

# Gaceta Médica de México



Órgano Oficial de la Academia Nacional de Medicina de México, A.C.

Volumen 147 - N.º 1

Enero - Febrero 2011

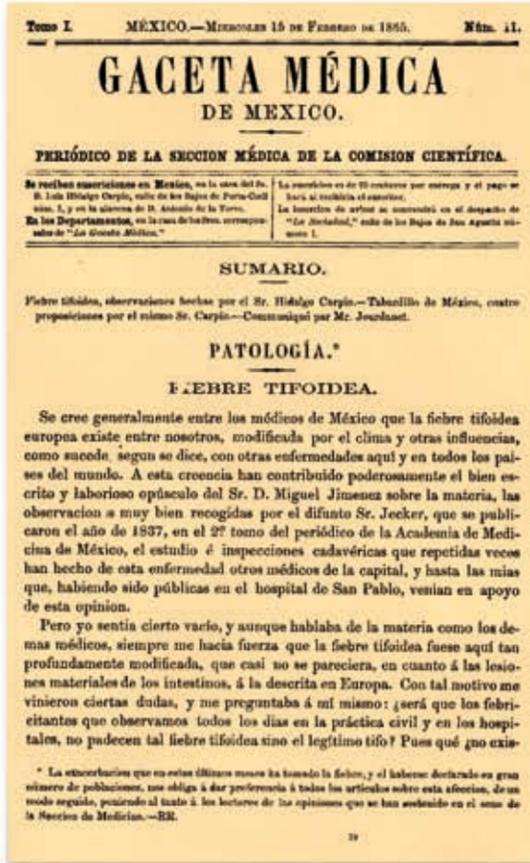
ISSN: 0016-3813

www.anmm.org.mx

Enero - Febrero 2011

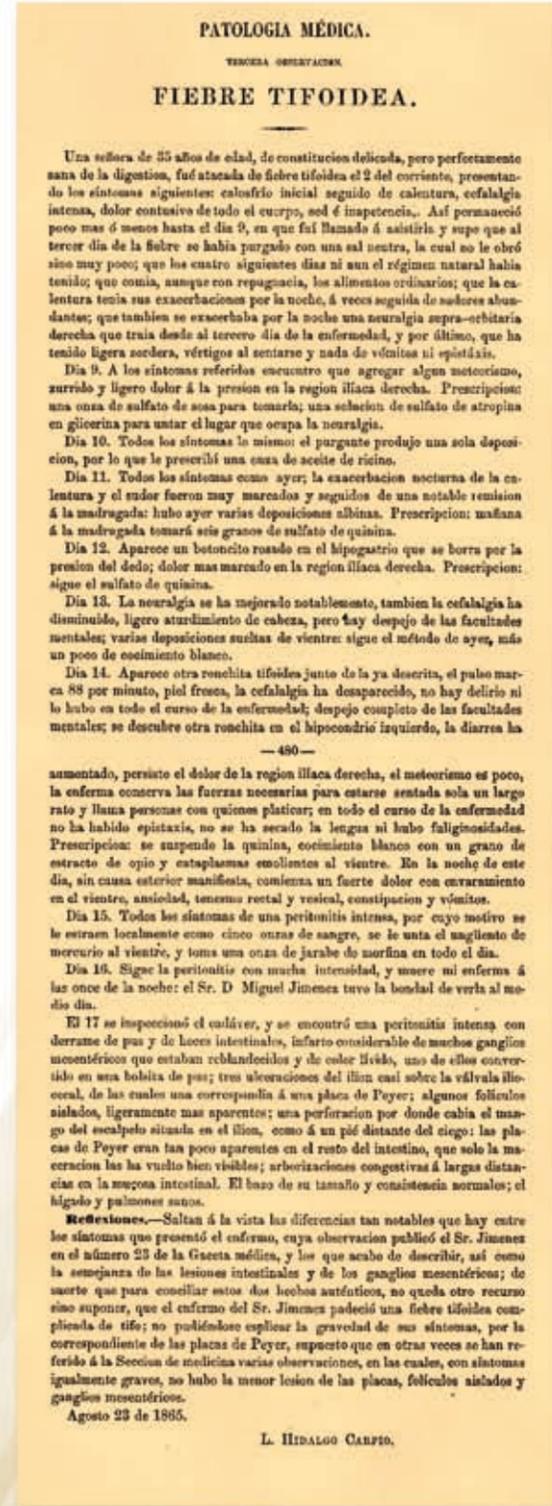
Gaceta Médica de México

Volumen 147 - N.º 1



Luis Hidalgo y Carpio (1818-1879) fue un insigne médico mexicano especializado en aspectos forenses, que hizo interesantes aportaciones a la medicina de su tiempo; sin embargo, para el perfil que interesa destacar, el de editor, las fuentes no son abundantes, pues precisamente en 1867, cuando Hidalgo y Carpio ocupó la presidencia de la Sociedad Médica de México, conocida posteriormente como Academia Nacional de Medicina, se interrumpió la publicación de Gaceta Médica de México, medio informativo de la Sociedad Médica. El papel de nuestro personaje como editor fue de gran trascendencia debido a que la comunidad médica requería un medio de comunicación donde externara sus logros científicos y se retroalimentara con las lecturas de la publicación en cuestión, que tuvo un gran alcance no solo por el carácter periódico que la caracterizó sino también por el organismo que representaba.

Rodríguez-Pérez M.E., Gac Méd Méx 2009; 145: 159-166



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

Unidad de Congresos del Centro Médico Nacional Siglo XXI • Av. Cuauhtémoc N.º 330 Col. Doctores - 06725 México, D.F.

www.anmm.org.mx



PUBLICACIONES PERMANYER  
www.permanyer.com



En este número:

Tiroglobulina y carcinoma papilar de tiroides

Exposición a xenobióticos en el asma infantil

