 - 32.4)	27.5
4-29 días	8	3.5	(1.5 - 6.9)	3	1.5	(0.3 - 4.5)	2.7
Transporte utilizado							
Camión	159	70.6	(64.2 - 76.5)	152	79.5	(73.2 - 85.2)	74.7
Automóvil	2	0.8	(0.1 - 3.2)	11	5.7	(2.9 - 10.1)	3.1
Caminando	26	11.5	(7.7 - 16.5)	13	6.8	(3.7 - 11.4)	9.3
+ 2 transportes	19	8.4	(5.2 - 12.9)	18	9.4	(5.7 - 14.5)	8.9
Trato clientes							
Excelente	44	19.5	(14.6 - 25.3)	28	14.6	(10.0 - 20.5)	17.3
Bien	123	54.6	(47.9 - 61.3)	119	62.3	(55.0 - 69.2)	58.2
Regular	38	16.8	(12.2 - 22.4)	50	26.1	(20.1 - 23.0)	21.1
Mal/pésimo	2	0.8	(0.1 - 3.2)	7	3.6	(1.5 - 7.4)	2.8
Razones actividad empacador							
Necesidad económica	175	77.7	(71.8 - 83.0)	160	83.7	(77.8 - 88.7)	80.5
Distracción/terapia	71	31.5	(25.5 - 38.0)	56	29.3	(23.0 - 36.3)	30.5
Sentirse productivo	99	44.0	(37.4 - 50.8)	76	39.7	(32.8 - 47.1)	42.0
Otra razón	19	8.4	(5.2 - 12.9)	32	16.7	(11.8 - 22.8)	12.2
A partir de ser empacador se siente mejor							
Fisicamente	150	66.6	(60.2 - 72.8)	167	87.4	(81.9 - 91.8)	76.1
Psicológicamente	160	71.1	(64.7 - 76.9)	159	83.2	(77.2 - 88.2)	76.7
Socialmente	162	72.0	(65.6 - 77.8)	150	78.5	(72.0 - 84.1)	75.0

51.7 % consideró su salud como buena y 33.9 % como regular. Las cifras fueron semejantes para ambos sexos, lo cual resulta interesante dado que en estudios previos se han destacado importantes diferencias por género, debido a que las mujeres se inclinan a considerar como mala su salud en mayor proporción y en todas las edades. Es muy claro cómo, al atravesar el umbral de los 80 años, la percepción de una salud mala o muy mala se incrementa significativamente hasta en 50 % en ambos sexos.¹¹

En otros estudios se ha informado que en México la trayectoria de vida de los hombres y mujeres los coloca de forma diferente respecto a su salud durante la vejez. Debido al papel social como proveedor económico de la familia, así como una actividad más intensa en el mercado laboral, los hombres en general pueden estar sujetos a mayores presiones físicas y mentales que ponen en riesgo su organismo, por ejemplo, los hombres participan más en actividades que conllevan riesgos a la salud como ingerir alcohol, fumar cigarrillos, experimentar con drogas, trabajar horas extras, manejar a gran velocidad, no acudir al médico y no cuidar su dieta, entre otros riesgos. Por otro lado, la mujer, por su papel reproductivo, la larga carrera de labor doméstica y otro tipo de presiones asociadas al papel de cuidadora de la unidad familiar, tiene necesariamente un marco epidemiológico diferente al del hombre.^{12,13}

Las condiciones de salud y bienestar en edades avanzadas varían entre los individuos y dependen de muchas circunstancias; se sabe que estas condiciones están fuertemente correlacionadas con la edad, así que la fragilidad y el grado de riesgo se incrementa conforme aumenta la edad.¹⁴ Sin embargo, existe una percepción global de satisfacción en la que interaccionan algunos factores como las relaciones familiares, los contactos sociales, la salud general, el estado funcional, la vivienda, la disponibilidad económica y el acceso a los servicios de salud.¹⁵

Por otro lado, como universalmente positiva en países desarrollados, se ha observado la relación entre el nivel socioeconómico y la salud. En estudios basados en población, generalmente un mejor nivel socioeconómico se ha encontrado asociado con mejor salud o menor mortalidad.¹⁶ De esta forma, en nuestras observaciones se reconocen situaciones de desventaja, de salud y económicas en nuestro grupo de estudio, dado que la vejez es una etapa caracterizada por disminución de actividades, en gran medida laborales, que implica también disminución de ingresos. En los países en desarrollo solo una minoría de ancianos cuenta con los beneficios de un sistema de jubilación. En nuestro caso, las personas de este estudio no contaban con un salario, contrato o prestaciones, por ello las propinas constituyen el único ingreso que reciben por guardar la mercancía de los clientes en bolsas; esta situación guarda correspondencia con 65.3 % de hombres jubilados o pensionados, en contraste con 27.7 % de mujeres. Por lo tanto, las propinas que recibe el grupo sin pensión puede ser el único ingreso para vivir, dato que se refleja en el resultado obtenido en cuanto al nivel socioeconómico, que sitúa a los varones y mujeres en un nivel de clase media baja a 42.8 % y a 41.8 % en la clase baja. Si a esta situación agregamos que 51.5 % vive con el cónyuge y otros familiares, y que con la actividad

de emparador voluntario además de cubrir sus necesidades básicas (vestido, calzado, alimentación, transporte y vivienda, entre otros) es posible que deba contribuir con los gastos familiares. La misma situación tienen las mujeres que viven solas, 29.3 %, que cubren la totalidad de los gastos de una vivienda.

La inseguridad económica es un problema que afecta a los ancianos, pero particularmente a quienes desarrollaron actividades laborales en el sector informal y que no cotizaron para recibir una jubilación o pensión en la vejez. Las mujeres están sobrerrepresentadas en este grupo de adultos mayores que no reciben ingresos, debido a los papeles de género tradicionales: las mujeres tuvieron menor probabilidad de trabajar para generar ingresos y ahorros que les permitiera solventar sus necesidades económicas en la vejez. Ésta es una razón por la que las ayudas familiares se hacen necesarias para apoyar a los adultos mayores.

Para esta etapa del desarrollo humano conocida como vejez, la situación laboral se torna bastante difícil. Las personas de edad avanzada sobrellevan los mitos y estereotipos que subsisten a su alrededor, ya que se considera que al avanzar en edad, la salud física y mental no permite el mismo rendimiento para la vida productiva; se piensa que la edad no corre paralela a las expectativas de lo que exige el trabajo moderno, en consecuencia, los adultos mayores enfrentan también mayor dificultad para acceder al empleo.^{17,18}

Actualmente es difícil la incorporación de adultos mayores al trabajo remunerado, debido a que por su edad y otras circunstancias, como las enfermedades crónico-degenerativas y alguna discapacidad, es casi imposible que sean contratadas en un trabajo donde desempeñen alguna labor productiva.

La recomendación se haría para que los empresarios de los grandes almacenes comerciales se ocupen en promover el envejecimiento activo a través del empleo y la oportunidad de contratación a personas de la tercera edad, con el fin de que éstas continúen en algún ámbito laboral que las haga sentirse útiles y productivas, beneficiando sus estados anímico, mental, de salud, económico y social. Aunque el adulto mayor no conserva la misma fuerza y vigor de la juventud, tiene en su haber la experiencia y debemos recordar que los mayores ya hicieron camino de tal manera que las nuevas generaciones tendrán mucho que aprenderles.

Agradecimientos

Por todo el apoyo brindado, a Organización Soriana en Monterrey, Nuevo León, México; a la licenciada Lillian Arredondo Cantisani, Gerente de Imagen y Comunicación; a Helem Sarvia Leal López, Coordinadora Nacional del Programa Empacadores Voluntarios en Guadalajara, Jalisco. Especialmente a todo el personal que muy amablemente colaboró en cada una de las tiendas que se visitaron (gerentes, jefes de personal, supervisores de cajas y cajeros). Por su orientación administrativa, al doctor Miguel Ángel Cárdenas Córdova, Delegado en Jalisco INAPAM. Por su participación en la elaboración del instrumento, a Teresa de Jesús Pérez Patiño, Julio Iván Aguayo Ruiz, Sara Mercedes Fonseca Medina y Saúl Rigoberto De la Cruz Valdez. Por su participación en la recolección de datos, a Julio César

de Jesús Tavera Prado, Andrea Elizabeth Vázquez Carbajal, Lucía Alejandra Dávila Fernández, Karla Gabriela Dueñas de la Rosa y Mayra Alejandra Urbieta López. Así como a quien debemos la idea original del proyecto: la doctora María de Jesús Orozco Valerio.

Referencias

1. **Ham-Chande R.** El envejecimiento: una nueva dimensión de la salud en México. *Salud Publica Mex* 1996;38:408-417.
2. **Velázquez I, Gómez-Lomeli ZM.** Transición epidemiológica y crecimiento demográfico. En: Gómez-Lomeli ZM, ed. *Panorama epidemiológico del envejecimiento en México: mortalidad, lesiones y enfermedad.* Guadalajara, Jalisco: Ediciones de la Noche; 2008. pp. 17-39.
3. **Canales A, Montiel I, Torres T.** Gente grande. Situación actual y perspectivas del envejecimiento en Jalisco. Guadalajara, Jalisco: Universidad de Guadalajara, Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología; 2004.
4. **González J.** Evaluación de las acciones del INAPAM; avances y retos. *Salud Publica Mex* 2007;49:349-352.
5. **Soledad M, Filipini F.** Evaluación funcional del anciano. [Serie en internet] 2007 [consultado 28 mayo 2008]. Disponible en http://www.clinica_unr.com.ar/cursogeriatría/evaluacion_funcional.pdf
6. Instituto Regional de Estadística Geografía e Informática (INEGI). Clasificación Mexicana de Ocupaciones: Encuesta Nacional de Ocupación y Empleo. Aguascalientes, Aguascalientes: INEGI; 2005. Vol II, pp. 1-227.
7. Asociación Mexicana de Agencias de Investigación y Mercado. Niveles socioeconómicos. [Serie en internet] 2007 [consultado 6 diciembre 2007]. Disponible en <http://www.amai.org/niveles.php>
8. **Shamah-Levy T, Cuevas-Nasu LC, Mundo-Rosas V, Morales-Rúan C, Cervantes-Turrubiates L, Villalpando-Hernández S.** Estado de salud y nutrición de los adultos mayores en México: resultados de una encuesta probabilística nacional. *Salud Publica Mex* 2008;50:383-389.
9. **García E, Violante R.** ¿Cómo se diagnostica la obesidad y quién debe hacerlo? *Rev Endocrinol Nutr* 2004;12:S91-S95.
10. **Cuatrecasas G, Formiguera X.** Obesidad: concepto, clasificación y métodos de evaluación. Disponible en <http://www.elsevier.es>
11. **Gutiérrez LM.** Situación demográfica de México, 2004. La salud del anciano en México y a nueva epidemiología del envejecimiento. Disponible en <http://www.conapo.gob.mx>
12. **Salgado-de Synder N, Wong R.** Género y pobreza: determinantes de la salud en la vejez. *Salud Publica Mex* 2007;49(Supl 4):515-521.
13. **Montes de Oca V, Hebrero M.** Efectos cruciales y ciclos familiares avanzados: el efecto del envejecimiento en los hogares en México. Disponible en <http://redalyc.uaemex.mx>
14. **González CA, Ham-Chande R.** Funcionalidad y salud: una tipología del envejecimiento en México. *Salud Publica Mex* 2007;49:5448-5458.
15. **Azpiazu M, Cruz A, Ramón J, Abanades C, García N, Alvear F.** Factores asociados a mal estado de salud percibido o mala calidad de vida en personas mayores de 65 años. *Rev Esp Salud Publica* 2002;76:683-699.
16. **Wong R.** La relación entre salud y nivel socioeconómico entre adultos mayores: diferencias por género. En: Salgado N, Wong R, eds. *Envejeciendo en la pobreza. Género, salud y calidad de vida.* México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2003. pp. 97-122.
17. **Wong R, Espinoza M, Palloni A.** Salud de adultos mayores en un contexto socio-económico amplio: el Estudio Nacional de Salud y Envejecimiento en México. *Salud Publica Mex* 2007;49:436-447.
18. **Morales A, Mendoza N, Arias E, Díaz F.** Condiciones laborales. En: *Mujeres grandes: las mujeres mayores del municipio de Guadalajara a comienzos del siglo XXI.* México: Instituto Municipal de las Mujeres; 2009. pp. 199-222.

Virus del herpes simplex tipo 1: un posible agente de transmisión sexual en población universitaria

Enrique Corona-Oregón,^a Carlos Jesús Conde-González,^b Blanca Lilia Barrón^c
y Miguel Ángel Sánchez-Alemán^{b*}

^aFacultad de Farmacia, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Cuernavaca, Morelos, México

^bCentro de Investigaciones sobre Enfermedades Infecciosas, Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca, Morelos, México

^cEscuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional, México, D.F., México

Recibido en su versión modificada: 29 de enero de 2010

— Aceptado: 12 de febrero de 2010

RESUMEN

Objetivo: Estudiar los factores asociados a la presencia de anticuerpos contra el virus del herpes simplex tipo 1 (HSV-1), así como identificar éste en muestras genitales.

Métodos: Los estudiantes universitarios contestaron un cuestionario y proporcionaron muestras biológicas (sangre y exudado genital). La detección de anticuerpos clase IgG e IgM contra HSV-1 se realizó mediante ELISA. A partir de las muestras positivas a IgM se buscó su muestra genital, se extrajo ADN y se identificaron betaglobina humana así como HSV-1.

Resultados: Participaron 815 estudiantes, la seroprevalencia de IgG-HSV-1 fue de 56.7%; la infección se asoció con el número de parejas sexuales, intercambiar sexo por dinero, relaciones con personas del mismo sexo y parejas ocasionales. La seroprevalencia de IgM-HSV-1 fue de 18.2%; a partir de estas muestras se buscó infección genital por HSV-1; 91 muestras fueron positivas a beta-globina pero en ninguna se detectó HSV-1.

Conclusiones: Los datos epidemiológicos sugieren que el HSV-1 puede ser una infección de transmisión sexual en la población universitaria analizada, sin embargo, en ninguno de los individuos se corroboró presencia genital del HSV-1. Es necesario estudiar esta infección en otras poblaciones susceptibles o incrementar el tamaño de la muestra.

Palabras clave:

Virus del herpes simplex, infecciones de transmisión sexual, universitarios

SUMMARY

Objective: To study the factors associated with the presence of antibodies against herpes simplex virus type 1 (HSV-1) and to screen for HSV-1 in genital samples.

Materials and methods: Students answered a survey and provided biological samples (blood and genital discharge). The detection of IgG and IgM antibodies against HSV-1 was performed by an ELISA test. From IgM positive samples we sought and extracted genital DNA and identified a beta-globulin gene and HSV-1.

Results: Eight hundred and fifteen students participated. IgG/HSV-1 seroprevalence was 56.7%, HSV-1 infection was associated with number of sexual partners, exchanging sex for money, same sex relationships and occasional partners. IgM/HSV-1 seroprevalence was 18.2%, 91 samples were positive for human beta-globulin but none for HSV-1 DNA.

Conclusions: Epidemiological evidence suggests that HSV-1 could be transmitted by sexual contact among college students; however, HSV-1 was not detected in any of the genital samples analyzed. To further test our hypothesis we need to study HSV-1 among high risk groups or increase our sample size.

Key words:

Sexually transmitted infections, university students, herpes simplex virus

Introducción

Los virus del herpes simplex tipo 1 y tipo 2 (HSV-1/HSV-2) ocasionan infecciones que se encuentran distribuidas en todo el mundo. El HSV-1 origina principalmente herpes orolabial (lesiones ulcerativas, dolorosas y recurrentes) y la infección se asocia con factores demográficos como edad, nivel socioeconómico (condiciones de hacinamiento,

sanidad y bajos ingresos) y determinadas zonas geográficas (países en desarrollo). En contraste, el HSV-2 es el principal agente del herpes genital y facilita la adquisición del virus de inmunodeficiencia humana (HIV).^{1,2} Sin embargo, el HSV-1 como causa de herpes genital en países desarrollados está en aumento: el aislamiento genital del virus se incrementó en Estados Unidos, Reino Unido, Noruega, Escocia y Australia;³⁻⁷ incluso es el principal agente de herpes genital entre

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Miguel Ángel Sánchez-Alemán. Centro de Investigaciones sobre Enfermedades Infecciosas, Instituto Nacional de Salud Pública, Av. Universidad 655, Col. Santa María Ahuacatitlán, 62508 Cuernavaca, Morelos, México. Correo electrónico: msanchez@insp.mx

universitarios de Estados Unidos, pacientes de una clínica gineourinaria de Reino Unido y mujeres de una clínica de infecciones de transmisión sexual en Suecia.^{3,4,8}

El aumento del HSV-1 como agente del herpes genital tiene al menos tres causas probables: la disminución de la prevalencia de herpes oral, cambios en el comportamiento sexual oral-genital y la existencia de cepas más virulentas o mejor adaptadas a la mucosa genital.⁹ En países desarrollados como Islandia, Japón y Reino Unido, la infección por HSV-1 ha disminuido durante la niñez a través del tiempo,^{2,10,11} lo que origina poblaciones susceptibles de adquirir al virus por vía sexual; en cambio, en países en desarrollo la seroprevalencia de HSV-1 en adolescentes varía entre 74.3 y 94.9 %, ^{12,13} con poblaciones poco susceptibles a adquirir la infección genital. Los estudios del HSV-1 como agente de infecciones de transmisión sexual se han llevado a cabo principalmente en países desarrollados, sin embargo, el virus también puede originar herpes genital en países en desarrollo.

En México existe un informe de siete aislamientos clínicos de herpes genital que al ser tipificados en dos de ellos se identificó al HSV-1 como agente causal.¹⁴ El objetivo del presente análisis fue estudiar al HSV-1 como agente de transmisión sexual en una muestra de estudiantes universitarios. Se determinó la seroprevalencia de HSV-1, así como los factores demográficos y de comportamiento sexual asociados con la infección, además de buscar HSV-1 en muestras genitales.

Material y métodos

Trabajo de campo

En la Universidad Autónoma del Estado de Morelos, entre 2002 y 2005 se desarrolló el proyecto de investigación. Los estudiantes firmaron una carta de consentimiento informado, contestaron un cuestionario autoaplicado sobre características demográficas y de comportamiento sexual y proporcionaron muestras biológicas, una de sangre y una genital por autotoma.

La muestra sanguínea se centrifugó, se separó el suero, se alicuotó y mantuvo a -20°C hasta su procesamiento. La muestra genital se agitó de manera vigorosa durante un minuto, posteriormente se retiró el hisopo con el que se tomó la muestra, se alicuotó y se mantuvo a -20°C hasta su procesamiento.

Análisis de laboratorio

A partir de la muestra de sangre se realizaron dos pruebas de ELISA (EUROIMMUN-Alemania): la primera para la detección de anticuerpos clase IgG específicos contra el HSV-1 (que indican infección por el virus, ya que éste queda latente durante toda la vida) y la segunda para la detección de anticuerpos clase IgM específicos contra el HSV-1, como un marcador proximal de diseminación viral, oral o genital. A partir de las muestras serológicas positivas a IgM se buscó

su correspondiente muestra genital, a la que se le realizó extracción de ADN por medio de un estuche comercial de columnas de intercambio iónico (QIAamp DNA mini kit, Qiagen-EUA). A partir de esta extracción se realizaron dos reacciones de PCR (reacción en cadena de la polimerasa); la primera PCR identificó un fragmento del gen de betaglobina humana¹⁵ por medio de los iniciadores GH20 (GAA GAG CCA AGG ACA GGT AC) y PC04 (CAA CTT CAT CCA CGT TCA CC), con las siguientes concentraciones de reactivos: amortiguador de reacción 1X, MgCl_2 2 mM, dNTP 0.2 mM, Amplitaq 0.06 U, iniciadores 0.015 μM (c/u) y 5 μl de la muestra en un volumen final de 25 μl . Una temperatura de activación de 95°C por cinco minutos, posteriormente 35 ciclos de 95°C por 30 segundos, 60°C por 30 segundos y 72°C por 30 segundos; finalmente, una extensión de 72°C por siete minutos.

El fragmento amplificado tiene una longitud de 268 pb y como control positivo se emplearon células Caski. La beta globina humana se determinó como un control de calidad de una correcta toma de muestra, de una eficiente extracción de ácidos nucleicos y de que el ADN estaba en condiciones de amplificación. La segunda PCR buscó identificar HSV-1 o HSV-2. Se utilizaron tres iniciadores, uno común para ambos tipos de HSV y dos específicos, para HSV-1 y HSV-2.¹⁶ HSV: ATG GTG AAC ATC GAC ATG TAC GG (común), HSV-1: CCT CGT GTT CGT CCT CGT CCT CC y HSV-2: CCT CCT TGT CGA GGC CCC GAA AC, con las siguientes concentraciones de reactivos: amortiguador de reacción 1X, MgCl_2 1.5 M, dNTP 0.08 mM, Amplitaq 0.04 U/ μl , iniciadores 0.015 μM (c/u) y 5 μl de la muestra en un volumen final de 25 μl . Una temperatura de activación de 94°C por dos minutos, posteriormente 45 ciclos de 94°C por 45 segundos, 60°C por 45 segundos y 72°C por 45 segundos, finalmente una extensión de 72°C por siete minutos. Para HSV-1 se amplificó un fragmento de 469 pb y para HSV-2 de 391 pb. Para esta amplificación se utilizaron como controles positivos la cepa MacIntyre de HSV-1 y la cepa G de HSV-2.¹⁴

Análisis estadístico

Se realizó un análisis de asociación con anticuerpos clase IgG contra HSV-1 como variable resultado, y como variables de exposición las diversas características demográficas y de comportamiento sexual. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS versión 15.0, con intervalos de confianza a 95 %. La comparación entre las variables se hizo con χ^2 . En este trabajo se consideraron las variables con una $p \leq 0.05$ como estadísticamente significativas.

Resultados

Participaron 815 estudiantes, 529 mujeres y 286 hombres, el promedio de edad de la población fue de 21.7 años (IC 95 % = 21.4-21.9), 91 % eran solteros y 76.6 % había iniciado su vida sexual. Los hombres comenzaron su vida sexual a los 16.9 años (IC 95 % = 16.6-17.2) y las mujeres a los 18.4 años (IC 95 % = 18.2-18.6), los varones iniciaron con parejas de 18.6 años (IC 95 % = 18.2-19.1) y las mujeres

debutaron con parejas de 21.2 años (IC 95 % = 20.8-21.7). La seroprevalencia de anticuerpos IgG contra HSV-1 fue de 56.7 % (IC 95 % = 53.3-60.1), la mayor seroprevalencia de HSV-1 se asoció con mayor edad y menor índice de bienes. El 60 % de los estudiantes sexualmente activos presentó anticuerpos IgG contra HSV-1, en contraste con 45.5 % de los sexualmente inactivos que tenían anticuerpos. Haber tenido tres o más parejas, el intercambio de sexo por dinero, las relaciones con personas del mismo sexo y tener parejas ocasionales, representaron los factores asociados con mayor seroprevalencia de HSV-1 (66.2, 90.9, 75.7 y 69.8 %, respectivamente), como lo muestra el cuadro I, en el que se describen

Cuadro I. Anticuerpos IgG contra HSV-1 entre estudiantes universitarios, y su asociación con características demográficas y de comportamiento sexual

	n	HSV-1 (%)	p
Sexo			
Mujer	529	58.0	0.291
Hombre	286	54.2	
Edad			
≥ 26	59	72.9	0.001*
21-25	412	59.7	
18-20	335	50.1	
Bienes			
Bajo	228	68.4	<0.001*
Medio	263	58.9	
Alto	322	46.6	
Actividad sexual			
Sí	624	60.1	<0.001*
No	191	45.5	
Sexo oral			
Sí	414	60.6	0.002*
No	210	59.0	
Inactivos	191	45.5	
Condón			
No	254	63.4	0.001*
Sí	370	57.8	
Inactivos	191	45.5	
Parejas sexuales			
3-más	198	66.2	<0.001*
1-3	426	57.3	
Inactivos	191	45.5	
Sexo por dinero			
Sí	11	90.9	<0.001*
No	613	59.5	
Inactivos	191	45.5	
Personas del mismo sexo			
Sí	37	75.7	<0.001*
No	587	59.1	
Inactivos	191	45.5	
Parejas ocasionales			
Sí	129	69.8	<0.001*
No	495	57.6	
Inactivos	191	45.5	

*Estadísticamente significativos.

las características demográficas y de comportamiento sexual asociadas con anticuerpos IgG de HSV-1.

Para orientar sobre la posible presencia de ADN de HSV-1 en genitales, se identificaron anticuerpos clase IgM, los cuales se encuentran en infecciones recientes o durante las reactivaciones, por lo que la presencia de IgM podría ser un marcador indirecto de diseminación viral. Se procesaron 815 muestras de suero, encontrando 148 positivas a anticuerpos clase IgM contra HSV-1, lo que muestra una seroprevalencia de 18.2 % (IC 95 % = 15.5-20.8). A partir de estas 148 muestras seropositivas a IgM se buscó su correspondiente muestra genital, se procesaron 113 muestras genitales; las 35 restantes fueron de estudiantes que no proporcionaron este tipo de muestra. La figura 1 muestra un gel de agarosa teñido con bromuro de etidio, en el que se muestra una PCR de betaglobina; de las 113 muestras genitales, 91 fueron positivas al gen de globina (80.5 %), lo que asegura la buena calidad de esas muestras genitales. A partir de las muestras positivas a betaglobina, se realizó PCR para identificar HSV-1, tal como se muestra en la figura 2, en la que se observan los controles positivos de HSV-1 y HSV-2; en ninguna de las muestras procesadas se detectó ADN de HSV-1.

Discusión

En los estudiantes universitarios mexicanos analizados se identificó 56.7 % con anticuerpos clase IgG contra HSV-1, menor a lo señalado en países en desarrollo (Brasil, Estonia, India, Marruecos, Sri Lanka, República Checa, Bulgaria y

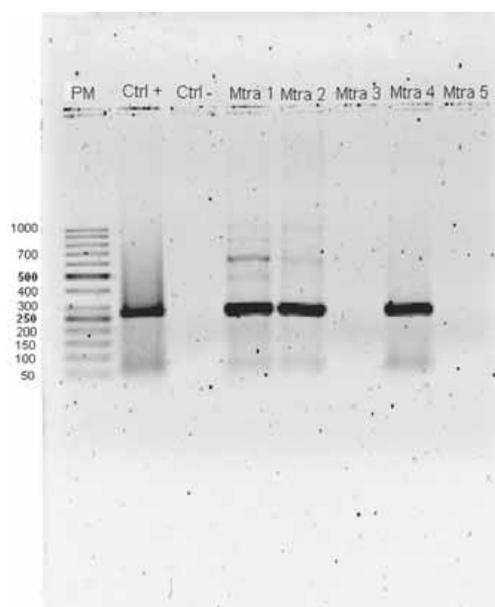


Figura 1. Productos de PCR para detección de betaglobina. PM = marcador de peso molecular; Ctrl+ control positivo, Ctrl- control negativo, Mtra 1, 2 y 4 = muestras positivas a betaglobina, Mtra 3 y 5 = muestras negativas a betaglobina.

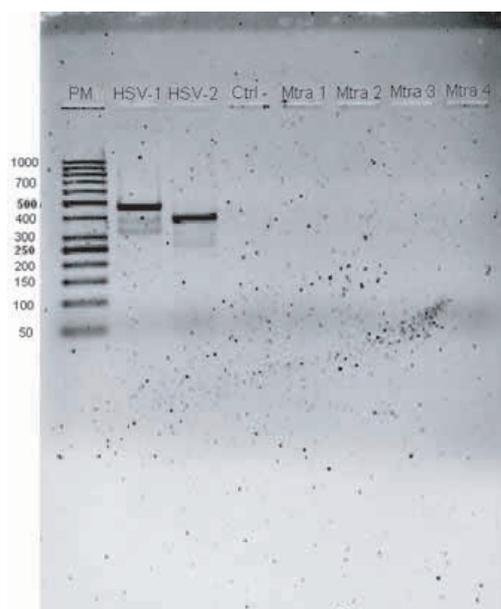


Figura 2. Productos de PCR para detección de HSV-1 y HSV-2. PM = marcador de peso molecular, HSV-1 = control positivo para HSV-1, HSV-2 = control positivo para HSV-2, Ctri- control negativo, Mtra 1, 2, 3 y 4 = muestras negativas a HSV-1 y HSV-2.

Eslovenia), en los que la seroprevalencia varía de 79.2 a 92.1 %, ^{13,17} pero mayor a la encontrado en países desarrollados (Finlandia, Reino Unido y Japón), donde fue de 22 a 47 %, ^{17,18} todos comparados con un estrato similar de edad, 20 a 30 años.

Existen pocos informes serológicos sobre HSV-1 en universitarios y ninguno proviene de países en desarrollo. En España se encontró 55.3 %, en Alemania 48.9 % y en Estados Unidos entre 37.2 y 46.1 %. ^{19,20} Todos los registros similares a nuestros resultados.

La disminución de la infección por HSV-1 durante la niñez favorece la transmisión sexual del virus, esto se debe a que los adultos seronegativos cuando inician su vida sexual son más susceptibles de adquirir HSV-1 genital. ^{8,11} La seroprevalencia de herpes (sin distinguir tipos virales) en la ciudad de México en 1970 fue de 81.5 % en población de 11 a 15 años, ²¹ mucho mayor a 56.7 % registrada en los universitarios del presente estudio. No es posible asegurar que la seroprevalencia ha disminuido a través del tiempo, pero numerosos estudiantes universitarios analizados fueron seronegativos, por lo que pueden adquirir HSV-1 genital primario (población susceptible sin evidencia de anticuerpos). ²² Un caso muy diferente fue el de una muestra de mujeres trabajadoras sexuales de ciudad de México, que en 1992 presentaron una seroprevalencia de HSV-1 de 92.72 % en el intervalo de edad de 16 a 22 años. ²³ En ellas, el hacimiento estuvo asociado a la infección pero no el comportamiento sexual, es decir, no eran susceptibles de adquirir la infección primaria ya que muy posiblemente la habían adquirido desde la niñez, sin embargo, es factible que

algunas mujeres pudieran desarrollar reinfección (infección por otra cepa de HSV-1). ²²

En la población universitaria analizada se encontraron factores demográficos asociados con infección por HSV-1 (edad y posesión de bienes), similar a lo señalado en muchos otros estudios en países en desarrollo, en los cuales la infección se adquiere durante la niñez y el herpes genital por HSV-1 es raro. ^{2,20,24} Por otra parte, también las variables de comportamiento sexual estuvieron relacionadas con la infección, tal como lo muestran Stock y colaboradores, quienes sugieren que la actividad sexual es importante para la transmisión de HSV-1 entre universitarios europeos (alemanes y españoles). ¹⁹ Estos autores registraron que los individuos que iniciaron su vida sexual tuvieron una mayor probabilidad de ser seropositivos a HSV-1, como lo encontrado en el presente trabajo. En nuestra población, las variables de comportamiento sexual se asociaron con infección por HSV-1, de manera similar a lo identificado entre universitarios de Estados Unidos, entre los cuales la seroprevalencia de HSV-1 se asoció con comportamientos sexuales (mayor tiempo de actividad sexual y menor edad de inicio de vida sexual). ²⁰

Los datos epidemiológicos sugieren que el HSV-1 puede transmitirse por vía sexual entre la población de estudiantes universitarios analizada, sin embargo, no se encontraron casos positivos al intentar identificar HSV-1 a partir de muestras genitales. La mayoría de los informes acerca de HSV-1 genital provienen de poblaciones asistentes a clínicas de infecciones de transmisión sexual o clínicas genitourinarias, ³⁻⁸ en las cuales los pacientes presentan ulceraciones y a partir de ellas se hace la detección y clasificación del virus herpes. En nuestro caso se partió de población abierta, que en general no referían ulceraciones genitales, por ese motivo se empleó como un marcador subrogado de diseminación viral la presencia de anticuerpos clase IgM, sin embargo, esta estrategia no logró la identificación positiva en ninguna muestra. A pesar de los resultados negativos, no se descarta la posibilidad de que el HSV-1 pueda generar infecciones de transmisión sexual entre la población analizada, en parte debido a la baja proporción de HSV-1 genital que puede estar presente, para lo cual se necesitaría ampliar el tamaño de la muestra o realizar investigaciones en poblaciones en las que la proporción de HSV-1 genital sea mayor, como los asistentes a clínicas genitourinarias o clínicas de infecciones de transmisión sexual, especialmente en pacientes con ulceraciones genitales.

Agradecimientos

El presente trabajo se realizó con el financiamiento Salud-2004-C01-34 del Conacyt.

Referencias

1. Whitley RJ, Roizman B. Herpes simplex virus infections. *Lancet* 2001;357:1513-1518.
2. Nahmias AJ, Lee FK, Beckman-Nahmias S. Sero-epidemiological patterns of herpes simplex virus infection in the world. *Scand J Infect Dis* 1990;69:19-36.

3. **Roberts CM, Pfister JR, Spear SJ.** Increasing proportion of herpes simplex virus type 1 as a cause of genital herpes infection in college students. *Sex Transm Dis* 2003;30:797-800.
4. **Thompson C.** Genital herpes simplex typing in genitourinary medicine:1995-1999. *Int J STD AIDS* 2000;11:501-502.
5. **Nilsen A, Myrmet H.** Changing trends in genital herpes simplex virus infection in Bergen, Norway. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:693-696.
6. **Scoular A, Norrie J, Gillespie G, Mir N, Carman WF.** Longitudinal study of genital infection by herpes simplex virus type 1 in western Scotland over 15 years. *BMJ* 2002;324:1366-1367.
7. **Tran T, Druce JD, Catton MC, Kelly H, Birch CJ.** Changing epidemiology of genital herpes simplex virus infection in Melbourne, Australia, between 1980 and 2003. *Sex Transm Infect* 2004;80:277-279.
8. **Löwhagen G-B, Tunbäck P, Andersson K, Bergström T, Johannisson G.** First episodes of genital herpes in a Swedish STD population: a study of epidemiology and transmission by the use of herpes simplex virus (HSV) typing and specific serology. *Sex Transm Infect* 2000;76:179-182.
9. **Lafferty WE, Downey L, Celum C, Wald A.** Herpes simplex virus type 1 as a cause of genital herpes: impact on surveillance and prevention. *J Infect Dis* 2000;181:1454-1457.
10. **Hashido M, Lee FK, Nahmias AJ, Tsugami H, Isomura S, Nagata Y, et al.** An epidemiological study of herpes simplex virus type 1 and 2 infection in Japan on type-specific serological assays. *Epidemiol Infect* 1998;120:170-186.
11. **Lamey P, Hyland PL.** Changing epidemiology of herpes simplex virus type 1 infections. *Herpes* 1999;6:20-24.
12. **Wagner H, Van Dyck E, Roggen, Nunn AJ, Kamali A, Schmid DS, et al.** Seroprevalence and incidence of sexually transmitted diseases in rural Ugandan population. *Int J STD AIDS* 1994;5:332-337.
13. **Cowan FM, French RS, Mayaud P, Gopal R, Robinson NJ, Artimos-de Oliveira S, et al.** Seroepidemiological study of herpes simplex virus types 1 and 2 in Brazil, Estonia, India, Morocco, and Sri Lanka. *Sex Transm Infect* 2003;79:286-290.
14. **Herrera-Martínez E, Ondarza-Aguilera R, Estrada-Parra S, Pérez G, Barrón BL.** Comparison of two methods of PCR followed by enzymatic restriction digestion for detection and typing of herpes simplex viruses isolated from patients with mucocutaneous or cutaneous lesions. *Rev Latinoam Microbiol* 2005;47:76-81.
15. **Bauer HM, Greer CE, Manos MM.** Determination of genital human papilloma-virus infection using consensus PCR, p. 132-152. En: Herrington CS, McGee JOD, editors. *Diagnostic molecular pathology: a practical approach.* Oxford, UK: Oxford University Press; 1992.
16. **Madhavan HN, Priya K, Bagyalakshmi R.** Phenotypic and genotypic methods for the detection of herpes simplex virus serotypes. *J Virol Methods* 2003;108:97-102.
17. **Pebody RG, Andrews N, Brown D, Gopal R, de Melker H, Francois G, et al.** The seroepidemiology of herpes simplex virus type 1 and 2 in Europe. *Sex Transm Infect* 2004;80:185-191.
18. **Hashido M, Kawana T, Matsunaga Y, Inouye S.** Changes in prevalence of herpes simplex virus type 1 and 2 antibodies from 1973 to 1993 in the rural district of Japan. *Microbiol Immunol* 1999;43:177-180.
19. **Stock Ch, Guillén-Grima F, Hermoso-de Mendoza J, Marín-Fernández B, Aguinaga-Ontoso I, Krämer A.** Risk factors of herpes simplex type 1 (HSV-1) infection and lifestyle factors associated with HSV-1 manifestations. *Eur J Epidemiol* 2001;17:885-890.
20. **Gibson JJ, Hornung CA, Alexander GR, Lee FK, Potts WA, Nahmias AJ.** A Cross-sectional study of herpes simplex virus types 1 and 2 in college students: occurrence and determinants of infection. *J Infect Dis* 1990;162:306-312.
21. **Gutiérrez G, Ruiz-Gómez J.** Seroepidemiology of 10 infectious diseases in children in Mexico City. Measles, rubella, parotitis, typhoid, whooping cough, amebiasis, influenza and adenovirus infections, Mycoplasma pneumoniae and herpes simplex. *Gac Med Mex* 1973;105:529-540.
22. **Roizman B, Knipe DM, Whitley RJ.** The replication of Herpes simplex viruses. En: Knipe DM, Howley P, Griffin DE, editors. *Fields' virology.* Fifth edition. New York: Lippincott-Williams and Wilkins; 2007. pp. 2501-2601.
23. **Conde-Glez CJ, Juárez-Figueroa L, Uribe-Salas F, Hernández-Nevárez P, Schmid DS, Calderón E, Hernández-Ávila M.** Analysis of Herpes simplex virus 1 and 2 infection in women with high risk sexual behaviour in Mexico. *Int J Epidemiol* 1999;28:571-576.
24. **Smith JS, Robinson NJ.** Age-Specific Prevalence of Infection with Herpes Simplex Virus Types 2 and 1: A Global Review. *J Infect Dis* 2002;186(Suppl 1):S3-28.

Procedimientos realizados por residentes de la especialidad de urgencias en una sede de México

Jorge Loría-Castellanos,* Guadalupe Márquez-Ávila y Miguel Ángel Valladares-Aranda

Hospital General Regional 25, Instituto Mexicano del Seguro Social, México D. F., México

Recibido en su versión modificada: 21 de enero de 2010

Aceptado: 5 de marzo de 2010

RESUMEN

Objetivo: Determinar la cantidad y tipo de procedimientos realizados por los tres grados académicos de la especialidad de urgencias de una sede de México durante un ciclo académico.

Métodos: Estudio observacional en el que a través de un censo y con la autorización del comité local de investigación, se realizó el seguimiento de los 33 residentes de la especialidad de urgencias de una sede del Distrito Federal, ciclo académico 2007-2008. Se registraron en un formato ex profeso de forma diaria, semanal y mensual, los procedimientos realizados. Se analizó edad, sexo, grado académico, servicio de la rotación, número y tipo de procedimiento. Se llevó a cabo estadística descriptiva con determinación de frecuencias, medias y desviación estándar.

Resultados: Participaron los 33 médicos residentes; 33.36 % de primer año, 33.36 % de segundo y 27.27 % de tercero. La edad media fue de 26.2 ± 3.5 años. El 81.81 % correspondió al sexo masculino. Se evaluaron los 18 servicios en los cuales rotaron los residentes. Se realizaron 12 075 diferentes procedimientos y destrezas agrupadas en 20 tipos; 33.3 % por residentes de primer año, 38.29 % por residentes de segundo y 28.42 % por residentes de tercero. De forma general, predominaron la intubación endotraqueal (2376), los accesos venosos centrales (2307) y las maniobras de reanimación (1624).

Conclusiones: El número de procedimientos realizados dentro de esta sede resultan elevados y mayores respecto a los informes internacionales. Será necesario plantear un seguimiento y estudio comparativo entre diferentes sedes a fin de tener una idea más clara de la situación de la formación de especialistas en urgencias dentro de México.

Palabras clave:

Medicina de urgencias, residentes

SUMMARY

Objective: To determine the amount and type of procedures performed by three groups of emergency medicine residents in an emergency service in a Mexico City campus.

Methods: We carried out an observational study using a sampling type census with the authorization of the local internal review board (IRB). We followed 33 emergency medicine residents working in Mexico City during the 2007-2008 academic year. We registered the procedures performed and skills displayed by participants in a daily, weekly and monthly format. We included age, gender, academic degree and rotation service. Using descriptive statistics we calculated frequencies, means and standard deviations.

Results: All 33 residents (100%) participated in the study; 33.36% were first year, 33.36% second and 27.27% third year resident. Mean age was of 26.2 ± 3.5 year and 81.81% were male. Eighteen services where residents carried out their duties were assessed. We recorded a total of 12,075 different procedures and grouped skills under 20 subtypes. 33.30% were performed by first-year, 38.29% by second-year, and 28.42% by third-year. The most common procedures included advanced handling of the aerial route (2,376), central venous accesses (2,307), and resuscitation maneuvers (1,624).

Conclusions: The number of procedures carried out at this medical facility is high with a heavier work load than the one reported in the international literature. We should monitor and compare data among different sites in order to have a clearer picture of the status of emergency medicine specialists in Mexico.

Key words:

Emergency medicine, specialty, procedures, residents

Introducción

Uno de los objetivos primordiales dentro de los diversos programas de residencia de urgencias en varios países es el desarrollo de las competencias necesarias para la realización de procedimientos en pacientes graves. De los

muchos parámetros utilizados para determinar esta competencia está el número de procedimientos efectuados por los residentes durante su formación.¹⁻¹⁰

Aunque el Consejo Americano de Medicina de Emergencias y la Asociación Osteopática Americana han establecido que la realización de procedimientos es crucial en la forma-

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Jorge Loría-Castellanos. Av. Central 175, Edificio Barcelona, departamento 5005, Col. San Pedro de los Pinos, Del. Álvaro Obregón, 01180 México D.F., México. Correo electrónico: jloriac@hotmail.com

ción de residentes de urgencias para alcanzar una experiencia y eficiencia en la atención de pacientes graves, al momento no se ha establecido un estándar o número mínimo o máximo de los mismos.

El Comité de Revisión^{11,12} de la Residencia de Medicina de Emergencias de Estados Unidos de América del Norte ha identificado 16 procedimientos y cuatro tipos de reanimación que deberían ser documentados a fin de hacer un análisis constante de sus características.¹³

Los datos demuestran que la distribución y realización de procedimientos depende muy probablemente de la experiencia de los diferentes grados académicos y de la morbimortalidad propia de cada unidad hospitalaria.³

En series internacionales, el número y tipo de procedimientos realizados por los residentes de la especialidad de urgencias a lo largo de su formación es muy variada, como ejemplos:

- a) Un estudio que siguió de forma computarizada 112 programas en Estados Unidos encontró que durante la formación de los residentes, los promedios de los siguientes procedimientos fueron 65 intubaciones orotraqueales, dos cricotiroideotomías, 23 catéteres subclavios, 17 pleurostomías, dos líneas intraóseas y tres toracotomías.³
- b) Un estudio que siguió de forma computarizada al final de cada rotación los procedimientos realizados durante 1989 a 17 residentes, identificó 1867 procedimientos, de los cuales los más frecuentes fueron las maniobras de reanimación (20 %), la intubación orotraqueal (12 %) y los accesos centrales (12 %).¹⁴
- c) En un seguimiento de 98 programas realizados en 1993, los procedimientos más realizados por los residentes fueron intubación endotraqueal, reducción de luxación de hombro, toracostomía y colocación de marcapasos transvenoso.¹⁵
- d) Un estudio en Canadá en 289 especialistas en urgencias encuestados por correo electrónico sobre su opinión del dominio en 150 habilidades y destrezas que tenían que haber desarrollado durante su residencia, 60 % se refirió competente en 55 procedimientos.¹⁶
- e) Un estudio de la Universidad Estatal de Michigan indicó que durante su formación los residentes realizaron 65.2 intubaciones, 532.6 maniobras de reanimación en adultos, 144.4 en niños, 48.7 colocación de accesos venosos centrales y 47 punciones lumbares.¹⁷

En el Hospital General Regional 25 del Instituto Mexicano del Seguro Social, sede de la especialidad de urgencias desde 1991 y del que han egresado más de 150 especialistas en urgencias, se realizó un estudio que de forma indirecta abordó algunos de los procedimientos exclusivamente dentro de su unidad de choque. Las intubaciones endotraqueales, colocación de catéteres venosos centrales, venodisecciones y maniobras de reanimación fueron las más efectuadas. No se describe si las llevó a cabo personal residente o adscrito, situación clave dentro de la planeación y desarrollo de los procesos educativos de la especialidad de urgencias.¹⁸

En México, desde los inicios de la especialidad de urgencias en 1986 y hasta la fecha, los programas de las

instituciones asistenciales y académicas le han dado un valor importante al aspecto de destrezas y procedimientos ha realizar durante los tres años de la formación, aunque únicamente se han limitado a establecer algunos de los mismos, sin que se haya señalado cuántos y cuáles son ejecutados.^{9,10,18-21}

Aunque dentro de la formación de especialistas en urgencias los residentes realizan gran variedad de procedimientos, no se cuenta con un registro de la cantidad y tipo de los mismos dentro de alguna sede de urgencias en México; esta información nos permitiría ajustar las actividades académicas y asistenciales a fin de obtener un residente mejor capacitado para enfrentarse a las condiciones reales de su práctica profesional, lo cual repercutiría en una mejor atención de los pacientes.