Diagnóstico premotor y enfermedad de Parkinson

Modernización institucional de la ANMM



# Gaceta Médica de México

Órgano Oficial de la Academia Nacional de Medicina de México, A.C.

Volumen 147 - N.º 1

Enero - Febrero 2011

ISSN: 0016-3813

[www.anmm.org.mx](http://www.anmm.org.mx)

Incluida en/*Indexed in*: Index Medicus de la NLM, EUA; Medline de Medlars NLM, EUA; Biologica Abstracts, EUA; IMLA, Bireme-OPS, Brasil; Lilacs, Bireme-OPS, Brasil; Excerpta Medica, Excerpta Médica Foundation, Holanda; Artemisa, Cenids-SSA, México; Periódica, CICH-UNAM, México; Bibliomexsalud, CICH-IMSS-UNAM, México; Journal Citation Reports (JCR), EUA

## EDITOR / EDITOR IN CHIEF

Alfredo Ulloa-Aguirre

### COEDITOR / ASSOCIATE EDITOR

Fernando Larrea G.

### EDITORES EMÉRITOS / HONORARY EDITORS

Luis Benítez Bribiesca  
Silvestre Frenk

### ASISTENTE EDITORIAL / EDITORIAL ASSISTANT

Ma. Carmen Porrugas de la C.

## CONSEJO EDITORIAL / EDITORIAL BOARD

Emilio García Procel  
José Halabe Cherem  
Susana Koffman

Juan Pedro Laclette  
Alejandro Mohar Betancourt  
José Narro Robles

Martín Rosas Peralta  
Manuel H. Ruiz de Chávez  
Julio Sotelo

## COMITÉ EDITORIAL / EDITORIAL COMMITTEE

Carlos A. Aguilar Salinas  
José Dante Amato Martínez  
José Luis Barrera  
Rubén Burgos Vargas  
Fernando Cano Valle  
Edmundo Chávez  
Esther Casanueva†  
Teresa Corona  
Juan Ramón de la Fuente  
Alfonso Dueñas González  
Fernando Gabilondo  
Navarro

Francis Gabbai Laval  
Gerardo Gamba  
Jorge Gaspar  
David Gómez-Almaguer  
Roberto González  
Amaro  
Alicia Graef  
Ali Halhali Baghdad  
Mauricio Hernández Avila  
Jorge Hernández Ortiz  
Samuel Karchmer K.  
Alberto Lifshitz

Luis Llorente  
Lizbeth López Carrillo  
Irene Maulén  
Jaime Mas Oliva  
Héctor Mayani  
Nahum Méndez Sánchez  
Miguel Ángel Mercado  
Osvaldo M. Mutchinick B.  
Gregorio Pérez Palacios†  
Hugo Quiroz Mercado  
Ana Cecilia Rodríguez  
de Romo

Gustavo Román  
Fabio Salamanca  
Raffaella Schiavon  
José Sifuentes Osornio  
Antonio Soda Terhy  
Armando R. Tovar  
Misael Uribe  
Florencia Vargas  
Ma. Elisa Vega Memije  
José de J. Villalpando  
Casas

## COMITÉ ADMINISTRATIVO / ADMINISTRATIVE COMMITTEE

Javier Mancilla Ramírez  
Armando Mansilla Olivares  
Pablo Kuri Morales

ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C. / NATIONAL ACADEMY OF MEDICINE OF MEXICO  
MESA DIRECTIVA 2011-2012 / BOARD OF DIRECTORS 2011-2012

### PRESIDENTE / PRESIDENT

David Kershenobich Stalnikowitz

### VICEPRESIDENTE / VICE-PRESIDENT

Enrique Ruelas Barajas

### SECRETARÍA GENERAL / GENERAL SECRETARY

Enrique Graue Wiechers

### TESORERO / TREASURER

Javier Mancilla Ramírez

### SECRETARIO ADJUNTO / ASSISTANT SECRETARY

Francisco P. Navarro Reynoso

Gaceta Médica de México, órgano oficial de la Academia Nacional de Medicina de México, A.C., es uno de los medios de difusión científica de la Corporación. Todo el material científico publicado en Gaceta queda protegido por derechos de autor. Gaceta Médica de México no es responsable de la información y opiniones de los autores. Toda correspondencia deberá ser dirigida al Editor, Dr. Alfredo Ulloa-Aguirre, Unidad de Congresos del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Bloque «B», Avenida Cuauhtémoc N.º 330, México, D.F., C.P. 06725, México.

Precio de suscripción (6 números) \$ 450.00; US \$ 100.00 extranjeros particulares; US \$ 150.00 instituciones extranjeras. Estudiantes con credencial escolar actualizada, 50% de descuento. Las remesas deberán hacerse a nombre de la Academia Nacional de Medicina de México, A.C. y enviadas a la Oficina Editorial. Toda correspondencia con asuntos editoriales deberá ser dirigida a la Oficina Editorial. Certificado de Licitud de Título N.º 864; Certificado de Licitud de Contenido N.º 509, expedidos por la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas. Tiraje de 2,000 ejemplares. Publicación autorizada como correspondencia de 2.ª clase por la Dirección General de Correos, con fecha de 6 de febrero de 1981. Registro DGC 0010181. Características 228421122. Tel. 5578 2044, Fax. 5578 4271.

© 2011 GACETA MÉDICA DE MÉXICO  
© 2011 de la presente edición P. Permanyer

Publicación bimestral elaborada por la Oficina Editorial de Gaceta Médica de México.

Gaceta Médica de México is the official journal of the Academia Nacional de Medicina de México, A.C. (National Academy of Medicine of Mexico). The scientific material published in Gaceta is protected by copyright. Gaceta Médica de México does not hold itself responsibility for any statements made by its contributors. Mail should be sent to the Editor, Dr. Alfredo Ulloa-Aguirre, Unidad de Congresos del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Bloque «B», Avenida Cuauhtémoc No. 330, México, D.F., C.P. 06725, México.

Yearly subscriptions (six numbers): Mex. Cy. \$450.00; foreign subscribers U.S. Cy. \$ 100.00; foreign institutions U.S. Cy. \$ 150.00. Subscription fees (checks only) should be payable to Academia Nacional de Medicina A.C. and sent to the Editorial Office. Degree Legality Certification Number 864 Certification Legality Contents Number 509, Issued by the Evaluating Commission of Publications and Illustrated Journals. Edition of 2,000 copies. Authorized as a second class mail by the Dirección General de Correos (General Post Office) in February 6, 1981. Register DGC 00101, Characteristics 228421122. Tel. 5578 2044, Fax 5578 4271.