Métodos

Estudio observacional, transversal, descriptivo, en el que a través de un muestreo no probabilístico por conveniencia tipo censo y previa autorización por el comité local de investigación, se procedió al seguimiento de todos los médicos residentes de la especialidad de urgencias de una sede del Distrito Federal durante el ciclo académico 2007-2008, que aceptaran participar previa firma de una carta de consentimiento informado y con la entrega de más de 90 % de los registros. En dicho seguimiento se registró en un formato *ex profeso*, los procedimientos que los residentes realizaron de forma diaria, semanal y mensual en cada una de sus rotaciones académico-asistenciales; como forma de control de la veracidad, cada registro contó con el visto bueno de los médicos de base con el que el residente cumplió cada una de estas tareas.

Hacemos hincapié en que los procedimientos estaban considerados dentro del manejo integral de los pacientes y fueron indicados por el médico de base responsable; cada procedimiento quedó registrado en el expediente de los pacientes y en la propia nota de procedimientos adjunta a la carta de consentimiento informado que autoriza el paciente o su familiar. Solo se consideraron los realizados sin complicaciones.

Se analizaron las variables edad, sexo, grado académico, número y tipo de procedimiento.

Se procedió al análisis estadístico correspondiente donde se incluyó estadística descriptiva con determinación de frecuencias, medias y desviación estándar.

Resultados

Participaron los 33 médicos residentes del ciclo académico 2007-2008; 12 (33.36 %) del primer año, 12 (33.36 %) de segundo y nueve (27.27 %) de tercero. La edad media fue de 26.2 ± 3.5 años. El 81.81 % correspondió al sexo masculino.

Se evaluaron los 18 servicios en los cuales los residentes realizan rotaciones académico-asistenciales. Los resultados se desglosan en el cuadro I y la figura 1.

Cuadro I. Total y mediana de procedimientos realizados por grado académico, en 33 residentes evaluados en una sede de la especialidad de urgencias

Procedimiento	Año de la residencia						Total procedimientos realizados por los tres años	
	Primero (n = 12)		Segundo (n = 12)		Tercero (n = 9)			
	Total	(mediana)	Total	(mediana)	Total	(mediana)	Total	(mediana)
Intubación endotraqueal	721	(57)	888	(81)	767	(79)	2376	(221)
Accesos venosos centrales	708	(64)	811	(72)	788	(69)	2307	(201)
Maniobras de reanimación								
cardiocerebropulmonar	491	(51)	621	(61)	512	(59)	1624	(173)
Venodisección	92	(11)	548	(51)	211	(23)	851	(39)
Ventilación mecánica	76	(12)	221	(23)	445	(37)	742	(51)
Diálisis peritoneal	460	(34)	133	(13)	67	(10)	660	(44)
Lavado peritoneal	254	(22)	170	(18)	56	(8)	480	(21)
Toracocentesis	410	(41)	31	(7)	28	(5)	469	(39)
Pleurostomía	43	(7)	312	(17)	89	(11)	444	(31)
Colocación de marcapasos	8	(2)	342	(29)	71	(10)	421	(32)
Manejo de incubadora	221	(19)	102	(11)	71	(13)	394	(29)
Atención del parto	277	(32)	17	(4)	16	(3)	310	(15)
Vía aérea quirúrgica	17	(4)	121	(10)	112	(13)	250	(32)
Tendrorrafia	0	(0)	169	(19)	76	(11)	245	(27)
Cesárea	121	(15)	14	(3)	21	(3)	156	(21)
Fasciotomía	6	(2)	54	(5)	21	(4)	81	(13)
Legrado	67	(9)	6	(1)	5	(1)	78	(12)
Punción lumbar	39	(6)	24	(3)	21	(4)	84	(11)
Línea intraósea	11	(3)	23	(5)	41	(8)	75	(15)
Pericardiocentesis	0	(0)	14	(4)	14	(3)	28	(4)

n = número de residentes del año correspondiente encuestados.

En total se registraron 12 075 diferentes procedimientos agrupados en 20 tipos; 4022 (33.30 %) por residentes de primer año, 4624 (38.29 %) de segundo y 3432 (28.42 %) de tercero. De forma general, los que predominaron en los tres grados fueron la intubación endotraqueal (2376), los accesos venosos centrales (2307), las maniobras de reanimación cardiocerebropulmonar (1624) y las venodisecciones (851).

Después de dichos procedimientos, los de tipo gineco-obstétrico (parto [277], cesárea [121] y legrado [67]) predominaron durante el primer año, en tanto que en el segundo año fueron más frecuentes la colocación de marcapasos (342) y las pleurostomías (312); en tanto que durante el tercer año, la vía aérea quirúrgica (112).

Los procedimientos menos frecuentes fueron la pericardiocentesis (28), la línea intraósea (75) y la punción lumbar (84).

Los residentes de primer año no llevaron a cabo pericardiocentesis ni tendorrafias. Los legrados fueron los procedimientos menos efectuados tanto para el segundo (6) como para el tercer grado (5).

Discusión

La experiencia procedimental que el residente desarrolle a lo largo de su preparación es una manera de evidenciar las fortalezas y debilidades de los programas académicos y de la misma formación profesional. No contar con indicadores del número de procedimientos efectuados por los residentes de cada grado orilla a que se relacionen, sin ser lo ideal, con la carga de trabajo de cada servicio, así como con el interés de los propios residentes.

En primera instancia llama la atención el elevado número de procedimientos, que en algunos casos duplica o triplica lo informado en otras series,^{3,14-16} lo cual pudiera considerarse una ventaja pero también constituye una gran debilidad, ya que posiblemente existe una sobreutilización de los procedimientos, situación que deberá ser abordada en otra investigación a fin de disminuir el inadecuado uso de recursos y las posibles complicaciones inherentes.

Que en esta serie se haya informado elevada cantidad de procedimientos podría deberse a que el hospital donde se

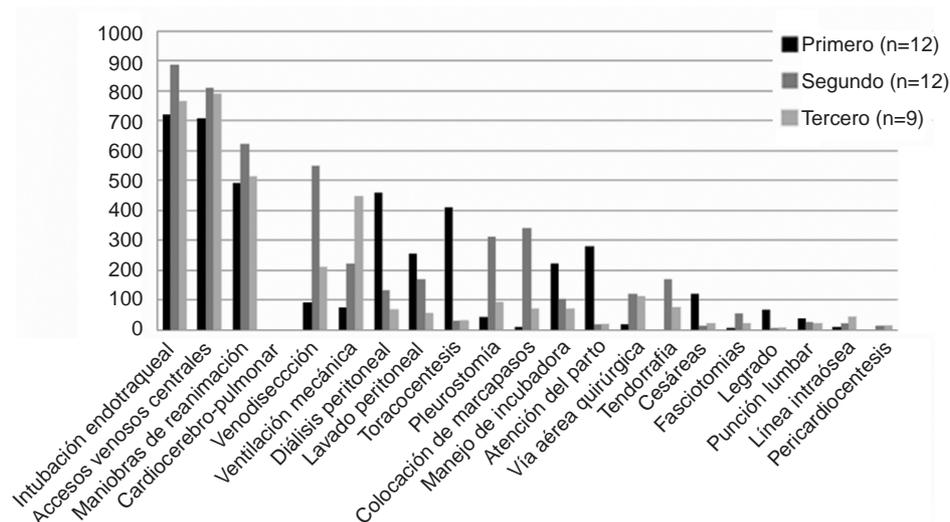


Figura 1. Número de procedimientos realizados por grado académico, en los 33 residentes evaluados sobre procedimientos y destrezas en una sede de la especialidad de urgencias

realizó el estudio es una unidad de concentración con numerosa población tanto del Distrito Federal como del Estado de México; y, por otro lado, que al considerarse un hospital escuela donde una buena parte de sus médicos son egresados de la propia especialidad, se promueve entre los residentes la realización del mayor número posible de procedimientos.

Si tomamos como ejemplo las intubaciones endotraqueales, la mayoría de las series menciona que los residentes efectúan aproximadamente 65 a lo largo de toda su formación. Encontramos una cifra similar e incluso superior individualmente en todos los años académicos.^{3,14-16}

Situaciones similares se observan con la mayoría de los procedimientos analizados. Destaca lo que sucede con los accesos venosos centrales y las venodisecciones, procedimientos que internacionalmente son poco realizados ante la disponibilidad de otros de recursos diagnóstico-terapéuticos.

En el mismo sentido llama la atención la pobre o nula realización de ciertos procedimientos en algunos grados académicos, por ejemplo, los de ginecoobstetricia (partos, legrados o cesáreas) en los residentes de segundo y tercer año; o la pericardiocentesis, tendrorrafias o fasciotomías durante el primer año. En ambas, la explicación pudiera encontrarse en las rotaciones de los propios residentes, donde los servicios de ginecoobstetricia se encuentran asignados al primer año y las orientadas a las terapias intensivas al segundo y tercer año.

Resulta interesante el grupo de procedimientos, ya que abarcan áreas tan diversas como la pediatría (maniobras de reanimación, intubación endotraqueal, venodisecciones, manejo de incubadoras, líneas intraóseas, etcétera), terapia intensiva (intubación endotraqueal, accesos venosos centrales, ventilación mecánica, venodisecciones, diálisis peritoneal, colocación de marcapasos, pericardiocentesis, etcétera), ginecoobstetricia (legrado, atención de parto, cesárea, etcétera), traumatología (lavado peritoneal, pleurostomía, tenorrafia, fasciotomías, venodisecciones, etcétera) o medicina inter-

na (pleurotomía, catéter central, diálisis peritoneal, maniobras de reanimación, etcétera), con lo que de alguna forma logra abarcarse gran parte de las áreas en las que los egresados de la especialidad tendrían su desarrollo profesional.

Es esperable que se pierda la habilidad para realizar un procedimiento si éste no se lleva a cabo con cierta frecuencia, condición que puede presentarse en muchos de los que practican los residentes durante el primer año y que no desarrollan en los años posteriores.

De acuerdo con diferentes informes, lo esperado sería que existiera una distribución equitativa del número y tipo de procedimientos entre los tres grados académicos de acuerdo con las habilidades obtenidas en el transcurso de la especialidad. Resulta claro que esto no sucedió en nuestra población, en la cual en muchos casos el número de procedimientos fue bajo para lo que se esperaría de un especialista en urgencias. En definitiva tendríamos que considerar esta situación a fin de reorganizar el programa académico y las diferentes rotaciones a lo largo de los ciclos académicos, a fin de mejorar el número y calidad con la que se realizan, logrando egresados más competentes.

Tendremos que reconocer que dentro de los programas académicos de la especialidad de urgencias en México no contamos con un indicador que señale la posible "dosificación" de los procedimientos a realizar por los diferentes grados académicos, siendo posiblemente ése el principal mérito de este estudio, el cual pudiera considerarse un referente inicial, que no único, que nos oriente al respecto, permitiéndonos optimar la planeación educativa.

Es claro que si pretendemos generar especialistas en medicina de urgencias que se desempeñen con calidad dentro de sus servicios, no solo tendremos que preocuparnos de la cantidad de procedimientos que realicen, sino de que desarrollen la capacidad para establecer las indicaciones adecuadas, así como que identifiquen y resuelvan las potenciales complicaciones inherentes.

Una vez establecido un acercamiento de los números de procedimientos realizados dentro de la formación de los residentes de urgencias, los resultados de este estudio podrán ayudarnos a definir estrategias y líneas de investigación donde se aborden y profundicen las indicaciones, eficacia, oportunidad, iatropatogenia, etcétera, todo lo que se traducirá en mejorar no solo la evaluación de la formación de residentes sino la atención que se otorga a los pacientes.

Conclusiones

1. Este estudio constituye un acercamiento a la especialidad de urgencias en México.
2. El número de procedimientos realizados dentro de la sede analizada resulta elevado y mayor en relación con los informes internacionales.
3. Será necesario plantear un seguimiento y estudio comparativo entre diferentes sedes a fin de tener una idea más clara de la situación de la formación de especialistas en urgencias dentro de México.
4. Se requiere desarrollar un análisis que profundice sobre los aspectos cualitativos (indicación, oportunidad, eficacia, etcétera) de cada uno de los procedimientos realizados.
5. Tendría que considerarse la posibilidad de ajustar y equilibrar las rotaciones que tienen los residentes a fin de mejorar el número y calidad de procedimientos que efectúan.
6. Se requieren estrategias y líneas de investigación que profundicen sobre los aspectos de calidad en los procedimientos.

Referencias

1. DeBehnke D, O'Brien S, Leschke R. Emergency medicine resident work productivity in an academic emergency department. *Acad Emerg Med* 2000;7:90-92.
2. Dire DJ, Kietzman LI. A prospective survey of procedures performed by emergency medicine residents during a 36-month residency. *J Emerg Med* 1995;13:831-837.
3. Hayden SR, Panacek EA. Procedural competency in emergency medicine: the current range of resident experience. *Acad Emerg Med* 1999;6:728-735.
4. Jasani NB, O'Connor RE. An analysis of emergency medicine resident productivity by patient load, relative value units, and level of training. *Acad Emerg Med* 1999;6:409.
5. Langdorf MI, Montague BJ, Bearie B, Sobel CS. Quantification of procedures and resuscitations in an emergency medicine residency. *J Emerg Med* 1998;16:121-127.
6. Langdorf MI, Strange G. Computerized tracking of emergency medicine resident clinical experience. *Ann Emerg Med* 1990;19:63-72.
7. Residency Review Committee for Emergency Medicine. Program Information Forms. Chicago, Ill: American Board of Emergency Medicine; 1995.
8. Tintinalli JE, Vissers RJ, Larson JL, Rabinovich S, Cline C. Quantifying the emergency department clinical experience of emergency residents. *Acad Emerg Med* 1998;443. [Abstract].
9. Instituto Mexicano del Seguro Social. Programa de Especializaciones Médicas. México: IMSS; 1999.
10. Instituto Politécnico Nacional. Programa de Estudios de Posgrado. Escuela Superior de Medicina. México: IPN; 2000.
11. American Osteopathic Association. Requirements for Certification: bureau of osteopathic specialists and boards of certification. Chicago, Ill: American Osteopathic Association; 1996.
12. American Osteopathic Association and the American College of Osteopathic Emergency Physicians. Basic Standards for Approval of Residency Training Programs in Emergency Medicine. Chicago, Ill: American Osteopathic Association; 1999.
13. Residency Review Committee for Emergency Medicine. Program Information Forms. Chicago, Ill: American Board of Emergency Medicine; 1995.
14. Ray VG, Garrison HG. Clinical procedures performed by emergency medicine resident physicians: A computer-based model for documentation. *J Emerg Med* 1991;9:157-159.
15. Gallagher CB, Kline JA, Marx JA, Baylor MR. Emergency procedures important to the training of emergency medicine residents: who performs them in the emergency department. *Emerg Med* 2001;8(7):731-8.
16. Farion K, Morrison LJ. Redefining emergency medicine procedures: Canadian competent and frequency survey. *Acad Emerg Med* 2001;8(7):731-738.
17. Deveau JP, Lorenz JE, Hughes MJ. Emergency medicine resident work productivity and procedural accomplishment. *Medical education*. *JAOA* 2003;103(6):291-296.
18. Loria-Castellanos J, Rocha-Luna JM, Márquez-Ávila G. Reanimation unit experience of a second-level hospital in Mexico City. *Prehosp Disast Med* 2006;21(4):242-248.
19. Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado. Programa operativo de la especialidad de urgencias. México: ISSSTE; 2006.
20. Secretaría de Salud del Gobierno del Distrito Federal. Hospital General Balbuena. Programa operativo de la especialidad de urgencias. México: SS; 2006.
21. Instituto Mexicano del Seguro Social. Programa operativo de la especialidad de urgencias. México: IMSS; 2006.

Interfase neurología-psiquiatría en pacientes hospitalizados por patologías del sistema nervioso central

Jesús Ramírez-Bermúdez,* Luis Carlos Aguilar-Venegas, Cristian Calero-Moscoso, Marisol Ramírez-Abascal, Francisco Nente-Chávez, Samantha Flores-Reynoso, Fabián Dolores-Velasco y Rogelio Ramos-Tisnado

Unidad de de Neuropsiquiatría, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, México D.F., México

Recibido en su versión modificada: 17 de febrero de 2010

Aceptado: 9 de abril de 2010

RESUMEN

Objetivo: Las enfermedades cerebrales condicionan con frecuencia alteraciones mentales y conductuales. Para analizar el área de interfase entre la neurología y la psiquiatría, analizamos todas las interconsultas neuropsiquiátricas realizadas en los servicios de Neurología, Neurocirugía, Terapia Intensiva Neurológica y Urgencias Neurológicas, en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de México (2007-2009).

Resultados: En 506 casos, la edad promedio fue 44.24 años (DE 17 años); 240 fueron mujeres (47.4%). Las patologías neurológicas que generaron más interconsultas fueron neoplasias del sistema nervioso central (14.2%), encefalitis viral (8.7%), enfermedad vascular cerebral isquémica (7.1%), epilepsia (6.5%) y enfermedad vascular cerebral hemorrágica (4.7%). Los trastornos mentales más frecuentes (de acuerdo con el DSM-IV) fueron delirium (38.5%), trastorno depresivo (15%), demencia (7.7%), deterioro cognoscitivo, sin criterios de demencia (6.5%), trastorno de ansiedad (6.9%). El delirium fue la condición neuropsiquiátrica más frecuente independientemente de las categorías etiológicas. En las infecciones cerebrales hubo mayor frecuencia del síndrome catatónico ($p < 0.001$). En pacientes con enfermedad vascular cerebral se manifestó más frecuentemente la risa y el llanto patológico ($p = 0.012$).

Conclusiones: Este estudio muestra la relevancia clínica del delirium, la depresión, la ansiedad, la demencia, los síndromes frontales y la catatonía en pacientes hospitalizados con enfermedades neurológicas y psiquiátricas.

Palabras clave:

Catatonía, delirium, demencia, encefalitis viral, neoplasias cerebrales, neuropsiquiatría

SUMMARY

Objective: Brain pathologies are frequent sources of mental and behavioral disorders. In order to analyze the boundary between neurology and psychiatry, we analyzed all neuropsychiatric consultations seen at the inpatient Neurology, Neurosurgery, Critical Medicine and Neurological Emergencies clinics of the National Institute of Neurology and Neurosurgery of Mexico between 2007 and 2009.

Results: A total of 506 neuropsychiatric visits were included, patient mean age was 44.2 years (SD 17 years) 240 patients were female (47.4%). The main neurological disorders for which patients sought medical care at the neuropsychiatry service, were: brain tumors (14.2%), viral encephalitis (8.7%), ischaemic cerebrovascular disorders (7.1%), epilepsy (6.5%) and haemorrhagic cerebrovascular disorders (4.7%). The most common DSM-IV psychiatric diagnoses included: delirium (38.5%), depressive disorders (15%), dementia (7.7%), cognitive decline, without fulfilling criteria for dementia (6.5%), and anxiety disorders (6.9%). Delirium was the most common neuropsychiatric condition among the etiological groups. Catatonic syndrome was more frequent among patients with brain infections ($p < 0.001$), and pathological laughter and crying were more frequent among patients with cerebrovascular disorders ($p = 0.012$).

Conclusions: Our study highlights the clinical relevance of delirium, depression, anxiety, dementia, frontal syndromes and catatonia among neurologic and neurosurgical in-patients attending a tertiary care reference center in Mexico.

Key words:

Neuropsychiatry, delirium, catatonia, depression, frontal syndromes, dementia

Introducción

La neuropsiquiatría es una disciplina clínica que combina principios derivados de la neurología, la psiquiatría y las neurociencias en general.¹ Sus raíces históricas son muy antiguas y existen diferentes visiones teóricas acerca del centro conceptual de esta disciplina; algunos autores la

definen como la “disciplina que se encarga de las complicaciones psiquiátricas de las enfermedades neurológicas”,² otros consideran que se trata fundamentalmente de una perspectiva integradora para las neurociencias clínicas,³ otros más piensan que el futuro de la neuropsiquiatría depende fundamentalmente de su capacidad para proporcionar servicios clínicos de alta calidad en la zona de

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Jesús Ramírez-Bermúdez. Unidad de Neuropsiquiatría, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, Insurgentes Sur 3877, Col. La Fama, Del. Tlalpan, 14269 México D.F., México. Tel.: (55) 5606 4850. Correo electrónico: jesusramirez@yahoo.com.mx

interfase entre la neurología y la psiquiatría, es decir, de su participación en el abordaje de pacientes que tienen, al mismo tiempo, enfermedades neurológicas (por ejemplo infecciones del sistema nervioso central) y trastornos o síntomas mentales (por ejemplo, trastornos psicóticos). Esta área de interfase generalmente implica retos diagnósticos y terapéuticos, y con frecuencia los abordajes convencionales de la neurología y la psiquiatría son insuficientes para proporcionar el marco clínico, académico y científico necesario para proporcionar servicios de calidad en la interfase entre ambas disciplinas. Por esa razón han aparecido en diferentes partes del mundo, servicios de neuropsiquiatría especializados en la práctica interconsultante.

El objetivo general de este trabajo fue describir y analizar el área de interfase neurología-psiquiatría en pacientes neurológicos y neuroquirúrgicos hospitalizados del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de México, para conocer los servicios que generan más interconsultas, las diagnósticos neuropsiquiátricos más frecuentes, las patologías de base que provocan alteraciones neuropsiquiátricas con más frecuencia, y para determinar si existe una relación estadísticamente significativa entre los diversos diagnósticos neuropsiquiátricos y las diferentes patologías de base.

Material y métodos

Estudio observacional, prospectivo, transversal, descriptivo, de pacientes hospitalizados, atendidos por los servicios de Neurología, Neurocirugía, Medicina Crítica y Urgencias del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de

Cuadro I. Patologías neurológicas o neuroquirúrgicas que generaron interconsultas neuropsiquiátricas con más frecuencia en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía entre marzo de 2007 y julio de 2009

Patología neurológica o neuroquirúrgica	n	%
1. Neoplasias del sistema nervioso central	72	14.2
2. Encefalitis viral	44	8.7
3. Enfermedad vascular cerebral isquémica	36	7.1
4. Epilepsia	33	6.5
5. Enfermedad vascular cerebral hemorrágica	24	4.7
6. Infección por virus de inmunodeficiencia humana	22	4.3
7. Neurocisticercosis	18	3.6
8. Meningitis	16	3.2
9. Leucoencefalopatía en estudio	13	2.6
10. Tuberculosis del sistema nervioso central	11	2.2
11. Cefalea primaria	8	1.6
12. Hidrocefalia	8	1.6
13. Hematoma subdural	7	1.4
14. Posoperados de clipaje de aneurisma	6	1.2
15. Enfermedad de Parkinson	5	1.0
15. Esclerosis múltiple	5	1.0
15. Enfermedad desmielinizante en estudio	5	1.0

México. La muestra incluyó a todos los pacientes que ameritaron interconsulta al Servicio de Neuropsiquiatría de marzo de 2007 a julio de 2009.

Criterios de selección

- Inclusión.** Todos los pacientes atendidos en las áreas de neurología, neurocirugía, terapia intensiva y urgencias que generan interconsulta al programa de neuropsiquiatría.
- Exclusión.** No hubo criterios de exclusión.

Mediciones

Se registró edad, sexo, diagnóstico neurológico y el diagnóstico psiquiátrico de acuerdo con el sistema DSM-IV, tomando en cuenta diagnósticos neuropsiquiátricos adicionales no codificados en dicho sistema (por ejemplo los síndromes frontales y la risa y llanto patológicos).

Análisis de datos

Se realizó estadística descriptiva y estadística inferencial (análisis bivariado mediante χ^2).

Resultados

Características generales de la muestra

De marzo de 2007 a julio de 2009 se realizaron 506 interconsultas neuropsiquiátricas. Respecto a los servicios que solicitaban la interconsulta, 319 se generaron en hospitalización de neurología general (63 % de la muestra total), 124 en hospitalización de neurocirugía (24.5 %), 34 en terapia intensiva neurológica (6.7 %) y 29 en urgencias neurológicas (5.7 %). La media de edad fue de 44.24 años de edad (DE 17 años). Doscientos cuarenta pacientes fueron del sexo femenino (47.4 %).

Patologías del sistema nervioso central

Las patologías neurológicas que generaron más interconsultas fueron las neoplasias del sistema nervioso central ($n = 72$, 14.2 %), encefalitis viral ($n = 44$, 8.7 %), enfermedad vascular cerebral isquémica ($n = 36$, 7.1 %), epilepsia ($n = 33$, 6.5 %) y enfermedad vascular cerebral hemorrágica ($n = 24$, 4.7 %). Una lista más completa aparece en el cuadro I.

Trastornos mentales y del comportamiento

Los diagnósticos nosológicos más frecuentes en cuanto a la alteración mental y del comportamiento fueron delirium ($n = 195$, 38.5 %), trastorno depresivo ($n = 76$, 15 %), demencia ($n = 39$, 7.7 %), deterioro cognoscitivo, sin cumplir criterios de demencia ($n = 33$, 6.5 %) y trastorno de ansiedad ($n = 36$, 6.9 %). Una lista más completa aparece en el cuadro II.

Epidemiología neuropsiquiátrica en función de la patología del sistema nervioso central

En el cuadro III se presentan los diagnósticos neuropsiquiátricos más frecuentes de acuerdo con la patología cerebral, tomando en consideración tres categorías: las infecciones agudas del sistema nervioso central (n = 101), las neoplasias cerebrales (n = 72) y la enfermedad vascular cerebral (n = 60). En las tres, el trastorno mental más frecuente fue el delirium. Sin embargo, las categorías etiológicas son heterogéneas respecto a otros síndromes neuropsiquiátricos, por ejemplo: en las infecciones cerebrales hubo mayor representación del síndrome catatónico ($p < 0.001$, χ^2 de Pearson) y de la demencia y el deterioro cognoscitivo (aunque la diferencia no alcanza significancia estadística), mientras que en pacientes con enfermedad vascular cerebral se manifiestan con mayor frecuencia problemas clínicos como la risa y el llanto patológicos ($p = 0.012$, χ^2 de Pearson), en el contexto del así llamado síndrome pseudobulbar.

Discusión

Destacó en primer lugar la cantidad de interconsultas neuropsiquiátricas generadas en un hospital neurológico de concentración. En primer término, esto muestra el interés académico, la pertinencia clínica y la aceptación de un abordaje que combina los principios de la psiquiatría, la neurología y la neurociencia en general, pero que, ante todo, tiene su propio lenguaje clínico y requiere conocimientos y habilidades específicas. En segundo término, considerando las etiologías que condicionan interconsultas con más frecuencia, destacan las infecciones y las neoplasias del sistema nervioso, así como la enfermedad vascular cerebral y la epilepsia. Si bien estas últimas dos categorías diagnósticas han sido objeto de una amplia investigación neuropsiquiátrica, la literatura sobre las alteraciones mentales en pacientes con neoplasias cerebrales es menos abundante. En el presente estudio, el principal diagnóstico neuropsiquiátrico en pacientes con neoplasias cerebrales fue el delirium.

Cuadro II. Síndromes neuropsiquiátricos más frecuentes en pacientes neurológicos y neuroquirúrgicos del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía durante marzo 2007- julio 2009

Síndromes neuropsiquiátricos	n	%
1. Delirium	195	38.5
2. Trastorno depresivo	76	15.0
3. Demencia	39	7.7
4. Trastorno de ansiedad	36	6.9
5. Deterioro cognoscitivo	33	6.5
6. Síndrome frontal	28	5.5
7. Trastorno somatomorfo	26	5.1
8. Síndrome catatónico	11	2.2
9. Risa y llanto patológico	7	1.4
10. Trastorno psicótico	6	0.6

En relación con lo anterior, la principal investigación en cuanto a la incidencia y factores de riesgo en pacientes neuroquirúrgicos posoperados se realizó en Corea del Sur en 2008,⁴ demostrando que el delirium posquirúrgico se manifestó en 21.4 % de los pacientes mayores de 70 años (n = 48 de 224 pacientes), en promedio a los tres días de la cirugía. Las neoplasias frontales y temporales son las más relacionadas con afectación de la esfera cognitiva.⁵ Las alucinaciones y las ideas delirantes son más frecuentes en estadios terminales de neoplasias y se observan en el contexto de estados de delirium, manifestándose como alucinaciones hipnagógicas o hipnapómpicas que reflejan una afectación temporal o límbica. La respuesta inmunológica hacia el antígeno tumoral determina el desarrollo de una encefalitis límbica paraneoplásica, que se manifiesta con síntomas neuropsiquiátricos, entre los más frecuentes, la pérdida de memoria a corto plazo, episodios de delirium y crisis convulsivas. Se han evidenciado cambios patológicos en el hipocampo, giro del cíngulo, amígdala, ínsula y lóbulo temporal.⁶

En segundo término, los pacientes con neoplasias cerebrales de nuestra muestra cursaban con depresión y ansiedad. Análisis anteriores con *Hospital Anxiety and Depression Scale* han encontrado una frecuencia de 20 % de depresión y 28 % de ansiedad en pacientes con gliomas. Se conoce que existe relativa lateralización de los síntomas afectivos, que tumores en el lóbulo frontal dominante determinan la aparición de síntomas depresivos y que la manía se hace evidente con lesiones en corteza no dominante.⁷ Las cifras son variables de acuerdo con los métodos de medición, la población estudiada y el diseño de investigación. En 2000 se demostró 13 % de ansiedad diagnosticable en 568 pacientes,⁸ mientras que otro estudio de 1999 encontró que hasta 30 % de los pacientes con neoplasias intracraneales sufría ansiedad y 16 % depresión.⁹ Otro análisis involucró solo gliomas de alto grado,¹⁰ evaluando la percepción de depresión por el paciente y por el médico en 598 pacientes. Si bien la depresión fue considerada con alta frecuencia en periodos pre y posquirúrgicos, llama la atención la discrepancia entre el informe del médico tratante, donde se registró hasta 15 %

Cuadro III. Frecuencia de síndromes neuropsiquiátricos en función de la patología del sistema nervioso central

Síndrome Neuropsiquiátrico	Infecciones (n= 101)		Neoplasias (n= 72)		EVC (n= 60)	
	n	%	n	%	n	%
Delirium	49	(48.5)	44	(61.0)	31	(51.6)
Síndrome catatónico	9	(8.9)	0	(0.0)	1	(1.6)
Trastorno de ansiedad	9	(8.9)	3	(4.2)	7	(11.7)
Trastorno depresivo	8	(7.9)	6	(8.3)	9	(15.0)
Demencia	6	(5.9)	0	(0.0)	1	(1.6)
Síndrome frontal	5	(5.0)	3	(4.2)	2	(3.3)
Deterioro cognoscitivo	4	(4.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
Risa y llanto patológico	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(5.0)

EVC = enfermedad vascular cerebral

de frecuencia de síntomas compatibles con depresión, mientras que el de los pacientes alcanzó hasta 93 %.

En relación con la otra categoría diagnóstica sobresaliente, las infecciones del sistema nervioso central, si bien este tema guarda relación histórica de enorme relevancia con el desarrollo de la neuropsiquiatría (por los efectos crónicos de la neurosífilis sobre el estado mental), en la actualidad el tema que recibe mayor atención es la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, que apareció entre las primeras 10 causas de interconsulta de nuestra muestra, junto a la meningitis bacteriana, la tuberculosis del sistema nervioso central y la encefalitis viral. Ésta fue la primera causa infecciosa de interconsulta en nuestro estudio, si bien las publicaciones sobre sus complicaciones mentales no ocupan un lugar relevante en la agenda de investigación de la infectología y la neuropsiquiatría. El principal diagnóstico neuropsiquiátrico fue el estado de delirium, lo cual confirma la información proporcionada por un estudio previo realizado por nuestro grupo en un servicio de urgencias neurológicas, en el cual se evaluaron 202 pacientes de manera consecutiva y se diagnosticó delirium en 14.9 %, asociado con infarto cerebral, lesiones de localización frontal y temporal, así como estados clínicos multifactoriales. En esa muestra, la tercera parte de los casos de delirium fue atribuible al diagnóstico de infección aguda del sistema nervioso central, y se determinó que ante estas entidades existe un riesgo 14.5 veces mayor de padecer delirium en comparación con pacientes sin infecciones cerebrales.¹¹

Otro estudio, basado en una muestra de 83 pacientes hospitalizados por encefalitis viral aguda, describió el perfil de síntomas en la fase aguda, mostrándose de manera muy frecuente agitación psicomotora (67 % de los casos), somnolencia (55 %), desorientación (47 %), alucinaciones visuales (43 %) y agresividad (34 %);¹² este conjunto de manifestaciones clínicas suele presentarse como un estado de delirium o un trastorno psicótico agudo, lo cual condiciona errores diagnósticos, pues estos pacientes pueden ser identificados equivocadamente como portadores de un trastorno psicótico del espectro de la esquizofrenia.¹³ La diferenciación clínica es de gran relevancia diagnóstica, pues las medidas terapéuticas y de soporte son específicas de la etiología subyacente, y el delirium se asocia con una tasa de mortalidad importante, por lo cual su manejo requiere un ambiente diferente del que prevalece en las instituciones psiquiátricas.¹⁴ En cuanto a la asociación entre síndrome catatónico y encefalitis viral, confirmada en este estudio con significancia estadística, los signos catatónicos se pueden presentar en relación con enfermedades neurológicas o sistémicas, trastornos mentales o al efecto de fármacos. La encefalitis viral aguda podría ser la causa más común de catatonía entre las enfermedades neurológicas,¹⁵ y si bien este síndrome es poco específico en relación con las etiologías, la combinación entre crisis epilépticas y síndrome catatónico de instalación aguda suele apoyar el diagnóstico de encefalitis viral.¹⁶

En conclusión, el presente estudio pone de relieve la amplia participación clínica de un servicio de neuropsiquiatría

en un hospital neurológico. En el aspecto teórico confirma la utilidad de la neuropsiquiatría como una disciplina encargada básicamente de la interconsulta en hospitales generales, enfocada a la interfase entre neurología y psiquiatría.¹⁻³ En el aspecto práctico, resalta la elevada frecuencia de manifestaciones neuropsiquiátricas en pacientes con neoplasias cerebrales, infecciones del sistema nervioso, enfermedad vascular cerebral y enfermedades degenerativas. Las limitaciones del estudio incluyen que no se analizó (desde el punto de vista neuroconductual) el total de los sujetos hospitalizados dentro de las fechas del estudio sino solo los que ameritaron interconsulta al servicio de neuropsiquiatría, por que no es útil para estimar la frecuencia real de trastornos mentales y del comportamiento en enfermos neurológicos y neuroquirúrgicos, sino más bien para calcular sus frecuencias relativas en el contexto de un programa de interconsulta.

Referencias

1. Sachdev PS. Whither neuropsychiatry? *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2005;17:140-4.
2. Berrios GE, Markova IS. The concept of neuropsychiatry: a historical overview. *J Psychosom Res* 2002;53:629-38.
3. Sachdev PS. Neuropsychiatry. A discipline for the future. *J Psychosom Res* 2002;53: 625-627.
4. Yoon-Sik O, Dong-Won K, Hyoung-Joon Ch, Hyeong-Joong Y. Incidence and Risk factors in postoperative delirium in geriatric neurosurgical patients. *J Korean Neurosurg Soc* 2008;43:143-148.
5. Mukand JA, Blackinton DD, Crincoli MG, Lee JJ, Santos BB. Incidence of neurologic deficits and rehabilitation of patients with brain tumors. *Am J Phys Med Rehab* 2001;80:346-350.
6. Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, Eichen J, Posner JB, Dalmau J. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain* 2000;123:1481-1494.
7. Wellisch DK, Kaleita TA, Freeman D, Cloghesy T, Goldman J. Predicting major depression in brain tumors. *Psychooncology* 2002;11:230-238.
8. Skarstein J, Aass N, Fossa SD, Skovlund E, Dahl AA. Anxiety and depression in cancer patients: relation between the Hospital Anxiety and Depression Scale and the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire. *J Psychosom Res* 2000;49:27-34.
9. Pringle AM, Taylor R, Whittle IR. Anxiety and depression in patients with an intracranial neoplasm before and after tumour surgery. *Br J Neurosurg* 1999;13:46-51.
10. Litofsky NS, Farace E, Anderson F, Meyers CA, Huang W, Laws ER. Glioma Outcomes Project Investigators. Depression in patients with high-grade glioma: results of the Glioma Outcomes Project. *Neurosurgery* 2004;54:358-367.
11. Ramírez-Bermúdez J, Soto-Hernández J L, López-Gómez M, Mendoza-Silva M, Colín-Piana R, Campillo-Serrano C. Frequency of neuropsychiatric signs and symptoms in patients with viral encephalitis. *Rev Neurol* 2005;41:140-144.
12. Ramírez-Bermúdez J, López-Gómez M, Sosa A L, Aceves S, Nader-Kawachi J, Nicolini H. Frequency of delirium in a neurological emergency room. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2006;18:108-112.
13. Ramírez-Bermúdez J, Trejo-Márquez H, Manterola O. Encefalitis aguda con presentación neuropsiquiátrica: un reto diagnóstico. *Arch Neurociencias* 2009 (en prensa).
14. Fann JR. The epidemiology of delirium: a review of studies and methodological issues. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2000;5:64-74.
15. Carroll B T, Anfinson T J, Kennedy J C, Yendrek R, Boutros M, Bilon A. Catatonic Disorder due to general medical conditions. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1994;6:122-133.
16. Primavera A, Fonti A, Novello P, Roccatagliata G, Cocito L. Epileptic seizures in patients with acute catatonic syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:1419-1422.

Caracterización fenotípica de *Staphylococcus epidermidis* aislado de pacientes con endoftalmitis

Eréndira Ruiz-Galindo,^{a*} Carlos Martínez-Canseco^b y Rubén López-Revilla^b

^aServicio de Oftalmología, Hospital General de México, SSA, México D.F, México

^bInstituto Nacional de Rehabilitación, México D.F, México

Recibido en su versión modificada: 14 de enero de 2010

Aceptado: 9 de abril de 2010

RESUMEN

Objetivo: Conocer las características fenotípicas de *Staphylococcus epidermidis* aislado de endoftalmitis relacionadas con el implante de lente intraocular de metilmetacrilato, su capacidad para formar biofilm y adherencia a proteínas de matriz extracelular y poliestireno.

Métodos: Se estudiaron cinco cepas de *Staphylococcus epidermidis* aisladas de enfermos con endoftalmitis posterior la extracción del cristalino con implante de lente intraocular. Se investigó si estas cepas se adhieren a poliestireno, a colágena tipo I y a fibronectina, así como si las bacterias eran formadoras de biofilm. Al final se extrajeron las proteínas de superficie de las bacterias y se analizaron por electroforesis en gel de poliacrilamida.

Resultados: Se encontró que las cinco cepas se unieron al poliestireno y que lo hicieron con mayor eficacia en la fase de crecimiento exponencial, con máxima adherencia a los 105 minutos; las cinco cepas se adhirieron a fibronectina y solo dos (CV y EN) a colágena. Dos cepas (CV y EN) fueron débiles formadoras de biofilm. Se identificaron proteínas que por peso molecular corresponden con las informadas en la literatura como proteínas de unión a biomateriales.

Conclusiones: Las cepas estudiadas al no ser formadoras de biofilm tendrían que ser consideradas no patógenas, pero cumplen con el paso inicial de la patogenicidad, la adherencia, además de que fueron aisladas de un proceso infeccioso intraocular y produjeron endoftalmitis cuando fueron inoculadas en ojos de conejo.

Palabras clave:

Staphylococcus epidermidis, endoftalmitis, biofilm, adherencia, proteínas de matriz extracelular, poliestireno

SUMMARY

Objective: To carry out the phenotypic characterization of *Staphylococcus epidermidis* isolated from endophthalmitis developed after cataract extraction and implantation of an intraocular lens. This bacteria produces a biofilm, adheres to polystyrene and host proteins such as collagen and fibronectine, significant virulence factors.

Methods: Five *S. epidermidis* strains were isolated from cases of endophthalmitis, they developed after crystalline extraction and implantation of an intraocular lens. We assessed if these strains adhere to polystyrene, to Type I collagen and to fibronectine and if bacteria produced biofilm. Finally, the bacterial surface proteins were obtained and analyzed using polyacrylamide gel electrophoresis.

Results: All five bacterial strains adhered to polystyrene, with a maximum adherence time of 105 min; they also displayed adherence to fibronectine but only two to collagen. Only two strains were weak biofilm producers. We identified proteins that by molecular weight are similar to those identified in the literature as proteins binding to biomaterials.

Conclusions: As the strains that we studied were not biofilm-forming they should be considered as non-pathogenic. Nevertheless, they meet the initial criteria of pathogenicity and adherence, aside from being isolated from an intraocular infectious process and being able to provoke endophthalmitis when inoculated in rabbit eyes.

Key words:

Staphylococcus epidermidis, endophthalmitis, biofilm, adherence, host proteins, polystyrene

Introducción

La endoftalmitis es una inflamación intraocular severa que ocasiona pérdida muy importante de la visión, permitiendo solo percibir luz en 73 % de los casos.¹ Las causas de la endoftalmitis son múltiples, las más frecuentes

son las infecciones relacionadas con procedimientos quirúrgicos intraoculares como extracción de catarata, vitrectomía y cirugía antiglaucoma.

Las bacterias grampositivas son las que con mayor frecuencia producen endoftalmitis, principalmente *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*), un coco grampositivo

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Eréndira Ruiz-Galindo. Servicio de Oftalmología, Hospital General de México, Dr. Balmis 148, Col. Doctores, Del. Cuauhtémoc, 06726 México D.F, México. Correo electrónico: ereruga53@yahoo.com

coagulasa negativo. Los estafilococos coagulasa negativos (CoNS) son constituyentes de la microbiota normal periocular y de la conjuntiva, se ha sugerido que tienen acceso al interior del ojo en el momento de la apertura del mismo durante los procedimientos quirúrgicos.² Las técnicas moleculares como la electroforesis en campos pulsados han permitido establecer la relación entre aislados de CoNS de la piel y conjuntiva y los obtenidos de origen intraocular.³ En un estudio del humor vítreo de pacientes con endoftalmítis, en 50 % de los cultivos fueron aislados CoNS y de éstos *S. epidermidis* se aisló en 81.9 %, *S. lugdunensis* en 5.9 % y los aislados de los párpados fueron totalmente indistinguibles de los aislados en el interior del ojo en 67.7 %.⁴

En la última década se ha encontrado que *S. epidermidis* y otros CoNS son patógenos nosocomiales oportunistas⁵ responsables de infecciones, especialmente en pacientes inmunocomprometidos o en estado crítico,^{6,7} en quienes se implantan biomateriales^{8,9} como catéteres, prótesis óseas, tubos de diálisis, válvulas y lentes intraoculares, entre otros.