© 2011 GACETA MÉDICA DE MÉXICO  
© 2011 current edition P. Permanyer

Bimonthly publication edited by the editorial office of Gaceta Médica de México.



**PUBLICACIONES PERMANYER**

[www.permanyer.com](http://www.permanyer.com)

Mallorca, 310 - 08037 Barcelona, España Tel.: +34 93 207 59 20 Fax: +34 93 457 66 42



**Reservados todos los derechos.**

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ninguna parte de esta publicación, ni almacenarse en un soporte recuperable ni transmitirse, de ninguna manera o procedimiento, sea de forma electrónica, mecánica, fotocopiando, grabando o cualquier otro modo.

La información que se facilita y las opiniones manifestadas no han implicado que los editores llevaran a cabo ningún tipo de verificación de los resultados, conclusiones y opiniones.



Impreso en papel totalmente libre de cloro



Este papel cumple los requisitos de ANSI/NISO Z39.48-1992 (R 1997) (Papel Permanente)



Ref. 636AX101



# Gaceta Médica de México

Órgano Oficial de la Academia Nacional de Medicina de México, A.C.

Volumen 147 - N.º 1

Enero - Febrero 2011

ISSN: 0016-3813

www.anmm.org.mx

## Contenido

### Artículos Originales

- Tiempo de drenaje en pacientes sometidos a disección radical de cuello. La influencia de la perfusión de líquidos en el periodo perioperatorio** 5  
*Gerardo Durán-Briones, José Francisco Gallegos Hernández, María Elena Rendón Arroyo y Dulce María Hernández-Hernández*
- Importancia de las elevaciones moderadas en la tiroglobulina estimulada en la identificación de persistencia de carcinoma papilar de tiroides** 12  
*Paola Jervis, Baldomero González, Guadalupe Vargas y Moisés Mercado*
- Cáncer de piel en pacientes menores de 40 años. Experiencia de cuatro años en el Hospital General de México** 17  
*José Manuel Díaz-González, Amelia Peniche-Castellanos, Leonel Fierro-Arias y Rosa María Ponce-Olivera*

### Artículos de Revisión

- Diagnóstico premotor de la enfermedad de Parkinson** 22  
*Hugo Morales-Briceño, Amin Cervantes-Arriaga y Mayela Rodríguez-Violante*
- Los trastornos mentales relacionados a la edad reproductiva de la mujer: una nueva propuesta en el campo de la salud mental** 33  
*Mónica Flores-Ramos*
- Polimorfismos y exposición a xenobióticos en el asma infantil** 38  
*Rodrigo Balam Muñoz Soto y Arnulfo Albores Medina*

### Artículo de Opinión

- Confusión diagnóstica y terapéutica derivada de los estudios clínicos controlados y los metanálisis** 48  
*Arturo Zárate*

### Artículo Especial

- Fortalecimiento y modernización institucional de la Academia Nacional de Medicina de México (Resultados e instrumentación 2010-2012)** 51  
*Manuel H. Ruiz de Chávez, David Kershenobich, Armando Mansilla Olivares, Javier Mancilla Ramírez, Pablo Kuri Morales y Alejandro del Valle Muñoz*

### Caso Clínico

- Presentación de dos casos de enfermedad de Chagas aguda en México** 63  
*Paz María Salazar Schettino, Martha Bucio Torres, Margarita Cabrera Bravo y Adela Luisa Ruiz Hernández*

### Imágenes de Medicina

- Síndrome de Morning Glory** 70  
*Erika Paulina López-Lizárraga, Rodrigo Bolaños-Jiménez, M. Guadalupe Treviño-Alanís y Gerardo Rivera-Silva*

### Biología Molecular y Medicina

- Cáncer gástrico: alteraciones genéticas y moleculares** 72  
*Juan Heriberto Torres-Jasso y Josefina Yoali Sánchez-López*

### Historia y Filosofía de la Medicina

- Albert Einstein y su aneurisma de la aorta** 74  
*Jorge Cervantes Castro*

### In Memoriam

- Roberto Martínez Martínez** 77  
*Fabio Salamanca-Gómez*
- Dr. Elías S. Canales Pérez** 78  
*Arturo Zárate*

### Instrucciones para los Autores

79

### Índice Global del Volumen 146

81



# Gaceta Médica de México

Official journal of the National Academy of Medicine of Mexico, A.C.

Volume 147 - No. 1

| January - February 2011

| ISSN: 0016-3813

www.anmm.org.mx

## Content

### Original Articles

- Drainage time in patients submitted to radical neck dissection. Influence of peri-operative intravenous liquid perfusion** 5  
*Gerardo Durán-Briones, José Francisco Gallegos Hernández, María Elena Rendón Arroyo y Dulce María Hernández-Hernández*
- Elevated stimulated thyroglobulin levels in the identification of persistent papillary thyroid carcinoma** 12  
*Paola Jervis, Baldomero González, Guadalupe Vargas y Moisés Mercado*
- Skin cancer in adults younger than 40 years at the General Hospital of Mexico** 17  
*José Manuel Díaz-González, Amelia Peniche-Castellanos, Leonel Fierro-Arias y Rosa María Ponce-Olivera*

### Review Article

- Premotor diagnosis of Parkinson's disease** 22  
*Hugo Morales-Briceño, Amin Cervantes-Arriaga y Mayela Rodríguez-Violante*
- Women's reproductive related disorders: a new proposal for the mental health field** 33  
*Mónica Flores-Ramos*
- Genetic polymorphisms and xenobiotic exposure in infantile asthma** 38  
*Rodrigo Balam Muñoz Soto y Arnulfo Albores Medina*

### Opinion Article

- Diagnostic and therapeutic misunderstandings derived from case-control studies and meta-analyses** 48  
*Arturo Zárate*

### Special Article

- Institutional strengthening and updating of the National Academy of Medicine of Mexico (results and instrumentalization 2010-2012)** 51  
*Manuel H. Ruiz de Chávez, David Kershennobich, Armando Mansilla Olivares, Javier Mancilla Ramírez, Pablo Kuri Morales y Alejandro del Valle Muñoz*

### Clinical Case

- Chagas disease in Mexico. Report of two acute cases** 63  
*Paz María Salazar Schettino, Martha Bucio Torres, Margarita Cabrera Bravo y Adela Luisa Ruiz Hernández*

### Medical Images

- Morning Glory Syndrome** 70  
*Erika Paulina López-Lizárraga, Rodrigo Bolaños-Jiménez, M. Guadalupe Treviño-Alanís y Gerardo Rivera-Silva*

### Molecular Biology and Medicine

- Gastric cancer: genetic and molecular abnormalities** 72  
*Juan Heriberto Torres-Jasso y Josefina Yoali Sánchez-López*

### History and Philosophy of Medicine

- Albert Einstein and his abdominal aortic aneurysm** 74  
*Jorge Cervantes Castro*

### In Memoriam

- Roberto Martínez Martínez** 77  
*Fabio Salamanca-Gómez*
- Dr. Elías S. Canales Pérez** 78  
*Arturo Zárate*

### Instructions to Authors

- Global Index for Volume 146** 81

# Tiempo de drenaje en pacientes sometidos a disección radical de cuello. La influencia de la perfusión de líquidos en el periodo perioperatorio

Gerardo Durán-Briones<sup>1</sup>, José Francisco Gallegos Hernández<sup>2\*</sup>, María Elena Rendón Arroyo<sup>1</sup> y Dulce María Hernández-Hernández<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Anestesia; <sup>2</sup>Departamento de Tumores de Cabeza y Cuello; <sup>3</sup>Departamento de Investigación Oncológica; Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), México, D.F.