La virulencia de *S. epidermidis* está ligada a su habilidad para colonizar la superficie de biomateriales formando una película o biofilm constituido por varias capas de células dentro de un material extracelular amorfo compuesto de exopolisacáridos, conocido como *slime* o glucocálix;¹⁰ una proporción de CoNS es capaz de producir un biofilm macroscópicamente visible en los tubos de cultivo. Christensen y colaboradores¹¹ demostraron que las cepas que producen biofilm causan más infecciones que las no productoras y sugirieron que la formación de biofilm es esencial en la patogenicidad de *S. epidermidis*.¹² El biofilm representa sociedades microbianas que tienen sus propias defensas y sistemas de comunicación,¹³ estas comunidades celulares son resistentes a los antimicrobianos y solo pueden ser eliminadas quirúrgicamente.¹⁴ Heilmann y colaboradores,¹⁵ Gerke y colaboradores¹⁶ y Mack¹⁷ señalan al operón *ica* formado por cuatro genes (*ica A,D,B,C*) como el responsable en la síntesis de enzimas que actúan en la formación de la adhesina intercelular polisacárida (PIA) en cepas de *S. epidermidis* formadoras de biofilm. Actualmente la presencia de *ica* es un marcador de virulencia y discrimina cepas contaminantes de cepas infecciosas.¹⁸⁻²⁰

La unión de los agentes patógenos a los tejidos del huésped representa el paso inicial en la patogénesis de las infecciones, con especificidad y tropismo tisular producido por interacciones adhesina-ligando. Los patógenos bacterianos primariamente extracelulares como los estafilococos se adhieren a componentes de la matriz extracelular del huésped y así inician la colonización. Esta adherencia se efectúa por adhesinas de la superficie de la bacteria que reconocen las moléculas de la matriz extracelular (fibronectina, fibrinógeno, colágena, elastina, etcétera); a estas adhesinas se les conoce como MSCRAMM. Patti y Höök²¹ postulan que la patogenia de las infecciones bacterianas es multifactorial y la adherencia de la bacteria es un paso crítico en el desarrollo de la mayoría de las infecciones. El fibrinógeno es una proteína del plasma sanguíneo, blanco de muchas MSCRAMM. Nilsson y colaboradores²² identificaron la proteína de unión a fibrinógeno (Fbe) y el gen que codifica

para la misma (*fbe*) en *S. epidermidis*; esta proteína tiene gran homología con la proteína ClfA de *S. aureus* que también se une a fibrinógeno.^{21,23} Las adhesinas Fbe, SdrG, SdrF y SdrH son miembros de una familia de proteínas que contienen repetidos de serina-aspartato (SD)²⁴⁻²⁶ e interactúan con proteínas de matriz extracelular. Embp es una proteína de unión a fibronectina,²⁷ GehD se une a colágena,²⁸ y ambas participan en la adherencia de *S. epidermidis*.

Todas las cepas de *S. epidermidis* son capaces de unirse directamente a la superficie de biomateriales por medio de las proteínas de superficie SSP1 y SSP2^{29,30} o a través de la unión a proteínas de matriz extracelular presentes sobre la superficie del biomaterial. Patel y colaboradores³¹ señalan que la adhesión inicial de esta bacteria se suprime en ausencia de proteínas séricas. La adherencia bacteriana es un requisito esencial en la patogenicidad de *S. epidermidis* y es seguida por la colonización de los implantes.

La adherencia *in vitro* de *S. epidermidis* a lentes intraoculares está determinada por el tipo de material del lente, pues la bacteria tiene mayor adherencia a superficies irregulares, los lentes Acrysof son más permisivos que los lentes de polimetilmetacrilato^{2,32,33} al favorecer la adherencia de los microorganismos. Una vez que las bacterias se han adherido a la superficie del lente intraocular sufren modificaciones fenotípicas y genotípicas para formar biofilm y microcolonias que colonizan el lente y producen endoftalmítis. El propósito de este estudio fue hacer la caracterización fenotípica de cinco cepas de *S. epidermidis* aisladas de endoftalmítis, identificando la formación de biofilm, la adherencia a colágena, fibronectina y poliestireno, asumiendo que si el tropismo por el humor vítreo de *S. epidermidis* causante de endoftalmítis se debe a la adhesión bacteriana, las cepas aisladas expresarán las adhesinas para las principales moléculas de matriz extracelular del humor vítreo, la colágena tipo I y la fibronectina, conjuntamente con las adhesinas de unión al lente intraocular que está elaborado con polimetilmetacrilato.

Material y métodos

Cepas bacterianas. Se estudiaron cinco cepas aisladas de cinco casos de endoftalmítis (CV, EN, ME, RP, SJ); las muestras se obtuvieron por vitrectomía vía pars plana en tres casos y en dos por vitrectomía en el momento de retirar el lente intraocular. Los aislados se identificaron por su actividad de coagulasa y por perfil bioquímico API ID 32 Staph (Analytab Products, Plainview, NY). Las cepas se conservaron en caldo cerebro-corazón con glicerol al 20 % a 70°C, y para su uso se sembraron en agar sangre y Luria. Como controles se usaron las cepas de *Staphylococcus aureus* FDA574 y Newman donadas por el Dr. Joseph L. Patti del Center for Extracellular Matrix Biology, Institute of Biosciences and Technology, University Texas A&M, Houston, Texas; la cepa de *Staphylococcus carnosus* TM300 fue donada por la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del Instituto Politécnico Nacional y la cepa de *Staphylococcus epidermidis* RP62A de la colección del CINVESTAV, México.

Producción de biofilm. Para este experimento se usaron como controles la cepa RP62A de *S. epidermidis*, formadora de biofilm, y la cepa TM 300 de *S. carnosus*, no formadora de biofilm. Para averiguar la producción de biofilm se usó el método en tubo de Christensen,¹⁰ que consiste en colocar 2 ml de medio de soya tripticasa suplementada con glucosa a 0.25 % en tubo de vidrio, se inoculó una colonia bacteriana y se incubó toda la noche a 37 °C; se eliminó el contenido del tubo y se lavó dos veces con PBS, se agregaron 2 ml de safranina a 0.1 %; el tubo se rotó cuidadosamente para asegurar una tinción uniforme del material adherente, se eliminó el contenido y para secar el tubo se colocó boca-abajo. La prueba se consideró positiva cuando se observó la formación de una película teñida en la superficie interna del tubo.

Preparación de la colágena tipo I y la fibronectina (Sigma). Estas proteínas se diluyeron con regulador salina fosfato (PBS: K₂HPO₄ 0.018 M, KH₂PO₄ 0.010 M, NaCl 0.145 M, pH 7.4) que contenía 2 mg de albúmina sérica bovina en cada ml, para obtener concentraciones de cada una de las proteínas de 250 ng en un volumen de 50 µl.

Preparación del inóculo bacteriano. Se sembraron las cinco cepas (CV, EN, ME, RP, SJ) y los controles positivos para adherencia a colágena, a fibronectina y formación de biofilm (cepas FDA 574, Newman y RP62A, respectivamente) en agar sangre y se incubaron a 37 °C durante 24 horas (fase estacionaria de crecimiento), luego se sembró una colonia en caldo cerebro-corazón y se incubó en agitación constante por cuatro horas (fase exponencial de crecimiento). El cultivo se centrifugó y se resuspendió en PBS y se ajustó a 0.4 de absorbancia a 535 nm que equivale a 4.95×10^6 células en 50 µl de la suspensión.

Ensayos de unión a colágena tipo I y a fibronectina. Se empleó el método usado por Wolz y colaboradores,³⁴ con algunas modificaciones. Para los ensayos de unión a estas proteínas se emplearon placas Falcon de 96 pozos. En cada pozo se colocaron 50 µl de las soluciones de proteínas que contienen 250 ng de colágena tipo I y de fibronectina humanas; las placas se incubaron a 37 °C durante 90 minutos y se lavaron dos veces con PBS, se agregaron 50 µl del inóculo bacteriano y se incubaron a 37 °C durante dos horas, se lavó dos veces con PBS, se fijaron las células adheridas con formaldehído a 25 %, se lavó con PBS y se tiñó con cristal violeta (50 µl en cada pozo), durante 30 minutos; se efectuaron tres o cuatro lavados con PBS. En cada pozo se agregaron 100 µl de PBS y se dejaron a temperatura ambiente durante una hora, se agitó durante dos minutos y se midió la absorbancia a 620 nm en un lector para ELISA.

Cada serie se efectuó por triplicado, se tomó un promedio de las tres lecturas y se restó la lectura del blanco para obtener el valor de adherencia de la bacteria a la proteína.

Se validó la adherencia bacteriana a la colágena y a la fibronectina empleando como controles positivos las cepas FDA 574 y Newman, respectivamente.

Ensayo de unión a poliestireno. Este ensayo fue efectuado en dos fases de crecimiento de la bacteria, en fase exponencial (cuatro horas de crecimiento) y en fase estacio-

naria (24 horas de crecimiento). Se usaron placas Falcon construidas con poliestireno y con el objeto de establecer una cinética en la unión se siguieron los siguientes pasos: cada pozo se inoculó con 50 µl del inóculo bacteriano, las placas se incubaron a 37 °C y cada 15 minutos se retiró el inóculo bacteriano hasta los 135 minutos, las bacterias adheridas a la placa se fijaron con formaldehído a 25 %, se lavaron tres veces con PBS y se tiñeron con cristal violeta (50 µl en cada pozo) durante 30 minutos y se efectuaron tres lavados con PBS. En cada pozo se agregaron 100 µl de PBS y se dejó a temperatura ambiente durante una hora, se agitó durante dos minutos y se midió la absorbancia a 620 nm en un lector para ELISA.

Cada serie se efectuó por triplicado y se tomó un promedio de las tres lecturas para graficar la cinética de unión a poliestireno.

Obtención de proteínas de membrana externa. Las proteínas fueron obtenidas de dos fases de crecimiento de la bacteria, exponencial y estacionaria. Se cultivó la bacteria toda la noche en infusión cerebro corazón, 1 ml de la suspensión bacteriana se trató con lisostafina (100 µg en 150 µl de regulador TE) por cuatro horas a 37 °C, se centrifugó a 14 000 x g por 15 minutos. La pastilla se suspendió en 250 µl de PBS 10 mM a pH de 7.3 con NaCl 150 mM conteniendo 4000 unidades de sulfato de polimixina B por ml y se incubó en hielo durante 25 minutos; se centrifugó a 16 000 x g a 4 °C por cinco minutos. La pastilla se suspendió en 250 µl de PBS frío y sonicada con dos pulsos de 15 segundos, se centrifugó a 2000 x g por 2 minutos para eliminar las células rotas, nuevamente se centrifugó a 16 000 x g por 30 minutos para formar una pastilla de productos de membrana. Se suspendió la pastilla en 250 µl de PBS que contenía Triton X-100 a 1 % y se dejó a temperatura ambiente por 30 minutos, se centrifugó a 16 000 x g a temperatura ambiente por 30 minutos y se suspendió la pastilla en 60 µl de PBS. Las proteínas fueron disueltas en el regulador de muestra (SDS 10 %, ditiotreitól 5 %, glicerol 40 % y bromofenol azul en Tris HCl 1 M), la solución fue hervida por tres minutos. Se cargaron 15 µl de proteína (10 489-10 728 µg) en un gel de poliacrilamida a 10 % para analizarlas por electroforesis. El corrimiento se hizo a 50 volts durante 35 minutos y a 90 volts durante una hora con 30 minutos. El marcador Broad Range de Bio-Rad se tomó como referencia para calcular el peso molecular de las proteínas.

Resultados

Microbiología: las cinco cepas (CV, EN, ME, RP, SJ) fueron cocos grampositivos, coagulasa negativos, identificadas como *Staphylococcus epidermidis*.

Adherencia a colágena: las cepas ME, RP, SJ no se adhirieron, las cepas CV y EN mostraron un patrón de adherencia semejante al de la cepa FDA574 y tomando la adherencia de ésta, que es el control positivo, como 100 %, la adherencia de la cepa CV fue de 87.5 % y la de la cepa EN de 85 %; la cepa RP62A formadora de biofilm tuvo una adherencia de 20 % (Figura 1).

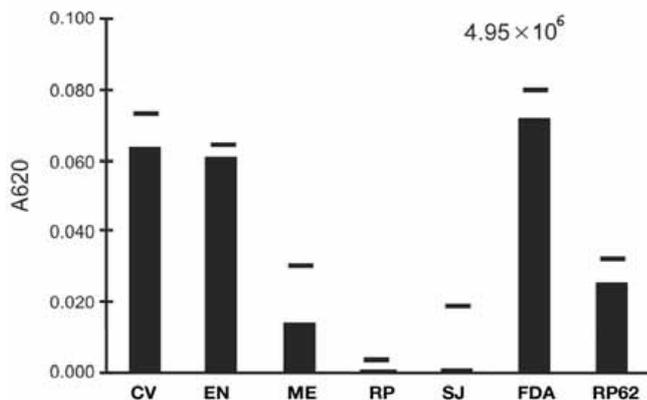


Figura 1. Adherencia a colágena I de las cinco cepas de estudio, de la cepa FDA (control positivo en este ensayo) y de la cepa RP62A (productora de biofilm). La adherencia de las cepas CV y EN es semejante a la del control positivo, las cepas RP62A y ME tiene mínima adherencia y las otras dos no se adhirieron a esta proteína.

Adherencia a fibronectina: todas las cepas tuvieron capacidad de unión a fibronectina en mayor o menor porcentaje –RP 88 %, ME 58.5 %, SJ 54.5 %, CV 32.5 %– pero destacaron la cepa EN, que tuvo una adherencia mayor que la control y RP62A, que no tuvo adherencia a esta proteína (Figura 2).

Adherencia a poliestireno: todas las cepas se adhieren con mayor eficacia en la fase de crecimiento exponencial, mostrando una relación 2-3 veces mayor que en la fase estacionaria, lo que las diferencia de la cepa RP62A, que tuvo un patrón de adherencia al poliestireno semejante en ambas fases. En la cinética de adherencia se observó que la curva fue ascendente, logrando el máximo de adherencia a los 105 minutos en las cepas problema, mientras que en la cepa RP62A la curva de adherencia fue plana a partir del minuto 45 (Figuras 3 y 4).

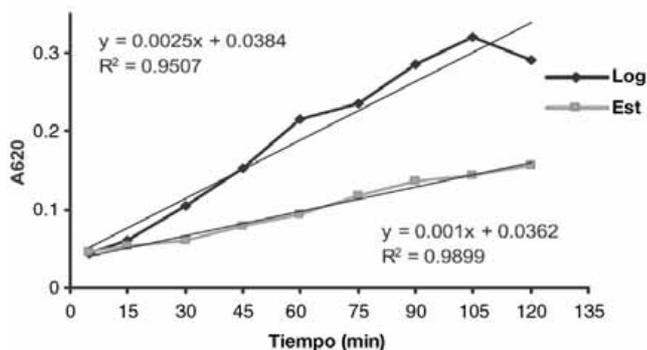


Figura 3. Cinética de adherencia a poliestireno de la cepa CV en crecimiento logarítmico y estacionario, que muestra cómo se incrementa su adherencia en relación con el tiempo de exposición, logrando la máxima adherencia en el minuto 105. Como se puede ver en la gráfica, la pendiente ($y = 0.0025x + 0.0384$) en la fase de crecimiento logarítmico es mayor que la pendiente ($y = 0.001x + 0.0362$) en la fase de crecimiento estacionario, esto indica la eficiencia de la adherencia en la fase de crecimiento logarítmico.

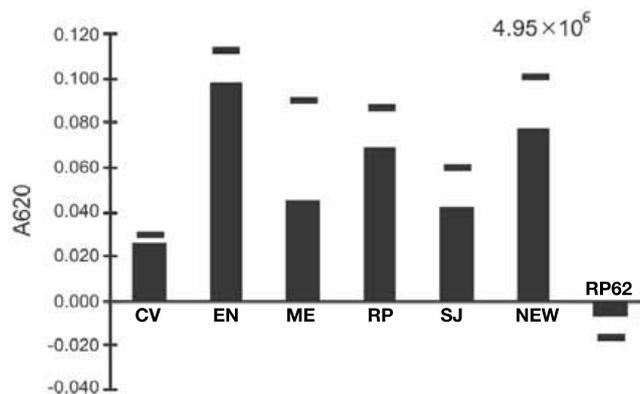


Figura 2. Adherencia a fibronectina de las cinco cepas de estudio, de la cepa Newman control positivo en este ensayo y la cepa RP62A productora de biofilm. Todas las cepas se adhirieron a esta proteína, la cepa EN lo hizo con mayor eficacia que la cepa control, la cepa RP62A no se adhirió y la cepa CV presenta pobre adherencia.

Producción de biofilm: la cepa RP62A fue la mayor productora de biofilm en tubo y se tomó como punto de comparación para las demás, pudiéndose observar que las cepas CV y EN fueron débiles productoras de biofilm y las restantes no fueron productoras de biofilm (Figura 5).

Proteínas de superficie: el patrón de proteínas de membrana externa fue semejante en todas las cepas. En la fase de crecimiento exponencial se identificaron las proteínas de mayor expresión y por su peso molecular 38, 45, 60 y 140 kDa son las que participan en la adherencia a poliestireno; estas proteínas continuaron expresándose en la fase estacionaria. Las demás proteínas expresadas tendrían que ser caracterizadas para identificar las que reconocen proteínas como colágena tipo I y fibronectina. Es importante hacer esta caracterización en un futuro próximo. (Figura 6).

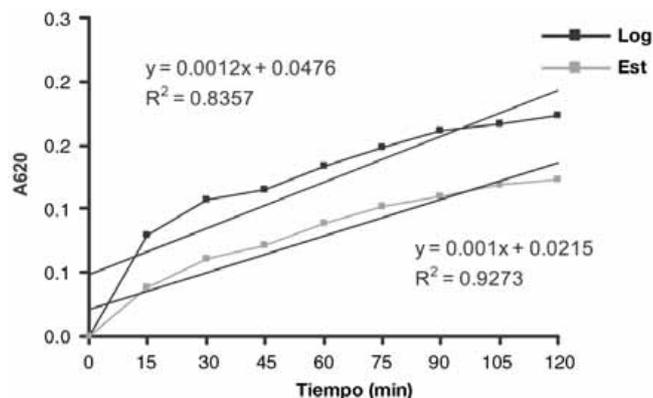


Figura 4. Cinética de adherencia a poliestireno de la cepa RP62A en crecimiento logarítmico y estacionario, que muestra un perfil de adherencia plano en ambas fases de crecimiento, no se incrementa la adherencia con el tiempo de exposición. La pendiente ($y = 0.0012x + 0.0476$) en la fase de crecimiento logarítmico es semejante a la pendiente ($y = 0.001x + 0.0215$) en la fase de crecimiento estacionario.

Discusión

Los CoNS producen infecciones asociadas con el implante de biomateriales y se considera que la adherencia de la bacteria al biomaterial es importante en el proceso infeccioso, este paso es mediado por moléculas de la superficie de la célula bacteriana que se unen a componentes de la matriz extracelular y al biomaterial ocasionando la colonización e invasión tisular.^{21,29,32} Galdart y colaboradores¹⁹ señalan que ninguna de las cepas estudiadas se adhirió de manera significativa a colágena o fibronectina y la severidad de la infección por *S. epidermidis* se redujo al administrar anticuerpos antiFbe. Guo y colaboradores³⁵ y otros autores³⁶ indican que las proteínas de unión de *S. epidermidis* a proteínas de matriz extracelular son importantes en la patogenia de infecciones asociadas a biomateriales, esto tiene relación con el resultado obtenido en este estudio, ya que las cinco cepas se adhirieron significativamente a fibronectina aunque solo dos cepas se adhirieron a colágena.

Tres cepas no produjeron biofilm y dos fueron débiles formadoras de biofilm, lo que difiere de lo publicado por otros autores,^{20,37-40} que consideran que el biofilm es el factor de virulencia más característico de *S. epidermidis* cuando hay el implante de un biomaterial y diferencia cepas patógenas de contaminantes, sin embargo, esta característica fenotípica no se presentó en las cepas estudiadas y creemos que puede explicarse por la capacidad que tiene la bacteria de cambiar rápidamente sus características fenotípicas, fenómeno conocido como "variación de fase",⁴¹ de tal manera que para algunos autores la detección del gen *ica* es la prueba más confiable para discriminar cepas virulentas de las no virulentas,^{18-20,42} pues el control genético de la síntesis de biofilm es efectuado por el operón *ica*.⁴¹ Baaldassarri y colaboradores⁴³ sugieren que el biofilm enmascara moléculas importantes para la adherencia de *S. epidermidis* a proteínas del huésped. En este trabajo, las cepas fueron débiles formadoras o no formadoras de biofilm y se unen

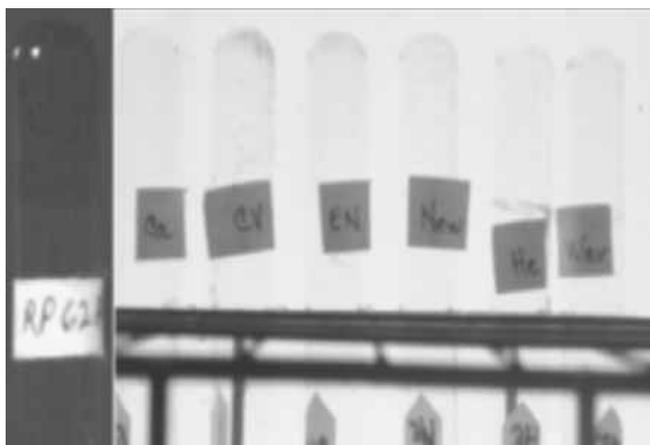


Figura 5. Formación de biofilm de dos cepas de estudio y de las cepas control, en comparación con la cepa RP62A, buena productora de biofilm, y la cepa *carnosus*, no productora.

mucho mejor a fibronectina y colágena que la cepa RP62A, formadora de biofilm, resultado relacionado con la opinión de este autor.

Pinna y colaboradores³² observaron que los lentes Acrysof son más permisivos para la adherencia de la bacteria por su superficie irregular que los lentes de polimetilmetacrilato (poliestireno), sin embargo, en este estudio las cinco cepas se adhirieron al poliestireno en forma eficaz y la mayor adherencia se relacionó con el tiempo de exposición.

Las proteínas de la superficie bacteriana identificadas por su mayor expresión por electroforesis en gel de poliacrilamida fueron de 140, 60, 45 y 38 kD;^{26,27,29,30,32} las tres últimas corresponden a proteínas informadas para la adherencia a poliestireno. La proteína de 60 kD, considerada como una de las adhesinas de unión al plástico, fue identificada en mutantes de *S. epidermidis* O-47; las mutantes fueron logradas por la inserción del transposón Tn917.¹⁵ Se identificó a la proteína de 140 kD como la responsable del proceso de acumulación de las células bacterianas, otro paso importante en las infecciones causadas por *S. epidermidis*.⁴⁴ La expresión de estas proteínas fue más significativa en la fase de crecimiento logarítmico. Timmerman y colaboradores³⁰ señalaron que muchas proteínas poseen la propiedad de unirse a biomateriales, pero las proteínas de superficie de *S. epidermidis* SSP1 y SSP2 son más competentes y participan en la unión directa de la bacteria al biomaterial en ausencia de proteínas plasmáticas; estas proteínas no fueron identificadas en las cepas estudiadas.

En la literatura consultada, la producción de biofilm se considera un marcador para discriminar *S. epidermidis*, patógeno de la microbiota normal; las cepas estudiadas que no son formadoras de biofilm tendrían que ser consideradas

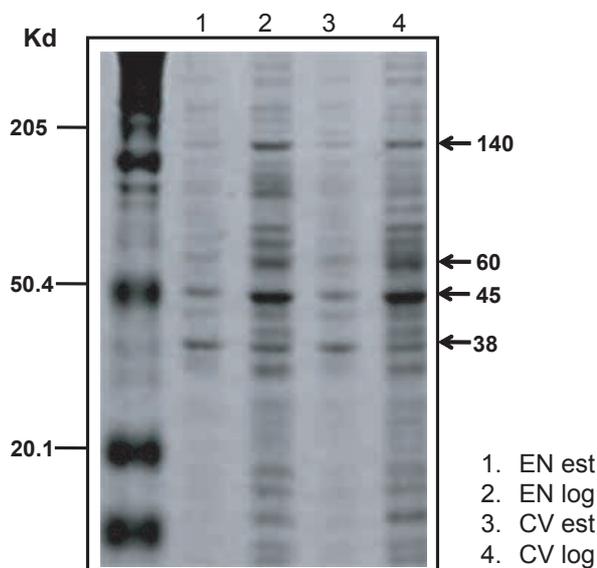


Figura 6. SDS-PAGE de proteínas de superficie de las cepas CV y EN. Se señalan las proteínas de mayor expresión que corresponden por peso molecular a proteínas de adherencia a poliestireno.

no patógenas, sin embargo *S. epidermidis* fue la única bacteria aislada de un proceso infeccioso intraocular que al inocularse en el humor vítreo de ojos de conejos provocó el mismo proceso infeccioso intraocular. Esta observación confirma que las cinco cepas estudiadas cumplen con el paso inicial para el desarrollo de la infección: la adherencia de la bacteria a proteínas de matriz extracelular y poliestireno.

Referencias

- Rowsey JJ, Newson DL, Sexton DJ, Harms WK. Endophthalmitis: current approaches. *Ophthalmol* 1982;89:1055-1066.
- Kodjickain L, Roques C, Campanac C, Doleans A, Baillif S, Pellon G, et al. Biofilms à *Staphylococcus epidermidis* à la surface des implants intraoculaires. *J Fr Ophtalmol* 2005;28:224-230.
- Tenover FC, Arbeit RD, Goering RV. Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel electrophoresis: criteria for bacterial strain typing. *J Clin Microbiol* 1995;33:2233-2239.
- Bannerman TL, Rhoden DL, McAllister SK, Miller JM, Wilson LA. The source of coagulase-negative staphylococci in the endophthalmitis vitrectomy study. *Arch Ophthalmol* 1997;115:357-361.
- Vuong C, Otto M. *Staphylococcus epidermidis* infections. *Microbes Infect* 2002;4:481-489.
- Domingo P, Fontanet A. Management of complications associated with totally implantable ports in patients with Aids. *AIDS Patient Care STDS* 2001;15:7-13.
- Ziebuhr W. *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*: emerging pathogens in nosocomial infections. *Contrib Microbiol* 2001;8:102-107.
- Rupp ME, Archer GL. Coagulase-negative staphylococci: pathogens associated with medical progress. *Clin Infect Dis* 1994;19:231-245.
- Kloos WE, Bannerman TL. Update on clinical significance of coagulase-negative staphylococci. *Clin Microbiol Review* 1994;7:117-140.
- Christensen GD, Simpson WA, Bisno AL, Beachey EH. Adherence of slime-producing strains of *Staphylococcus epidermidis* to smooth surfaces. *Infect Immun* 1982;37:318-326.
- Christensen GD, Simpson WA, Bisno AL, Beachey EH. Experimental foreign body infections in mice challenged with slime-producing *Staphylococcus epidermidis*. *Infect Immun* 1983;40:407-410.
- Christensen GD, Simpson WA, Younger JJ, Baddour LM, Barrett FF, Melton DM, et al. Adherence of coagulase-negative staphylococci to plastic tissue culture plates: a quantitative model for the adherence of staphylococci to medical devices. *J Clin Microbiol* 1985;22:996-1006.
- Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: A common cause of persistent infections. *Science* 1999; 284:1318-1322.
- Costerton JW, Lewandowski Z, Caldwell DE, Korber DR, Lappen-Scott HM. Microbial biofilms. *An Rev Microbiol* 1995;49:711-745.
- Heilmann Ch, Gerke Ch, Perdreau-Remington F, Götz F. Characterization of Tn917 insertion mutants of *Staphylococcus epidermidis* affected in biofilm formation. *Infect Immun* 1996;64:277-282.
- Gerke Ch, Kraft A, Süßmuth R, Schweitzer O, Götz F. Characterization of the N-Acetylglucosaminyltransferase activity involved in the biosynthesis of the *Staphylococcus epidermidis* polysaccharide intercellular adhesin. *J Biol Chem* 1998; 273:18586-18593.
- Mack D. Molecular mechanisms of *Staphylococcus epidermidis* biofilm formation. *J Hosp Infect* 1999; 43 (Supplement): S113-S125.
- Frebourg NB, Lefebvre S, Baert S, Lemeland JF. PCR-based assay for discrimination between invasive and contaminating *Staphylococcus epidermidis* strains. *J Clin Microbiol* 2000;38:877-880.
- Galdbart JO, Allignet J, Tung H, Ryden C, El Solh N. Screening for *Staphylococcus epidermidis* markers discriminating between skin-flora strains and those responsible for infections of joint prostheses. *J Infect Dis* 2000;182: 351-355.
- García P, Benítez R, Lam M, Salinas AM, Wirth H, Espinoza C, et al. Coagulase-negative staphylococci: clinical, microbiological and molecular features to predict true bacteraemia. *J Med Microbiol* 2004;53:67-72.
- Patti JM, Höök M. Microbial adhesins recognizing extracellular matrix macromolecules. *Current Opin Cell Biol* 1994; 6:752-758.
- Nilsson M, Frykberg L, Flock JI, Pei L, Lindberg M, Guss B. A fibrinogen-binding protein of *Staphylococcus epidermidis*. *Infect Immun* 1998;66:2666-2673.
- Bowden MG, Heuck AP, Ponnuraj K, Kolosova E, Choe D, Gurusiddappa S, et al. Evidence for the "dock, lock, and latch" ligand binding mechanism of the staphylococcal microbial surface component recognizing adhesive matrix molecules (MSCRAMM) SdrG. *J Biol Chem* 2008;283:638-647.
- Von Eiff C, Peters G, Heilmann C. Pathogenesis of infections due to coagulase negative staphylococci. *Lancet Infect Dis* 2002;2:677-685.
- McCann MT, Gilmore BF, Gorman SP. *Staphylococcus epidermidis* device-related infections: pathogenesis and clinical management. *J Pharmacol Pharmacol* 2008;60:1551-1571.
- Hall AE, Patel PR, Domanski PJ, Prater BD, Gorovits EL, Syribeys PJ, et al. A panel of monoclonal antibodies recognizing the *Staphylococcus epidermidis* fibrinogen-binding MSCRAMM SdrG. *Hybridoma* 2007;26:28-34.
- Williams RJ, Henderson B, Sharp LJ, Nair SP. Identification of a fibronectin-binding protein from *Staphylococcus epidermidis*. *Infect Immun* 2002;70:6805-6810.
- Bowden MG, Visai L, Longshaw CM, Holland KT, Speziale P, Hook M. Is the GehD lipase from *Staphylococcus epidermidis* a collagen binding adhesion? *J Biol Chem* 2002;277:43017-43023.
- Veenstra GJ, Cremers F, Van Dijk H, Fleer A. Ultrastructural organization and regulation of a biomaterial adhesion of *Staphylococcus epidermidis*. *J Bacteriol* 1996;178:537-541.
- Timmerman CP, Fleer A, Besnier JM, De Graaf L, Cremers F, Verhoef J. Characterization of a proteinaceous adhesion of *Staphylococcus epidermidis* which mediates attachment to polystyrene. *Infect Immun* 1991;59:4187-4192.
- Patel JD, Ebert M, Ward R, Anderson JM. S. *epidermidis* biofilm formation: effects of biomaterial surface chemistry and serum proteins. *J Biomed Mater Res* 2007;82A:742-751.
- Pinna A, Zanetti S, Sechi LA, Usai D, Falchi MP, Carta F. In vitro adherence of *Staphylococcus epidermidis* to polymethyl methacrylate and acrysof intraocular lenses. *Ophthalmol* 2000;107:1042-1046.
- Kodjickain L, Burillon C, Chanloy C, Bostvironnois V, Pellon G, Mari E, et al. In vivo study of bacterial adhesion to five types of intraocular lenses. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:3717-3721.
- Wolz Ch, McDevitt D, Foster TJ, Cheung AL. Influence of agr on fibrinogen binding in *Staphylococcus aureus* Newman. *Infect Immun* 1996;64:3142-3147.
- Guo B, Zhao X, Shi Y, Zhu D, Zhang Y. Pathogenic implication of a fibrinogen-binding protein of *Staphylococcus epidermidis* in a rat model of intravascular-catheter-associated infection. *Infect Immun* 2007;75:2991-2995.
- Montanaro L, Arciola CR, Borsetti E, Collamati S, Baldassarri L. Detection of fibronectin-binding protein genes in *Staphylococcal* strains from periprosthetic infections. *Microbiol* 1999;22:331-336.
- Ammendolia MG, Di Rosa R, Montanaro L, Arciola CR, Baldassarri L. Slime production and expression of the slime-associated antigen by staphylococcal clinical isolates. *J Clin Microbiol* 1999;37:3235-3238.
- Rupp ME, Ulphani JS, Fey PD, Bartscht K, Mack D. Characterization of the importance of polysaccharide intercellular adhesion/hemagglutinin of *Staphylococcus epidermidis* in the pathogenesis of biomaterial-based infection in a mouse foreign body infection model. *Infect Immun* 1999;67:2627-2632.
- O'Gara JP, Humphreys H. *Staphylococcus epidermidis* biofilms: importance and implications. *J Med Microbiol* 2001; 50:582-587.
- Duggirala A, Kenchappa P, Sharma S, Peeters JK, Ahmed N, Garg P, et al. High-resolution genome profiling differentiated *Staphylococcus epidermidis* isolated from patients with ocular infections and normal individuals. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:3239-3245.
- Ziebuhr W, Heilmann C, Götz F. Detection of the intercellular adhesion clu(ica) and phase variation in *Staphylococcus epidermidis* blood culture strains and mucosal isolates. *Infect Immun* 1997;65:890-896.
- Arciola CR, Baldassarri L, Montanaro L. Presence of icaA and icaD genes and slime production in a collection of staphylococcal strains from catheter-associated infections. *J Clin Microbiol* 2001;39:2151-2156.
- Baldassarri L, Donelli G, Gelsia A, Simpson AW, Christensen GD. Expression of slime interferes with in vitro detection of host protein receptors of *Staphylococcus epidermidis*. *Infect Immun* 1997;65:1522-1526.
- Hussain M, Herrmann M, Von Eiff Ch, Perdreau-Remington F, Peters G. A 140-kilodalton extracellular protein is essential for the accumulation of *Staphylococcus epidermidis* strains on surfaces. *Infect Immun* 1997;65:519-524.

Sobrevida de los pacientes con astrocitoma de alto grado que expresan el antígeno Ki67, atendidos en un hospital de pediatría

Enrique López-Aguilar,^{a*} Ana Carolina Sepúlveda Vildósola,^b Ana Paulina Rioscovián-Soto,^b Graciela Gascón-Lastiri,^a Federico Rojas-Puentes,^a Georgina Siordia-Reyes,^c Jaime Diegopérez-Ramírez,^d Hermilo De la Cruz-Yáñez^d y Carolina Barrientos-Salcedo^e

^aDepartamentos de Oncología Pediátrica, ^bPediatría Médica, ^cAnatomía Patológica, ^dNeurocirugía Pediátrica y ^eUnidad de Investigación Médica en Genética Humana, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, México D.F., México

Recibido en su versión modificada: 4 de diciembre de 2009

Aceptado: 9 de abril de 2010

RESUMEN

Antecedentes: Los pacientes pediátricos con astrocitomas de alto grado con mismas histologías presentan respuestas diferentes a idéntico tratamiento. Es necesario identificar los factores que influyen en el pronóstico y respuesta al mismo. La sobreexpresión de la proteína Ki67 se ha asociado con respuestas poco favorables. El objetivo fue determinar si la expresión de este antígeno influye en la sobrevida de los pacientes con astrocitoma de alto grado del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Métodos: Se incluyeron pacientes con astrocitoma anaplásico o glioblastoma multiforme atendidos entre 1995 y 2005. Por inmunohistoquímica se determinó la expresión del antígeno Ki67 en las muestras de tejido tumoral y se correlacionó con la histología tumoral y la sobrevida de los pacientes.

Resultados: De 21 pacientes, 12 sobreexpusieron el antígeno Ki67. No se encontró asociación estadísticamente significativa entre la sobreexpresión del antígeno Ki67 y la sobrevida, aunque sí clínica. Se encontró asociación estadísticamente significativa entre la sobreexpresión del Ag Ki67 y el grado de malignidad del tumor. La edad menor de 11 años resultó un factor de mal pronóstico. La sobrevida global fue de 49% a 120 meses.

Conclusiones: La edad menor de 11 años fue un factor de mal pronóstico en los pacientes estudiados con astrocitoma o glioblastoma multiforme. La sobreexpresión del antígeno Ki67 está asociada con la histología y pareciera tener relación con la sobrevida de los pacientes pediátricos con astrocitoma.

Palabras clave:

Ki67, astrocitoma anaplásico, glioblastoma multiforme, cáncer pediátrico

SUMMARY

Background: Pediatric patients with malignant gliomas and same histological diagnosis respond distinctly to treatment. It is thus necessary to determine other factors that may influence the response to treatment and survival. Over expression of the Ki67 protein has been associated with poor treatment response. The aim of this study was to determine if the expression of this antigen influences survival of patients treated for malignant gliomas in the CMN SXXI Pediatrics Hospital.

Methods: We included patients with anaplastic astrocytoma or glioblastoma multiforme seen at our hospital between 1995 and 2005. We determined the expression of Ki67 by immunohistochemistry and correlated the findings with tumor histology and patient survival.

Results: Of the 21 patients studied, 12 over expressed antigen Ki67. There was no significant association between over expression of Ki67 and survival, although we observed a clinical association. Over expression of Ki67 correlated with more aggressive histology. Being under the age of 11 was a poor prognostic factor. Overall survival was 49% at 120 months.

Conclusions: Being young (under 11 years) is a marker of poor prognosis among pediatric patients with anaplastic astrocytoma or glioblastoma multiforme. Overexpression expression of antigen Ki67 is associated with histology and may be associated with poor survival among patients treated in our hospital.

Key words:

Ki67, malignant astrocytoma, glioblastoma pediatric cancer

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Enrique López-Aguilar. Departamento de Oncología Pediátrica, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, Del. Cuauhtémoc, 06725 México D.F., México. Tel.: (55) 5627 6900, extensión 22500. Correo electrónico: elopezaguilar@hotmail.com

Introducción

Los tumores cerebrales representan el tipo de tumor sólido más frecuente en la edad pediátrica, son los segundos en frecuencia general después del grupo formado por las leucemias y los linfomas.¹ La incidencia mundial anual se encuentra entre 10 y 18 casos por millón, la presentación más frecuente es en hombres, raza blanca y menores de cinco años.² En estudios en población de la ciudad de México se ha encontrado una incidencia anual de 17 casos por millón, es decir, 560 casos de tumores del sistema nervioso central por año.³

Los tumores cerebrales más frecuentes son los que se derivan de la glia, hasta 60 %, siendo los astrocitomas los más comunes. Más de los dos tercios partes de estos tumores tienen su origen en los hemisferios cerebrales, el resto puede generarse en las estructuras diencefálicas o en el cerebelo.⁴ La clasificación histológica de Kernohan los separa en cuatro grados, siendo de alta malignidad los de grado III (astrocitomas anaplásicos) y los de grado IV (glioblastoma multiforme).

El diagnóstico clínico se sospecha por cefalea y vómito (cíclico o matutino) secundario a incremento de la presión intracraneana o a irritación del núcleo vagal o centro del vómito en el cuarto ventrículo, e incremento del perímetro cefálico en lactantes.^{5,6} Otros síntomas son edema de papila en los tumores localizados en cerebelo, cambios en el afecto, así como en los niveles de energía y motivación. El síndrome central se presenta cuando se involucran ambos hemisferios o el diencefalo. Es característica de estos pacientes, las respuestas oculomotoras, oculocefálicas y oculoestibulares. La pérdida de balance en la función del tronco cerebral (como alteraciones en la coordinación de las extremidades superiores y afección a pares craneales) sugiere tumoración infratentorial. La afección a pares craneales, especialmente VI, VII y IX, sugieren la posibilidad de una tumoración del tallo cerebral.⁷

En la actualidad se tienen disponibles técnicas imagenológicas funcionales (espectroscopia magnética, estudios de perfusión para determinar angiogénesis y de permeabilidad vascular y de difusión molecular, entre otros) para el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes.^{8,9}

El diagnóstico histopatológico se obtiene por estudio de microscopia de luz e inmunohistoquímica del espécimen obtenido por biopsia o por resección total o subtotal. En las tumoraciones en tallo cerebral donde el acceso quirúrgico es difícil, la biopsia se obtiene por esterotaxia.¹⁰

El tratamiento del tumor se basa en la neurocirugía, cuyos objetivos son el diagnóstico histopatológico, reducir el efecto de masa de la tumoración que ocasiona obstrucción, mejorar la circulación del líquido cefalorraquídeo y lograr la mayor resección tumoral posible, lo cual tiene significado pronóstico,^{11,12} seguido de quimioterapia prerradioterapia con diferentes esquemas para lograr mayor reducción tumoral y la radiosensibilización del tumor (se ha logrado 54 % de reducción tumoral con esquema VETOPEC¹³ y 75 % para astrocitomas y 24 % para glioblastomas con ifosfamida-carboplatino-etopósido¹⁴). Por último, se utiliza radioterapia

al tumor residual con 54 a 56 Gy,¹⁵ excepto en pacientes menores de tres años.

La expectativa de vida actual para estos pacientes es de 56 % a cinco años¹⁴ y depende de varios factores tales como la histología (anaplasia y glioblastoma multiforme), la localización (en tallo cerebral),¹⁶ los factores de crecimiento celular (sobreexpresión de factores de crecimiento),^{17,18} el índice mitótico^{19,20} y la expresión de los antígenos de proliferación, como el Ki67,²¹ entre otros.

El antígeno Ki67 es una proteína nuclear no histona que se expresa en todas las fases del ciclo celular (G1, S, G2 y M), excepto en G0. Es una proteína nuclear de gran tamaño con numerosos dominios repetidos que interviene en el mantenimiento del ciclo celular. Es considerado un marcador de la proliferación de células neoplásicas.²² Su detección se realiza por inmunohistoquímica.²³

La expresión de Ki67 se correlaciona bien con el grado y estadio tumoral. Diversos estudios han mostrando que la expresión de Ki67 es un marcador pronóstico independiente de recidiva y progresión.²⁴ Heergaard²⁵ encontró que los pacientes que expresaban el antígeno Ki67 en más de 3 % de sus células tumorales y PCNA mayor de 4 %, tenían una supervivencia media de 23.5 y 26.5 meses, respectivamente, mientras que la supervivencia media general era de 4.4 años.

La determinación de Ki67 permite diferenciar grupos de mayor agresividad, que justificaría en ellos una terapia más agresiva que la que le correspondería por sus características de estadio y grado.²⁶

El objetivo del presente trabajo fue determinar la influencia de la expresión del antígeno Ki67 como factor pronóstico independiente en la sobrevida de los pacientes con astrocitoma de alto grado.

Métodos

El presente estudio se realizó en el Hospital De Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, durante 2008, analizando los expedientes de los pacientes diagnosticados con astrocitoma anaplásico o glioblastoma multiforme entre 1995 y 2005. El protocolo fue aprobado por el comité local de investigación (R-2008-3603-26). Se incluyó a todos los pacientes menores de 15 años con diagnóstico de astrocitoma de alto grado establecido en el Servicio de Patología del Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, que contaban con expediente completo y muestra del tumor en bloque de parafina, y que hubieran completado un seguimiento de por lo menos dos años. Todos los pacientes recibieron tratamiento por el Servicio de Oncología del Hospital, con el protocolo ICE (carboplatino 400 mg/m²/día en día 1, seguido de ifosfamida 2 g/m² días 1, 2 y 3, y etopósido 100mg/m²/día días 1, 2 y 3, cada tres días por cuatro cursos), seguido de radioterapia (5400 Gy). Se eliminaron los pacientes que abandonaron el tratamiento o cuyas muestras no pudieron ser procesadas por ser insuficientes.

Se tomaron de los expedientes los siguientes datos: edad al diagnóstico, sexo, diagnóstico histopatológico, localización

de la tumoración, tipo de cirugía, volumen tumoral residual, fecha de diagnóstico y fecha de defunción o última cita.

Las muestras de parafina fueron procesadas por inmunohistoquímica estreptavidina-biotina, usando como anticuerpo primario al anticuerpo monoclonal PP-67 a dilución 1:200.²⁷ Las muestras se incubaron 24 horas en cámara húmeda y posteriormente se revelaron.

Para determinar el patrón de expresión de Ki67, un médico patólogo ciego a la sobrevida de los pacientes realizó cuenta celular abarcando aproximadamente 1000 células (15 campos microscópicos). Se consideró una reacción positiva cuando la célula mostró un núcleo intensamente teñido de marrón y para la distribución de éstas se utilizó una escala semicuantitativa:

- Mínima: menos de 10 % de células positivas.
- Moderada: entre 10 y 50 % de células positivas.
- Alta: más de 50 % de células positivas.

El análisis estadístico se llevó a cabo con medidas de tendencia central y dispersión, de acuerdo con la distribución de las variables. Se analizó la asociación de cada variable con la probabilidad de morir mediante prueba de χ^2 o prueba exacta de Fisher y se calculó riesgo mediante razón de momios. La sobrevida global y libre de enfermedad se estimó a uno, cinco y 10 años, de acuerdo con el método actuarial, con prueba Wilcoxon-Gehan para determinar diferencias entre grupos.

Resultados

Se incluyeron 21 pacientes, de los cuales 10 fueron mujeres (47.6 %), con una relación hombre mujer de 1.1:1. La media de edad fue de 10.52 años (DE \pm 3.945) y 33.3 % de los pacientes tuvo entre 12 y 13 años. El 76.2 % de las tumoraciones se encontró en la región supratentorial en algún hemisferio cerebral y fue sometido a cirugía con resección subtotal, 19 % en tallo cerebral, sometido solo a biopsia, y 4.8 % en cerebelo con cirugías totales. El 52.4 % correspondió a astrocitoma anaplásico y 47.6 % fue glioblastoma multiforme. Un poco más de la mitad (57.1 %) de las tumoraciones expresó el antígeno Ki67. Al momento de este informe, siete pacientes se encontraban vivos, cinco se perdieron al seguimiento y nueve habían fallecido (Cuadro I).

La sobreexpresión del antígeno Ki67 no se asoció significativamente con la sobrevida de los pacientes (prueba exacta de Fisher $p = 0.319$, OR = 1.35, IC 95 % = 0.691-2.637), sin embargo, llama la atención que 75 % de los que sí la expresaron hubieran fallecido, mientras que solo 55.5 % de quienes no lo hicieron fallecieron. Existe una asociación estadísticamente significativa (prueba exacta de Fisher $p = 0.006$) entre la sobreexpresión del antígeno Ki67 y la histología del tumor. El riesgo de presentar una histología de glioblastoma multiforme al sobreexpresar al antígeno Ki67 fue de 6.75 (IC 95 % = 1.03-44.08).

Cuadro I. Características de los pacientes

Sexo	Edad	Localización	Histología	Meses de sobrevida	Ki67	Estado actual
F	13	Supratentorial	GM	60	Neg	Vivo
M	9	Supratentorial	GM	22	Pos	Falleció
F	12	Supratentorial	GM	144	Pos	Vivo
M	12	Tallo cerebral	GM	8	Pos	Falleció
F	5	Supratentorial	GM	126	Pos	Falleció
F	17	Supratentorial	GM	115	Pos	Vivo
M	13	Supratentorial	GM	99	Pos	Vivo
M	8	Supratentorial	AA	27	Neg	Pérdida al seguimiento
M	8	Tallo cerebral	AA	12	Neg	Falleció
F	4	Supratentorial	AA	94	Pos	Falleció
F	13	Tallo cerebral	AA	25	Neg	Pérdida al seguimiento
M	10	Supratentorial	AA	10	Pos	Falleció
M	15	Supratentorial	AA	36	Neg	Vivo
M	13	Supratentorial	AA	17	Neg	Pérdida al seguimiento
M	10	Supratentorial	AA	58	Neg	Vivo
F	5	Supratentorial	AA	33	Neg	Pérdida al seguimiento
F	3	Supratentorial	GM	49	Pos	Falleció
F	12	Supratentorial	GM	5	Pos	Falleció
M	11	Cerebelo	GM	10	Pos	Falleció
F	11	Supratentorial	AA	20	Pos	Pérdida al seguimiento
M	17	Tallo cerebral	AA	36	Neg	Vivo

M = masculino, F = femenino, GM = glioblastoma multiforme, AA = astrocitoma anaplásico, Pos = positivo, Neg = negativo

Los pacientes de 11 años o menos fallecieron significativamente más que los mayores de 12 años (90 versus 40 %, prueba exacta de Fisher $p = 0.021$, OR = 2.273, IC 95 % = 1.040-4.967). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para la sobrevida de acuerdo con la histología del tumor (prueba exacta Fisher $p = 0.438$, OR = 1.212, IC 95 % = 0.651-2.258), la localización del mismo ($\chi^2 = 0.687$) ni el sexo del paciente (prueba exacta de Fisher $p = 0.562$, OR = 1.1, IC 95 % = 0.602-2.011).

La sobrevida global actuarial de los pacientes fue de 80, 61 y 49 % a 120 meses (Figura 1), con una mediana de sobrevida de 95.13 meses. La sobrevida actuarial en los pacientes que expresaron el antígeno Ki67 fue de 66, 48 y 39 % a uno, cinco y 10 años, respectivamente (mediana 57.69 meses) versus 100, 88 y 88 % a uno, cinco y 10 años, respectivamente, en quienes no lo expresaron (mediana 60 meses) (Figura 2).

Los pacientes cuya edad al diagnóstico fue de 11 años o menos tuvieron una sobrevida de 81, 44 y 22 % a uno, cinco y 10 años, respectivamente (mediana de 56.4 meses), comparados con 80 % (uno, cinco y 10 años) en aquellos con edad de 12 años o más (mediana de 120 meses) (Figura 3).

Discusión

La sobrevida de los pacientes con astrocitoma de alto grado ha sido informada en la mayoría de los estudios internacionales como mala, con medias de seguimiento de seis a nueve meses. A partir de fines de la década de 1990, la sobrevida se ha visto incrementada con la introducción de la quimioterapia neoadyuvante, en particular con el esquema de quimioterapia utilizando tres drogas (ifosfamida, carboplatino, VP16), ya que se demostró que la barrera hematoencefálica en las áreas adyacentes al tumor estaba disfuncional, y más todavía al dar esta secuencia quimioterápica en los 14 días posteriores a la cirugía, días en los cuales las células tumorales entran en ciclo celular, con una fracción de crecimiento más acelerada y, por lo tanto, mayor sensibilidad al tratamiento.¹⁴

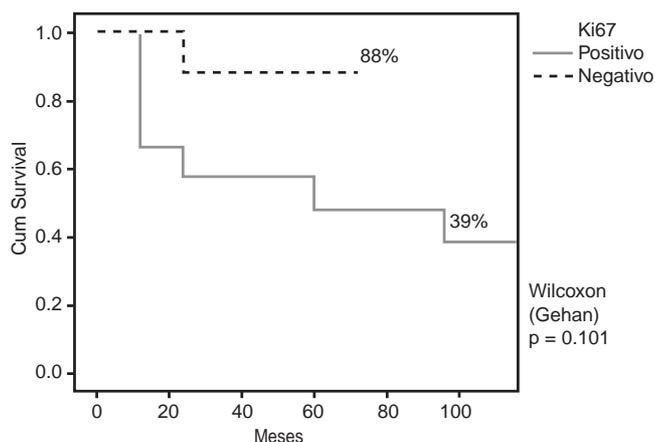


Figura 2. Sobrevida de acuerdo con la expresión del antígeno Ki67.

No obstante que la sobrevida en pacientes con astrocitoma de alto grado en nuestro hospital alcanzó 61 % a cinco años del diagnóstico, es importante destacar que continúa existiendo un grupo de pacientes que tiene mal pronóstico, por lo tanto, es importante determinar los factores que llevan a un peor pronóstico y de esta manera diferenciarlos y tratarlos de manera más agresiva.

Tradicionalmente se ha considerado que los pacientes con astrocitoma de alto grado, subgrupo glioblastoma multiforme tienen peor pronóstico; de acuerdo con nuestra serie, no existió diferencia estadísticamente significativa al comparar el grupo de pacientes con astrocitoma anaplásico y glioblastoma multiforme. Sin embargo, 90 % de los pacientes con glioblastoma multiforme sobreexpresaron Ki67, mientras solo 30 % de los que tuvieron astrocitoma anaplásico lo hicieron; encontramos que el riesgo para una histología agresiva (glioblastoma multiforme) cuando se sobreexpresa Ki67 es seis veces mayor.

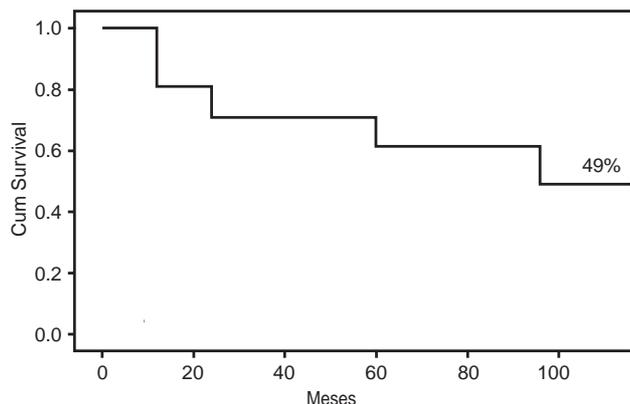


Figura 1. Sobrevida global.

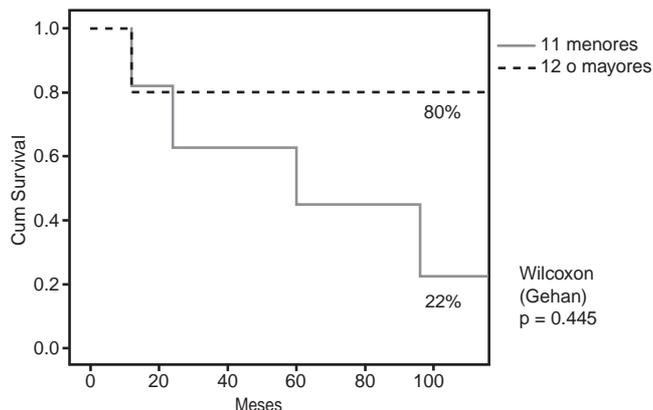


Figura 3. Sobrevida de acuerdo con la edad.

Ki67 es un antígeno monoclonal IgG1 descubierto en 1983 por Gerdes, presente en las células proliferantes y ausente en las células en reposo, aunque la función de este antígeno no permanece clara.²⁸ Recientemente se ha estudiado la importancia y el valor de los anticuerpos proteicos expresados en las células proliferantes, como el Ki67, estudiado en varios tipos de tumores, sin embargo, hasta esta década se ha visto su importancia en tumores astrocíticos. El antígeno Ki67 reconoce una proteína expresada en todas las fases del ciclo celular excepto en las fases G0 y fases tempranas de G1, justamente en las que se expresan las células de los tumores que se consideran con más baja proliferación celular y, por lo tanto, menos agresivos; es decir, los tumores que expresan el antígeno Ki67 son tumores con alta proliferación celular, agresivos e invasores, lo que pudiera sugerir dar un tratamiento más agresivo a los pacientes con este antígeno.

En nuestra serie, la sobrevida a uno, cinco y 10 años para el grupo de pacientes que expresaban el antígeno Ki67 positivo fue de 66, 48 y 39 %, comparada con el grupo de pacientes que no la expresaron, con una sobrevida de 100, 88 y 88 % al mismo periodo. Aunque esta diferencia no es estadísticamente significativa, tiene una significancia clínica importante. Llama la atención que de las nueve defunciones, ocho expresaron el antígeno Ki67 positivo; es importante mencionar que de los 12 pacientes con Ki67 positivo ocho fallecieron, lo cual traduce un riesgo cuatro veces más alto de fallecer en comparación con quienes no lo expresaron. Estos hallazgos son similares a los informados por David Ellison²⁹ en una cohorte de 123 pacientes adultos, quien demostró disminución en la sobrevida de los pacientes que expresaban Ki67 en comparación con quienes no lo hacían ($p = 0.04$). La positividad para Ki67 en astrocitomas pilocíticos ha sido asociada con comportamiento más agresivo y con más alto riesgo de progresión; estos resultados indican que realizar la inmunohistoquímica para Ki67 predice un patrón de sobrevida en pacientes con tumores astrocitarios, lo cual conlleva a estratificar de una manera más acuciosa a los pacientes con astrocitoma que tradicionalmente han sido considerados como de bajo riesgo, ya que la histopatología convencional parece ser limitada y, por lo tanto, ya no puede ser valorada como suficiente para el diagnóstico y pronóstico de estos pacientes. Al respecto, Johanssen no encontró una asociación entre la sobreexpresión de Ki67 y la histología.³⁰ Esto contrasta con lo identificado en nuestro estudio, ya que existió una asociación significativa entre la expresión de Ki67 y la histología del tumor.

Otro marcador investigado en estos pacientes es el oncogén p53,³¹ del cual también se ha demostrado que su sobreexpresión conlleva menor sobrevida en pacientes con astrocitomas y que una mutación de este gen se asocia con menor mediana de supervivencia. En el 2000, Tarick Tihan³² informó un valor predictivo al asociar Ki67 y P53 en pacientes portadores de astrocitoma difuso, encontrando que niveles mayores de 15 % indican peor pronóstico y que pareciera ser de más impacto que lo sugerido por la clasificación histológica, y que los tratamientos debieran adecuarse a estos hallazgos. Estos y otros marcadores moleculares son de

suma importancia para estratificar de manera más adecuada el riesgo de estos pacientes.

En nuestra serie, la sobrevida global para todo el grupo en general fue de 80, 61 y 49 % a uno, cinco y 10 años sin hacer meseta, presentando incluso un declive en la curva en el mes 91, lo cual quiere decir que no podemos considerar a estos pacientes como curados y por lo tanto requieren vigilancia de por vida. Cabe mencionar que una paciente presentó recaída y falleció incluso después de 10 años de vigilancia.

Un hallazgo interesante fue encontrar que el pronóstico de niños menores de 11 es malo. Tradicionalmente se consideraba que el pronóstico en función de la edad aplica cuando son niños menores de tres años, debido al hecho de que no reciben radioterapia por encontrarse en un periodo de desarrollo del sistema nervioso central. Sin embargo, se ha informado una diferencia en la biología molecular de los glioblastomas de niños y adultos, pudiendo ser que este comportamiento comience a partir de la adolescencia. Faury y colaboradores indicaron en 2007 que dentro de los glioblastomas de pacientes pediátricos hay dos subgrupos: aquellos con un perfil más agresivo parecido al de los adultos, y otro con un perfil más benigno no asociado a la activación de Akt y Ras.³³ Sin embargo, los autores no refieren si existe una correlación de estos perfiles de expresión con la edad del paciente.

Por último, es importante mencionar que sin ser el objetivo del trabajo calcular costos y beneficios, debe resaltar que éste es un estudio de inmunohistoquímica relativamente sencillo y económico, dado que el kit completo para 100 pacientes tiene un costo de 500 dólares, es decir, cada prueba tendría un costo de 5 dólares a cambio de la profusa información que este antígeno puede proporcionar.

Referencias

1. Gurney J, Smith M, Bunin G. CNS and miscellaneous intracranial and intraspinal neoplasms. En: Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, editors. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995. NIH Pub No 99-4649. Bethesda MD: National Cancer Institute, SEER Program; 1999. pp. 51-63.
2. Dirección General de Epidemiología. Compendio del Registro Histopatológico de Neoplasias en México. Morbilidad, regionalización 1993-1996 y mortalidad. Tendencias 1985-1995. México: Secretaría de Salud; 1998.
3. Sepúlveda-Vildósola AC, López-Aguilar E. Epidemiology of central nervous system tumors in children: report of the Mexican Brain Tumor Study Group. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47:454.
4. Dohrmann GJ, Farewell JR, Flannery JT. Astrocytomas in childhood: a population based study. *Surg Neurol* 1985;23:64-68.
5. Halperin EC, Watson DM, George SL. Duration of symptoms prior to diagnosis is related inversely to presenting disease stage in children with medulloblastoma: a Pediatric Oncology Group Study. *J Neuropathol Exp Neurol* 2000;59:867-865.
6. Starr A, Achor J. Auditory brain stem responses in neurological disease. *Arch Neurol* 1975;32:761-768.
7. Omuro A, Leite C, Mokhtari K, Delattre J. Review. Pitfalls in the diagnosis of brain tumours. *Lancet Neurol* 2006;5:937-948.
8. Yang P, Berger P, Cohen M, Duffner PK. Computed tomography and childhood seizure disorders. *Neurology* 1979;29:1084-1088.
9. Vézina LG. Imaging of central nervous system tumors in children: advances and limitations. *J Child Neurol* 2008;23:1128-1135.
10. Bloom HJG. Prospects for increasing survival in children with medulloblastoma: present and future studies. *Multidisciplin Aspects Brain Tumor Ther* 1979;1:245-251.

11. **Cohen BH, Zeltzer PM, Boyett JM, Geyer JR, Allen JC, Finlay JL, et al.** Prognostic factors and treatment results for supratentorial primitive neuroectodermal tumors in children using radiation and chemotherapy: A Children's Cancer Group randomized trial. *J Clin Oncol* 1995;13:1687-1696.
12. **Nejat F, El Khashab M, Rutka J.** Initial management of childhood brain tumors: neurosurgical considerations. *J Child Neurol* 2008;23:1136-1148.
13. **Ziegler DS, Cohn RJ, McCowage G, Álvaro F, Oswald C, Mrongovius R, et al.** Efficacy of vincristine and etoposide with escalating cyclophosphamide in poor-prognosis pediatric brain tumors. *Neuronology* 2006;8:53-59.
14. **López-Aguilar E, Sepúlveda-Vildósola AC, Rivera-Márquez H, Cerecedo-Díaz F, Valdés-Sánchez M, Delgado-Huerta S, et al.** Preirradiation ifosfamide, carboplatin and etoposide (ICE) for the treatment of high-grade astrocytomas in children. *Childs Nerv Syst* 2003;19:818-823.
15. **Leibel SA, Scott CB, Loeffler JS.** Contemporary approaches to the treatment of malignant gliomas. *Semin Oncol* 1994;21:126-131.
16. **López-Aguilar E, Cerecedo-Díaz F, Sepúlveda-Vildósola A, Rivera-Márquez H, Castellano-Toledo A, Arias-Gómez J, et al.** Astrocitomas en pediatría. Factores pronósticos. *Gac Med Mex* 1997;133:231-235.
17. **López-Muñoz A, Gutiérrez JC, García-Fernández C, Herrero A.** Valor pronóstico de los marcadores tumorales de proliferación celular y angiogénesis en los oligodendrogliomas. *Oncología* 2000;27:289-296.
18. **Gutmann DH, James CD, Poyhonen M, Louis DN, Ferner R, Guha A, et al.** Molecular analysis of astrocytomas presenting after age 10 in individuals with NF1. *Neurology* 2003;61:1397-1400.
19. **Thorp SH.** Proliferative activity in human glioblastomas: evaluation of different Ki67 equivalent antibodies. *J Mol Pathol* 1997;50:198-200.
20. **Hilton D, Love S, Barber R, Ellison D, Sandeman DR.** Accumulation of p53 and Ki-67 expression do not predict survival in patients with fibrillary astrocytomas or the response of these tumours to radiotherapy. *Neurosurgery* 1998;42:724-729.
21. **Montine TJ, Vandersteenhoven JJ, Aguzzi A, Boyko OB, Dodge RK, Kerns BJ, et al.** Prognostic significance of Ki-67 proliferation index in supratentorial fibrillary astrocytic neoplasms. *Neurosurgery*.1994; 34:674-679.
22. **Tihan T, Davis R, Elowitz E, DiCostanzo D, Moll U.** Practical value of Ki-67 and P53 labelling indexes in stereotactic biopsies of diffuse and pilocytic astrocytomas. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:108-113.
23. **Johannessen A, Thorp SH.** The Clinical value of Ki-67/MIB-1 labeling index in human astrocytomas. *Pathol Oncol* 2006;12:143-147.
24. **Isolan GR.** Astrocytic neoplasms and correlation with mutated p53 and Ki-67 proteins. *Arq Neuropsiquiatr* 2005;63:997-1004.
25. **Heegaard S, Sommer HM, Broholm H, Broendstrup O.** Proliferating cell nuclear antigen and Ki-67 immunohistochemistry of oligodendrogliomas with special reference to prognosis. *Cancer*. 1995;76:1809-1813.
26. **Grotzer M, Janss A, Georger B, Zhao H, Rorke LB, Phillips PC.** Prognostic significance of Ki 67 (M1B1) proliferation index in childhood primitive neuroectodermal tumours of the central nervous system. *Med Pediatr Oncol* 2001;36:268-273.
27. **Brown DC, Gatter KC.** Monoclonal antibody Ki-67: its use in histopathology. *Histopathology* 1990;17:489-503.
28. **Gerdes J, Schuan V, Lenke H.** Prediction of a mouse monoclonal antibody reaction with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. *Int J Can* 1983;31:13-20.
29. **Ellison DW, Steart PV, Bateman AC, Pickering RM, Palmer JD, Weller RO.** Prognostic indicators in a range of astrocytic tumors: an immunohistochemical study with Ki-67 and p53 antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995;59:413-419.
30. **Johannsen A, Etorp S.** The clinical value of Ki67 in human astrocytomas. *Pathol Oncol Res* 2006;12:143-147.
31. **Pollack I, Ronald L.** The relationship between TP53 mutations and overexpression of p53 and prognosis of malignant gliomas. *Cancer Res* 1997;57:304-309.
32. **Tihan T, Davis R, Elowitz E.** Practical value of Ki67 and p53 level indexes in diffuse and pilocytic astrocytoma. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124:108-113.
33. **Faury D, Nantel A, Dunn SE, Guiot MC, Haque T, Hauser P, et al.** Molecular profiling identifies prognostic subgroups of pediatric glioblastoma and shows increased YB-1 expression in tumors. *J Clin Oncol* 2007;25:1196-1208.

La Academia Nacional de Medicina de México ante la salud reproductiva y los derechos de la mujer

La Academia Nacional de Medicina de México (ANMM) expresa su preocupación ante la situación actual de la salud sexual y reproductiva de las mujeres, especialmente de aquellas en los extremos de la vida reproductiva (las más jóvenes y las de mayor edad) y de quienes viven en situación de marginación étnica, geográfica, educativa, social y económica.

En particular, reconoce como inaceptables el número y las causas que mantienen las muertes maternas, ya sean obstétricas directas o indirectas, o bien, por otros motivos entre los que destacan las causas derivadas de la necesidad no satisfecha en anticoncepción, en particular en adolescentes y jóvenes; el alto porcentaje de embarazos no planeados y no deseados; la necesidad de fortalecer las políticas y programas efectivos de comunicación, información y educación para la salud; así como el acceso universal y equitativo a servicios de salud reproductiva.

La mayor parte de las causas y efectos de los problemas de salud son atribuibles a las desfavorables condiciones socio-económicas y a la falta de equidad social, ya que tienen que ver con la pobreza, la marginación y el insuficiente acceso a los servicios básicos de salud. Del mismo modo, la Academia reconoce con preocupación que en la práctica de la medicina se siga privilegiando la acción curativa sobre la preventiva y promocional, se siga tratando y enfatizando a la salud sólo como ausencia de enfermedad y no se ponga el acento en la cultura, las habilidades para la vida y el conocimiento social que son esenciales para la preservación de la salud, por lo que se hace indispensable la incorporación y participación de muy diversas instancias responsables de las intervenciones sobre las “causas de las causas”, tales como las acciones sobre el entorno social, la educación, el desempleo, el compromiso insuficiente de los medios de comunicación —que inciden decididamente en los estilos de la vida actual de las personas— y el deterioro del medio ambiente que prevalecen en el país.

La ANMM destaca la importancia que tiene el darle un mayor énfasis a las intervenciones preventivas, por ser justas, universales y efectivas. En particular, la prevención del embarazo no deseado y el acceso a los métodos anticonceptivos que han demostrado ser estrategias más costo-efectivas para la reducción de la mortalidad materna, que otras medidas de difícil arraigo entre la sociedad y sobre todo entre los jóvenes.

También la ANMM reitera que cualquier intervención en salud pública, de carácter preventivo, así como curativo, debe estar en consonancia con el marco constitucional de los Estados Unidos Mexicanos, con el escenario internacional de los Derechos Humanos, y con los compromisos que de ellos derivan y que como país hemos suscrito en el plano internacional.

En todos ellos se establece la protección de la salud como un derecho humano de las mujeres y de las parejas, como lo son también el derecho a la vida, la supervivencia y la seguridad, a la no discriminación y el respeto a las diferencias; el derecho a vivir una vida libre de torturas, de tratos inhumanos y degradantes; el derecho a la intimidad y la privacidad; el derecho a gozar de los beneficios de los avances científicos y el derecho a la información, educación y toma de decisiones.

En el conjunto de estos derechos, se sustenta de manera irrefutable el derecho a la libertad que tienen todas las mujeres con respecto a la autodeterminación de su salud, así como a una maternidad libremente elegida.

La ANMM, cuyo primer compromiso es con la salud de la población mexicana y para lo cual ha concentrado y mantenido el más alto estándar científico en el país, reconoce que en materia de salud los retos, fines y compromisos específicos hacen necesario evitar cualquier causa que deshumanice la práctica médica profesional y, en consecuencia, nos obligan a fortalecer los principios éticos ante los avances de la ciencia y de la técnica, en tanto aliados y no adversarios de nuestra profesión. Los fines se centran esencialmente en el propósito académico de realizar y promover el estudio, el diálogo, la enseñanza y la investigación, con espíritu crítico y propositivo, ante las necesidades presentes y futuras de la salud en el país, enfatizando los criterios éticos en el desempeño profesional del médico y contribuyendo a elevar los niveles de calidad académica en el ejercicio de la medicina.

Al mismo tiempo, la ANMM asume con profunda responsabilidad, como un privilegio pero también como una obligación, participar en el Sistema Nacional de Salud como instancia consultora, prestar la más amplia colaboración a las autoridades de salud, y de igual modo expresar su opinión respecto al diseño e instrumentación de las políticas públicas, así como de todas aquellas acciones en las cuales se requiera de la opinión calificada de un órgano consultivo del más alto prestigio nacional e internacional.

Ante estas obligaciones, éticas y profesionales, la ANMM no puede eximirse de la responsabilidad de expresar una postura decidida a favor de:

- La libre elección reproductiva de las mujeres y de las parejas, y
- La instauración de políticas públicas que fortalezcan todas las medidas preventivas posibles, incluyendo el acceso a la información y a la más amplia gama posible de métodos anticonceptivos.

En el mismo tenor, se pronuncia explícitamente en contra de:

- La criminalización de las mujeres que enfrentan la decisión de interrumpir un embarazo no planeado, no deseado, forzado o que atente contra su vida o su bienestar físico, mental o social. Obligar a las mujeres a tener un hijo no deseado, vulnera su derecho a la libre procreación, establecido como garantía individual en nuestro país. La criminalización, lejos de eliminar los abortos, sólo promueve su inseguridad, aumentando de manera

desproporcionada las muertes y las complicaciones en las mujeres más pobres y más marginadas.

- Las sanciones de los profesionales de la salud que con un gran compromiso ético y profesional las atienden.

Como académicos, como profesionales de la medicina científica y las ciencias de la salud y como personas, creemos que todos los problemas de salud pública, incluyendo aquellos relacionados con la salud sexual y reproductiva de las mujeres, deben ser resueltos con base en evidencia científica, en las mejores prácticas y recomendaciones técnicas de organismos y agencias internacionales con probada experiencia en el tema, y de acuerdo con los compromisos internacionales asumidos como país ante el sistema de Naciones Unidas, en particular frente a los Objetivos de Desarrollo del Milenio y, sobre todo, en un marco ético y de respeto a los Derechos Humanos de las ciudadanas y de los ciudadanos, a quienes debemos nuestro compromiso intelectual, científico y profesional.

Ciudad de México, abril de 2010.

Melanoma cutáneo

Alberto de la Fuente-García y Jorge Ocampo-Candiani*

Servicio de Dermatología, Hospital Universitario "José E. González", Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, México

Recibido en su versión modificada: 29 de enero de 2010

Aceptado: 3 de febrero de 2010

RESUMEN

El melanoma cutáneo es el tumor más maligno de la piel y tiene una gran capacidad para producir metástasis. Desde hace 50 años su incidencia ha aumentando considerablemente en el mundo, incluyendo México. Aun cuando se conocen algunos factores de riesgo, el diagnóstico y tratamiento temprano son las únicas estrategias que han demostrado mejorar el pronóstico de quienes lo padecen, siendo su manejo todo un reto. En este artículo se presenta una revisión y actualización del melanoma cutáneo, su epidemiología, etiología, los factores de riesgo asociados, la clasificación, los criterios diagnósticos, importancia del ganglio centinela, manejo, tratamiento y prevención.

Palabras clave:

Melanoma cutáneo, ganglio centinela

SUMMARY

Cutaneous melanoma is the most malignant skin tumor with great potential to develop metastases. For 50 years, its incidence has greatly increased worldwide, including Mexico. Although some risk factors are known, early diagnosis and treatment are still the only strategies that have shown to improve prognosis. Management of cutaneous melanoma is still a challenge. In this article we present a review and update of cutaneous melanoma, its epidemiology, etiology, risk factors, classification, diagnosis criteria, relevance of the sentinel node, management, treatment, and prevention.

Key words:

Cutaneous melanoma, sentinel node

Introducción

El melanoma es un tumor derivado de la proliferación de melanocitos atípicos, con o sin la capacidad de producir pigmento, caracterizado por su gran capacidad de metástasis.^{1,2} Produce una neoformación cutánea pigmentada, plana o exofítica, curable durante la etapa inicial pero que sin tratamiento es de rápido avance, pudiendo provocar metástasis linfáticas y hematógenas que provocan alta mortalidad.³

Epidemiología

El melanoma cutáneo es la neoplasia más maligna de la piel.⁴ La incidencia es muy alta en Estados Unidos y Australia, donde ha aumentado en 75 % a partir de 1973.³ De acuerdo con las estadísticas de *The National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER)*, en Estados Unidos se ha documentado aumento de 619 % de 1950 a 2000.⁵ En América Latina no existen estadísticas fidedignas y las estimaciones de la *International Agency for Research on*

Cancer muestran una variabilidad que va de 0/100 mil habitantes en Belice, 2/100 mil habitantes en México, hasta 7.6/100 mil habitantes en Uruguay.¹ En Estados Unidos, el riesgo durante toda la vida de desarrollar melanoma fue uno de 1500 en el año de 1935, en 1992 de uno en 105, en 2002 de uno en 75, y se calcula que para el 2010 será de uno en 50.⁴

En México ocupa el tercer lugar entre los cánceres de la piel, con 14.1 %.³ Según las estadísticas del Instituto Nacional de Cancerología ha aumentado hasta 500 % en los últimos años,⁶ y de acuerdo con un estudio retrospectivo basado en los datos del Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas, la incidencia global de melanoma calculada fue de 1.01/100 mil habitantes.⁷ Según la estadística más reciente de nuestro Servicio de Dermatología, desde 2003 se han identificado entre dos y cuatro casos nuevos por año. Afecta a todas las razas, pero es más frecuente en caucásicos,³ en quienes la incidencia se ha triplicado en los últimos 40 años.⁴ Afecta a los dos sexos; se manifiesta más entre los 20 y 60 años de edad.³ Es una de las neoplasias más comunes de adultos jóvenes⁴ y es más frecuente en mujeres de 25 a 29 años.⁸ En los varones se presenta con mayor frecuencia en tronco y en las mujeres en extremidades

*Correspondencia solicitud de sobretiros: Jorge Ocampo-Candiani. Servicio de Dermatología, Hospital Universitario "José E. González", Universidad Autónoma de Nuevo León. Av. Francisco I. Madero Poniente y Av. Gonzalitos s/n, Col. Mitras, Centro, 64460 Monterrey, Nuevo León, México. Tel.: (81) 8348 1465. Fax: (81) 8348 4407. Correo electrónico: jocampo2000@yahoo.com.mx; delafuentealberto@hotmail.com

inferiores.² Los hombres tienen mayor mortalidad en comparación con las mujeres debido a que desarrollan melanomas en localizaciones de peor pronóstico y en etapas más avanzadas, menor conocimiento de las medidas preventivas y menor respuesta a las estrategias públicas de educación para la salud.

Factores de riesgo

a) *Historia de melanoma (familiar o personal)*: cerca de 10 % de los melanomas se desarrolla en un contexto de historia familiar; 50 % de los melanomas se origina *de novo*, sin embargo, las lesiones que se pueden considerar precursoras de melanoma son:

1. Nevos melanocíticos congénitos gigantes (más de 20 cm), con un riesgo de 5 %.
2. Nevos displásicos (adquiridos), en áreas expuestas y microscópicamente con atipias celulares. Se manifiestan más en la raza blanca y en la pubertad; tienen un riesgo de 6 % de evolucionar a melanoma.
3. Nevos melanocíticos adquiridos.

Los antecedentes familiares o personales de melanoma de nevos displásicos y de más de 75 nevos melanocíticos adquiridos confieren un riesgo relativo de 35 y constituyen los factores de mayor riesgo.

b) *Exposición solar y radiación UV*: el aumento en la exposición solar y la alteración de la parte alta de la atmósfera por la contaminación han producido aumento en la radiación. Las personas que no se broncean adecuadamente, que desarrollan quemaduras solares muy fácilmente o con antecedentes de quemaduras solares múltiples o severas, tienen un riesgo dos a tres veces mayor. La exposición solar intermitente se ha asociado con mayor riesgo,⁸ en particular durante la niñez.³ Se ha postulado que la luz solar causa inmunosupresión cutánea. El incremento en la exposición a la radiación ultravioleta es considerado un factor que ha contribuido al incremento en la incidencia de melanoma, principalmente las quemaduras solares por UVB (290-320 nm). También existe mayor incidencia en personas expuestas a UVA (320-400 nm).

c) *Efectividad de protectores solares*: los filtros solares bloquean UVB pero son menos efectivos para bloquear UVA, que constituyen cerca de 95 % de la energía ultravioleta del espectro solar. Los protectores solares inhiben la adaptación de la piel a la luz solar, por lo tanto su uso puede producir exposición excesiva de la piel a UVA. Datos de laboratorio demuestran que el melanoma es producido por UVA, por lo que los bloqueadores UVB pueden ser ineficaces. Los sombreros, ropa protectora y evitar baños de sol son mucho más eficaces que los bloqueadores químicos. Los protectores solares que contienen óxido de zinc o dióxido de titanio reflejan la luz solar, por lo que son referidos preferentemente como protectores o pantallas físicas. Estos

compuestos bloquean efectivamente UVA.⁸ Dentro de estos también se encuentran la avobenzona (Parsol, 1789), el ácido sulfónico de tereftalideno-dicamfor (Mexoryl SX), trisiloxano drometriazol (Mexoryl XL), oxibenzofenona, tetrametilbutilfenol metilen-bis-benzotriazolil (Tinabsorb M) y el bis-etil-hexiloxifenol metoxifenol triazina (Tinosorb S).⁹

d) *Piel clara (fototipos I y II de Fitzpatrick)*: la raza blanca tiene un aumento de 10 veces la incidencia comparada con la raza negra, y siete veces comparada con la indígena y criolla de América Latina.² El cabello rojizo, ojos claros, las efélides y otros marcadores de daño solar aumentan el riesgo hasta tres veces.¹⁰

Etiología

La etiología y patogenia son inciertas. Algunos estudios epidemiológicos han demostrado el papel que desempeña la predisposición genética y la exposición a la luz solar.⁴ En el modelo Clark, el primer cambio fenotípico en los melanocitos es el desarrollo de nevos benignos, los cuales se hallan compuestos de melanocitos névicos. El control del crecimiento de estas células a pesar de ser alterado es limitado, por lo que raramente los nevos progresan a cáncer. La falta de progresión probablemente se deba a senescencia celular inducida por oncogenes. Molecularmente, la activación anormal de la vía de la proteínasa activada por mitógeno (MAPK, también llamada ERK) estimula el crecimiento del melanoma. La activación de esta vía es el resultado de mutaciones somáticas en el N-RAS, que en 15 % se ha asociado a melanoma, o en el BRAF, que en 50 % se ha asociado a melanoma. Estas mutaciones causan la activación constitutiva de la cinasa serina-treonina en la vía ERK-MAPK.

Se ha observado *in vitro* que la depleción de BRAF y N-RAS de las células con melanoma suprime su crecimiento.¹¹ Por otra parte, se ha estimado que la frecuencia del melanoma familiar es de 8 a 12 %; se ha reconocido un antígeno común del melanoma en relación con HLA-1.³ El principal gen involucrado en el desarrollo del melanoma se encuentra en 9p21. Este gen conocido como CDK2NA codifica dos genes que se comportan como reguladores negativos del ciclo celular⁴ que codifican las proteínas p16³ y p19,¹¹ inhibidoras de las cinasas.³ Las mutaciones en este gen permiten que las células superen el paso de revisión en G1/S, resultando en la proliferación y crecimiento anárquico de las mismas. Las mutaciones en CDKN2A se encuentran en 20 a 40 % de las familias con susceptibilidad al melanoma.¹² Se han descrito mutaciones en el gen INK4A en 8 % de los pacientes con melanomas primarios múltiples.¹³ Algunas familias también presentan mutaciones en la proteína cinasa 4 (CDK4), compañera de unión de p16 (CDKN2A). Otros genes implicados en casos esporádicos incluyen mutaciones en N-RAS, BRAF y PTEN/MMAC1. Por otra parte, las variaciones en el receptor de melanocortina 1 (MC1R) se han asociado con melanoma y cáncer de piel no melanoma en europeos.¹

Fases de crecimiento

Una vez que los melanocitos se tornan neoplásicos pueden migrar fuera de su posición original: la capa basal de la epidermis.⁸ La *fase de crecimiento radial* se refiere al patrón de crecimiento horizontal, intraepidérmico, preinvasor o mínimamente invasor. La *fase de crecimiento vertical* se refiere al patrón de crecimiento dérmico, así como hacia la vasculatura vecina que pueda funcionar para producir metástasis.⁴ Las células poco diferenciadas no respetan límites, no presentan afinidad por la epidermis, además de crecer tanto horizontal como verticalmente, generando nódulos o tumoraciones.⁸

Clasificación

- a) *Melanoma in situ*: el término es empleado cuando las células del melanoma están confinadas a la epidermis (fase de crecimiento radial), por encima de la membrana basal, cuando presentan atipia melanocítica basilar e hiperplasia, y cuya distribución sigue una alineación unicelular sobre la basal o a través de toda la epidermis. Todo melanoma inicia como lesión *in situ*, pero el melanoma *in situ* es clínicamente diagnosticable solo cuando la fase de crecimiento radial es suficientemente visible para ser identificada. Estas lesiones son planas o con una elevación apenas perceptible, con bordes irregulares y una marcada variación de colores. No se presentan tonos azulados ni grises, ya que no afectan la dermis.
- b) *Melanoma léntigo maligno*: es el menos común de los tres principales tipos de melanoma en blancos.⁴ Representa aproximadamente 5 %.² En nuestra casuística también es poco común (9 %). Está claramente relacionado con la exposición solar crónica.² Es el menos agresivo de los melanomas,³ con una evolución larga antes de presentar crecimiento vertical y metástasis.² La incidencia es igual en hombres y mujeres, afectando principalmente a fototipos I a III de Fitzpatrick, siendo raro en personas de color. Se presenta como una mácula uniforme de 3 cm o más. Tiende a ser bien definida, en algunas áreas con bordes borrosos e

irregulares, con escotaduras de apariencia geográfica. El cambio clínico que indica la transición de léntigo maligno a melanoma léntigo maligno es la aparición de tonalidades con variaciones rojizas, blancas o azules, así como pápulas o nódulos (figura 1).

- c) *Melanoma de extensión superficial*: representa 70 % de los melanomas en personas blancas y es el más común en este tipo de población, en tanto que en los de piel de color constituye solo 2 %.⁴ Aun cuando en México representa 7 a 20 %, en nuestra consulta representa la variedad más común, con 36 %. Mantiene un crecimiento horizontal por un tiempo variable antes de volverse invasivo.² Se presenta entre los 30 a 50 años de edad, con una incidencia ligeramente mayor en mujeres.⁴ Aparece principalmente en espalda (ambos sexos) o en piernas (mujeres).⁸ Una lesión pigmentada preexistente presenta cambios en la coloración, forma o diámetro. Inicialmente se manifiesta como una mancha plana de 5 a 25 mm, asimétrica, ovalada, de bordes irregulares y con indentaciones. La pigmentación puede ser café, café oscura o negra, con una mezcla de tonalidades rojas, azules, blancas (signo de la bandera tricolor) y grises. El color blanco indica áreas en regresión (figura 2). Al iniciarse la fase vertical comienzan a desarrollarse pápulas y nódulos, con erosiones y ulceraciones superficiales.⁴
- d) *Melanoma nodular*: es la forma más agresiva,³ ya que presenta crecimiento vertical desde un inicio.² Ocupa el segundo lugar en frecuencia,⁴ representa 10 a 20 % de todos los melanomas, ocurre entre el quinto y sexto decenio de la vida.³ Aparece en todas las razas, con una frecuencia en Japón ocho veces mayor (27 %) que el melanoma de extensión superficial (3 %).⁴ Es el tipo más frecuente en la población mexicana. Lo observamos en 35 % de los casos; en dos grupos de pacientes del Instituto Nacional de Cancerología correspondió a 63 y 49.2 % respectivamente.¹⁴ Esto difiere de nuestra experiencia, ya que en nuestro servicio ocupa el segundo, representando 23 %. Su incidencia es mayor en hombres que en mujeres (2:1) y puede aparecer en cualquier parte del cuerpo,⁸ principalmente en espalda (hombres) y piernas (mujeres). La mayoría de las veces aparece *de novo*. Evoluciona en pocos meses como un nódulo



Figura 1. Melanoma léntigo maligno localizado en espalda.