## Resumen

**Introducción:** El drenaje después de la disección radical de cuello (DRC) es rutinario, varios factores impactan en el número de días de drenaje (NDD). El objetivo es saber si el volumen de líquidos intravenosos administrados en el transoperatorio tiene impacto en el NDD. **Material y métodos:** Análisis retrospectivo de pacientes sometidos a DRC. Variables analizadas: sangrado, tipo de DRC, tiempo anestésico quirúrgico y volumen de líquidos administrados en transoperatorio. **Resultados:** Inclusión de 120 pacientes. Edad promedio de 58.3 ± 17.3 años. Causas de DRC: cáncer de tiroides (36.6%), cáncer de laringe (15.8%) y cáncer de lengua (7.5%). Tipos más frecuentes: radical modificada 47 (39.2%), lateral 22 (18.3%) y supraomohioidea 16 (13.3%). Media de tiempo quirúrgico: 3.55 horas; media tiempo anestésico: 4.30 horas. Media de sangrado de 278 ml, el sangrado se relacionó con el volumen de líquidos administrados. En 13 pacientes se realizó DRC clásica, en los cuales la media de permanencia de drenajes fue mayor con *p* no significativa (*p* = 0.08); no diferencia en tiempo de retiro entre diferentes tipos de DRC. Relación directamente proporcional entre volumen de líquido administrado y NDD (*p* = 0.001): con 1,500 ml perfundidos el NDD = 7 días, con 3,000 ml = 10 días, con > 3,500 ml ≥ 10 días. **Conclusiones:** Se encontró relación estadísticamente significativa entre cantidad de líquidos transfundidos y NDD. Una técnica quirúrgica meticulosa y un procedimiento anestésico evaluando cuidadosamente el balance hídrico podrían disminuir el número de días de drenaje.

**PALABRAS CLAVE:** Disección de cuello. Drenaje.

## Abstract

**Introduction:** Drainage after radical neck dissection (RND) is routine and several factors impact the postoperative drainage number of days (PODND). **Objective:** to determine the impact of trans-operative intravenous fluid management (TOFM) in in PODND. **Methods:** Retrospective analysis of patients subjected to some type of radical neck dissection. Variables analyzed: blood loss volume, radical neck dissection type, surgical time, anesthesia time, and trans-operative intravenous fluid management volume. **Results:** 120 patients included: average age 58.3 years; 60 males and 60 females. Radical neck dissection most frequent indications: thyroid cancer (36.6%), laryngeal cancer (15.8%) and tongue cancer (7.5%). Radical neck dissection most frequent types: 47 modified radical (39.2%), 22 lateral (18.3%) and 16 supra-omohyoid (13.3%). Median surgical time 3.55 hours, median anesthesia time 4.3 hours, median blood loss 278 ml, related to trans-operative intravenous fluid management. Classical radical neck dissection was performed in 13 patients in whom postoperative drainage number of days was greater than in the other types (*p* = 0.08). No difference in postoperative drainage number of days among the different types of radical neck dissection. An apparent association was found between

## Correspondencia:

\*José Francisco Gallegos Hernández  
Departamento de Tumores de Cabeza y Cuello  
Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS  
Av. Cuauhtémoc, 330  
Col. Doctores, 06725 México, D.F.  
E-mails: gal61@prodigy.net.mx; govame@gmail.com

Fecha de recepción en versión modificada: 30-11-2010

Fecha de aceptación: 10-12-2010

*trans-operative intravenous fluid management volume and postoperative drainage number of days: the greater the quantity of fluids, the greater the number of days ( $p = 0.001$ ). Patients who had drain removed during the first seven days had an average of 1,500 ml infused. Patients who had an average of 3,000 ml of fluid had drainage of 10 days. Perfusion  $> 3,500$  ml = postoperative drainage number of days  $\geq 10$  días. **Conclusions:** In the present series a statistically significant relationship was found between the TOFM and PODND. A meticulous surgical technique and an anesthesia procedure that carefully assesses fluid balance could decrease PODND.*

**KEY WORDS:** Neck dissection. Drainage.

## Introducción

La disección radical de cuello es el procedimiento quirúrgico estándar y rutinariamente efectuado en pacientes con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello que tienen metástasis ganglionares, y en la mayoría de los que, sin tener evidencia de ganglios metastáticos, tienen riesgo elevado de metástasis ocultas<sup>1</sup>. Es también la mejor forma de estadificar a los pacientes con neoplasias linfólicas no originadas en las mucosas del área cervicofacial, pero cuyo drenaje linfático es hacia los ganglios del cuello<sup>2</sup>.