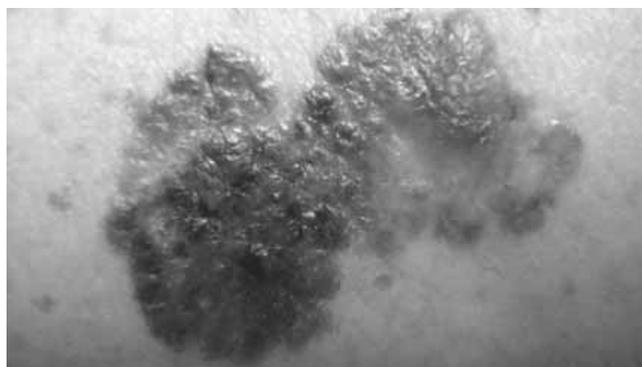


Figura 2. Melanoma de extensión superficial con áreas de regresión en espalda.

elevado, duro, con aspecto de zarzamora, ulcerado o engrosado, que puede tornarse polipoide. Puede pasar por coloraciones azuladas, negras o grises, y en raras ocasiones pueden ser rosa con un halo periférico hiperpigmentado, con un tamaño de 1 a 3 cm, de forma redonda y bordes bien delimitados. Generalmente son positivas las tinciones inmunohistoquímicas para proteínas S-100 y HMB-45. Es útil la serología en este tipo de tumores, ya que los niveles de S-100 beta, actividad inhibitoria de melanoma, S-cisteinildopa y deshidrogenasa láctica son marcadores de actividad tumoral. La deshidrogenasa láctica es el único marcador estadísticamente significativo en la enfermedad progresiva (figura 3).⁴

- e) *Melanoma acral lentiginoso*: se observa más a menudo en personas de raza negra y mestizos,³ en quienes predomina el componente de extensión radial. La localización más frecuente es en palmas, plantas y subungueal,² especialmente del pulgar y primer ortejo,¹⁴ mucosas y pene.² En estas razas constituye 50 a 70 % de los melanomas.⁴ En México representa 24 a 31 %, mientras que 8 % en la literatura mundial.¹ Esta estadística va acorde con la de nuestro servicio, donde también ocupa 23 %. Se observa en personas de más de 60 años, con mayor frecuencia en hombres que en mujeres (3:1). Se manifiesta como una mácula con discreta elevación que en la fase vertical desarrolla pápulas y nódulos. Puede tener una gran variedad de colores, con bordes irregulares. En la localización subungueal se presenta como una mácula en la matriz ungueal que va extendiéndose hasta involucrar todo el lecho y base ungueal. Cuando se inicia la fase vertical aparecen pápulas, nódulos y destrucción de la uñas. Puede haber hiperpigmentación café oscura en toda la uña y piel adyacente,⁴ denominándose signo de Hutchinson (figura 4).¹⁴
- f) *Melanoma de mucosas*: tumor muy raro⁴ que constituye 3 a 7 % de los melanomas en la mujer,¹⁵ y menos de 4 % de todos los melanomas.¹⁶ En nuestro servicio también es raro, representando solo 4 %. Predomina en paladar, mucosa gingival³ y nasal (43 %), así como en vagina y vulva (45 %).⁴ La localización más frecuente es en labios menores (80 %).¹⁵ Es de comportamiento agresivo, ya que más de 85 % es invasivo al momento del diagnóstico.¹⁶
- g) *Melanoma desmoplásico*: es un tumor raro que aparece en mayores de 55 años y que afecta con mayor frecuen-

cia a mujeres. También se pueden encontrar melanomas con neurotropismo sin desmoplasia importante, siendo esta variante poco común.¹⁷ Se presenta como una placa de bordes mal definidos o como un nódulo sin pigmento, principalmente en cabeza y cuello. Característicamente surge en el contexto de un léntigo maligno. Está compuesto por melanocitos malignos fusiformes que semejan fibroblastos asociados con reacción fibrosa. Con frecuencia se observa neurotropismo, infiltrado linfocitario y depósitos de mucina en la dermis.¹⁸

Otro tipo de melanoma con baja frecuencia es el *melanoma amelanico*, sin embargo, el diagnóstico es más difícil por la ausencia de pigmento. Ocurre con mayor frecuencia en extremidades.¹ En nuestro servicio representa 4 %. Casi siempre es un tumor de color rosado y de mal pronóstico. En 1 a 15 %, el melanoma primario está oculto y solamente se observan las metástasis (figura 5).³

Diagnóstico

El diagnóstico de melanoma se sospecha por clínica, con ayuda de la dermatoscopia y otros métodos no invasivos, pero se confirma con la histopatología.¹ En la década de 1980 se introdujo la regla clínica del ABCD (A = asimetría, B = bordes irregulares, C = color irregular y D = diámetro mayor de 5 mm). Posteriormente un quinto criterio conocido como E (elevación) fue introducido para describir los cambios morfológicos de las lesiones a través del tiempo (regla ABCDE). Otro algoritmo es el de Glasgow, que consta de siete puntos básicos divididos en tres criterios mayores y cuatro menores. Los criterios mayores son cambios en el tamaño, forma irregular y color. Los criterios menores son diámetro mayor de 7 mm, inflamación, sangrado o piel eccematosa, y prurito moderado o alteración de la sensibilidad. En adultos, una lesión pigmentada con uno de los criterios mayores es considerada para ser reseca, mientras que la reunión de criterios menores ayuda a aumentar la sospecha clínica,¹⁹ sin embargo, no resulta fiable en los casos de melanomas en etapas iniciales, nodulares, amelanicos ni subungueales.

En un estudio que evaluó los criterios del ABCDE y la escala de siete puntos, todos los melanomas (n = 65) fueron detectados al utilizar la escala de siete puntos y todos tuvieron por lo menos uno de los tres criterios mayores



Figura 3. Melanoma nodular localizado en muslo.



Figura 4. Melanoma acral localizado en planta.

definidos en esta escala.²⁰ Cinco (7.7 %) de los melanomas no fueron identificados al utilizar los criterios del ABCDE.²¹ Se sabe que la certeza diagnóstica con el examen clínico es de aproximadamente 60 %¹ y de 85 % cuando lo efectúan dermatólogos expertos.¹⁴

La epiluminiscencia es un procedimiento no invasivo diseñado para mejorar la sensibilidad diagnóstica; el dermatoscopio es la versión más práctica y accesible para realizar este procedimiento. La dermatoscopia ha aumentado la capacidad de diagnosticar lesiones pigmentadas en 10 a 20 %.¹⁰ Tiene una sensibilidad de 60 a 95 % dependiendo del grado de experiencia del examinador, de la dificultad diagnóstica de la lesión y de los criterios dermatoscópicos.¹ Existe una lista de siete puntos por examinar en la totalidad de la lesión, en la cual se obtiene una calificación dermatoscópica basada en tres criterios mayores (red atípica de pigmento, velo azul-grisáceo y patrón vascular atípico) y cuatro menores (patrón en rayas irregulares, pigmentación irregular, puntos o glóbulos irregulares y regresión). Se le otorga una calificación de dos a cada uno de los criterios mayores y de uno a cada uno de los menores. Una calificación igual o mayor a tres es sugestiva de melanoma. Para que se pueda realizar el diagnóstico dermatoscópico se requiere la identificación de por lo menos un criterio mayor y uno menor, o de tres menores.⁸ Entre los patrones dermatoscópicos, la presencia de una red de pigmento irregular es la que tiene mayor sensibilidad para el diagnóstico (23.8 %) (figura 6).²² Cabe hacer énfasis en que estos criterios solo sirven como guía, ya que en toda lesión con una calificación sospechosa debe realizarse una biopsia.⁸

La biopsia escisional con un margen de 1 a 2 mm, orientada por el examen clínico y dermatoscópico y en algunos casos con ayuda de luz de Wood para una mejor delimitación, es el procedimiento más recomendado para la extirpación de las lesiones pigmentadas menores a 2 cm. Antes de realizar la biopsia, el clínico debe examinar los ganglios regionales, ya que de tratarse de un melanoma, la inflamación reactiva de los ganglios puede resultar en falsos positivos. La biopsia debe orientarse en el sentido del drenaje linfático, y en lo posible seguir las líneas de tensión de la piel. Se prefiere el cierre primario y evitar colgajos para poder identificar recurrencias o lecho tumoral en las siguientes intervenciones. La biopsia incisional se puede llevar a cabo en



Figura 5. Melanoma amelanítico localizado en tercer pulpejo.

lesiones grandes sospechosas y en zonas cosméticamente problemáticas. La muestra se debe tomar de la zona más pigmentada o de la región más elevada. En la actualidad se ha demostrado que la biopsia incisional no aumenta el riesgo de extensión local o recurrencia del melanoma, pero sí de errores diagnósticos en caso de no ser tomada del sitio adecuado.¹

El grosor tumoral, conocido como la profundidad de Breslow, es el determinante histológico más importante para el pronóstico. Se mide en milímetros la parte tumoral de mayor profundidad desde la porción más superficial del estrato granuloso de la epidermis hasta la parte más profunda del tumor, informándose en milímetros. La segunda determinante más importante en cuanto a pronóstico es la ulceración, la cual se define como la pérdida de la epidermis en el melanoma. El nivel de Clark mide la invasión anatómica del tumor, informándose la profundidad tumoral según la región anatómica afectada (1, *in situ*; 2, dermis papilar; 3, interfase retículo papilar; 4, dermis reticular; 5, tejido celular subcutáneo). El nivel de Clark parece influir en el pronóstico solo en melanomas menores de 1 mm de profundidad.⁸

Estadificación

En 2002, *American Joint Committee on Cancer* desarrolló un sistema TNM de estadificación del melanoma. De acuerdo con éste, la profundidad en milímetros (Breslow) y la ulceración son los principales determinantes pronósticos en los melanomas localizados (estadios I y II), el número de metástasis ganglionares, la carga tumoral y la ulceración son los predictores más potentes de la supervivencia de pacientes en estadio III, y el sitio anatómico de las metástasis a distancia son el factor pronóstico más significativo en pacientes en estadio IV (cuadros I y II).²³

Abordaje y tratamiento

La escisión local amplia es el tratamiento de elección para el melanoma primario.⁵ Durante la última década ha existido

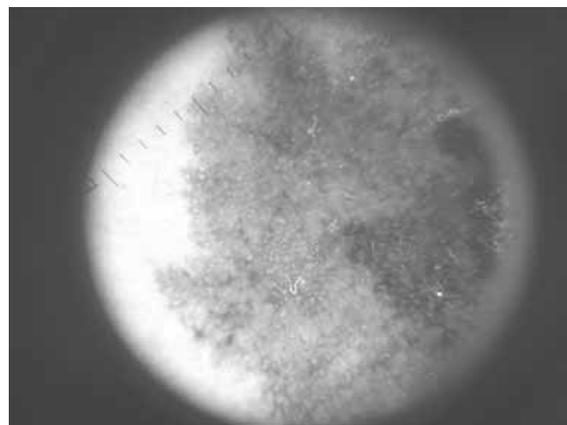


Figura 6. Red irregular de pigmento con distinta tonalidad a la dermatoscopia.

una tendencia a disminuir el margen para la escisión del melanoma primario, basándose en estudios controlados que no muestran diferencias en el pronóstico de los pacientes con melanomas extirpados con márgenes de 4 cm o más respecto a los que fueron extirpados con margen de 2 cm.²³ En general, para lesiones *in situ* se recomienda un margen de 0.5 cm, aquellas con Breslow menor de 2 mm un margen de 1 cm, aquellas con Breslow mayor de 2 mm un margen de al menos 2 cm y en aquellas lesiones menores de 4 mm un margen de 2 cm.¹ En nuestra experiencia, los márgenes de no más 2 cm también son los más recomendados para lesiones con Breslow igual o mayor a 2 mm.

La cirugía de Mohs es una técnica quirúrgica especializada para el tratamiento de cáncer de piel, que permite el control microscópico preciso de los márgenes utilizando secciones horizontales congeladas, ofreciendo índices de curación superiores a otras opciones.²⁴ La escisión con márgenes de 5 mm en ocasiones es inadecuada para los melanomas *in situ* en piel fotodañada, donde el antecedente de hiperplasia melanocítica oscurece los verdaderos bordes de la lesión, tanto clínicos como histológicos. Los márgenes de 5 mm ofrecen tasas de

Cuadro I. Clasificación TNM del melanoma de acuerdo con American Joint Committee on Cancer 2002.²³

T	Profundidad	Tumor
Tx	Tumor primario no valorable	
Tis	Melanoma <i>in situ</i>	
T1	1.0 mm	a: sin ulceración y nivel II/III b: con ulceración o nivel IV/V
T2	1.01-2.0 mm	a: sin ulceración b: con ulceración
T3	2.01-4.0 mm	a: sin ulceración b: con ulceración
T4	> 4 mm	a: sin ulceración b: con ulceración
	Número ganglios	Masa tumoral ganglionar
N1	1	a: micrometástasis b: macrometástasis
N2	2 a 3	a: micrometástasis b: macrometástasis c: metástasis en tránsito o satelitosis sin ganglios positivos
N3	4 o más metástasis en tránsito o satelitosis con metástasis ganglionares	a: micrometástasis b: macrometástasis
	Sitio	LDH Sérica
M1a	Piel, subcutis o ganglionar a distancia pulmonar	Normal
M1b	Cualquier otra metástasis visceral	Normal
M1c	Cualquier metástasis a distancia	Elevada

curación entre 80 a 94 %, mientras que la cirugía de Mohs provee de mayor tasa de curación, con recidivas a los tres a cinco años de 1 %.²⁵ A pesar de ello y a los pocos estudios, en nuestro servicio no realizamos ni recomendamos la cirugía de Mohs para melanomas *in situ* (cuadro III).⁴

Cuando se palpen adenopatías o en los pacientes de difícil exploración, se sugiere el uso de ecografía. Si resulta sospechosa se recomienda la punción citológica.²⁶ El ultrasonido de los ganglios linfáticos puede aumentar la sensibilidad de 85.4 % a 99.1 % en el diagnóstico de metástasis ganglionares.²⁷

Ganglio centinela

Con el mapeo linfático del ganglio centinela (primer grupo de ganglios que reciben el drenaje aferente del tumor primario) se realiza un procedimiento mínimamente invasivo para identificar a pacientes con enfermedad ganglionar microscópica que puedan beneficiarse de la resección ganglionar terapéutica temprana. Se requiere la utilización de medicina nuclear, cirugía general y anatomía patológica. Las razones para identificar el ganglio centinela son la estadificación y poder dar un pronóstico, así como reseca de manera terapéutica y temprana los ganglios afectados, la identificación de pacientes que puedan entrar a un protocolo terapéutico y la consideración de la terapia coadyuvante.²⁸ El estado de los ganglios linfáticos en el estudio patológico es el factor pronóstico más importante en los pacientes con melanoma.²⁶ En manos expertas, el ganglio centinela puede identificarse en más de 95 %.⁵ Actualmente, la biopsia del ganglio centinela se considera apropiada para los pacientes sin ganglios palpables y para aquellos con tumores de grosor igual o superior a 1 mm, ulcerados, con nivel de Clark IV-V, datos de regresión, biopsia por rasurado e incongruencia clínica con el Breslow informado.¹ Los marcadores inmunohistoquímicos para melanoma S-100 (altamente sensible pero poco específica) y HMB-45 (más específico pero negativo en los melanomas de células fusiformes) aunados a marcadores de diferenciación melanocítica (Melan A/MAET1, MITF y tirosinasa) y de proliferación celular (Ki-67), se utilizan para el diagnóstico de melanoma metastásico, aumentando la sensibilidad y especificidad del estudio histopatológico de los ganglios regionales hasta en 44 %.²⁶

Los pacientes con ganglio centinela positivo deben someterse a linfadenectomía regional completa, ya que aproximadamente 16 % presentará ganglios linfáticos positivos adicionales en dicha zona.²⁹ Los ganglios linfáticos regionales son el primer sitio de metástasis en 60 a 70 % de los pacientes con melanoma clínicamente localizado. Los niveles séricos de proteína S-100 y deshidrogenasa láctica sirven como marcadores de carga tumoral en pacientes con enfermedad avanzada.¹⁰

Para la identificación del ganglio centinela se utilizan varios métodos: la linfocintigrafía, la aplicación de azul de metileno y la detección mediante rayos gamma (gamma cámara). El uso combinado de estas tres técnicas puede alcanzar una sensibilidad cercana a 100 %. Con azul de

Cuadro II. Estadificación del melanoma de acuerdo con American Joint Committee on Cancer 2002.²³

Estadio	Estadificación clínica			Estadificación patológica		
	T	N	M	T	N	M
0	Tis	N0	M0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0	T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0	T4b	N0	M0
III	Cualquier T	N1	M0			
		N2	M0			
		N3	M0			
IIIA				T1-4a	N1a	M0
IIIB				T1-4a	N2a	M0
				T1-4b	N1a	M0
IIIC				T1-4b	N2a	M0
				T1-4a	N1b	M0
				T1-4a	N2b	M0
				T1-4a/b	N2c	M0
				T1-4b	N1b	M0
				T1-4b	N2b	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1	Cualquier T	N3	M0
				Cualquier T	Cualquier N	M1

metileno más tecnecio, la sensibilidad disminuye a 90-95 %, con 5 % de falsos positivos. La linfocintigrafía por sí sola tiene una sensibilidad de 83 % y una especificidad de 93 %, con una tasa de falsos negativos de 7 a 10 %.³⁰ Por lo tanto, el abordaje combinado con linfogammagrafía preoperatoria, detección intraoperatoria de la radiactividad con sonda gamma y la utilización del colorante azul patente ofrecen la mejor detección del ganglio centinela.³¹

- a) *Linfocintigrafía*: se realiza mediante la aplicación de radioisótopo como el tecnecio-99 en los cuatro cuadrantes de la lesión, posteriormente mediante gammagrafía se identifica el ganglio que capta primero el radioisótopo; este ganglio es llamado ganglio centinela. Luego el paciente es llevado a cirugía donde se reseca dicho ganglio y mediante estudios histopatológicos se buscan metástasis. Se pueden utilizar diferentes radiocoloides junto el tecnecio-99 para la detección del ganglio, como el antimonio sulfuro y la albúmina humana. El radioisótopo ideal es aquel que se mueve rápidamente al ganglio regional luego de la infiltración y se concentra en éste durante un largo periodo. Se ha encontrado que el coloide Tc sulfuro es el que se concentra más tiempo en el ganglio, evitando el fenómeno de *skip* (saltar), en el cual el radiomarcador pasa rápidamente por el primer ganglio centinela y no permite ser detectado por la gammagrafía hasta que se concentra en el siguiente ganglio, dando resultados erróneos en el estudio.³²
- b) *Azul de metileno*: se lleva a cabo en salas de cirugía mediante la marcación perilesional de cada cuadrante

con azul de metileno, se espera cinco minutos y se realiza la incisión de la cadena ganglionar más cercana, donde se busca el ganglio teñido de azul. Tiene una sensibilidad de 86 %.³⁰

- c) *Gammacámara*: se realiza en el transoperatorio. Mediante este instrumento se identifica el ganglio con los niveles más altos del radioisótopo. Múltiples estudios informan depósitos metastásicos en ganglios según el grosor del tumor primario. Así, en tumores menores de 0.8 mm los depósitos son de 1 %, en tumores 0.8 a 1.5 mm de 8 %, en tumores de 1.5 a 4.0 mm de 23 % y en lesiones mayores a 4 mm de 36 %.⁵ Existe controversia sobre la realización del procedimiento de identificación del ganglio centinela previo a la extirpación quirúrgica de la lesión, por la probabilidad de alterar el drenaje linfático de la zona, lo que disminuiría la sensibilidad del estudio. Algunas investigaciones han informado que el drenaje linfático no se altera si se deja un margen menor a 2 cm al retirar la lesión primaria, sin movilización de colgajos o alteración del drenaje linfático. En cambio, si se rotan colgajos o se realizan disecciones amplias se puede alterar el drenaje linfático disminuyendo la sensibilidad, particularmente si se trata de un área anatómica que por lo general tiene más de un drenaje linfático, como puede ser la cara o la línea media del tronco.³³

Todos los ganglios considerados como centinela deben ser analizados bajo hematoxilina-eosina y al menos un marcador inmunohistoquímico (HMB-45, Melan A o proteína S-100).³⁴

Cuadro III. Abordaje del melanoma⁴**I. Biopsia**

- A. Biopsia escisional total con márgenes angostos.
- B. Biopsia incisional o por sacabocado cuando no es posible realizar la biopsia escisional.
- C. Cuando se tome muestra de la lesión: tomarla de la región más elevada o de la más oscura.

II. Melanoma *in situ*

- A. Escisión con margen de 0.5 cm.

III. Melanoma léntigo maligno

- A. Escisión con un margen de 1 cm más allá de la lesión clínicamente visible.
- B. Escisión hasta la fascia o hasta el músculo subyacente.
- C. No se recomienda la escisión nodal a menos que exista adenopatía palpable y sospechosa de tumoración.
- D. Estudio de ganglio centinela en caso de grosor > 1 mm.

IV. Melanoma de extensión superficial, nodular y acral

- A. Grosor < 1 mm.
 - Escisión con margen de 1 cm del borde de la lesión.
 - Escisión hasta la fascia o músculo subyacente.
 - No se recomienda la escisión nodal al menos que exista adenopatía palpable y sospechosas de tumoración.
- B. Grosor 1-4 mm
 - Escisión 2 cm desde el borde de la lesión, excepto cara.
 - Escisión hasta la fascia o músculo subyacente.
 - Es recomendable el estudio del ganglio centinela en tumores con grosor > 1 mm.
 - La linfadenectomía se realiza en ganglios centinela con infiltración tumoral.
 - La disección ganglionar terapéutica es recomendable si existe adenopatía clínicamente palpable y sospechosa de tumoración.
 - Si los ganglios regionales son positivos y resecaos completamente, sin evidencia de metástasis a distancia, se debe considerar terapia coadyuvante con INF alfa-2B.

La tomografía por emisión de positrones (PET) con 2-[¹⁸fluorina]-fluoro-2-deoxi-D-glucosa (¹⁸FDG) ha ganado aceptación como herramienta para la detección de melanoma metastático y de seguimiento para efectos terapéuticos. La PET se basa en los cambios metabólicos que pueden evidenciar metástasis tempranas en pacientes con alto riesgo. Estudios recientes han informado una sensibilidad de 78 a 100 % para detectar melanomas metastáticos. Se han identificado hallazgos falsos positivos asociados con respuesta inflamatoria y tumores primarios o metastáticos.³⁵ Los resultados falsos negativos ante metástasis obvias son raros. Las metástasis de 5 mm o menos pueden no detectarse. Se ha informado que la sensibilidad del PET con FDG para melanoma metastático en ganglios linfáticos depende del volumen tumoral. Puede detectar metástasis en ganglios linfáticos con volúmenes mayores a 80 mm³, pero la sensibilidad disminuye rápidamente con valores inferiores.^{35,36}

- *Estadio 0 (in situ)*: escisión con márgenes de 0.5 cm.
- *Estadio IA*: escisión con márgenes acorde con el Breslow, con o sin ganglio centinela.
- *Estadio IB y II*: escisión con márgenes acorde con el

Breslow, con o sin ganglio centinela. En caso de Breslow mayor a 4 mm considerar coadyuvancia con IFN alfa o inclusión en protocolo terapéutico.

- *Estadio III (micrometástasis)*: escisión y linfadenectomía o inclusión en protocolo terapéutico. Considerar coadyuvancia con IFN alfa.
- *Estadio III (macrometástasis)*: escisión y linfadenectomía. Considerar inclusión en protocolo terapéutico o coadyuvancia con IFN alfa o radioterapia en caso de IIIC con presencia de múltiples adenopatías o extensión extranodal.
- *Estadio IV*: algunos quimioterapéuticos han demostrado efectividad, tales como la dacarbazina y temozolomida, tanto combinados como en monoterapia.³⁷ La dacarbazina sigue siendo el estándar de oro, y a su vez el estándar de comparación para nuevos regímenes.³⁸ Tanto la dacarbazina como la temozolomida presentan una tasa de respuesta aproximada de 10 a 20 %, con una duración de respuesta media de tres a cuatro meses.³⁷ La IL2 en bolo a dosis altas produce respuestas en aproximadamente 12 a 21 %, con respuesta completa duradera en 6 % y respuesta parcial en 10 %, pero con alta toxicidad.³⁹ La bioquimioterapia es la combinación de quimioterapia con agentes biológicos. En un estudio inicial institucional en fase II, la combinación CVD (cisplatino, vinblastina, dacarbazina), IFN alfa e IL2, produjo una respuesta general de 64 %, con una tasa de respuesta completa de 21 %.⁴⁰

Si el paciente tiene un número contable de metástasis en tránsito no quirúrgicamente resecables (estadio III), la inyección intralesional con bacilo Calmette-Guérin (BCG),⁴¹ IL2⁴² o imiquimod⁴³ puede ser considerada. Otra opción es la perfusión hipertérmica aislada de una extremidad con melfalan.⁴⁴ También se incluye la radioterapia, aunque se reconoce la relativa ineffectividad para controlar la enfermedad regional.⁴⁵

El tratamiento del melanoma en estadio IV depende de si la enfermedad está limitada o diseminada. La resección, de ser posible, aunada a terapia adyuvante, es lo más recomendado para la enfermedad metastásica limitada.⁴⁶ Las opciones de primera línea incluyen monoterapia sistémica con dacarbazina, dosis altas de IL2 o temozolomida, dacarbazina o temozolomida combinadas en quimioterapia o bioquimioterapia. La enfermedad diseminada debe tratarse con base en la presencia o ausencia de metástasis cerebrales. Se recomienda el tratamiento de primera elección para los pacientes con enfermedad residual después de la resección incompleta en metástasis limitadas, o para aquellos con enfermedad diseminada sin metástasis cerebrales. Finalmente, para pacientes con metástasis irresecables que persistan a pesar del tratamiento de primera elección, las siguientes opciones son ofrecidas como tratamiento de segunda elección, según las condiciones del paciente:

1. Inclusión en algún protocolo terapéutico.
2. Monoterapia sistémica con dacarbazina, IL2 a dosis alta o temozolomida, dacarbazina o temozolomida en combinación o bioquimioterapia (incluyendo cisplatino y vinblastina con o sin interleucina-2, interferón alfa o el mejor tratamiento de sostén posible).

Para pacientes con metástasis cerebrales, la cirugía o radioterapia debe ser considerada según los síntomas, número de lesiones y su localización. En pacientes sintomáticos, la resección quirúrgica o la radiación de las metástasis puede ser considerada para el manejo paliativo.⁴³ Otros agentes que se han analizado como monofármacos son el cisplatino y sus derivados, así como los taxanos paclitaxel y docetaxel, con respuestas que oscilan entre 15 y 20 %. Desde el punto de vista hormonal, el único agente ensayado es el tamoxifeno; algunos estudios *in vitro* han informado la presencia de receptores estrogénicos. Puede actuar induciendo la apoptosis e inhibiendo la angiogénesis.⁴⁷

Los métodos que han sido utilizados para la vacunación en melanoma son variados, incluyendo vacunas con péptidos, proteínas, células tumorales, lisados de células tumorales o ADN de tumores. Además, se han incluido algunos adyuvantes como oligonucleótidos de DC o CpG. La mayoría de los estudios con estas vacunas ha tenido un número limitado de pacientes, por lo que es difícil valorar sus resultados. Solo un estudio a gran escala ha comparado el régimen de DTIC con el de la vacuna DC utilizando múltiples péptidos de melanoma como antígenos. Los resultados no mostraron diferencia, concluyendo que las vacunas tienen una actividad por lo menos comparable con la quimioterapia estándar pero sin sus efectos tóxicos.⁴⁸

Es importante resaltar que la deshidrogenasa láctica es un predictor independiente en pacientes en etapa IV, motivo por el cual ha sido incorporada al sistema de estadificación de American Joint Committee Cancer. Aunque no es un marcador sensible para detectar metástasis, su papel como pronóstico es de suma importancia.⁴⁹

La reconstrucción debe ser sujeta a criterio oncológico y del cirujano plástico en forma individual. No hay limitaciones, solo en cuanto a la realización de los colgajos, lo cual debe ser supeditado a la determinación *a priori* del ganglio centinela.⁵⁰

Seguimiento

Es recomendable el examen de la piel y la vigilancia por lo menos una vez al año. Los médicos deben considerar la educación al paciente para autoexaminarse la piel y ganglios cada mes, así como fotografías comparativas del área afectada. Para pacientes en estadio IA, la historia clínica y el examen físico deben realizarse cada tres a 12 meses según la indicación clínica.⁵¹ Para pacientes en estadio IB-IV deben realizarse la historia clínica y examen físico cada tres a seis meses durante dos años, después cada tres a 12 meses durante tres años, y posteriormente cada año. La radiografía de tórax, niveles de deshidrogenasa láctica sérica y hematocrito pueden practicarse cada seis a 12 meses a conveniencia del médico.⁵² Aunque no se considera necesaria la tomografía, ésta puede emplearse para dar seguimiento a los signos y síntomas específicos.⁵³ La duración del seguimiento es tema de controversia. La mayoría de los pacientes que tendrán recurrencias las manifestarán dentro de los primeros cinco años del tratamiento, aunque éstas también se han presentado de manera tardía hasta después de 10 años.⁵⁴

Prevención

Existen informes relacionados con los filtros solares y el melanoma. Algunos estudios han encontrado disminución del riesgo de melanoma con el uso de bloqueadores, mientras que otros un incremento. Un metaanálisis demostró poca o ninguna asociación positiva entre el uso de protectores solares y el melanoma. Cabe destacar que en dichos estudios, los filtros evaluados protegían solo contra UVB mientras que los actuales protegen contra UVA y UVB. Si bien la mayoría de estos estudios incluía fototipo y sensibilidad solar, los resultados no fueron estadísticamente ajustados según la sensibilidad al sol de los sujetos estudiados. Tomando en cuenta las debilidades de estos estudios y los resultados del metaanálisis, que no demuestran correlación ente el uso de bloqueadores solares y melanoma, hasta el momento se ha concluido que los filtros solares que absorben predominantemente UVB no previenen el desarrollo de melanoma cutáneo. El uso de filtros modernos ofrece protección amplia (UVA y UVB). A pesar de la controversia, su uso continúa siendo una parte importante de la prevención del melanoma, ya que pueden bloquear mutaciones y prevenir quemaduras solares, factores asociados con melanoma. Algunos estudios más recientes que han sido de seguimiento a corto plazo sugieren que los filtros probablemente reducen el desarrollo de nevos melanocíticos, factor conocido para melanoma.⁹

Las medidas recomendadas para la fotoprotección son:

1. *Evitar exposición solar excesiva*, principalmente la directa entre las 10 y 16 horas.
2. *Protección con vestimenta*, recomendando sombrero de "ala ancha". Las playeras comunes proporcionan FPS de 6.5 cuando están secas. La característica más importante es qué tan "cerrado" es el tejido, más que su tipo. La ropa oscura aporta mayor fotoprotección que los colores claros. La protección ambiental se realiza por medio de filtros o pantallas de acrílico en ventanas de casas o automóviles, lámparas que protegen contra UVA y UVB; no se aconsejan las camas solares ni lámparas bronceadoras. Para hacer un diagnóstico precoz, el médico debe tener un alto grado de sospecha y conocimiento consistente de las características clínicas de los melanomas tempranos, el diagnóstico diferencial de las lesiones pigmentadas, las características de las lesiones precursoras y los factores de riesgo de melanoma.⁵⁵

Es de suma importancia llevar a cabo campañas médicas tanto de educación para la protección solar como de detección de lesiones sospechosas de cáncer en piel, dirigidas a toda la población. En nuestro servicio se implementa anualmente el "Día de detección de cáncer de piel". Además de educar a la población y hacer conciencia de la importancia de la protección solar, en este día se realizan poco más de 2000 consultas, donde se ha logrado identificar lesiones premalignas y malignas cutáneas, dentro de las que se han llegado a detectar hasta tres casos de melanoma por campaña, la mayoría en etapas iniciales, así como de múltiples casos de nevos displásicos. Con esta experiencia podemos afirmar lo útil y relevante que es educar a la población para prevenir o

disminuir el riesgo de desarrollar lesiones malignas cutáneas, así como su detección en etapas tempranas, que de otra forma no se hubieran podido detectado oportunamente.

Referencias

- Gutiérrez-Vidrio RM, Cortés-Lozano M. Confrontando al melanoma en el siglo XXI. *Med Cutan Iber Lat Am* 2007;35:3-13.
- Goldstein B, Goldstein A. Diagnosis and management of malignant melanoma. *Am Fam Phys* 2001;63:1359-1368.
- Arenas R. Atlas dermatología, diagnóstico y tratamiento. Tercera edición. México: McGraw-Hill Interamericana; 2009.
- Wolf K, Jonson RA, Surmond D. Fitzpatrick's Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology. Fifth edition. USA: McGraw-Hill; 2005.
- Tsao H, Atkins M, Sober A. Management of cutaneous melanoma. *N Engl J Med* 2004;351:998-1012.
- Martínez-Said H, Cuéllar-Hubbe M, Barrón-Velásquez E, Padilla RA, Herrera-Gómez A, López-Graniel CM. Epidemiology of cutaneous melanoma in Mexico (1982-2002). *Eur J Surg Oncol* 2004;30:163.
- Jacobo R, Pineda B, León G. Melanoma maligno cutáneo. Perfil epidemiológico en México. *Gaceta Mex Oncol* 2003;2:17-22.
- Habif T. *Habif: Clinical Dermatology*. Fourth edition. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2004.
- Antoniou C, Kosmadaki M, Stratigos A, Katsambas A. Sunscreens: what's important to know. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:1110-1118.
- Schaffer J, Rigel D, Kopf A, Bologna J. Cutaneous melanoma. Past, present, and future. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:S65-S69.
- Miller A, Mihm MJ. Melanoma. *N Engl J Med* 2006;355:51-65.
- Puig S, Malvehy J, Badenas C, Ruiz A, Jiménez D, Cuéllar F, et al. Role of the CDKN2A locus in patients with multiple primary melanomas. *J Clin Oncol* 2005;23:3043-3051.
- Heymann W. The genetics of melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:801-802.
- Domínguez-Soto L, Saúl-Cano A. Programa de Actualización Continua para Dermatología (PAC). México: Editorial Intersistemas; 1996.
- Torres-Lozada V, Camacho FM, Milhm MC, Sober A, Sánchez-Carpintero I. *Dermatología práctica ibero-latinoamericana*. Colombia: Imprelibros; 2005.
- Tomiccic J, Wanebo H. Mucosal melanomas. *Surg Clin North Am* 2003;83:237-252.
- Lin D, Kashani-Sabet M, McCalmont T, Singer M. Neurotropic melanoma invading the inferior alveolar nerve. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:S120-22.
- Liu V, Mihm M. Pathology of malignant melanoma. *Surg Clin North Am* 2003;83:31-60.
- de Giorgi V, Sestini S, Massi D, Lotti T. Melanocytic aggregation in the skin: diagnostic clues from lentiginos to melanoma. *Dermatol Clin* 2007;25:303-320.
- Healsmith M, Bourke J, Osborne J, Graham-Brown R. An evaluation of the revised seven-point checklist for the early diagnosis of cutaneous malignant melanoma. *Br J Dermatol* 1994;130:48-50.
- Banky J, Kelly J, English D, Yeatman J, Dowling J. Incidence of new and changed nevi and melanomas detected using baseline images and dermoscopy in patients at high risk for melanoma. *Arch Dermatol* 2005;141:998-1006.
- Skvara H, Teban L, Fiebiger M, Binder M, Kittler H. Limitations of dermoscopy in the recognition of melanoma. *Arch Dermatol* 2005;141:155-160.
- Balch C, Buzaid A, Soong S, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG, et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2001;19:3635-3648.
- Ocampo-Candiani J, Vidaurri LM, Olazarán-Medrano Z. Cirugía micrográfica de Mohs en tumores malignos de piel. *Med Cutan Iber Lat Am* 2004;32:65-70.
- Clark G, Pappas-Politis E, Cherpelis B, Messina JL, Möller MG, Cruse CW, et al. Surgical management of melanoma in situ on chronically sun-damaged skin. *Cancer Control* 2008;15:216-224.
- Brady M. Sentinel lymph node mapping in patients with cutaneous melanoma. *Dermatol Surg* 2004;30:272-278.
- Saig P, Bernard M, Beauchet A, Bafounta M, Bourgault-Villada I, Chagnon S. Ultrasonography using simple diagnostic criteria vs palpation for the detection of regional lymph node metastases of melanoma. *Arch Dermatol* 2005;141:183-189.
- Johnson T, Bradford C, Gruber S, Sondak V, Schwartz J. Staging workup, sentinel node biopsy, and follow-up tests for melanoma: update of current concepts. *Arch Dermatol* 2004;140:107-113.
- Reeves M, Delgado R, Busam K, Brady M, Coit D. Prediction of nonsentinel lymph node status in melanoma. *Ann Surg Oncol*;10:27-31.
- Davison S, Clifton M, Kauffman L, Minasian L. Sentinel node biopsy for the detection of head and neck melanoma: a review. *Ann Plast Surg* 2001;47:206-211.
- Gallegos-Hernández J, Nieweg O, Tanis P, Valdés-Olmos R, Kroon B. Biopsy of sentinel lymph node in melanoma is not yet the standard treatment. *Gac Med Mex*;139:449-452.
- Gaviria JL, Niño CJ. Melanoma: actualización en su enfoque y tratamiento. *Universitas Médicas* 2005;46:82-93.
- Alonso O, Martínez M, Delgado L, De León A, De Boni D, Lago G, et al. Comparison of 99mTc-MIBI scintigraphy and sentinel node biopsy in the detection of occult lymph node metastases from cutaneous melanoma. *Eur J Dermatol*;13:449-454.
- Padilla-Longoria R, Alfeirán-Ruiz A, León-Rodríguez E, Barra-Martínez R, Beltrán-Ortega A, Padilla-Rosciano A, et al. Manejo de los relevos linfáticos y determinación del ganglio centinela en melanoma. *Primer Consenso Nacional de Expertos en Melanoma*. *Gac Mex Oncol* 2005;4 Supl 2:20-23.
- Holder WJ, White RJ, Zuger J, Easton EJ, Greene F. Effectiveness of positron emission tomography for the detection of melanoma metastases. *Ann Surg* 1998;227:764-769.
- Wagner J, Schauwecker D, Davidson D, Wenck S, Jung S, Hutchins G. FDG-PET sensitivity for melanoma lymph node metastases is dependent on tumor volume. *J Surg Oncol* 2001;77:237-242.
- Atallah E, Flaherty L. Treatment of metastatic malignant melanoma. *Curr Treat Options Oncol* 2005;6:185-193.
- Serrone L, Zeuli M, Segá F, Cognetti F. Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma: thirty-year experience overview. *J Exp Clin Cancer Res* 2000;19:21-34.
- Atkins M, Lotze M, Dutcher J, Fisher RI, Weiss G, Margolin K, et al. High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. *J Clin Oncol* 1999;17:2105-2116.
- Legha SS, Ring S, Eton O, Bedikian A, Buzaid AC, Plager C, et al. Development of a biochemotherapy regimen with concurrent administration of cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interferon alfa, and interleukin-2 for patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1998;16:1752-1759.
- Tan J, Ho V. Pooled analysis of the efficacy of bacille Calmette-Guerin (BCG) immunotherapy in malignant melanoma. *J Dermatol Surg Oncol* 1993;19:985-990.
- Radny P, Caroli U, Bauer J, Paul T, Schlegel C, Eigentler TK, et al. Phase II trial of intraliesional therapy with interleukin-2 in soft-tissue melanoma metastases. *Br J Cancer* 2003;89:1620-1626.
- Wolf I, Richtig E, Kopera D, Kerl H. Locoregional cutaneous metastases of malignant melanoma and their management. *Dermatol Surg* 2004;30:244-247.
- Lens M, Dawes M. Isolated limb perfusion with melphalan in the treatment of malignant melanoma of the extremities: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 2003;4:359-364.
- Clinical practice guideline for melanoma: NCCN Medical Practice Guidelines and Oncology;V.1.2010.
- Allen P, Coit D. The surgical management of metastatic melanoma. *Ann Surg Oncol* 2002;9:762-770.
- León-Rodríguez E, Aguilar-Ponce JL, Figueroa J, Barra-Martínez R, Beltrán-Ortega A, Martínez-Said H, et al. Manejo del melanoma metastásico. *Primer Consenso Nacional de Expertos en Melanoma*. *Gac Mex Oncol* 2005;4 Supl 2:30-32.
- Nashan D, Müller M, Grabbe S, Wustlich S, Enk A. Systemic therapy of disseminated malignant melanoma: an evidence-based overview of the state-of-the-art in daily routine. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:1305-1318.
- Sirott M, Bajorin D, Wong G, Tao Y, Chapman PB, Templeton MA, et al. Prognostic factors in patients with metastatic malignant melanoma. A multivariate analysis. *Cancer* 1993;72:3091-3098.
- Martínez-Said H, Gutiérrez-Vidrio RM, Orozco Topete RL, León E, López-Graniel CM, Vega-González MT, et al. Manejo de la lesión primaria por melanoma cutáneo. *Gac Mex Oncol* 2005;4 Supl 2:18-19.
- Bassères N, Grob J, Richard M, Thirion X, Zarour H, Noe C, et al. Cost-effectiveness of surveillance of stage I melanoma. A retrospective appraisal based on a 10-year experience in a dermatology department in France. *Dermatology* 1995;191:199-203.
- Weiss M, Loprinzi C, Creagan E, Dalton R, Novotny P, O'Fallon J. Utility of follow-up tests for detecting recurrent disease in patients with malignant melanomas. *JAMA* 1995;274:1703-1705.
- Brenner D, Hall E. Computed tomography—an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 2007;357:2277-2284.
- Crowley N, Seigler H. Late recurrence of malignant melanoma. Analysis of 168 patients. *Ann Surg* 1990;212:173-177.
- Vega-González MT, Toussaint-Caire S, Gutiérrez-Vidrio RM, Orozco-Topete RL, León E, Martínez-Said H, et al. Manejo de las lesiones pigmentadas. *Primer Consenso Nacional de Expertos en Melanoma*. *Gac Mex Oncol* 2005;4 Supl 2:14-17.

Vías de señalización implicadas en la megacariopoyesis

Adriana Elizabeth González-Villalva,* Carlos Iván Falcón-Rodríguez y Teresa Imelda Fortoul-van der Goes

Departamento de Biología Celular y Tisular, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, México D. F., México

Recibido en su versión modificada: 10 de febrero de 2010

Acceptado: 12 de febrero de 2010

RESUMEN

La hematotoxicología es un área poco estudiada en nuestro país y es limitado el conocimiento sobre el efecto que ciertos contaminantes atmosféricos inducen en la sangre y en la médula ósea. La contaminación por partículas suspendidas ha cobrado más interés, por los contaminantes que se adhieren a su superficie. Un ejemplo es el benceno, relacionado con aplasia medular y leucemia. Algunos metales que también están en las partículas inhaladas son hematotóxicos. Uno de ellos es el vanadio, que nuestro grupo ha identificado como un agente inductor de alteraciones en la megacariopoyesis, lo que motivó esta revisión. Las plaquetas desempeñan un papel muy importante en la hemostasia y derivan de la célula más grande de la médula ósea: el megacariocito. Hasta hace algunos años desconocíamos casi todo del megacariocito, pero con la clonación de la trombopoyetina, en 1994, la principal hormona reguladora de la producción plaquetaria, ha existido un desarrollo acelerado en el conocimiento de la megacariopoyesis. Este artículo hace una revisión de la megacariopoyesis y su regulación, con énfasis en las vías de señalización implicadas. Además, se mencionan algunas enfermedades relacionadas y se discuten las perspectivas de investigación de este proceso, con énfasis en la toxicología.

Palabras clave:

Megacariopoyesis, plaquetas, trombopoyetina, señalización

SUMMARY

Hematotoxicology has been studied with less interest than other fields associated with atmospheric pollution. There is limited knowledge about on the effects that certain atmospheric pollutants may provoke in the blood and bone marrow. Suspended particle pollution has become an area of scientific inquiry due to the contaminants adhering to its surface. We have identified the association of inhaled vanadium and variations in megakaryopoiesis and thrombopoiesis. Platelets are the smallest elements in the blood, but they play a strategic role in hemostasis. They are derived from the largest cell of the bone marrow, the megakaryocyte. This cell size is about 150µm, with a polyploid nucleus and unknown origin until few years ago. When TPO was cloned in 1994 the knowledge about megakaryocyte began to grow exponentially, elucidating the mechanisms of proliferation, differentiation and release of platelets. More information is still needed in order to translate knowledge into clinical application for diseases such as thrombocytopenia or thrombocytosis. A review of the current concepts of megakaryopoiesis and its regulation, with emphasis on signaling pathways are presented in this paper; a classification in TPO-dependent and TPO-independent is also detailed. In addition, we review some diseases associated with changes in the signaling pathway of megakaryopoiesis, as well as possible perspectives in this field, including toxicology.

Key words:

Megakaryopoiesis, platelets, TPO, signaling pathways

Introducción

Entre las consecuencias que el desarrollo no planeado ha dejado a la humanidad, además del confort, están las múltiples repercusiones que sus residuos dejan en el ambiente. La velocidad y la comodidad en el transporte han generado la liberación a la atmósfera de gran cantidad de partículas, que quedan suspendidas en el aire y se inhalan. De acuerdo con su tamaño y composición, las partículas suspendidas se han clasificado en las que se pueden inhalar y de acuerdo con su tamaño se identifica el sitio del tracto respiratorio al que pueden llegar. Lo relevante de estas partículas es lo que acarrean en su superficie, ya que ahí se

han identificado compuestos orgánicos volátiles y metales. Estos últimos son el interés de nuestro grupo de trabajo, en especial el vanadio, elemento liberado a la atmósfera como consecuencia de la quema de combustibles de origen orgánico, en especial de los combustibles cuyo origen es el petróleo mexicano, el venezolano o kwaitiano.¹

Este elemento indujo en nuestro modelo animal megacariocitosis y trombocitosis.²⁻⁶ El hallazgo nos condujo a identificar los mecanismos por los cuales se producen estas alteraciones, y como consecuencia exploramos las vías normales de señalización que nos permitirán tener un mejor conocimiento de la regulación de este fenómeno, como la producción de megacariocitos y plaquetas.

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Adriana Elizabeth González-Villalva. Departamento de Biología Celular y Tisular, Facultad de Medicina, edificio A, piso 3, Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad Universitaria, Del. Coyoacán, 04510 México D.F., México. Tel.: (55) 5623 2184. Correo electrónico: hemadgovi@yahoo.com.mx

Las plaquetas son indispensables para la hemostasia, ya que son las encargadas de facilitar la reparación de las pequeñas rupturas que suceden a diario en los vasos sanguíneos de pequeño calibre y, en el caso de heridas más grandes, son totalmente indispensables para formar el coágulo primario que sirve para detener de manera inmediata la pérdida de sangre porque pueden adherirse a la colágena del subendotelio expuesto y agregarse entre ellas. Además, su membrana lipídica sirve como base para que se anclen ahí los factores de coagulación, cuya activación culmina con la formación de fibrina que le da estabilidad al coágulo, lo que facilita la reparación del vaso sanguíneo dañado. Otras funciones menos conocidas están relacionadas con la reparación de heridas, la respuesta inmunológica innata y la biología de las metástasis tumorales, ya que se ha demostrado que los pacientes con cáncer y elevadas cuentas plaquetarias tienen más riesgo de metástasis.^{7,8} Poco son estudiadas las funciones de las plaquetas, como su actividad fagocítica o bactericida, o su papel en la inflamación; sin embargo, existen nuevos conocimientos que revelan la importancia de las plaquetas en estos y otros procesos.⁹

Las plaquetas son fragmentos del citoplasma de una célula de médula ósea muy grande, el megacariocito. Tienen forma de disco en su forma inactiva y miden dos a cuatro micrómetros de diámetro. La cuenta plaquetaria en humanos varía en un rango normal de 150 a 400 × 10⁹ /l. La vida media de las plaquetas es de siete a 14 días y, para mantener los valores normales en sangre se producen aproximadamente 1 × 10¹¹ plaquetas diariamente en médula ósea. Las alteraciones tanto en la cantidad como en la calidad plaquetaria dan lugar a patologías muy diversas ligadas con eventos trombohemorrágicos. Por citar algunos ejemplos: la trombocitopenia, o disminución del número de plaquetas en sangre, cuyas causas pueden ser diversas, predispone a hemorragias, sobre todo de piel y mucosas, pero puede llegar a poner en riesgo la vida si las cuentas son muy bajas; por otro lado, la trombocitosis, o aumento en el número de plaquetas en sangre, puede aumentar el riesgo de eventos trombóticos. De hecho, existe evidencia de que adultos con rangos normales en el cuartil superior tienen dos veces más probabilidades de un evento cardiovascular trombótico.¹⁰

Pero no solo las alteraciones cuantitativas de las plaquetas son importantes, también algunos padecimientos en los que la calidad de las plaquetas es deficiente predisponen a los pacientes a hemorragias, como la enfermedad de Bernard-Soulier, en la cual existen mutaciones en el complejo glucoproteína Ib/V/IX que resulta en macrotrombocitopenia. Debido a que esta glucoproteína es importante para la agregación, estas plaquetas presentan un mal funcionamiento.¹¹

Como consecuencia de la importancia que las plaquetas representan, es relevante conocer los mecanismos que controlan su producción para entender el origen de las enfermedades y, posteriormente, incidir de manera terapéutica en los pacientes con enfermedades relacionadas con ellas. Esta revisión pretende hacer una actualización de la megacariopoyesis y de las vías de señalización involucradas en el proceso.

Megacariopoyesis y trombopoyesis

Se llama megacariopoyesis al proceso de diferenciación de la línea megacariocítica, y trombopoyesis al proceso de liberación de plaquetas a partir del citoplasma del megacariocito maduro. Cabe mencionar que algunos autores consideran estos dos términos como sinónimos. Estos procesos se llevan a cabo en médula ósea, aunque existen algunos autores que proponen que el pulmón es uno de los sitios donde ocurre trombopoyesis y se le postula como uno de los sitios importantes para la liberación de plaquetas a la sangre.¹²

El megacariocito es una célula enorme, 10 veces más grande que el resto de células de médula ósea, mide hasta 150 μm de diámetro debido a que presenta un proceso llamado endomitosis, en el cual la célula duplica su material genético y tiene mitosis pero sin cariocinesis ni citocinesis, por lo que es de gran tamaño y con núcleo poliploide, llega a tener hasta 64 n de material genético, de hecho debe su nombre a esta característica (*mega* = grande; *karyo* = núcleo). La poliploidía de la célula aparentemente es necesaria para la subsecuente acumulación de citoplasma para liberar una adecuada cantidad de plaquetas. Este citoplasma es muy granular, contiene gránulos alfa y densos que tienen sustancias importantes para la activación y agregación plaquetaria. El citoplasma del megacariocito se fragmenta para dar lugar a miles de plaquetas; se dice que cada megacariocito maduro puede dar lugar a 10⁴ plaquetas⁸ (Figura 1).

El megacariocito deriva de una célula de la médula ósea llamada célula troncal hematopoyética, la cual tiene la capacidad de autorrenovarse, es multipotencial y se ha encontrado que en su superficie expresa antígenos como CD34, CD90, CD117 y CD133 y carece de la expresión de antígenos de linajes específicos. Estas células dan origen a células progenitoras hematopoyéticas que pierden la capacidad de renovación, pero siguen conservando su multipotencialidad, bipotencialidad o monopotencialidad, según sea el caso, puesto que si bien aún conservan el antígeno CD34, ya expresan antígenos del linaje al cual darán origen. La célula



Figura 1. Ultraestructura de un megacariocito maduro. Se observa su núcleo y citoplasma muy granular, así como los canales de demarcación que darán lugar a las pro-plaquetas. Médula ósea de ratón. Micrografía electrónica de transmisión.

progenitora multipotente da origen al PLC (progenitor linfóide común) y al PMC (progenitor mielóide común), que da origen a las PGM (progenitores granulocito/monocíticos) y PEM (progenitores eritroides/megacariocíticos).

La diferenciación de progenitores a células precursoras depende de la activación de genes específicos para cada linaje en particular, como de la presencia de diversos factores de crecimiento, citocinas y quimiocinas, las cuales determinan el destino de cada célula en particular. PU1, junto con los factores de transcripción GATA1, GATA2 y FOG, son esenciales para la maduración y diferenciación eritroide y megacariocítica.¹³ Existen estudios recientes en los que las células troncales hematopoyéticas FLT3 positivas no produjeron eritrocitos ni megacariocitos *in vivo* ni *in vitro*, por lo que se postula que la células troncales hematopoyéticas FLT3 negativa puede dar origen directamente a la célula PEM.¹⁴

La célula bipotencial megacariocítica-eritroide PEM da lugar a la unidad formadora de brotes de megacariocitos o BFU-Meg, que se diferencia de la unidad formadora de colonias de megacariocitos o CFU-Meg.¹⁵⁻¹⁷ Los marcadores de las CFU-Meg y BFU-Meg que indican que ya se diferenció a línea megacariocítica son CD34, CD33 y CD41. De importancia especial es el CD41 (glicoproteína IIb), un marcador específico de este linaje. La primera célula identificable de la línea megacariocítica es el pro megacarioblasto. Esta célula, de 15 a 50 µm de diámetro, con un núcleo ovalado o arriñonado, tiene dos juegos de cromosomas (4N) y el citoplasma muy basófilo, ya que tiene una gran cantidad de ribosomas, pero aún no presenta gránulos. Esta célula es acetilcolina esterasa positiva. El pro megacariocito mide 20 a 80 µm de diámetro con un citoplasma menos basófilo, pero ya con presencia de gránulos. El megacariocito es la célula

más grande de la médula ósea con diámetro de hasta 150 µm, presenta un núcleo multilobulado (hasta 64N), un citoplasma basófilo y con abundantes gránulos. A partir del pro megacarioblasto ya tiene los antígenos de superficie CD41, CD42 (glucoproteína Ib) y CD61 (glucoproteína IIIa), así como el factor de von Willebrand^{18,19} (Figura 2).

La liberación de las plaquetas a la sangre se parece al proceso de la apoptosis, se observan protrusiones citoplásmicas, fragmentación del citoplasma y existe activación de caspasas.²⁰ Se extienden largas prolongaciones de citoplasma, las pro plaquetas, y esto involucra la reorganización de filamentos de actina seguida de la extensión de microtúbulos en los que está involucrada la tubulina β1, dependiente de NF-E2, parte esencial del proceso. Este conocimiento se adquirió en parte gracias a la videomicroscopía, que permitió ver que es un proceso dinámico donde hay extensión y retracción de las pro plaquetas. Incluso se forman ramificaciones para dar lugar a mayor número de extremos libres, de donde se desprenden las plaquetas maduras. Recientemente se ha utilizado la microscopía intravital utilizando fluorescencia, que ha permitido comprobar que esto ocurre no solo en cultivos *in vitro* sino también en condiciones *in vivo*.²¹⁻²⁴

Citocinas y quimiocinas y las vías de señalización implicadas en la megacariopoyesis

Megacariopoyesis dependiente de trombopoyetina

La principal hormona reguladora de la producción plaquetaria es la TPO, glucoproteína de 353 aminoácidos con peso

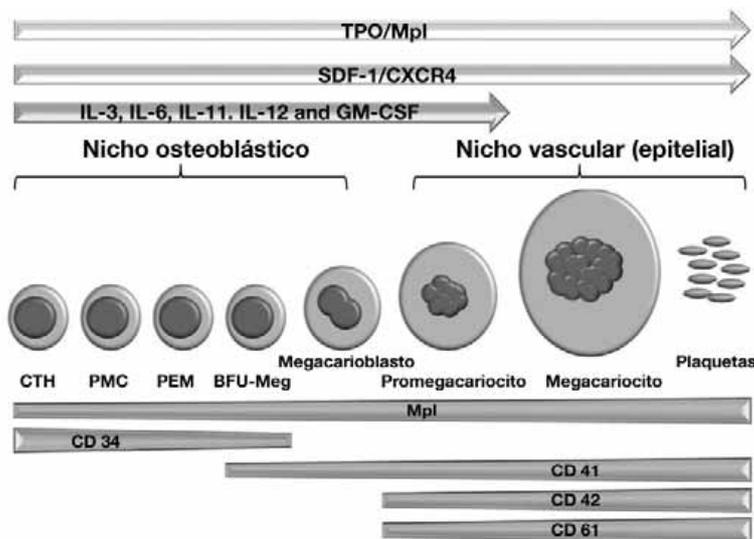


Figura 2. En la parte superior, con flechas, las citocinas y quimiocinas más importantes que activan el proceso de maduración y diferenciación de los megacariocitos. Con llaves se hace notar en qué sitio se lleva a cabo la diferenciación del megacariocito, recordando el papel fundamental de SDF1 y FGF4 en la migración hacia el nicho vascular. En la parte inferior, los marcadores de superficie de acuerdo con la etapa de maduración de los megacariocitos.

molecular de 30 kDa, que comparte cierta homología con la eritropoyetina; su gen está localizado en el cromosoma 3q27. La TPO es producida principalmente en el hígado (en hepatocitos), riñón (en células de túbulo contorneado) y estroma de la médula ósea. También existen informes en los que se demuestra producción de TPO en células musculares lisas, pulmón, cerebro, ovario y testículo, por lo que se sugiere que debe tener alguna función en esos tejidos, actualmente desconocida.^{25,26} Su receptor es el protooncogen celular Mpl. El descubrimiento de esta hormona es muy reciente, en 1986 se identificó el virus de la leucemia murina mieloproliferativa,²⁷ y el oncogen v-Mpl responsable de esta mieloproliferación en 1990. En 1992 se descubrió el protooncogen celular c-Mpl,²⁸ que resultó ser de la familia de receptores de citocinas hematopoyéticas, pero se desconocía su ligando; fue hasta 1994 cuando varios grupos al mismo tiempo lograron clonar este ligando, ahora conocido como TPO.^{29,30}

Los niveles aumentados de TPO ocasionados por sobreexpresión genética en ratones transgénicos tienen como consecuencia aumento en las colonias de precursores megacariocíticos, incremento en el número de megacariocitos y en su tamaño, así como en el número de plaquetas y en su volumen. También se observa leve anemia en estos ratones, por lo que se postula que TPO desvía la diferenciación de la célula madre bipotencial (PEM) hacia megacariocitos a expensas de la línea eritroide.³¹ La administración exógena de TPO también produce megacariocitosis y trombocitosis,³² y en estudios de agregometría se ha observado que aumenta la activación plaquetaria ante diferentes agonistas.³³

Después de numerosas investigaciones se ha visto que los niveles de TPO en sangre y médula ósea son inversamente proporcionales a la cuenta plaquetaria, aunque existen algunas excepciones como la trombocitopenia por destrucción plaquetaria, en la que no están elevados como se podría esperar, y en la trombocitosis reactiva secundaria a inflamación, en la que se esperaría un nivel de TPO bajo, sin embargo, ocurre lo contrario. La regulación de los niveles de TPO se basa principalmente en la unión a su receptor Mpl, su internalización y destrucción.³⁴ Existen receptores Mpl tanto en megacariocitos como en plaquetas circulantes. Si aumenta el número de plaquetas, aumenta el número de receptores en su superficie y, por lo tanto, disminuye la TPO. En cambio, si disminuye el número de plaquetas disminuye también el número de receptores y la TPO aumenta en sangre porque queda libre y puede actuar en los megacariocitos de médula ósea para estimular la producción plaquetaria. Aunque se ha demostrado que las células endoteliales tienen receptores Mpl, esto no afecta los niveles de TPO.⁸

La producción de TPO por el hígado y el riñón aparentemente es constitutiva y no aumenta ni disminuye ante los cambios en el número de plaquetas circulantes. En algunos casos puede estar aumentada la producción de TPO, como en la trombocitosis reactiva secundaria a inflamación, caracterizada por el aumento en el TNF α que estimula el aumento de IL6 y se ha demostrado que esta interleucina estimula la transcripción de TPO en el hígado.³⁵ Otro factor que estimula su producción en hígado es el factor de crecimiento de hepatocitos. Algunos factores que aumentan la producción de TPO en

células del estroma de médula ósea son el PDGF (factor de crecimiento derivado de plaquetas) y FGF2 (factor de crecimiento fibroblástico-2). Otros factores la disminuyen, como el TGF β , factor-4 plaquetario, trombospondina, etcétera.

La TPO ejerce sus efectos a través de su receptor Mpl. Los eventos de fosforilación de tirosina son esenciales para el inicio de esta vía de señalización y Mpl no tiene actividad de tirosincinasa. Este receptor tiene sitios llamados caja 1 y caja 2 en su extremo proximal a la membrana, donde se une constitutivamente la tirosincinasa JAK2 (Janus cinasa 2), aún en estado inactivo. Las JAK tienen tres dominios importantes: JH1, que tiene la actividad de tirosincinasa; JH2, regulador de la tirosincinasa o pseudocinasa; y FERM, que se une al dominio citoplásmico del receptor Mpl. Al unirse la TPO a Mpl, éste se dimeriza y JAK2 se transfosforila y fosforila ciertas tirosinas específicas en la región distal del receptor para que sirvan como sitios de unión para proteínas que serán fosforiladas por la misma JAK2, como STAT3 y STAT5, que se unen a las tirosinas 112 y 117.³⁶

STAT3 y STAT5 fosforiladas forman homodímeros y se translocan al núcleo para servir como factores de transcripción que activan genes que promueven la supervivencia e inhiben la apoptosis, como Bcl-xl, p27, p21, ciclina D1, etcétera.^{25,37} También el adaptador Shc se une a la tirosina-112 fosforilada de Mpl y al ser fosforilado por JAK2 recluta a Grb2 fosforilada, que junto con GEF y SOS activan a Ras. La activación de Ras lleva al reclutamiento de la serina-treonina cinasa Raf y a la activación de la MAPK ERK. Se ha propuesto que la activación transitoria de MAPK promueve proliferación, pero en la activación prolongada promueve la diferenciación de los megacariocitos. En la señalización por TPO se han visto implicadas dos vías de MAPK: p42/44 ERK1, ERK2 y p38. Ambas vías inducen la transcripción del factor HoxB4 y la translocación de HoxA9 al núcleo con lo se favorece la expansión de células troncales hematopoyéticas.^{38,39} ERK 1/2 induce la proliferación y poliploidización de los megacariocitos⁴⁰ y aumenta la activación plaquetaria inducida por trombina.^{41,42}

Además de estimular la vía de las MAPK, la activación de Ras lleva a la activación de PI3K (fosfoinositol-3 cinasa), que activa la serina-treonina cinasa AKT que también promueve la supervivencia y la entrada al ciclo celular. AKT puede fosforilar a la proteína pro apoptótica Bad, con lo que impide su asociación con Bcl2. Por otro lado, inhibe la apoptosis porque bloquea la unión de la proteína antiapoptótica Bcl-xl (que se ha encontrado elevada en todos los estadios de maduración megacariocítica) con la caspasa-3.⁴³ Además, es capaz de fosforilar a Forkhead, con lo que impide su translocación al núcleo y que Forkhead active la transcripción de genes pro apoptóticos como Fas y p27.²⁵ Todas estas vías estimuladas por la presencia de TPO en su receptor culminan en inhibición de la apoptosis y aumento en la proliferación de megacariocitos.

De igual forma, también es importante conocer la regulación negativa de las vías de señalización activadas por TPO. Las proteínas fosfatasa desempeñan un papel fundamental en la regulación de estas vías, por ejemplo, se han hecho modelos murinos de deficiencia de SHP1, llamados *motheaten*, en los cuales se ha encontrado un aumento en la

proliferación e hipersensibilidad a los factores de crecimiento en general, aunque no hay informes de lo que sucede en la megacariopoyesis.⁴⁴ Otro regulador negativo es la familia de supresores de señalización de citocinas o SOCS, inducidos por STAT y, por lo tanto, regulan negativamente la vía JAK/STAT. Por un lado se pueden unir a la JAK inhibiendo su función de cinasa, además pueden unirse a las STAT impidiendo su dimerización o incluso inhibiendo su unión al ADN. En un estudio realizado por Wang en 2000 se encontró que el IFN α induce SOCS-1, la cual inhibe la megacariopoyesis a través de la inhibición de la fosforilación STAT3 inducida por TPO.

La proteína adaptadora Lnk implicada en receptores de citocinas y señalización de inmunorreceptores, tiene un efecto negativo en la proliferación y endomitosis inducida por TPO. Lnk disminuye la progresión a fase S inducida por TPO, disminuye el crecimiento de megacariocitos de médula ósea en cultivo. Además, los ratones deficientes en Lnk tienen un aumento en el número de megacariocitos tanto en médula ósea como en bazo debido a hipersensibilidad a TPO.⁴⁵ La activación de MAPK y STAT5 inducida por TPO está disminuida ante la unión del megacariocito con VCAM1 de células endoteliales, y este proceso es mediado por Lnk, por lo que esta inhibición podría regular negativamente la liberación de plaquetas a la circulación.⁴⁶

Por otro lado, de igual manera se ha estudiado la activación de Lyn, una proteína de la familia Src cinasas estimulada por TPO, la cual en apariencia regula negativamente la proliferación inducida por TPO disminuyendo la duración y la intensidad de la actividad de las MAPK.⁴⁷ Las cinasas de adhesión focal son tirosincinasas no receptoras que se activan sobre todo cuando hay unión con integrinas. Las cinasas de adhesión focal regulan negativamente la megacariopoye-

sis inducida por TPO y es posible que interactúen con Mpl porque tienen un dominio FERM que pueden usar para unirse a este receptor. Las cinasas de adhesión focal también pueden interactuar con Lyn, así que su regulación negativa pudiera estar relacionada con esta proteína⁴⁸ (Figura 3).

La ausencia de TPO o mutaciones en el receptor Mpl en niños se manifiesta con trombocitopenia y disminución de las células troncales hematopoyéticas y células progenitoras de todos los linajes hematopoyéticos. La trombocitopenia amegacariocítica congénita es una rara enfermedad ocasionada por mutaciones en Mpl, en la cual el paciente se encuentra en riesgo de desarrollar una anemia aplásica por el papel de la TPO sobre las células troncales hematopoyéticas.⁴⁹⁻⁵¹ Es notorio que los ratones TPO^{-/-} y Mpl^{-/-} tengan una hematopoyesis normal, quizá porque la cinética de las células troncales hematopoyéticas de ratón es diferente que la de las células troncales hematopoyéticas de humano.⁸

Existen mutaciones activantes en el promotor del gen de TPO y Mpl (c-Mpl Baltimore) que resultan en un tipo de trombocitemia esencial familiar, una enfermedad en la cual existe megacariocitosis y trombocitosis que suele estar acompañada de hiperagregabilidad plaquetaria.^{52,53} La trombocitemia esencial adquirida se ha relacionado más bien con mutaciones en JAK2, específicamente un cambio de una valina por una fenilalanina en la posición 617 (JAK2V617F) y estas diferencias en el mecanismo de producción de la enfermedad hacen que la forma familiar tenga un mejor pronóstico que la adquirida, en la que el riesgo de transformación leucémica es mayor. Aún se desconoce por qué la mutación de JAK2 puede dar lugar a policitemia vera en algunos casos y a trombocitemia esencial en otros.^{42,54}

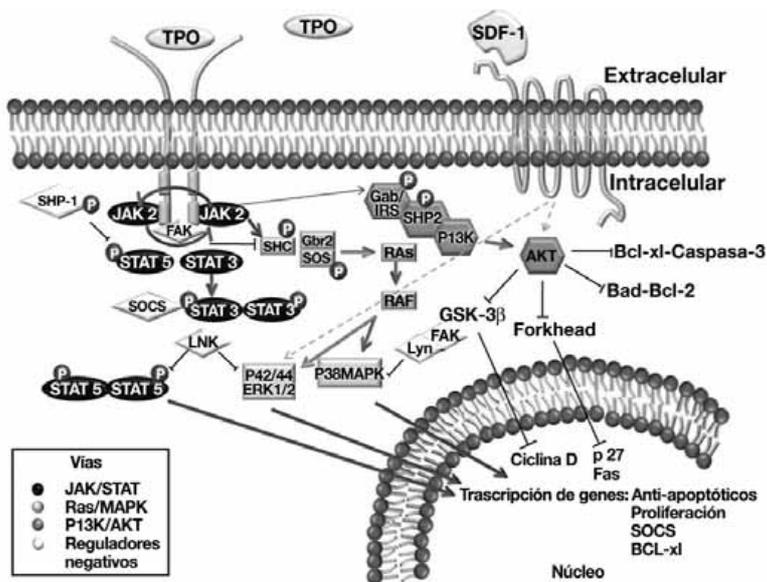


Figura 3. Vías de señalización implicadas en la megacariopoyesis, con énfasis en la TPO. La tirosincinasa JAK2 inicia la fosforilación del receptor Mpl y de proteínas importantes como STAT. Además, activa la vía de Ras y MAPK, así como PI3K y AKT. La quimiocina SDF1 a través de su receptor CXCR4 activa p42/44 MAPK y AKT, sinergizando la acción de la TPO. Se ilustran también algunos puntos de regulación negativa explicados en el texto.

La TPO continúa siendo objeto de investigación como un agente trombopoyético o hematopoyético que pudiera aplicarse en la clínica y también como un agente que estimula la expansión *ex vivo* de las células troncales hematopoyéticas.⁵⁵ Por otro lado, la investigación actual apunta a descubrir otras citocinas y quimiocinas que pueden estimular la megacariopoyesis de manera independiente a la TPO y que se comentan a continuación.

Megacariopoyesis independiente de TPO

Además de TPO, son importantes la IL3, IL6 e IL11 y recientemente ha crecido la importancia del factor-1 derivado del estroma (SDF1 o CXCL12) y el factor de crecimiento fibroblástico-4 (FGF4 o CXCL4) en la megacariopoyesis y liberación plaquetaria, como se discute a continuación.

SDF1/FGF4

Los megacariocitos en cultivo son capaces de liberar pro plaquetas incluso sin contacto directo con células del estroma, sin embargo, liberan menos plaquetas que *in vivo*. Estudios recientes han demostrado que las quimiocinas SDF1 que actúan a través de su receptor CXCR4 y FGF-4 son capaces de restablecer la trombopoyesis en ratones TPO^{-/-} y Mpl^{-/-}, debido a que guían a los progenitores megacariocíticos del “nicho osteoblástico” al “nicho vascular”, mediante la molécula de adhesión vascular celular-1 (VCAM1) y el antígeno muy tardío 4 (VLA4), promoviendo la supervivencia, maduración y liberación plaquetaria.⁵⁶

Esto pone de manifiesto la gran importancia del microambiente creado por las células del estroma para facilitar este proceso. De hecho, al interferir experimentalmente con la motilidad del megacariocito o al alterar el nicho vascular se inhibe la trombopoyesis en condiciones fisiológicas y después de mielosupresión. Es interesante también mencionar que FGF4 y SDF1 disminuyen la trombocitopenia debida a mielosupresión, por lo que estos datos sugieren que mientras la TPO es indispensable para la expansión de células progenitoras, las quimiocinas son importantes para que estas progenitoras se localicen en el nicho vascular en un microambiente adecuado para su maduración y liberación plaquetaria.⁵⁷⁻⁵⁹

FGF4 tiene actividad de tirosinasa intrínseca y aumenta tanto el número como el tamaño de los megacariocitos y el número de plaquetas circulantes aparentemente porque aumenta la adhesión de los progenitores megacariocíticos a las células endoteliales de médula ósea y actúa en conjunto con SDF1, como se demostró utilizando un adenovirus recombinante que expresaba FGF4.

SDF1 es miembro de la familia CXC de quimiocinas que se une a CXCR4 y activa las vías de PI3K y MAPK, MAPK p42/44 y p38, con lo que aumenta la sobrevida y proliferación de los megacariocitos, además de ser quimiotáctico para que los megacariocitos se adhieran a las células endoteliales de médula ósea y favorecer la liberación plaquetaria.⁶⁰

Una posible aplicación de SDF1, aparte del tratamiento en la mielosupresión, es en la trombocitopenia secundaria a infección por VIH, ya que este virus infecta a los megacario-

citocitos a través de la interacción con el receptor CXCR4, así que fármacos análogos de SDF1 podrían competir con el virus y mejorar la trombocitopenia relacionada con esta enfermedad.⁶¹

Señalización por receptores Gp130

Algunas citocinas de la familia de la IL6 que utilizan vías de señalización dependientes de la glucoproteína 130 (Gp130), como la IL11 y LIF, promueven la maduración y proliferación de megacariocitos *in vitro* y aumentan los efectos de IL3 y TPO, como se comentó. Estas citocinas participan en las modificaciones del citoesqueleto de los megacariocitos que preceden a la liberación de plaquetas. Incluso la IL6 ha demostrado aumentar la agregación plaquetaria *in vitro* inducida por varios agonistas además de que aumenta la cuenta plaquetaria.⁶² La IL11 recombinante (Neumega) es el único medicamento aprobado para tratar la trombocitopenia en pacientes sometidos a quimioterapia^{63,64} (Orazi y colaboradores, 1996).

La Gp130 es una glucoproteína de 130 kD anclada en la membrana que sirve como subunidad receptora y activa la vía JAK/STAT y la vía Ras/Raf/MAPK. Se activa la proteína JAK1 fundamentalmente, pero también se ha visto que JAK2 y Tyk2 pueden activarse y posteriormente éstas fosforilan STAT1/STAT3 y SHP2. Los ratones Gp130^{-/-} presentan trombocitopenia moderada, aunque no hay reducción en el número de progenitores de megacariocitos, por lo que estas citocinas deben tener un papel importante, sobre todo en la maduración de los megacariocitos, más que en la proliferación de sus precursores.⁶⁰

Señalización NOTCH

Notch y sus ligandos son proteínas transmembranales de las que se conocen cuatro tipos (1-4) y sus respectivos ligandos (Jagged1, 2 y Delta-like 1, 3, 4), los cuales están presentes en todos los mamíferos. Las proteínas N1, N3, N4, Jagged1 y Delta-like 1 están presentes en los megacariocitos.

Esta vía de señalización promueve la megacariopoyesis sobre la eritropoyesis. De hecho, la presencia de ligandos Notch en el microambiente de la médula ósea inhibe la diferenciación celular hacia el linaje eritroide, esto mediado en parte por inhibición de JNK. Además, se ha demostrado que también regula la decisión de las células precursoras de diferenciarse a linaje eritroide/megacariocítico porque suprime a GATA1.⁶⁰

BMP4

La familia de TGFβ, incluyendo activinas y proteínas morfogenéticas de hueso (BMP), regula muchos eventos celulares como proliferación, diferenciación, migración y desempeña un papel importante en la hematopoyesis. La BMP4 es fundamentalmente generada por las células del estroma de la médula ósea y puede ser producida también por progeni-

tores megacariocíticos; en estudios *in vitro* ha demostrado regular todas las etapas de la megacariopoyesis, aparentemente a través de las mismas vías de señalización que induce TPO. Se ha propuesto que se estudie como posibilidad terapéutica en la trombocitopenia.⁶⁵

NMDA

Genever y colaboradores, en 1999, demostraron que existen receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) para glutamato en megacariocitos. Estos receptores se utilizan en la neurotransmisión sináptica en el sistema nervioso central, pero se han visto involucrados en la diferenciación de células megacarioblásticas y, más aún, el bloqueo de estos receptores provocó inhibición en el aumento del tamaño y disminución de la expresión de CD41 en megacariocitos.⁶⁶

Los NMDA son receptores para glutamato y existen subtipos: NR1, NR2 (A, B, C o D) y NR3 (A y B). Los megacariocitos expresan los subtipos NR1 y NR2 y se ha visto que ante glutamato y glicina, NR1 y NR2D forman un heterodímero que abre canales de calcio, con lo que aumenta el calcio intracelular, el cual forma complejo con calmodulina y con ello se activan cinasas dependientes de este complejo, como la proteincinasa C (PKC) y la tirosincinasa Src. La PKC estimula la diferenciación vía PMA (Phorbol 12-myristate 13-acetato) y Src activa la vía de Ras/MAPK. Todas estas vías de señalización estimulan la maduración, proliferación, formación de plaquetas, adhesión y agregación. De hecho, el empleo de inhibidores farmacológicos provoca un arresto en la maduración *in vitro*. En ratones *Mpl^{-/-}* no está afectado el receptor NR1, lo que apunta a que es totalmente independiente de la señalización por TPO.⁶⁶⁻⁶⁸

Perspectivas

Como se mencionó previamente, el descubrimiento de TPO y su receptor permitió que se pudieran hacer cultivos de megacariocitos y que nuestro conocimiento sobre la megacariopoyesis se incrementara en forma exponencial en los últimos años. Los recientes avances en los mecanismos moleculares que regulan la megacariopoyesis, tanto dependientes de TPO como independientes de ella, nos permiten comprender gran parte del proceso, pero aún tenemos algunas preguntas por responder respecto a los megacariocitos. Un ejemplo de estas preguntas es conocer la razón por la que son células poliploides, ¿es únicamente por qué requieren gran cantidad de citoplasma para crear miles de plaquetas? En cuanto a las vías de señalización, cada vez sabemos más y se encuentran puntos de interacción entre las diferentes vías involucradas. Aún falta investigar sobre los mecanismos de acción de las proteínas que regulan positiva o negativamente la megacariopoyesis, como Lyn, cinasas de adhesión focal, BMP4, etcétera. Cobra cada vez más relevancia la interacción de los megacariocitos con las células del estroma y las células endoteliales como mecanismos de regulación de la formación de plaquetas. A pesar del

gran avance en este tema, falta mucho por investigar y en los próximos años comprender con mayor profundidad los mecanismos moleculares que regulan la megacariopoyesis, para poder incidir terapéuticamente en los pacientes con afecciones en el número o calidad de las plaquetas.

No podemos dejar de lado la importancia que el ambiente tiene como un factor predisponente o desencadenante de diversas alteraciones, en este caso las que afectan la producción o funcionalidad de las plaquetas y su progenitor. Rara vez, al menos en el campo de la hematología, el médico recuerda que en la atmósfera que su paciente inhala puede estar el origen de la patología que observa en su paciente. Hay que estudiar con más cuidado esta relación ambiente-salud, ya que cada vez más se asocia el aumento en los contaminantes ambientales con la mayor incidencia de enfermedades trombohemorrágicas. En nuestro grupo de investigación estamos determinando el efecto del vanadio en las vías de señalización del megacariocito y sus consecuencias en la función plaquetaria, y pensamos continuar el estudio en este campo analizando el efecto de otros contaminantes ambientales.

Agradecimientos

Al doctor Héctor Mayani Viveros, por su colaboración en la revisión del manuscrito. A Patricia Bizarro Nevares, Francisco Pasos-Nájera y Adrián Rondán-Zarate, por su asistencia técnica en microscopía. La primera autora es estudiante de doctorado del Posgrado en Ciencias Biológicas de la UNAM y becaria del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (Conacyt). Este trabajo es parte de un proyecto apoyado parcialmente por PAPIIT-DGAPA, UNAM IN210409.

Referencias

1. Fortoul TI, Rojas-Lemus M. Vanadium as an air pollutant. En: Vanadium: Its impact on health. New York: Nova Science Pub; 2007. pp. 1-6.
2. González-Villalva A, Ávila-Costa MR, Piñón-Zárate G, Rodríguez-Lara V, Martínez-Levy G, Rojas-Lemus M, et al. Thrombocytosis induced in mice after subacute and subchronic V₂O₅ inhalation. Toxicol Industrial Health 2006;22:113-116.
3. Díaz-Bech P, Piñón-Zárate G, Díaz-Bech ME, Fortoul TI. The hematopoietic system and vanadium toxicity. En: Vanadium: Its impact on health. New York: Nova Science Pub; 2007. pp. 43-50.
4. Fortoul TI, Piñón-Zárate G, Díaz-Bech ME, González-Villalva A, Mussali-Galante P, Rodríguez-Lara V, et al. Spleen and bone marrow megakaryocytes as targets for inhaled vanadium. Histol Histopathol 2008;23:1321-1326.
5. Fortoul TI, González-Villalva A, Piñón-Zárate P, Rodríguez-Lara V, Montañón LF, Saldívar L. Ultrastructural megakaryocyte modifications after vanadium inhalation in Spleen and bone marrow. J Electron Microscopy 2009;58(6):375-380.
6. González-Villalva A, Rodríguez-Lara V, Montañón LF, Lima-Melo A, Ramírez G, Fortoul TI. Blood changes generated after vanadium inhalation. Current Trends in Toxicology 2010.
7. Gupta GP, Massagué J. Platelets and metastasis revisited: a novel fatty link. J Clin Invest 2004;114:1691-1693.
8. Kaushansky K. The molecular mechanisms that control thrombopoiesis. J Clin Invest 2005;115:3339-3347.
9. Andrews R, Berndt M. Platelet physiology and thrombosis. Thrombosis Res 2004;114:447-453.
10. Thawlow E, Erikssen J, Sandvik L, Stormorken H, Cohn P.F. Blood platelet count and function related to total and cardiovascular death in apparently healthy men. Circulation 1991;84:613-617.
11. López JA, Andrews RK, Afshar-Kharghan V, Berndt MC. Bernard-Soulier syndrome. Blood 1998;91:4397-418.
12. Zucker-Franklin D, Philipp CS. Platelet production in the pulmonary capillary bed: New ultrastructural evidence for an old concept. Am J Pathol 2000;157:69-74.
13. Mayani H, Flores-Figueroa E, Pelayo R, Montesinos JJ, Flores-Guzmán P, Chávez-González A. Hematopoiesis. Cancerología 2007;2:95-107.

14. **Adolfsson J, Månsson R, Buza-Vidas N, Hultquist A, Liuba K, Jensen CT, et al.** Identification of Flt3+ lympho-mieloid stem cells lacking erythro-megakaryocytic potential: a revised road map for adult blood lineage commitment. *Cell* 2005;121:295-306.
15. **Mc Donald T, Sullivan P.** Megakaryocytic and erythrocytic cell lines share a common precursor cell. *Exp Hematol* 1993;21:1316-1320.
16. **Hunt P.** A bipotential megakaryocyte/erythrocyte progenitor cell: the link between erythropoiesis and megakaryopoiesis becomes stronger. *J Lab Clin Med* 1995;125:303-304.
17. **Debili N, Coulombel L, Croisille L.** Characterization of a bipotent erythro-megakaryocytic progenitor in human bone marrow. *Blood* 1996;88:1284-1296.
18. **Tomer A.** Human marrow megakaryocyte differentiation: multiparameter correlative analysis identifies von Willebrand factor as a sensitive and distinctive marker for early (2N and 4N) megakaryocytes. *Blood* 2004;104:2722-2727.
19. **Italiano JE, Hartwig JH.** Megakaryocyte development and platelet formation. En: Michelson AD, editor. *Platelets*. Second edition. Canada: Academic Press; 2007. pp. 23-44.
20. **De Botton S, Sabri S, Daugas E, Zermati Y, Guidotti JE, Hermine O, et al.** Platelet formation is the consequence of caspase activation within megakaryocytes. *Blood* 2002;100:1310-1317.
21. **Radley JM, Scurfield G.** The mechanism of platelet release. *Blood* 1980;56:996-999.
22. **Choi ES, Nichol JL, Hokom MM, Hornkohl AC, Hunt P.** Platelets generated in vitro from proplatelet-displaying human megakaryocytes are functional. *Blood* 1995;85:402-413.
23. **Italiano JE Jr, Lecine P, Shivdasani RA, Hartwig JH.** Blood platelets are assembled principally at the ends of proplatelet processes produced by differentiated megakaryocytes. *J Cell Biol* 1999;147:1299-1312.
24. **Geddis AE, Kaushansky K.** The root of platelet production. *Science* 2007;317(5845):1689-1691.
25. **Geddis AE, Linden HM, Kaushansky K.** Thrombopoietin: a pan-hematopoietic cytokine. *Cytokine Growth Factor Reviews* 2002;13:61-73.
26. **Marcucci R, Romano M.** Thrombopoietin and its splicing variants: structure and functions in thrombopoiesis and beyond. *Biochim Biophys Acta* 2008;1782:427-432.
27. **Wendling F, Varlet P, Charon M, Tambourin P.** A retrovirus complex inducing an acute myeloproliferative leukemia disorder in mice. *Virology* 1986;149:242-246.
28. **Vigon I, Mornon JP, Cocault L, Mitjavila MT, Tambourin P, Gisselbrecht.** Molecular cloning and characterization of MPL the human homolog of the v-mpl oncogene: identification of a member of the hematopoietic growth factor receptor superfamily. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:5640-5644.
29. **Kaushansky K, Lok S, Holly RD, Broudy VC, Lin N, Bailey MC, et al.** Promotion of megakaryocyte progenitor expansion and differentiation by the c-Mpl ligand thrombopoietin. *Nature* 1994;369: 568-571.
30. **Bartley TD, Bogenberger J, Hunt P, Li YS, Lu HS, Martin F.** Identification and cloning of a megakaryocyte growth and development factor that is a ligand for the cytokine receptor c-Mpl. *Cell* 1994;77:1117-1124.
31. **Zhou W, Toombs CF, Zou T, Guo J, Robinson MO.** Transgenic mice overexpressing human c-mpl ligand exhibit chronic thrombocytosis and display enhanced recovery from 5-fluorouracil or antiplatelet serum treatment. *Blood* 1997;89:1551-1559.
32. **Kuter DJ.** Thrombopoietin: biology and clinical applications. *Oncologist* 1996;1:98-106.
33. **Miyakawa Y, Oda A, Druker BJ, Miyazaki H, Handa M, Ohashi H, Ikeda Y.** Thrombopoietin induces tyrosine phosphorylation of Stat3 and Stat5 in human blood platelets. *Blood* 1996;87:439-446.
34. **Kuter DJ, Rosenberg RD.** The reciprocal relationship of thrombopoietin (c-Mpl ligand) to changes in the platelet mass during busulfan-induced thrombocytopenia in the rabbit. *Blood* 1995;85:2720-2730.
35. **Kaser A, Brandacher G, Steurer W, Kaser W, Offner FA, Zoller H, et al.** Interleukin-6 stimulates thrombopoiesis through thrombopoietin: role in inflammatory thrombocytosis. *Blood* 2001;98:2720-2725.
36. **Drachman J, Sabath D, Fox N, Kaushansky K.** Thrombopoietin signal transduction in purified murine megakaryocytes. *Blood* 1997;89:483-492.
37. **Drachman JG, Griffin JD, Kaushansky K.** The c-Mpl ligand (thrombopoietin) stimulates tyrosine phosphorylation of JAK2, Shc and c-Mpl. *J Biol Chem* 1995;270:4979-82.
38. **Kirito K, Fox N, Kaushansky K.** Thrombopoietin stimulates expression of HoxB4: an explanation for the favorable effects of TPO on hematopoietic stem cells. *Blood* 2003;102:3172-3178.
39. **Kirito K, Fox N, Kaushansky K.** Thrombopoietin induces the nuclear translocation of HoxA9 in hematopoietic stem cells (HSC): a potential explanation for the favorable effects of TPO on HSCs. *Mol Cell Biol* 2004;24:6751-6762.
40. **Rojnuckarin P, Drachman JG, Kaushansky K.** Thrombopoietin induced activation of the mitogen activated protein kinase pathway in normal megakaryocytes: role in endomitosis. *Blood* 1999;94:1273-1282.
41. **Van Willigen G, Gorter G, Akkerman JW.** Thrombopoietin increases platelet sensitivity to alpha-thrombin via activation of the ERK2 cPLA2 pathway. *Thromb Haemost* 2000;83:610-616.
42. **Kaushansky K.** On the molecular origins of the chronic myeloproliferative disorders: it all makes sense. *Blood* 2005;105:4187-4190.
43. **Kozuma Y, Kojimas H, Yuki S, Suzuki H, Nagasawa T.** Continuous expression of Bcl-xL protein during megakaryopoiesis is post-translationally regulated by thrombopoietin-mediated Akt activation, which prevents the cleavage of Bcl-xL. *J Thromb Haemost* 2007;5:1274-1282.
44. **Rawlings J, Rosler K, Harrison D.** The JAK/STAT signaling pathway. *J Cell Science* 2004;117:1281-183.
45. **Tong W, Lodish H.** Lnk Inhibits Tpo-mpl signaling and Tpo-mediated megakaryopoiesis. *J Exp Med* 2004;5:569-580.
46. **Takizawa H, Eto K, Yoshikawa A, Nakauchi H, Takatsu K, Takaki S.** Growth and maturation of megakaryocytes is regulated by Lnk/Sh2b3 adaptor protein through crosstalk between cytokine- and integrin-mediated signals. *Experimental Hematol* 2008;36:897-906.
47. **Lanutti B, Drachman J.** Lyn tyrosine kinase regulates thrombopoietin-induced proliferation of hematopoietic cell lines and primary megakaryocytic progenitors. *Blood* 2004;103:3736-3743.
48. **Hitchcock I, Fox N, Pre'vost N, Sear K, Shattil S, Kaushansky K.** Roles of focal adhesion kinase (FAK) in megakaryopoiesis and platelet function: studies using a megakaryocyte lineage-specific FAK knockout. *Blood* 2008;111:596-604.
49. **Ihara K, Ishii E, Eguchi M, Takada H, Suminoe A, Good R, Hara T.** Identification of mutations in the c-mpl gene in congenital amegakaryocytic thrombocytopenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:3132-136.
50. **Van den Oudenrijn S, Bruin M, Folman C, Peters M, Faulkner LB, de Haas M, von dem Borne AE KR.** Mutations in the thrombopoietin receptor, Mpl, in children with congenital amegakaryocytic thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2000;110:441-448.
51. **Ballmaier M, Germeshausen M, Krukemeier S, Welte K.** Thrombopoietin is essential for the maintenance of normal hematopoiesis in humans: development of aplastic anemia in patients with congenital amegakaryocytic thrombocytopenia. *Ann N Y Acad Sci* 2003;996:17-25.
52. **Ghilardi N, Skoda RC.** A single-base deletion in the thrombopoietin (TPO) gene causes familial essential thrombocythemia through a mechanism of more efficient translation of TPO mRNA. *Blood* 1999;94:1480-82.
53. **Ding J, Komatsu H, Wakita A, Kato-Uranish Mi, Ito M, Satoh A, et al.** Familial essential thrombocythemia associated with a dominant-positive activating mutation of the c-MPL gene, which encodes for the receptor for thrombopoietin. *Blood* 2004;103:4198-4200.
54. **Barbui T.** The leukemia controversy in myeloproliferative disorders: is it a natural progression of disease, a secondary sequela of therapy or a combination of both? *Semin Hematol* 2004;41:15-17.
55. **Basser R.** The impact of thrombopoietin on clinical practice. *Curr Pharm Des* 2002;8:369-377.
56. **Majka M, Janowska-Wiezorek A, Ratajczak J, Kowalska A, Vilarie G, Pan ZK, et al.** Stromal-derived factor-1 and thrombopoietin regulate distinct aspects of human megakaryopoiesis. *Blood* 2000;96:4142-4151.
57. **Avecilla ST, Hattoori H, Heissig B, Tejada R, Liao F, Shido K, et al.** Chemokine-mediated interaction of hematopoietic progenitors with the bone marrow vascular niche is required for thrombopoiesis. *Nat Med* 2004;10:64-71.
58. **Slayton WB, Wainman DA, Li XM, Hu Z, Jotwani A, Cogle CR, et al.** Developmental differences in megakaryocyte maturation are determined by the microenvironment. *Stem Cells* 2005;23:1400-1408.
59. **Sun Li, Ying Khee Hwang W, Eng Aw S.** Biological characteristics of megakaryocytes: Specific lineage commitment and associated disorders. *Int J Biochem Cell Biol* 2006;38:1821-1826.
60. **Zheng C, Yang R, Han Z, Zhou B, Liang L, Lu M.** TPO-independent Megakaryocytopoiesis. *Crit Rev Onc Hematol* 2008;65:212-222.
61. **Lee B, Ratajczak J, Doms RW, Gerwitz AM, Ratajczak MZ.** Coreceptor/chemokine receptor expression on human hematopoietic cells: biological implications for human immunodeficiency virus-type 1 infection. *Blood* 1999;93:1145-1156.
62. **Deutsch VR, Tomer A.** Megakaryocyte development and platelet production. *Br J Haematol* 2006;134:453-466.
63. **Pang L, Weiss MJ, Poncz M.** Megakaryocyte biology and related disorders. *J Clin Invest* 2005;115:3332-3338.
64. **Orazi A, Cooper RJ, Tong J, Gordon MS, Battisti L, Sledge GW Jr, et al.** Effects of recombinant human interleukin-11 (Neumega rIL-11 growth factor) on megakaryopoiesis in human bone marrow. *Exp Hematol* 1996;24:1289-1297.
65. **Jeanpierre S, Nicolini FE, Kaniewski B, Dumontet B, Rimokh R, Puisieux A, et al.** BMP4 regulation of human megakaryocytic differentiation is involved in thrombopoietin signaling. *Blood* 2008;112:3154-63.
66. **Genever P, Wilkinson D, Patton A, Peet M, Hong Y, Mathur A, et al.** Expression of a Functional N-Methyl-D-Aspartate-Type Glutamate Receptor by Bone Marrow Megakaryocytes. *Blood* 1999;93:2876-2883.
67. **Hitchcock IS, Skerry TM, Howard MR, Genever PG.** NMDA receptor-mediated regulation of human megakaryocytopoiesis. *Blood* 2003;102(4):1254-1259.
68. **Skerry TM, Genever PG.** Glutamate signalling in non-neuronal tissues. *Trends Pharmacol Sci* 2001;22:174-81.

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

Hombre de 27 años de edad con expectoración hemoptoica y pérdida de peso de dos meses de evolución

Mariana Monroy-Saint Martin,^{a*} Alonso Turrent-Carriles,^a Salomón Jasqui-Remba,^a José Halabe-Cherem,^a Raquel Gerson-Cwilich^b y Alicia Hamui-Sutton^c

^aServicios de Medicina Interna y ^bOncología, Centro Médico ABC, México D.F., México

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

Presentación del caso

Hombre de 27 años de edad quien fuma una cajetilla diaria desde hace 10 años y alcoholismo social ocasional. Recientemente viajó al continente asiático. Con hipercolesterolemia tratada con rosuvastatina, 10 mg cada 24 horas. Sin antecedentes heredofamiliares de importancia.

Desde hace dos meses presentó tos con expectoración hemoptoica escasa (tres a cuatro veces al día) y pérdida de 10 kg de peso corporal.

Cuadro I. Resultados de los exámenes de laboratorio

• Leucocitos	6.6
• Hemoglobina	16.7 g/dl
• Hematócrito	49.6 %
• Plaquetas	151 000
• Neutrófilos absolutos	4648
• Linfocitos absolutos	1049
• Glucosa	85 mg/dl
• BUN	18 mg/dl
• Creatinina	1.14 mg/dl
• Sodio	140 mmol/l
• Potasio	4.2 mmol/l
• Cloro	105 mmol/l
• Calcio	9.8 mg/dl
• AntiHIV 1 y 2	Negativos
• CMV IgG	Negativos
• CMV IgM	Negativos
• EBV IgG	Positivo
• Examen toxicológico	Negativo
• Colesterol	257 mg/dl
• Triglicéridos	173 mg/dl
• Examen general de orina	Proteínas 2 +
• Antígeno carcinoembrionario	< 0.4 ng/ml
• CA125	7 U/ml
• Niveles séricos de enzima convertidora de angiotensina	53 U/l (Referencia, 9-67 U/l)

Ante sospecha de neumonía, el paciente recibió 500 mg de claritromicina, vía oral, cada 12 horas; sin embargo, persistió la tos con las mismas características. Nunca se documentó fiebre ni taquicardia. A la exploración cardiopulmonar se auscultaron sibilancias de predominio izquierdo. Tanto la radiografía de tórax como los estudios de laboratorio (Cuadro I) resultaron normales, con lo que se descartó el diagnóstico de neumonía. Se practicó tomografía computarizada de tórax y abdomen, la cual mostró posibles nódulos pulmonares y hepáticos, así como adenomegalias mediastinales y parahiliares (Figura 1), que orientaron el diagnóstico hacia enfermedad neoplásica.

Una PET-CT corroboró múltiples adenopatías hipermetabólicas en tórax y abdomen, informadas como probablemente malignas, y pequeños nódulos pulmonares y hepáticos sugerentes de enfermedad metastásica (Figura 2). Se procedió a broncoscopia con toma de biopsia para cultivos y exámenes citológicos, mediante la cual que se observaron granulomas no caseosos. Se descartaron enfermedades virales, bacterianas (incluyendo tuberculosis), micóticas y parasitarias, y por exclusión se llegó al diagnóstico de

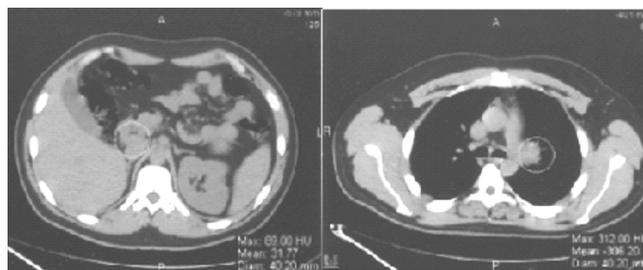


Figura 1. Por tomografía computarizada de tórax y abdomen se observan nódulos pulmonares, hepáticos, adenomegalias y parahiliares.

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Mariana Monroy-Saint Martin. Departamento de Medicina Interna, Centro Médico ABC, Sur 136 número 116, piso 4, Col. Las Américas, Del. Álvaro Obregón, 01120 México D.F., México. Tel.: 52308000 ext. 8570. Correo electrónico: marris.buffo@gmail.com

sarcoidosis. Se cuantificaron niveles de enzima convertidora de la angiotensina, los cuales fueron normales.

Después de 10 días de hospitalización en el servicio de medicina interna, donde fue tratado solo con inhibidor de bomba de protones, 20 mg de omeoprazol cada 24 horas por 10 días, nebulizaciones con 5 mg salbutamol cada ocho horas y 0.500 mg de budesonida cada 12 horas, se decidió dar de alta al paciente con el diagnóstico de sarcoidosis, con seguimiento en la consulta externa de medicina interna del Hospital ABC y en el extranjero mediante radiografías de tórax, niveles de calcio sérico y biometría hemática.

El paciente evolucionó a la mejoría y al momento de este informe se encontraba asintomático, por lo que se decidió solo prescribir medidas generales como ejercicio aeróbico, ejercicio de rehabilitación pulmonar, control de peso y evitar exponerse a infecciones de vías respiratorias.

Discusión

El sangrado de vías respiratorias o hemoptisis puede tener su origen en las vías respiratorias superiores o en las inferiores; en el paciente que nos ocupa, la expectoración hemoptoica precedida de tos se originaba en estas últimas.

Las causas más frecuentes de hemoptisis en los adultos son la bronquitis, el cáncer broncogénico y las bronquiectasias.

Ante la sospecha de neumonía, el paciente fue tratado con 500 mg de claritromicina, vía oral, cada 12 horas. Se descartó neumonía ante persistencia de expectoración hemoptoica, ausencia de fiebre y taquicardia, sibilancias de predominio izquierdo a la auscultación y el resultado de la radiografía de tórax, lo que orientó el diagnóstico hacia un proceso neoplásico que explicaría la pérdida de peso que había experimentado el paciente en los dos últimos meses.

La imágenes de la tomografía computarizada de tórax y abdomen y de PET-CT parecían confirmar el diagnóstico, por lo cual se procedió a broncoscopia con toma de biopsia para cultivos y estudios citológicos, que permitieron descartar enfermedades virales, bacterianas (incluida la tuberculosis), micóticas y parasitosis. El estudio únicamente reveló granulomas no caseosos; por exclusión se llegó al diagnóstico de sarcoidosis.

La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa sistémica de origen desconocido que se presenta en todo el

mundo. Jonathan Hutchinson la describió por primera vez en 1877 en un paciente con múltiples lesiones purpúricas en parche.¹ En 1899, el dermatólogo noruego Caesar Boeck refirió unos nódulos cutáneos caracterizados por focos compactos de células epiteliales con núcleo agrandado pálido y algunas células gigantes. Por la semejanza con el sarcoma, el dermatólogo denominó sarcoma múltiple benigno de la piel a esta condición.²

Actualmente la enfermedad se define como una alteración granulomatosa sistémica crónica caracterizada por numerosos macrófagos y linfocitos T activados. A pesar de ser una alteración sistémica, en más de 90 % de los pacientes los pulmones se encuentran afectados, como ocurrió en el paciente descrito.³

Esta enfermedad se caracteriza por granulomas no caseosos. Para comprender bien esta enfermedad debemos entender que un granuloma es una colección compacta, organizada de células fagocíticas mononucleares (macrófagos o células epiteliales), que puede o no acompañarse de características adicionales como necrosis o infiltración leucocitaria.⁴

Afecta cualquier grupo étnico y racial, sin distinción de edad, aunque generalmente se desarrolla antes de los 50 años; se ha observado que tiene un pico de incidencia entre los 20 y 39 años. Su incidencia, por distribución geográfica, varía de acuerdo con el grado de vigilancia, los factores ambientales, la predisposición por haplotipo y otros factores genéticos. La incidencia más alta se observa en Europa del norte, donde se han encontrado formas familiares de sarcoidosis.

Debido a que la sarcoidosis generalmente afecta órganos como pulmones, ojos y piel, se han estudiado las causas ambientales, especialmente antígenos suspendidos en el aire, informándose asociación con humo de leña, polen, partículas inorgánicas, insecticidas, ambientes húmedos o con moho.

En 2007, Izbicki y colaboradores informaron aumento en la enfermedad granulomatosa de este tipo en los bomberos y colaboradores del *New York City Fire Department*, posterior a los atentados del 11 de septiembre del 2001 en el *World Trade Center* de esa ciudad.⁵

El cuadro clínico de la sarcoidosis es tan variable que va desde la ausencia de síntomas (y el diagnóstico se establece por una telerradiografía de tórax realizada por otra razón, pulmonar o no pulmonar) hasta sintomatología respiratoria severa que ocasiona la muerte del paciente.

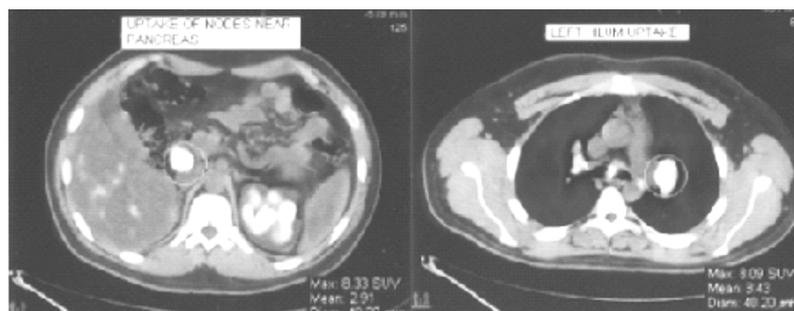


Figura 2. PET-CT muestra adenopatías hipermetabólicas en tórax, abdomen y nódulos pulmonares y hepáticos hipercaptantes.

Este amplio espectro de la sintomatología puede demostrar el diagnóstico de la enfermedad. Generalmente se presentan síntomas constitucionales como fiebre, fatiga, pérdida de peso y sudoración nocturna. Los síntomas respiratorios son, entre otros, disnea, tos, dolor torácico y hemoptoicos. También se encuentra afección cardiaca con pérdida de la función ventricular y muerte súbita.

El diagnóstico es de exclusión, se sospecha cuando existen hallazgos clínicos y radiológicos compatibles con sarcoidosis, y es apoyado por el estudio histopatológico que muestra involucro de uno o más órganos con granulomas no caseosos de células epitelioides y ausencia de microorganismos u otras partículas. El estudio inicial del paciente con sospecha de sarcoidosis debe incluir historia clínica completa, buscando antecedentes de exposiciones laborales y ambientales, así como antecedentes familiares de enfermedad multisistémica. Se debe realizar una exploración física minuciosa buscando evidencia de enfermedad en múltiples órganos.⁶

Posteriormente se deben realizar estudios de laboratorio y gabinete, en los cuales se busquen datos que apoyen el diagnóstico, entre ellos biometría hemática con cuenta de plaquetas séricas, creatinina y calcio sérico, debido a que los macrófagos sarcoides poseen 25-hidroxivitamina D, 1-alfa hidroxilasa, y convierten la 25 hidroxivitamina D a su forma activa, elevando el calcio sérico, asimismo, pruebas de funcionamiento hepático para comprobar el involucro del hígado. Una prueba importante es la medición sérica de la enzima convertidora de angiotensina, debido a que las células granulomatosas la producen y se encuentra elevada en 60 % de los pacientes. En nuestro caso, la determinación de la misma estuvo dentro de los límites normales.

Si en las radiografías posteroanterior y lateral de tórax se identifican adenopatías hiliares bilaterales, sin evidencia de fiebre, sudoración nocturna o pérdida de peso, se considera un hallazgo importante sugerente de sarcoidosis. La participación pulmonar se clasifica en:

- *Grado 1*, si hay linfadenopatía hilar bilateral sin infiltrados.
- *Grado 2*, linfadenopatía hilar bilateral con infiltrados.
- *Grado 3*, infiltrados difusos.
- *Grado 4*, evidencia de fibrosis, bulas, retracción hilar, bronquiectasias y elevación diafragmática.

En nuestro paciente correspondió a grado 3. En múltiples investigaciones, la tomografía pulmonar de alta resolución ha tenido mayor especificidad para el diagnóstico, sin embargo, no es determinante para el diagnóstico definitivo. Las pruebas de función respiratoria presentan un patrón restrictivo en 65 %, con una capacidad vital forzada disminuida y reducción en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo. Hasta en 50 % de los pacientes existen hallazgos compatibles con enfermedad obstructiva concurrente.

Las arritmias son comunes en infiltración cardiaca y la biopsia cardiaca tiene baja sensibilidad debido a que el involucro tiende a ser en parches y los granulomas se localizan más en el ventrículo izquierdo y en el *septum* basal, no así en el ventrículo derecho, donde generalmente se realizan las biopsias.

Puede haber afección ocular hasta en 80 % de los pacientes. El estudio de líquido cefalorraquídeo se debe realizar cuando se sospeche afección del sistema nervioso central y los posibles hallazgos son inflamación linfocítica no específica y bandas oligoclonales en un tercio de los pacientes, lo cual dificulta el diagnóstico diferencial con mieloma múltiple. La resonancia magnética contrastada con gadolinio es útil para identificar lesiones y guiar el tratamiento, que debe ser más agresivo en estos casos.

La biopsia de las lesiones es de suma importancia. Se debe considerar piel, conjuntiva, ganglios linfáticos periféricos y glándulas lagrimales. De no encontrar un sitio accesible superficial, se debe realizar biopsia transbronquial de pulmón, ya que tiene una sensibilidad aproximada de 90 % si se realiza en múltiples sitios, como sucedió en el paciente descrito. Todas las biopsias deben estudiarse para descartar diferentes causas de enfermedad inflamatoria granulomatosa, debiendo incluirse tinción para bacilos ácido-alcohol resistentes y hongos, además de cultivos.

El resultado de las biopsias generalmente indica reacción inflamatoria no específica; los granulomas se encuentran rodeados de linfocitos y hay gran variedad de inclusiones, como cuerpos de Schaumann, cuerpos asteroides, cristales birrefringentes y cuerpos de Hamazaki-Wesenberg, sin embargo, no son específicos ni diagnósticos.

La prueba de Kveim-Slitzbach tiene importancia histórica debido a que actualmente no es utilizada de rutina debido a la dificultad de su realización y obtención del material; se lleva a cabo inoculando de forma intradérmica una suspensión del bazo afectado por enfermedad granulomatosa. Cuatro a seis semanas después aparece una pápula en el sitio de inoculación; en la biopsia de la pápula se encontrará un granuloma no caseificante. Esta prueba es altamente específica, sin embargo, su sensibilidad es muy baja. La *Food and Drugs Administration* no autoriza esta prueba para el diagnóstico de sarcoidosis.

El tratamiento varía desde la conducta expectante sin dar tratamiento médico, con vigilancia periódica, hasta la utilización de agentes citotóxicos y biológicos. La decisión de no dar tratamiento se debe realizar tomando en cuenta el riesgo que conlleva la utilización con corticosteroides y agentes citotóxicos. El paciente descrito había cursado asintomático hasta el momento de este informe, por lo que se decidió no proporcionar tratamiento farmacológico.⁷

Referencias

1. Cox C, Davis-Allen A, Judson M. Sarcoidosis. *Med Clin N Am* 2005;89:817-828.
2. Iannuzzi M, Rybicki B, Teirstein A. Sarcoidosis. *N Engl J Med* 2007;357:2153-2165.
3. Baughman R. Pulmonary sarcoidosis. *Clin Chest Med* 2004;25:521-530.
4. Adams DO. The granulomatous inflammatory response. *Am J Pathol* 1976;84:163-192.
5. Izbicki G, Chavko R, Banauch GI, Weiden MD, Berger KI, Aldrich TK, Hall C, et al. World Trade Center "sarcoid-like" granulomatous pulmonary disease in New York City FIRE Department rescue workers. *Chest* 2007;131:1414-1423.
6. Baughman R, Costabel U, du Bois R. Treatment of sarcoidosis. *Clin Chest Med* 2008;29:533-548.
7. Judson M. The diagnosis of sarcoidosis. *Clin Chest Med* 2008;29:415-427.

Perineuroma de tejidos blandos en pared abdominal. Hallazgos anatomopatológicos y revisión de la literatura

Neyda Cecilia Chávez-Bravo* y María Eugenia Palmerín-Bucio

Departamento de Patología, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, México D.F., México

Recibido en su versión modificada: 29 de enero de 2010

Aceptado: 12 de febrero de 2010

RESUMEN

El perineuroma es un tumor benigno raro que deriva de las células perineurales de la vaina del nervio. Fue descrito por primera vez en 1978 por Lazarus y Trombetta, quienes basaron su diagnóstico en las características ultraestructurales de las células de esta neoplasia. Posteriormente el perfil inmunohistoquímico de las células perineurales permitió la identificación de esta entidad con mayor facilidad. Se describe una mujer de 47 años de edad con tumor en pared abdominal, referida al Hospital de Oncología por diagnóstico de histiocitoma fibroso maligno plexiforme. Se revisó el caso y solicitó inmunohistoquímica. La conclusión fue diagnóstica de perineuroma de tejidos blandos.

Palabras clave:

Perineuroma de tejidos blandos, antígeno de membrana epitelial, proteína S100

SUMMARY

The perineuroma is a rare benign tumor, derived from nerve sheath perineurial cells. It was first described in 1978 by Lazarus and Trombetta, who based their diagnosis on the ultrastructural features of perineurial cells. Subsequently, the immunohistochemical profile of perineurial cells allowed an easier diagnosis of this condition. A case of perineuroma in a 47 year old woman is reported. The patient presented with an abdominal wall mass, with a previous diagnosis of malignant fibrous histiocytoma (MFH). The case was reviewed at an oncology hospital, immunohistochemistry was performed and the concluding diagnosis was soft tissue perineuroma.

Key words:

Soft tissue perineuroma, epithelial membrane antigen, S-100 protein

Presentación del caso

Mujer de 47 años de edad con tumor en pared abdominal diagnosticada con histiocitoma fibroso maligno plexiforme en el Hospital General de Zona de adscripción. En el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, donde fue referida, se recibió una laminilla y un bloque, identificados como RL-09-4184.

La tinción con hematoxilina-eosina evidenció neoplasia mesenquimatosa benigna, bien delimitada, encapsulada, constituida por células fusiformes dispuestas en patrón arremolinado formando nódulos, así como por vasos sanguíneos de paredes hialinizadas (Figura 1). Las células de citoplasma fusiforme y ondulado; núcleos alargados, de cromatina granular fina, nucléolo inconspicuo y sin mitosis (Figura 2); tiñen de azul con el tricómico de Masson (Figura 3); intensamente positivas con el antígeno de membrana epitelial (Figura 4) y negativas para proteína S100 (Figura 5). Con estos hallazgos se diagnosticó perineuroma de tejidos blandos.

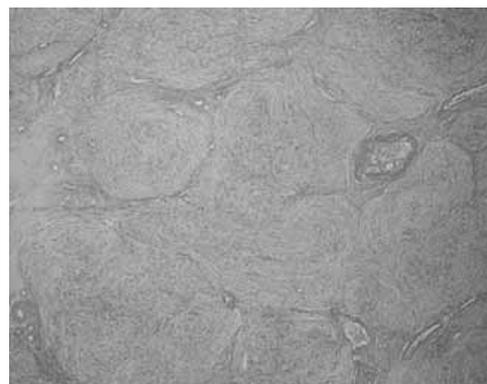


Figura 1. Corte histológico teñido con hematoxilina-eosina a 4x: perineuroma de tejidos blandos con arquitectura arremolinada o pacciniana que forma nódulos, y entre ellos vasos sanguíneos de paredes hialinizadas.

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Neyda Cecilia Chávez-Bravo. Departamento de Patología, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, Del. Cuauhtémoc, 06725 México D.F., México. Tel.: (55) 5627 6957. Correo electrónico: ella_neyda@hotmail.com; jennerpalmerin@prodigy.net.mx

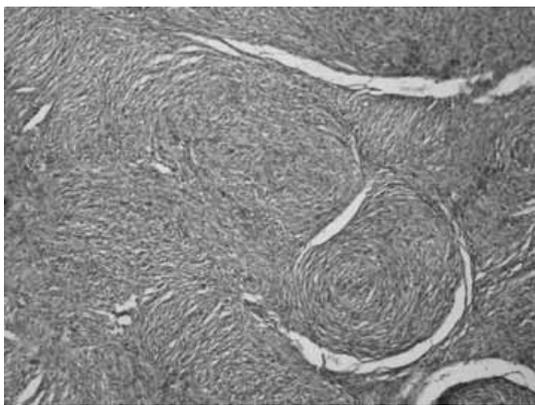


Figura 2. Corte histológico teñido con hematoxilina-eosina a 10x: las células son de citoplasma fusiforme y ondulado; sus núcleos son alargados, de cromatina granular fina, nucléolo inconspicuo y sin mitosis.

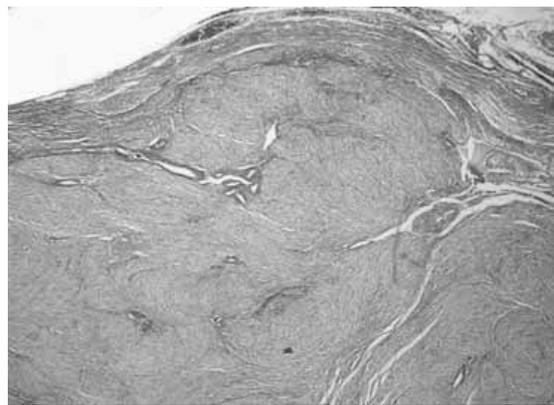


Figura 3. Tinción de histoquímica de tricrómico de Masson a 10x: el citoplasma de las células que forman el perineuroma tiñen de azul.

Discusión

El perineuroma es un tumor raro, benigno, que surge de las células perineurales de la vaina del nervio periférico.^{1,2} Existen cuatro variantes: intraneural,^{2,3} de tejidos blandos, reticular⁴ y esclerosante;^{5,6} así como su contraparte maligna.

El perineuroma de tejidos blandos muestra características morfológicas, ultraestructurales e inmunofenotípicas particulares, que lo distinguen de otros tumores de la vaina del nervio periférico como schwannomas y neurofibromas.⁶

El primer caso de perineuroma de tejidos blandos fue informado en 1978 por Lazarus y Trombetta. El tumor tiene la misma frecuencia en hombres y mujeres y se presenta en adultos (media de 46 años). La localización más frecuente es en tejido subcutáneo de las extremidades inferiores, miembros superiores, tronco y solo 30 % ocurre en tejidos blandos profundos; es muy raro en vísceras, peritoneo, cabeza y cuello. Hasta el momento no se han informado casos asociados a NF1.²

Macroscópicamente, el tamaño varía de 0.3 a 20 cm, no está asociado con nervio identificable y generalmente está bien circunscrito; la superficie de corte muestra neoplasia sólida con áreas blanco amarillentas, de aspecto gelatinoso, de consistencia blanda a firme, muy raramente puede mostrar áreas focales de hemorragia.

Histológicamente está formado por células fusiformes, delgadas tipo fibroblastos, con largas prolongaciones citoplasmáticas acintadas. Puede tener una arquitectura arremolinada o en fascículos cortos. Algunos perineuromas morfológicamente tienen apariencia de dermatofibrosarcoma protuberans o de fibrohistiocitoma benigno. Los que tienen un estroma mixoide abundante semejan neurofibromas mixoides, por lo que se debe hacer diagnóstico diferencial con dichas entidades.¹⁻⁷ En raras ocasiones se ha observado osificación, y en 20 % muestran características atípicas.² Inmunohistoquímicamente son positivos para antígeno de membrana epitelial (100%), laminina y colágeno IV, CD34 (64%), claudina-1 (29%) y GLUT1.²

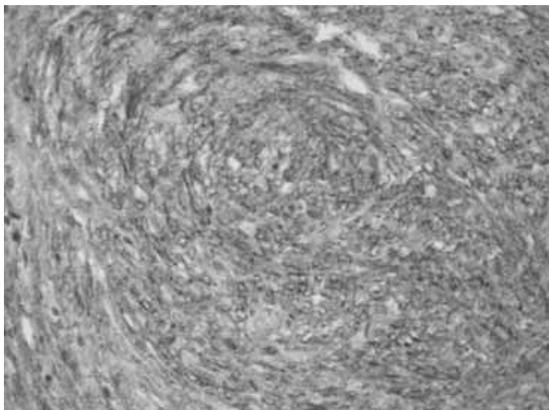


Figura 4. Tinción de inmunohistoquímica con antígeno de membrana epitelial a 40x: las células neoplásicas son intensamente positivas.

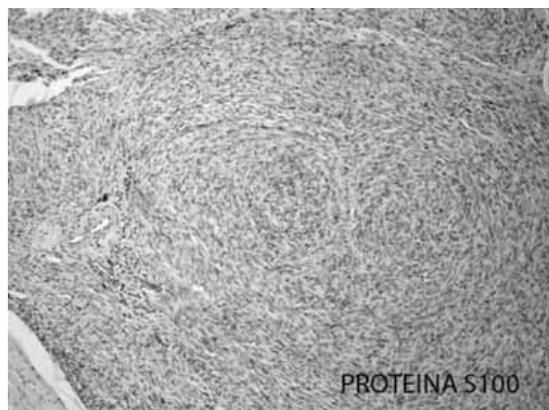


Figura 5. Tinción de inmunohistoquímica de proteína S100 a 10x: las células neoplásicas son negativas para PS100.

Cuadro I. Diagnósticos diferenciales de perineuroma de tejidos blandos

Entidad	Morfología	Inmunohistoquímica						
		EMA	P-S100	CK	CD34	Vimentina	Bcl-2	P63
Dermatofibrosarcoma	Patrón arremolinado e infiltrante. Carece del patrón pacciano	+/-	-	-	+++	++	-	-
Tumor fibroso solitario	Áreas hipercelulares que alternan hipocelulares y colagenizadas	+/-	-	-	+++	+/-	+++	-
Neurofibroma plexiforme	Indistinguible de perineuroma	-	++++	-	-	-	-	-
Schwannoma	Indistinguible de morfología	-	++++	-	-	-	-	-
Meningioma extracraneal	Se requiere correlación clínica y estudios de imagen.	+	+	+	-	+	-	-
Mioepitelioma	Patrón de crecimiento reticular, cordones de células epitelioides inmersas en un estroma con dromixoide	+	+	++	-	+/-	-	+++

EMA = antígeno de membrana epitelial, P-S100 = proteína S100.

Las características ultraestructurales del perineuroma consisten en prolongaciones delgadas, no afiladas en sus extremos, con numerosas vesículas pinocíticas y parcialmente revestidas por una membrana basal.⁷

Según la literatura, nuestra paciente tuvo una presentación clásica, sin embargo, el diagnóstico se dificulta por la gama tan amplia de entidades con las que se asemeja, por eso es esencial complementar las pruebas de inmunohistoquímica o microscopía electrónica (Cuadro I).

Aunque en la literatura no se menciona el tumor fibrohistiocítico plexiforme como diagnóstico diferencial, nosotros lo incluimos porque la paciente fue referida de esta forma. El tumor incluye dos componentes histológicos: fibroblástico e histiocitario, y nuestro caso carecía de ellos.¹⁻⁷

Con escisión completa del tumor, el pronóstico es excelente, no se ha informado ningún caso de perineuroma recurrente o con metástasis después de la resección quirúrgica completa.²

Referencias

1. **Scheithauer BW, Woodruff JM, Eerlandson RA.** Atlas of pathology: tumors of the peripheral nervous system. 3rd Series, fascicle 24. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1997.
2. **Hornick JL, Fletcher CD.** Soft tissue perineurioma clinicopathologic analysis of 81 cases including those with atypical histologic features. *Am J Surg Pathol* 2005;29:845-858.
3. **Emory TS, Scheithauer BW, Hirose T, Wood M, Onofrio BM, Jenkins RB.** Intraneural perineurioma: a clonal neoplasm associated with abnormalities of chromosome 22. *Am J Clin Pathol* 1995;103:696-704.
4. **Graadt van Roggen JF, McMenamin ME, Belchis DA, Nielsen GP, Rosenberg AE, Fletcher CD.** Reticular perineurioma: a distinctive variant of soft tissue perineurioma. *Am J Surg Pathol* 2001;25:485-493.
5. **Michal M.** Extraneural retiform perineuriomas: a report of four cases. *Pathol Res Pract* 1999;195:759-763.
6. **Fetsch JF, Miettinen M.** Sclerosing perineurioma: a clinicopathologic study of 19 cases of a distinctive soft tissue lesion with a predilection for the fingers and palms of young adults. *Am J Surg Pathol* 1997;21:1433-1442.
7. **Weiss SW, Goldblum JR.** Enzinger and Weiss's soft tissue tumors. Fourth edition. St. Louis, MO: Mosby; 2001. p. 111.

Enfermedad, cuerpo y corporeidad: una mirada antropológica

Laura Moreno-Altamirano*

Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, México D. F., México

Recibido en su versión modificada: 17 de agosto de 2009

— Aceptado: 9 de septiembre de 2009

RESUMEN

El propósito de este trabajo es presentar una reflexión sobre la percepción de la enfermedad a partir del cuerpo y su relación con el mundo. Se presenta una somera revisión de algunas nociones de cuerpo y corporeidad que en distintos momentos de la historia han permitido concebir el cuerpo enfermo, y el cuerpo y el orden simbólico. La aproximación a la distinción entre cuerpo y corporeidad involucra una mirada antropológica. Se resalta el carácter polisémico del cuerpo, que participa, por una parte, en la relación entre naturaleza-cultura y, por otra, en la relación íntima entre mente-cuerpo. Así, la noción de corporeidad involucra la conciencia de nuestro cuerpo, no solo de la experiencia de lo que sentimos a través de él sino del conjunto de significaciones que a partir de él otorgamos al mundo.

Palabras clave:

Cuerpo, corporeidad, enfermedad

SUMMARY

The aim of this article is to present a reflection on the perception of disease, taking the body and its relation to the world as a crucial point of departure. We develop some key notions of body and corporeity that throughout history involve different symbolic conceptions of the diseased body from an anthropological perspective. We highlight the polysemic nature of bodily performance that involves nature and culture as well as the mind-body dual condition. Thus, the notion of embodiment involves our body consciousness, not just the experience of what we feel through it, but the set of meanings from it that we give the world.

Key words:

Body, embodiment, disease

Hitos filosóficos en la construcción de la noción contemporánea de corporeidad

El carácter polisémico del cuerpo, entre naturaleza-cultura y mente-cuerpo, y la noción de corporeidad como la conciencia de nuestro cuerpo, no sólo es la mera experiencia sino el conjunto de significaciones que a partir de él atribuimos al mundo y, en este caso, a la enfermedad.

El cuerpo ha sido abordado desde diversas concepciones y disciplinas a lo largo de la historia. Algunas derivadas de la tradición cartesiana lo han propuesto como un objeto con una calidad propia, contenedor del alma o como su instrumento, pero irreductible a ellos; otras, como una sustancia diferente, un cuerpo que, aunque orgánico, aparece vinculado íntimamente en su desempeño y en su desarrollo potencial y significativo a las capacidades y potencias del alma.

La idea de la unidad entre cuerpo y alma desaparece con Descartes;¹ la independencia del cuerpo respecto al alma lo equipara con una máquina que se mueve por sí misma. Esta concepción dualista marcó un punto de referencia en su ruptura en cuanto a la tradición filosófica medieval y la

formulación de la concepción moderna del hombre. No es improbable encontrar una relación entre la visión cartesiana de cuerpo humano y las exploraciones anatómicas de Vesalio, y una firme correspondencia con las propuestas de Harvey sobre la circulación sanguínea y el corazón como bomba de la sangre, elementos sobre los que se construye la metáfora mecanicista “cuerpo-máquina”.

La distinción cartesiana cuerpo-alma cobra más tarde una relevancia polémica fundamental. Vale la pena señalar que en esa separación, Descartes le asigna al alma las funciones propias de la razón, la voluntad, la palabra, las sensaciones del dominio del pensamiento; y al cuerpo, los afectos y las emociones.¹ A éstos deberá el alma su arraigo en el dominio material del mundo. El cuerpo, privado radicalmente de la facultad de pensar, no obstante es capaz de movilizar el alma en la confirmación del dualismo irreductible que los separa. Sólo la pasión los relacionará sin, por ello, hacer posible su composición unitaria.

Es la dimensión pasional la que hace posible comprender un lazo singular entre ambos. Es un lazo equívoco y perturbador; la pasión, capaz de originarse en el dominio corporal,

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Laura Moreno-Altamirano. Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Edificio B, piso 6, México, D.F., México. Tel.: 5616-0146. Correo electrónico: lamorealm@yahoo.com.mx

irrumpe en el alma como una disrupción, un arrebato. Descartes¹ establece una interacción, desplegando un dualismo radical en la metafísica cartesiana que abrió la vía a la liberación de la biología de su sometimiento teológico; ese tránsito fue uno de los giros determinantes que permitió el desarrollo de las ciencias naturales y de la clínica actual.

Ya desde entonces surgió la interrogante de cómo el alma y el cuerpo conjugaban sus potencias dispares para formar al hombre. Hubo numerosas polémicas respecto a esa distinción, entre otras, la señalada por Spinoza, quien consideró al alma y al cuerpo como modos de los dos atributos fundamentales de la única sustancia divina: el pensamiento y la extensión y, en consecuencia, capaces de establecer una relación íntima, una correspondencia al mismo tiempo indisoluble y diferencial. Toda la tradición empirista desde Bacon reposa, de una u otra manera, sobre una recuperación de los “sentidos” y las “sensaciones” como condición al mismo tiempo afortunada y desafortunada, del proceso de conocimiento: garante de las capacidades humanas para el conocimiento objetivo y, no obstante, sometidas al permanente peligro del extravío.

Otra tentativa de respuesta fue considerar al cuerpo como una forma de experiencia o un punto de apertura y condición de la experiencia vivida. En el umbral de la gran revolución de la filosofía contemporánea, con Husserl² se consolidó la idea de que el cuerpo hace posible la experiencia viva, relacionado con posibilidades humanas bien determinadas.

Husserl² señala que el cuerpo es, ante todo, el medio de toda percepción, es el órgano de la percepción, concurre necesariamente en la génesis de ésta, pero permanece ajeno a las condiciones absolutas de la conciencia creadora de sentido. El cuerpo también se concibe como órgano sensorial, condición para la plena inscripción del sujeto en el mundo. Es el punto de orientación del aquí y del ahora, desde el cual se establece el vínculo intencional con los objetos y se les confiere sentido.

El mismo autor menciona que el cuerpo es una realidad bilateral: como referencia de toda experiencia y, a su vez, como objeto en sí mismo, es decir, como cosa o naturaleza física. Se constituye el cuerpo estesiológico en cuanto sensitivo y el cuerpo de voluntad libremente movable. Es el medio en el cual ocurren los fenómenos cinestésicos a través de los cuales se vive y se siente el cuerpo y se hace posible la referencia significativa de la conciencia como identidad de sí.²

El cuerpo es la expresión del comportamiento, pero no entendido como una parte de la dualidad clásica alma-cuerpo sino, desde el punto de vista fenomenológico, producto de un proceso por el cual el sujeto, en un campo intersubjetivo, atribuye sentido al mundo, constituye su experiencia de lo propio.²

Pero en la filosofía contemporánea es quizás en la obra de Merleau-Ponty³ donde el cuerpo asume un papel central: constituye la condición para la inserción de la conciencia en el mundo. Percepción, acto y lenguaje trascienden el sentido meramente instrumental del cuerpo, le confieren un relieve ontológico. Las nociones de cuerpo y lenguaje son entendidas desde la fenomenología de la percepción.

El mismo autor sitúa el cuerpo en el centro de su análisis de la percepción. Para él, el mundo surge como sentido con la conciencia perceptiva, es decir, ésta a su vez revela el lugar que ocupa nuestro cuerpo en el mundo. Merleau-Ponty³ hace hincapié en que la mente involucra el cuerpo y llega a conocer el mundo a través de lo que denomina el “esquema postural o corpóreo”, que capta el espacio externo, las relaciones entre los objetos y nuestra relación con ellos mediante nuestro lugar en el mundo y nuestro paso por él.

Es a raíz del énfasis de Merleau-Ponty³ en la percepción y la experiencia, como los sujetos son reinstaurados como seres temporales y espaciales. En lugar de ser “un objeto en el mundo”, el cuerpo constituye nuestro “punto de vista sobre el mundo”. Según Merleau-Ponty,³ llegamos a entender nuestra relación con el mundo a través de la situación de nuestros cuerpos física e históricamente en el espacio. Lejos de ser meramente un instrumento u objeto en el mundo, nuestros cuerpos son los que nos dan nuestra expresión en el mismo, la forma visible de nuestras intenciones. Es decir, nuestros cuerpos no son solo el lugar desde el cual llegamos a experimentar el mundo, sino que a través de nuestros cuerpos llegamos a ser aprehendidos en él. “La experiencia revela bajo el espacio objetivo, en el que el cuerpo toma finalmente asiento, una espacialidad primordial de la que ella no es más que la envoltura y que se confunde con el ser mismo del cuerpo”.

Por su parte, Mier⁴ concibe al cuerpo como un eje de la memoria y de toda acción simbólica, del vínculo y toda creación de inteligibilidad, eje de percepción fundamental, marca a partir de la cual podemos establecer el antes y el después, el aquí y el ahora, el pasado y el futuro, la presencia y la ausencia.

La naturaleza polisémica del cuerpo determina que las aproximaciones a él no puedan ser unívocas. El proceso de génesis de sentido conlleva una interacción entre sujetos e implica un proceso de reconocimiento a partir del otro.

Cuerpo y corporeidad: una mirada antropológica

La importancia histórica y actual de la noción de cuerpo tiene implicaciones en muy distintos niveles; todos ellos han sido dignos de estudios sistemáticos, categorizados desde la variabilidad, de modo que aluden a los cambios que se producen durante el proceso de desarrollo de los individuos. Es decir, desde las transformaciones sufridas por el individuo a partir del momento de la fecundación hasta que se convierte en un ser completo, y durante la filogenia como parte de la historia de nuestras poblaciones y nuestra especie. Así, los problemas teórico-metodológicos que se enfrentan al abordar la interacción biológica-social han sido motivo de análisis recurrentes.

Una necesidad muy inquietante ha sido comprender la forma en que las condiciones biológicas afectan la forma de vida y el comportamiento, lo que llevó, por un lado, a analizar la interacción entre sistemas orgánicos, marcos culturales y procesos sociales. Por otro lado, la conformación de sentido

del cuerpo a partir de la intersubjetividad y la interacción lleva a concebir el cuerpo como un sistema de símbolos, como una construcción social y cultural y de conocimiento de la sociedad, o como efecto de un discurso social.

Desde una perspectiva antropológica contemporánea, heredera del funcionalismo pero sensible a las concepciones simbólicas contemporáneas, Mary Douglas⁵ advirtió que las propiedades fisiológicas del cuerpo son el punto de partida para la cultura; constituyen una mediación, y su identidad se despliega en símbolos significativos. De hecho, la autora arguye que hay una tendencia natural en todas las sociedades a representar el cuerpo, puesto que el mismo y sus propiedades fisiológicas, tanto como sus productos residuales, alimentan a la cultura con un rico recurso para el trabajo simbólico: "El cuerpo es capaz de alimentar un sistema de símbolos naturales", esto significa que el cuerpo es un medio de expresión al mismo tiempo altamente restringido, ya que está muy mediatizado por la cultura y expresa la presión social que tiene que soportar, pero capaz de acoger la variedad abierta, infinita, de la experiencia.

La situación social se revela en el cuerpo y lo enmarca en patrones de actuación, da forma a su realización concreta; así, el cuerpo se convierte en un símbolo de la situación. Douglas⁵ da el ejemplo de la risa para ilustrar esto. La risa es una función fisiológica: empieza en la cara, pero puede afectar a todo el cuerpo. Ella pregunta: ¿qué es lo que se comunica? La respuesta es, por ejemplo: información sobre el sistema social. La situación social determina el grado en que el cuerpo se puede reír: cuantas menos restricciones, más libre está el cuerpo para reír en voz alta. De este modo, el cuerpo y sus fronteras expresan simbólicamente las preocupaciones del grupo en particular en el que se encuentra y, en realidad, se convierte en un símbolo de la situación.

Por otro lado, buscando una aproximación desde la antropología física, Vera subraya la relevancia de un doble dualismo en la concepción antropológica del cuerpo, confronta la dicotomía naturaleza-cultura y señala "la naturaleza-cultura de tan amplia trascendencia en antropología general, que haya su referente en la antropología física, en la dicotomía mente-cuerpo y en la materia-forma, característica de la tradición hilemórfica. La antropología física reconoce una doble esfera de determinación del fenómeno humano y en ese sentido le asigna una doble naturaleza o significación: biología y cultura en constante interacción".⁶

En el carácter simbólico del cuerpo, aludiendo a lo señalado por Mier,⁴ el sujeto se expresa simbólicamente en su corporeidad; es decir, manifiesta sus pensamientos, emociones, deseos, sentimientos, afecciones, e incluso las vicisitudes de su desarrollo vital, en formas y procesos de significación materializados en expresiones simbólicas.

El cuerpo irrumpió como un tema cardinal en las ciencias sociales hace aproximadamente dos décadas. A partir de entonces, las nociones sobre el cuerpo y la corporeidad se han fundado en el cuestionamiento de las estructuras más arcaicas y conservadoras del pensamiento occidental que fundaron un canon reflexivo en torno de la corporalidad. Esto es porque la interrogación del cuerpo conmueve los dualismos que soportan dicho pensamiento. La diversidad en el

campo de estudios sobre el cuerpo y su integración progresiva en áreas de interés, a su vez se corresponde directa o indirectamente con la definición de una nueva aproximación.

La corporeidad ha sido vista desde diversos presupuestos que han comprendido, desde las presencias y variaciones que el cuerpo adopta en las obras literarias, pasando por las artes plásticas y escénicas, hasta el sentido y la relevancia que las diversas concepciones del cuerpo han tenido en la medicina o la antropología.

La diversidad de la misma se abre a una multiplicidad de sentidos, de categorías y experiencias, y en ocasiones se niega a ser reconocida desde un discurso único. Desde esa pluralidad irreductible, la comprensión contemporánea del cuerpo eclosiona en una pléyade de sentidos fragmentada que procede a reconstruirse una y otra vez, hasta el infinito.

Corporeidad es tener conciencia de nuestro cuerpo. Supone el hecho de encontrarnos y enfrentarnos con el mundo, con el otro, con un régimen de sentido y un modo de construir, a partir de regularidades heredadas y asumida nuestra propia realidad. Tomar conciencia de nuestro cuerpo no es solo la experiencia de lo que sentimos a través de él, sino el conjunto de significaciones que a partir de él atribuimos al mundo, insertos en un juego de reconocimiento recíproco con los otros.

Es, por consiguiente, la experiencia de lo que percibimos a partir de ese cuerpo al tiempo que lo asumimos como realidad eficaz de comunicación. La corporeidad es realidad y referencia constitutivas de la comunicación. A través de la corporeidad se perfila nuestra imagen propia, social e íntima. Así, a partir de ella los demás comprenden y se relacionan con la persona; conlleva tanto una revelación siempre equívoca pero inobjetable de nuestra intimidad como la revelación de nuestra disponibilidad.

Gadamer⁷ mencionó que cuerpo y corporeidad ilustran la absoluta indivisibilidad del cuerpo y de la vida. Para él, conocemos la visión exterior del mundo y, entre todos sus fenómenos, también conocemos nuestra experiencia corporal, enfocada por la ciencia moderna en su metódico avance hacia la objetivación. La ciencia no puede sustraerse de esa investigación y la praxis no puede ignorar sus resultados.

Lo anterior despierta una conciencia hermenéutica que lleva a admitir los límites de la objetivación. Surgen así preguntas: ¿cómo concuerdan las dos cosas, vivencia del cuerpo y ciencia? ¿Ocurre que la experiencia de ser uno mismo terminará por perderse definitivamente?

Cuando la persona reconoce, asume y aprueba su cuerpo es cuando tiene conocimiento de él, toma conciencia de su corporeidad y es capaz de comunicarse a partir de él. No hay una separación tajante entre el cuerpo, capaz de sensibilidad, y el mundo. De esa sensibilidad se constituye un régimen de percepción interior, reflexivo, referente a la experiencia propia, y las personas comienzan a sentirse, a percibirse como una realidad presente: un cuerpo con posibilidad de comunicación.

Sin embargo, el cuerpo humano no es solamente soma, también es función, acción y significado. La acción es historia y socialización, el soma humano vivo no lo es sin entorno, sin vivencia, sin sociedad. El soma no es solo su

materia, sino lo que efectúa esa materia y su interacción con los demás.

El cuerpo humano y la corporeidad no son necesidad sin sentido. Los fenomenólogos afirman que el cuerpo no es de la persona, sino que es la persona, por tanto, merece un trato diferente al que se le da a las cosas. Al respecto, la visión fenomenológica concibe el cuerpo en el proceso de atribución de sentido al mundo, lo concibe también en una relación esencial de reconocimiento con el otro.

El cuerpo humano es expresión, y en la corporeidad descansan las raíces de la individualidad, de la intimidad y del sentido de la moral, que se proyecta en la inviolabilidad de la personalidad, el mundo donde la privacidad, integridad, respeto y confidencialidad se hacen patentes.

La corporalidad es un modo de la existencia humana y por ello el cuerpo toma parte en forma inmediata de la individualidad y particularidad de la persona. El cuerpo no puede ser pensado en la objetividad de la ciencia sin convertirse en algo que no es solamente un organismo biológico o cuerpo científico.

En Merleau-Ponty,³ el cuerpo no es un objeto, una cosa... "se trate del cuerpo del otro o de mi propio cuerpo, no tengo modo de conocer al cuerpo más que vivirlo"... "la experiencia vivida de cuerpo no tiene que ver nada con el pensamiento de cuerpo o idea del cuerpo"...

En las sociedades modernas, el cuerpo adquiere una fisonomía dualista: aparece como cosa y presencia, manifestación de mi ser. Se restaura en él una comprensión dicotómica de cuerpo y alma. Visto de esta manera dual, ser y cuerpo permanecen abiertos a experiencias culturales e históricamente contingentes, en proceso de constitución incesante y no confinado, no circunscrito a entidades, matrices y agentes de procesos de atribución de sentido capaces de sobreponerse a los cambios.

Si como se ha propuesto el cuerpo es un símbolo, creador de símbolos y soporte de múltiples procesos simbólicos de la cultura y de la sociedad en donde nos hallamos inmersos, pensar y entender el cuerpo nos aproxima a la comprensión del mundo que nos circunda, a la realidad simbólica que junto con la carnalidad forma parte de nuestro ser, dándole sentido a la materia.

El cuerpo simbólico considera el uso del cuerpo como metáfora/símbolo capaz de organizar el mundo a nuestro alrededor. En todas las sociedades, el cuerpo ha sido significado de distintas maneras, el proceso de simbolización corporal está relacionado a cada universo particular, por eso la noción de cuerpo sintetiza la comprensión del universo de una cultura.

Esta condición simbólica del cuerpo inherente a todas las culturas fue puesta en relieve por López Austin⁸ en su análisis de la inscripción del cuerpo en el dominio cultural prehispánico. En efecto, en el marco de las reflexiones sobre el mundo náhuatl, señaló que "el cuerpo humano es núcleo y vínculo general de nuestro cosmos, centro de nuestras percepciones, generador de nuestro pensamiento, principio de nuestra acción, y rector, beneficiario y víctima de nuestras pasiones".

En el marco de la antropología simbólica se estudia el simbolismo de cada cultura, el cuerpo como símbolo, como

metáfora, analizando los productos del cuerpo y representando la cultura social. Todas las sociedades organizan un determinado uso/prácticas del cuerpo. Si cambia la sociedad, también lo hace el entendimiento del cuerpo, y viceversa. Así, resulta una descripción del cuerpo como realidad significativa que otorga sentido. La percepción proporciona una experiencia integral de los movimientos corporales y de un esquema corporal.

El cuerpo enfermo

La medicina llamada occidental ha privilegiado la importancia del cuerpo tomando como eje la enfermedad y no la condición vital del enfermo. La medicina está basada en el estudio riguroso del cuerpo, pero de un cuerpo que, en el marco de las tensiones polémicas entre visiones dualistas e integradoras, ha ido conformando el dominio biológico como propio, al margen de la comprensión integral del hombre como conjugación del cuerpo fisiológico y como partícipe de una reinvencción incesante de sí en relación con los otros y en un mundo dotado de sentido. La transformación histórica de los enfoques psiquiátricos expresa nítidamente esta ruta de tensiones entre la primacía de lo biológico y la aprehensión autónoma de las afecciones de la conciencia, hasta el momento contemporáneo, en el que se establece la nítida primacía de los modelos neurofisiológicos en la explicación de las perturbaciones de la conducta y la conciencia.

Michel Foucault, al analizar las metamorfosis de las ciencias del alma a partir de la Ilustración, define con claridad el desenlace de estas tensiones en la consolidación de la psicología experimental y el encuadre psiquiátrico: "el destino de esa psicología que pretendía ser conocimiento positivo fue sustentarse sobre dos postulados filosóficos: que la verdad del hombre se agota en su ser natural y que el camino de todo conocimiento científico del comportamiento debe pasar por la determinación de relaciones cuantitativas, la construcción de hipótesis y la verificación experimental".⁹

No obstante, la tensión entre estas visiones que otorgaban la primacía a las concepciones de corte fisiológico o a la biología experimental y las aproximaciones fenomenológicas no solo no cesó, se ahondó profundamente. La visión de las perturbaciones de cuerpo y espíritu mostró la exigencia irreductible de profundizar en la naturaleza de la anomalía, la enfermedad, la comprensión de lo patológico. La historia contemporánea de estos debates ha involucrado no solo la intervención de múltiples disciplinas sino la confrontación entre posturas epistemológicas a veces irreconciliables.

Acaso un punto de partida fundamental en esta polémica es el surgido de la aprehensión de la anomalía y de la enfermedad en términos fenomenológicos, como procesos de construcción de la identidad, del sentido de lo propio, en el marco de las relaciones intersubjetivas y patrones de institucionalización.

Es importante distinguir entre estar enfermo y sentirse enfermo. Sentirse enfermo o padecer es lo que acontece a la persona, es percibir el cuerpo que, cuando está sano, es un cuerpo "silencioso"; es referir a un malestar o "sentirse mal",

o una molestia como un dolor, amenazas para seguir viviendo en plenitud.

¿Qué es el cuerpo? Ésta es una pregunta que siempre ha sido de interés en medicina. Temas como la percepción, la mirada y el movimiento, el dolor y la experiencia del cuerpo en la enfermedad, han contribuido a una fenomenología del ser corporal. Merleau-Ponty³ señala que “nuestra visión del hombre no dejará de ser superficial mientras no nos remontemos a su origen lingüístico e intersubjetivo, mientras no encontremos debajo del ruido de las palabras, el silencio primordial; mientras no describamos el gesto que rompe este silencio. La palabra es un gesto y su significación un mundo”.

El cuerpo es una construcción simbólica, no una realidad en sí mismo. De ahí la mirada que busca darle un sentido y su carácter heteróclito, insólito, contradictorio, de una sociedad a otra.

La percepción de la enfermedad se realiza en el cuerpo, reclama la resignificación del propio cuerpo y de su relación con el mundo. Es desde el propio cuerpo que se funda el punto de vista que mueve a la construcción de significados y acciones. La enfermedad lo evidencia en cada uno de los actos de la vida.

Somos cuerpo, no tenemos un cuerpo, pero también miramos el cuerpo como algo separado: ante nuestra propia mirada se experimenta la separación mente-cuerpo. La medicina actual tiende a la consideración del cuerpo en forma dualista, la errática interpretación de la teoría de las entidades propuesta por Descartes. La defensa a ultranza de este dualismo, transformado más tarde en preeminencia de lo biológico, llevó a un abismo insalvable entre una medicina corporal sin alma, y concepciones del sujeto como entidad espiritual sin cuerpo. Si bien la perspectiva dualista sobre el cuerpo nos enfrenta con una disociación del cuerpo, genera una crisis profunda de la idea de persona, el cuerpo es situado como “cosa entre las cosas”.

Es elemental distinguir la conciencia que acerca del cuerpo, y la concepción del individuo como persona para centrar la atención en el hombre como sujeto y no solo como objeto de estudio; es decir, en el hombre como sujeto con conciencia y libertad, pero sometido permanente al juego abierto de la interacción y la constitución intersubjetiva.

En el momento contemporáneo de nuestra civilización, la noción de cuerpo como referencia crucial de las identidades individuales asume un nuevo sentido derivado de la conjugación de transformaciones del universo del trabajo, las estructuras de mercado, las estratificaciones sociales y los complejos procesos urbanos. El sujeto aparece sometido a múltiples factores que concurren en la exigencia de identidad personal, que reclama cualidades morales y políticas; la condición contemporánea supone una individualidad radical que ha ido definiendo también formas de vida propias que se distinguen, drásticamente, de otras sociedades tradicionales, ajenas a estas pautas constitutivas de una individuación radical, lo que hace que el individuo sea una persona es su interacción con los demás. Ese conjunto de interacciones es lo que le asigna lugar y función social, haciendo de él una persona. A su vez, la inserción de una persona en el espacio

social de las instituciones determina recíprocamente las funciones o papeles de los demás.

En el marco de la reflexión sobre la enfermedad, esta condición de interacción e intersubjetividad adquiere un papel definitivo. Señala un modo de darse de dependencias entre juegos de identidades: existe un papel de paciente, y esa expresión, “papel de paciente”, solo tiene sentido si alguien ejecuta el “papel de médico”, y ambos se determinan recíprocamente. La persona tiene una existencia corporal, tanto en su acción individual y colectiva como en su simbolismo social y cultural.

Esta relevancia específica de la noción de persona aparece temprano en el siglo XX en el panorama antropológico. Marcel Mauss reconstruye la noción de persona, la *persone morale*, desde las organizaciones sociales más simples, señalando que los romanos crearon la noción de “persona” como algo más que el nombre o el resultado de una organización, es decir, fundamentalmente como un hecho de derecho y de responsabilidad moral, entidad casi sagrada, legal, moral y psicológica, cuyos derechos están limitados solamente por los derechos de los otros individuos igualmente autónomos.¹⁰

Las concepciones de cuerpo y de persona varían en cada sociedad. Incluso en las reflexiones que fundaron la sociología moderna encontramos ya la exigencia de la comprensión de esta faceta fundamental de los procesos sociales. Durkheim¹¹ señala que el cuerpo es la parte indivisible del sujeto, es el factor de individuación.

La medicina contemporánea

La llamada medicina-ciencia, construida a partir del siglo XIX, ha recibido importantes y las más fuertes críticas por su tecnificación, masificación, burocratización, encarecimiento y medicalización, entre otros aspectos. Se puede afirmar que los sistemas de atención médica se encuentran en crisis, independientemente de su grado de tecnificación o del régimen político.

La mayor parte de los estudios sobre medicina y enfermedad realizados desde la perspectiva foucaultiana, se han referido al nacimiento de la clínica, revelan una exploración “arqueológica” sobre el saber acerca de lo psíquico y sus sustratos anatómicos y fisiológicos, pero señalan un vuelco epistemológico: revelan una mutación en la construcción de la mirada moderna del cuerpo. Durante ese mismo periodo, los estudios sobre políticas sanitarias y salud pública se basaron en la problemática del “poder sobre la vida” o “fase genealógica”, es decir, sobre el control de los cuerpos ejercido por la sociedad y el Estado.¹²

La cuestión del biopoder, aparecido en la última fase de la obra de Michel Foucault, ha adquirido un lugar importante en las reflexiones sobre el complejo proceso de instauración de las políticas de gobernabilidad fundadas sobre el cuerpo. Lo conceptualiza como la conjunción de la anatomopolítica, que representa lo que él llama el cuerpo-máquina moldeado por las instituciones que intervienen sobre sus actitudes, tales como la escuela, la cárcel y la médica. La biopolítica impone lo que se designa cuerpo-especie, a través de la regulación de

la natalidad, en términos de conocimiento por medio de la demografía o la epidemiología, y en términos de acción por medio de la planificación familiar o la salud pública.¹³

Sin embargo, para entender lo que ocurre hoy en el campo de la salud en relación con la aplicación de lo político en lo biológico, es posible abordar la cuestión a partir de los procesos de subjetivación.

La concepción de cuerpo más ampliamente difundida en las sociedades occidentales contemporáneas está sustentada en la anatomofisiología, es decir, en los saberes provenientes de la biología y la medicina. Está cimentado en una concepción particular de la persona, lo cual permite decir “mi cuerpo” utilizando como modelo la posesión.

La actual explosión de saberes sobre el cuerpo que convierte a la anatomofisiología en una teoría entre otras, sigue siendo la dominante y se ha constituido como el paradigma de la validez en relación con otras medicinas. Una de las mayores críticas que ha recibido es su visión de hombre y la noción de cuerpo. La experiencia de lo humano constituye una realidad que va mucho más allá de lo físico y lo biológico, cambia a través del tiempo y varía según la cultura.

El cuerpo humano, como un organismo vivo, es indisoluble del despliegue de la imaginación, las fantasías, los rituales y las acciones que conforman una disposición simbólica construida a partir de una forma de vida.

A partir de un énfasis en la construcción de una visión antropológica del cuerpo, Le Bretón¹⁴ subraya que la medicina, en la elaboración de su saber y su saber hacer, dejó de lado al sujeto y su historia, su medio social, su relación con el deseo, con la angustia, con la muerte y con el sentido de la enfermedad, para considerar solamente al mecanismo corporal. “Vivir consiste en reducir continuamente el mundo al cuerpo, a través de lo simbólico que éste encarna”.

El cuerpo tiene, en su modelación, un cuerpo y una historia, resguarda y engendra, asimismo, tiempo, institución, disciplinas e historicidad. Mauss estableció, muy tempranamente en la reflexión antropológica, lineamientos fundamentales para pensar el cuerpo en esta densidad social, simbólica e histórica. Lo señaló partiendo de las técnicas del cuerpo al reconocer que involucran no solo las capacidades físicas sino modos de operar sobre el cuerpo, de constituirlo como un objeto de saber y un recurso de la memoria, como una preservación de la tradición y una expresión de las formas normativas que definen la trama de las relaciones colectivas.¹⁰

Para Mauss, el cuerpo es el sustrato biológico compartido por los seres humanos que resulta susceptible de ser moldeado según unos procesos sociales. A través de ellos, el cuerpo cobra su especificidad humana, configurándose acorde con determinado grupo social.¹⁰

A la luz de esta densidad histórico-social del cuerpo es posible asumir la repercusión de los entornos disciplinarios que enmarcan la experiencia de la enfermedad. Así, un aspecto esencial que lleva a pensar en los enfermos crónicos es que en cuanto se va adquiriendo un dominio técnico del cuerpo, se va configurando y ordenando intencionalmente el mundo exterior y el interior de los deseos, tendencias y acciones posibles. Aprender el cuerpo es aprender el mun-

do; categorizar el cuerpo es categorizar el mundo; y disponer del cuerpo es disponer del mundo.

También la mirada médica deriva de esas técnicas del cuerpo, lo modela. El cuerpo es separado del ser humano por la mirada médica que lo convierte en “objeto”, en un cuerpo impersonal.

Mier afirma que la antropología ha dejado en una zona marginal de su reflexión, el papel complejo del cuerpo como figura surgida de la participación de técnicas, disciplinas, modos de interacción, huellas de la acción simbólica, impulsos expresivos y normas instituidas, proyectadas en patrones históricos de significación, en la génesis compleja de las identidades. “¿Cómo aparece el cuerpo en la construcción de la identidad? es una pregunta mal formulada —el cuerpo no es en sí mismo un objeto, pero puede ser objetivado—. Mirar el cuerpo como objeto es algo en principio monstruoso que lo constituyen una anomalía: despojado de afección y de deseo, constituido al margen de la presencia y el reconocimiento del otro. El cuerpo es condición articulada de identidad en el vínculo, mediada por la capacidad de afección. El cuerpo es lo que nos permite saber que el mundo y el otro nos afectan; la afección no es una sensación meramente fisiológica, un proceso termodinámico o material, es un indicio en sí mismo significativo y determinante en la atribución de sentido”.¹⁵

Una mirada sobre lo que debería ser el pensamiento médico es la visión fenomenológica de Merleau-Ponty, quien con relación a la enfermedad señala: “el problema de la patología antropológica consiste en saber rigurosa y científicamente de qué modo se personaliza el cuerpo, cómo los procesos somáticos se integran a la vida personal del titular, así en estado de salud como en estado de enfermedad: el cuerpo sano y el cuerpo enfermo en tanto que conjunto de instrumentos, fuente de impulsos, causa de sentimientos, carne expresiva. El cuerpo humano es la expresión, y en la corporeidad descansan las raíces de la individualidad, de la intimidad y del sentido de la moral; que se proyecta en la inviolabilidad de la personalidad, el mundo donde la privacidad, integridad, respeto y confidencialidad se hacen patentes”.³

La enfermedad es algo que acontece al cuerpo. Trastoca en lo profundo sus capacidades y sus realizaciones afectivas y simbólicas, surge de una historia y funda, asimismo, una historicidad, involucra plenamente el entorno normativo y asume la densidad de una memoria al mismo tiempo elocuente y opaca. Lo anterior reclama interpretar las sensaciones, las percepciones, la memoria y la experiencia de la enfermedad, tanto en el contexto histórico, externo y lineal, como en el simbólico, interno y subjetivo, que se miden por la intensidad emocional y están íntimamente relacionados. En muchos momentos, los eventos externos se disparan y repercuten en lo más profundo de la corporeidad prolongándose más allá de la enfermedad misma.

La intención de este apartado no es concluir con conceptos acabados sobre cuerpo, corporeidad y enfermedad. Ello no se debe exclusivamente a la inmensa dificultad que representa tal tarea sino, sobre todo, a la convicción de que su construcción solo puede lograrse a partir de la combina-

ción armónica entre el análisis teórico consecuente con la circunstancia y el momento histórico de cada sociedad.

Considerar que el cuerpo, la corporeidad y la enfermedad es un privilegiado punto de encuentro dentro de un sistema de signos, significados y prácticas de salud, entre el ambiente y la organización social, el individuo y la comunidad, lo público y lo privado, es una tarea inaplazable.

Referencias

1. **Descartes R.** Meditations. Great Books of the Western World. Great Britain: Encyclopedia Britannica; 1980. pp. 75-103.
2. **Husserl E.** Ideas relativas a una fenomenología pura y una filosofía fenomenológica. Libro segundo: investigaciones fenomenológicas sobre la constitución. México: Instituto de Investigaciones Filosóficas, UNAM; 1977.
3. **Merleau-Ponty M.** Fenomenología de la percepción. Barcelona: Península; 2000. pp. 219.
4. **Mier GR.** Seminario Teoría Antropológica. México: ENAH; 2003.
5. **Douglas M.** Símbolos naturales. Madrid: Alianza Editorial; 1984. pp. 89-98.
6. **Vera JL.** Las andanzas del caballero inexistente. México: Centro de Estudios Filosóficos, Políticos y Sociales "Vicente Lombardo Toledano"; 2002.
7. **Gadamer HG.** El estado oculto de la salud. España: Gedisa; 1993. pp. 161.
8. **López-Austín A.** Cuerpo humano e ideología. México: Instituto de Investigaciones Antropológicas, Universidad Nacional Autónoma de México; 1996. pp. 7.
9. **Foucault M.** La psychologie de 1850 à 1950, en *Revue Internationale de Philosophie*, 173, Paris: PUF; 1990. p. 159.
10. **Mauss M.** Sociología y antropología. Madrid: Tecnos; 1979.
11. **Durkheim E.** Las reglas del método sociológico. México: Diálogo; 1999.
12. **Foucault M.** El nacimiento de la clínica. México: Fondo de Cultura Económica; 1999.
13. **Foucault M.** Historia de la locura en la época clásica I. México: Fondo de Cultura Económica; 1996.
14. **Le Bretón D.** Antropología del cuerpo y modernidad. Buenos Aires: Nueva Visión; 1995.
15. **Mier GR.** Seminario Teoría del Ritual. México: ENAH; 2002.

Fe de erratas

En el artículo "La epidemia de SIDA en México al 2008", publicado en el Vol. 146, No. 1, enero-febrero 2010, el primer autor es Carlos Magis-Rodríguez y no Marcelo De Luca, como se publicó.

Alteraciones electrocardiográficas en neumotórax izquierdo

Raúl Carrillo-Esper,^{a*} Marco Antonio Garnica-Escamilla^a y Jorge Raúl Carrillo-Córdova^b

^aUnidad de Medicina Intensiva. Fundación Clínica Médica Sur, México D. F., México

^bInstituto Nacional de Cardiología, México D. F., México

Recibido en su versión modificada: 29 de enero de 2010

Aceptado: 3 de febrero de 2010

RESUMEN

El neumotórax es una complicación frecuente en los enfermos con ventilación mecánica sometidos a diferentes procedimientos invasivos. Su incidencia en las unidades de terapia intensiva es de 3 a 14 %. Las alteraciones electrocardiográficas descritas en neumotórax izquierdo incluyen pobre progresión de la onda R e inversión de la onda T en derivaciones precordiales y variación en el voltaje del complejo QRS. La relación aVF/DI del voltaje de QRS > 2 tiene elevada sensibilidad y especificidad. Los cambios electrocardiográficos se consideran secundarios a varios factores, incluyendo rotación horaria del eje longitudinal del corazón, dilatación de ventrículo derecho, desplazamiento posterior del mediastino, hipoxemia y disminución del flujo sanguíneo coronario. Describimos una paciente con neumotórax izquierdo cuyas manifestaciones electrocardiográficas revirtieron después de su resolución.

Palabras clave:

Neumotórax, electrocardiograma

SUMMARY

Pneumothorax is a frequent complication among patients under mechanical ventilation or undergoing various invasive procedures. Its prevalence in intensive care units ranges from 3% to 14%. The electrocardiographic abnormalities described in left pneumothorax include poor precordial R-wave progression, precordial T wave inversion, phasic QRS voltage variation. QRS voltage ratio (aVF/DI) greater than 2 has high sensitivity and specificity. Electrocardiographic changes are secondary to several factors including clockwise rotation axis of the heart, dilated right ventricle, posterior displacement of the mediastinum, hypoxemia, and decreased coronary blood flow. We here describe a patient with left pneumothorax whose electrocardiographic features successfully reversed upon pneumothorax resolving.

Key words:

Pneumothorax, electrocardiogram

Caso clínico

Mujer de 67 años de edad con antecedentes de hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus. Ingresó a la Unidad de Terapia Intensiva por hemorragia cerebral. Requirió colocación de catéter central subclavio izquierdo. Durante su estancia en la Unidad de Terapia Intensiva desarrolló hipoxemia y taquicardia. A la exploración clínica con hipoaereación de hemitórax izquierdo, ruidos cardíacos velados y borramiento de la matidez cardíaca a la percusión. Radiografía simple de tórax con neumotórax y colapso pulmonar. En el electrocardiograma se observó disminución del voltaje del QRS en todas las derivaciones, alteraciones en la repolarización en las derivaciones precordiales y en la cara diafragmática y lateral alta, caracterizadas por aplanamiento de las ondas T, la relación aVF/DI de 2 (Figura 1). Se colocó tubo pleural izquierdo conectado a sello de agua, con lo que

se resolvió el neumotórax. En el electrocardiograma de control con normalización del voltaje del QRS y de la repolarización, y disminución de la relación aVF/DI a 1 (Figura 2).

El neumotórax tiene una incidencia en la Unidad de Terapia Intensiva de 3 a 14 %, secundario fundamentalmente a barotrauma por ventilación mecánica y colocación de catéteres centrales.¹ Los factores de riesgo son peso menor de 80 kg, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto, edema pulmonar cardiogénico, inserción de catéter en la arteria pulmonar o venosa central y uso de agentes inotrópicos durante las primeras 24 horas.²

Las alteraciones electrocardiográficas en neumotórax izquierdo se caracterizan por disminución del voltaje del QRS, alternancia eléctrica, alteraciones en la repolarización, disminución de la amplitud y progresión de la onda R en precordiales, aplanamiento e inversión de las ondas T, relación aVF/DI mayor de 2 y en casos asociados a hiperten-

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Raúl Carrillo-Esper. Unidad de Medicina Intensiva, Fundación Clínica Médica Sur, Puente de Piedra 150, Col. Toriello Guerra, Del. Tlalpan, 14050 México D.F., México. Tel.: (55) 5424 7239. Correo electrónico: seconcapcma@mail.medinet.net.mx

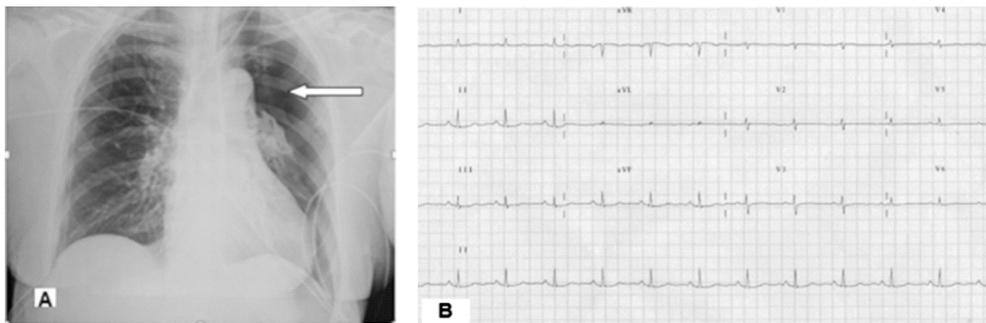


Figura 1. A) Neumotórax izquierdo. Nótese el colapso pulmonar y la pérdida de la trama vascular (flecha) **B)** Electrocardiograma en neumotórax izquierdo en donde se observa disminución del voltaje del QRS, pobre progresión de la onda R en precordiales, alteraciones de la repolarización y relación aVF/DI de 2.

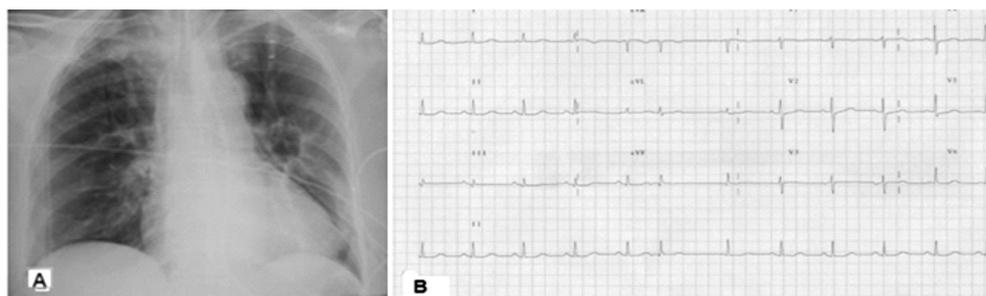


Figura 2 A) Re-expansión pulmonar completa posterior a la colocación de tubo pleural conectado a sello de agua **B)** Electrocardiograma posdrenaje donde se observa normalización del voltaje del QRS, de la progresión de la onda R en precordiales y de la repolarización, con relación aVF/DI de 1.

sión pulmonar grave, imagen de S1/Q3/T3 y ondas P acuminadas.^{3,4} Los cambios en el electrocardiograma que se presentan en el neumotórax son secundarios a rotación del eje longitudinal del corazón, dilatación ventricular derecha, desplazamiento posterior del mediastino e interferencia en la

transmisión de la onda eléctrica secundaria a la interfase aérea condicionada por el neumotórax.^{5,6} La especificidad, sensibilidad, valor predictivo negativo y positivo de los cambios electrocardiográficos secundarios a neumotórax izquierdo se muestran en el cuadro I.⁶⁻⁸

Cuadro I. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de variables electrocardiografías para el diagnóstico de neumotórax izquierdo

	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)
• Voltaje QRS en DI ≤ 5 mm	100	50	50	100
• Voltaje QRS en aVF ≥ 10 mm	70	90	88	86
• Voltaje QRS (aVF/DI) > 2	100	90	83	100
• Voltaje QRS V6 ≤ 5 mm	60	95	86	83
• Voltaje QRS V6 ≤ 10 mm	100	40	45	100
• Vector QRS isométrico o negativo en DI	50	95	83	79
• Vector QRS isométrico o negativo en aVL	90	85	75	94
• Pobre progresión precordial de la onda R	50	10	22	29
• Inversión precordial de la onda T	0	55	0	52
• Variación del voltaje en el complejo QRS	40	100	100	77

VPP = valor predictivo positivo. VPN = valor predictivo negativo.

Referencias

1. **Anzueto A, Frutos-Vivar F, Esteban A, Alía I, Brochard L, Stewart T, et al.** Incidence, risk factors and outcome of barotrauma in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med* 2004;30:612-619.
2. **Lassence A, Timist JF, Tafflet M, Azoulay E, Jamali S, Vincent F, et al.** Pneumothorax in the intensive care unit. *Anesthesiology* 2006;104:1005-1013.
3. **Walston A, Brewer DL, Kitchens CS, Krook JE.** The electrocardiographic manifestations of spontaneous left pneumothorax. *Ann Intern Med* 1974;80:375-379.
4. **Kozelj M, Rakovec P, Sok M.** Unusual ECG variations in left-sided pneumothorax. *J Electrocardiol* 1997;30:109-111.
5. **Monterrubio VJ, Fernández BD, Alzugaray FR, Veiga DM, Córdoba LA, Corcho DG.** Elevación del ST y neumotórax a tensión. *Rev Esp Cardiol* 2000;53:467-470.
6. **Kuriso S, Inoue I, Kawagoe T, Ishihara M, Shimatani Y, Nakama Y.** Electrocardiographic findings in left-sided pneumothorax. *Am J Emerg Med* 2008;26:959-962.
7. **Dimitar R.** A case of spontaneous left-sided pneumothorax with ECG changes resembling acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 1996;56:197-199.
8. **Ruo W, Rupani G.** Left tension pneumothorax mimicking myocardial ischemia after percutaneous central venous cannulation. *Anesthesiology* 1992;76:306-308.

Los telómeros y la patología de la piel

Fabio Salamanca-Gómez*

Coordinación de Investigación en Salud, Instituto Mexicano del Seguro Social, México D.F., México

Hace solo unos pocos años, los telómeros eran apenas una curiosidad de los especialistas que dedican su interés científico al conocimiento de los cromosomas.

Los citogenetistas sabían que los telómeros, las porciones localizadas en los extremos de cada uno de los brazos de los cromosomas, le confieren estabilidad a estos organelos y le permiten a la célula un patrón de comportamiento regular durante el ciclo celular.

Se conocía, así mismo, que los daños en esta estructura terminal ocasionados por agentes que alteran la estructura cromosómica, conocidos en forma general como agentes mutagénicos y clastogénicos, de muy diversa naturaleza física —como las radiaciones—, química —como numerosos agentes terapéuticos— o biológica —como los virus—, pueden producir importantes alteraciones en la estructura cromosómica: translocaciones, deleciones, inversiones o presencia de cromosomas en anillo.

En este último caso, al perderse las porciones teloméricas responsables de la estabilidad cromosómica, por daños ocasionados en el brazo corto y en el brazo largo del cromosoma, los extremos “pegajosos” tienden a unirse entre sí y se da origen a una estructura circular conocida como anillo cromosómico.

Pacientes con uno de tales cromosomas tienen síndromes caracterizados desde el punto de vista fenotípico, por graves malformaciones congénitas y retardo psicomotor importante, ya que han perdido genes localizados en las porciones terminales de los brazos del cromosoma.

Como suele ocurrir en la ciencia, de acuerdo con el modelo clásico de Kuhn, la revolución devino cuando pudo establecerse que a medida que las células somáticas se dividen, éstas van perdiendo sus secuencias génicas teloméricas. De esta manera, el acortamiento de los telómeros constituye una sensible y, en forma adicional, una completamente inesperada medida del envejecimiento celular.

Pero si el acortamiento de los telómeros indefectiblemente condena a las células a su envejecimiento progresivo y, finalmente, a su muerte, ¿qué ocurre entonces con las células tumorales que tienen una aparente capacidad de multiplicarse en forma indeclinable?

La respuesta llevó al descubrimiento de una enzima, la telomerasa, que tiene la capacidad de reconstituir las secuencias teloméricas perdidas y asegurar, de esta forma, la multiplicación indefinida de las células neoplásicas.

El hallazgo permitió revivir la milenaria y anhelada búsqueda de la fuente de la eterna juventud y, de manera más seria, emprender una exhaustiva investigación para encontrar terapias racionales contra el cáncer al pretender neutralizar los efectos de la telomerasa.

¿Pero qué tienen que ver estos desarrollos con la patología de la piel? La piel es el órgano que nos resguarda y que delimita nuestra identidad, pero que a la vez nos comunica y permite interactuar permanentemente con el medio ambiente.

Las células de la piel están en multiplicación activa porque hacen un recambio permanente. ¿Qué relación guardan entonces con la elongación de los telómeros?

Para estudiar este fenómeno qué mejor que acudir a la disqueratosis. Esta entidad se debe a una queratinización temprana, precoz o anticipada de las células epidérmicas. La disqueratosis congénita se caracteriza por leucoplasia de las membranas mucosas, uñas distróficas, hiperpigmentación reticular, atresia de conductos lacrimales, trombocitopenia, anemia aplásica y atrofia testicular, ya que la forma más común tiene un patrón de herencia recesivo ligado al cromosoma X.¹ El gen afectado es el de la disquerina, DKC1, por sus siglas en inglés, y la mutación más frecuente es la deleción de 37L.²

Un avance significativo logrado recientemente es la obtención de células troncales pluripotenciales mediante la manipulación de cuatro genes: OCT4, SOX2, KLF4 y c-Myc,³ conocidas como células troncales pluripotenciales inducidas, iPS.

Un extraordinario hallazgo es el alcanzado por Agarwal y colaboradores,⁴ quienes obtuvieron células troncales inducidas de pacientes con disqueratosis congénita. En estas células, estos investigadores lograron la inducción del gen de la transcriptasa reversa de la telomerasa y, por consiguiente, la elongación de los telómeros.

La otra forma de la disqueratosis congénita se hereda con un patrón de herencia autosómico dominante y en estos ensayos los autores⁴ demostraron que la mutación consiste

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Fabio Salamanca-Gómez. Apartado Postal 12-951, 03020 México D.F., México.

en una delección 3' del componente ARN de la telomerasa (TERC), ya que un elemento de esta región resulta esencial para la formación de una estructura transcripcionalmente activa de la cromatina y es una clara indicación de que mutaciones en esta región causan la haploinsuficiencia en la forma autosómica dominante de esta entidad.

Algunas drogas tienen efectos terapéuticos sobre las células troncales hematopoyéticas que muestran alteraciones en la síntesis y mantenimiento de la telomerasa.⁵ Dado que en la disqueratosis congénita se presenta, como ya se ha mencionado, anemia aplásica, el trabajo de Agarwal y colaboradores⁴ no solo permite dilucidar nuevos mecanismos en la patología de un órgano tan importante como la piel, sino vislumbrar nuevas y efectivas medidas terapéuticas en enfermedades asociadas con el proceso del envejecimiento celular.

Referencias

1. **Kirwan M, Dokal I.** Dyskeratosis congenita: a genetic disorder of many faces. *Clin Genet* 2008;73:103-112.
2. **Mitchell JR, Wood E, Collins KA.** A telomerase component is defective in the human disease dyskeratosis congenita. *Nature* 1999;402:551-555.
3. **Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, et al.** Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell* 2007;131:861-872.
4. **Agarwal S, Loh YH, McLoughlin EM, Huang J, Park IH, Miller JD, et al.** Telomere elongation in induced pluripotent stem cells from dyskeratosis congenita patients. *Nature* 2010;464: 292-296.
5. **Broccoli D, Young JW, de Lange T.** Telomerase activity in normal and malignant hematopoietic cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:9082-9086.

Doctor Carlos Canseco González

Vesta L. Richardson López-Collada*

Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia, México D. F., México

Es para mí un honor representar al doctor José Ángel Córdova Villalobos, Secretario de Salud Federal, en este importante Simposio de la Academia Nacional de Medicina, y aprovechar esta circunstancia para hacer un reconocimiento en memoria de un mexicano sobresaliente y extraordinario, a quien la Organización Panamericana de la Salud otorgó la distinción de "Héroe de la Salud Pública". Me refiero al doctor Carlos Canseco González.

Médico cirujano por la Universidad Nacional Autónoma de México, posteriormente se especializó en Alergología e Inmunología Clínica por la Universidad de Pittsburg, formación que hizo cátedra en 1949 en la Universidad de Nuevo León, la cual dirigió por más de 45 años como jefe de servicio. Fue un maestro prestigiado, un verdadero formador de jóvenes, un universitario excepcional, que además llevaba el deporte en su corazón: organizó y presidió dos equipos de fútbol en Nuevo León, el Monterrey y el Tigres, lo cual incrementó ciertamente su popularidad entre los jóvenes.

El doctor Canseco recibió diversos doctorados *honoris causa* en medicina y en ciencias humanas, como los otorgados por las universidades de Milwaukee, Estados Unidos; Seúl, Corea; Autónoma de Nuevo León y Universidad de las Américas en Puebla. Fue condecorado por los gobiernos de Alemania, Brasil, Perú, Colombia, República Dominicana y Venezuela, además del gobierno de México.

Asimismo, el Ayuntamiento de Monterrey ha creado la Medalla de Oro "doctor Carlos Canseco", como reconocimiento a la labor extraordinaria del insigne médico no solo en el campo de la salud sino en el área del desarrollo de la comunidad.

A lo largo de su trayectoria profesional fue honrado con múltiples distinciones nacionales e internacionales, destacando la medalla "Alfonso Reyes", de la Universidad Autónoma de Nuevo León; la Medalla al Mérito Cívico de Nuevo León; la condecoración presidencial "Eduardo Liceaga", del Consejo Superior de México; y la medalla de honor "Belisario Domínguez", otorgada por el Senado de la República.

Fue miembro de sociedades médicas mexicanas e internacionales, y desde 1966 fue académico titular distinguido de la Academia Nacional de Medicina, que hoy le rinde este merecido homenaje junto con la Secretaría de Salud.

Trabajó incansablemente por el desarrollo de la comunidad, perteneciendo a patronatos, fundaciones y consejos ciudadanos. Desde 1950 se convirtió en rotario, impulsando obras sociales benéficas por más de 50 años.

Como servidor público fue secretario de salud del estado de Nuevo León en dos ocasiones. Durante su primer periodo, en 1971, se instituyó en México por primera vez, el "Día Nacional de Vacunación", y la poliomiélitis descendió bruscamente de un año a otro. En 1982, durante su segundo periodo, trabajó además con Albert Sabin en el desarrollo de una vacuna en aerosol contra el sarampión.

Dado su liderazgo innato fue nombrado presidente de Rotari Internacional, en 1984-1985, y desde el punto de vista de esta humilde pediatra involucrada en la salud pública y ahora encargada del Programa de Vacunación Universal, ése fue el mayor golpe de suerte para México y para el mundo de la vacunación, ya que Carlos Canseco sabía que la vacunación al mayor número de niños en el menor tiempo posible era una estrategia exitosa para interrumpir la transición del virus salvaje de la poliomiélitis. Contaba con la experiencia y la convicción, y luchó hasta convencer a los rotarios de que ésa sería su principal misión de servicio en la vida; y a las autoridades de la Organización Mundial de la Salud, de que era el momento de cambiar las estrategias que no habían logrado erradicar dicha enfermedad.

En 1986, en un solo día, se vacunaron 13 millones de niños mexicanos contra la polio y en China 100 millones. Los rotarios aportaron el biológico, la cadena fría y la experiencia, en el Programa Polio Plus.

Antes de cinco años, en México se logró erradicar la poliomiélitis. El último caso se presentó en Tomatlán, Jalisco, en 1990.

El Programa Polio Plus fue diseminado a todos los países del mundo y dentro de poco podremos sostener que el virus salvaje ha sido erradicado, no solo del continente americano sino del mundo entero.

Me emociona profundamente darme cuenta de la trascendencia, perseverancia y acciones de un mexicano que desde pequeño se vio profundamente afectado al ver amiguitos paralizados por polio. Como pasante de servicio social en Altamira, Tamaulipas, sintió la impotencia de no poder

* Correspondencia y solicitud de sobretiros: Vesta L. Richardson López-Collada. Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia, Francisco de P. Miranda 177, piso 1, Col. Merced Gómez, Del. Álvaro Obregón, 01600 México D.F., México. Tel.: (55) 5593 1122.

controlar un brote de polio que afectó a 10 % de la población. Un mexicano que no descansó hasta que logró su sueño.

Gracias a ese sueño y a su perseverancia, millones y millones de niños de todo el mundo ya no necesitan aparatos ortopédicos para caminar ni pulmotores para respirar. Por eso, pediatras y salubristas, médicos clínicos, enfermeras, pasantes, pero, sobre todo los que somos madres y padres de familia, lo honramos y le viviremos eternamente agradecidos.

Los demás gobiernos voltearon a ver a México, a nuestro Programa de Vacunación Universal con sus estrategias de

vacunación permanente y campañas intensivas. A nuestro Programa de Vacunación Universal que ha pasado de tener tres vacunas/cinco biológicos a 14 biológicos en 2009 y altas coberturas de vacunación.

No me queda duda de que el Programa de Vacunación Universal es patrimonio y orgullo de todos los mexicanos, y en gran parte su desarrollo e impulso se lo debemos a las acciones del doctor Canseco.