La extensión y radicalidad de la DRC depende del tipo del tumor primario, de la presencia o ausencia de ganglios palpables y del tamaño clínico de las metástasis ganglionares<sup>1-3</sup>

Descrita por Crile<sup>4</sup> en 1906 y popularizada por Hayes Martin<sup>5</sup> en la década de 1950, esta técnica ha tenido diferentes modificaciones a lo largo del tiempo con el objeto de disminuir su morbilidad, sin menoscabo del control oncológico; así, se ha logrado conservar estructuras no ganglionares (músculo esternocleidomastoideo, vena yugular interna y nervio accesorio espinal), niveles ganglionares sin riesgo de metástasis, y en la actualidad, en pacientes seleccionados es posible remover únicamente el ganglio de primer relevo o centinela y evitar la disección completa si éste no contiene depósitos metastáticos<sup>1,2,6,7</sup>.

Independientemente de la extensión y la radicalidad de la DRC, todo paciente sometido a ella requiere de instalación de drenajes cervicales por un tiempo determinado, el cual varía de acuerdo a la cantidad de linfa diaria que se obtiene<sup>8</sup>.

La duración de los drenajes impacta en el tiempo de hospitalización, la calidad de vida del paciente y el número de consultas subsecuentes que debe de recibir.

Se han identificado diversos factores que influyen en el tiempo de permanencia de los drenajes tales como: la radicalidad del procedimiento (resección o no de las tres estructuras no ganglionares), la extensión (número de niveles ganglionares disecados), la técnica, la cantidad de sangrado, el antecedente de radioterapia preoperatoria y la estadificación cervical (N) del paciente en el momento de la cirugía<sup>8-10</sup>.

El manejo y control de líquidos perioperatorios se inicia en las décadas de 1950 y 1960; Francis Moore, en 1959, propuso que el efecto neto obligatorio de la respuesta metabólica endocrina al trauma, la cual es la conservación de agua y sodio, implicaba la restricción en la administración de líquidos.

Posteriormente, Tom Shires, en 1961, describió que después de cirugía existía disminución en el volumen extracelular debido a la redistribución de líquidos internos, (la pérdida «al tercer espacio»), y defendió la sustitución de estas pérdidas por infusión de líquido adicional; lo cual es algo rutinario actualmente en el manejo perioperatorio de líquidos<sup>11</sup>.

El manejo perioperatorio de líquidos es un tema controvertido, existe debate en relación al tipo y la cantidad de líquidos que deben de ser administrados en cirugía mayor; sin duda, la calidad y la cantidad de los líquidos administrados tienen influencia en el periodo postoperatorio; el exceso de líquidos en el espacio intravascular favorece la fuga al tercer espacio, y consecuentemente, la cantidad de linfa se incrementa; la morbilidad y la mortalidad postoperatoria es mayor en estos pacientes; el adecuado balance en calidad y cantidad de líquidos transfundidos en el perioperatorio mejora la evolución de los pacientes sometidos a cirugía mayor<sup>12</sup>.

El objetivo del presente estudio clínico es saber si el manejo perioperatorio de los líquidos administrados intravenosamente en los pacientes sometidos a DRC tiene algún impacto en el NDD cervical.

**Tabla 1. Sitio de origen del tumor y su distribución de acuerdo a género**

Sitio	Hombres		Mujeres		Total	
	N.º	%	N.º	%	N.º	%
Tiroides	13	21.7	31	51.7	44	36.6
Laringe	16	26.7	3	5.0	19	15.8
Lengua	2	3.4	7	11.7	9	7.5
Melanoma	6	10	1	1.7	7	5.8
Parótida	4	6.6	1	1.7	5	4.2
Prima. Desc.	4	6.6	4	6.6	8	6.7
Otros	15	25	13	21.6	28	23.3
Total	60	100	60	100	120	100

## Material y métodos

Efectuamos un análisis retrospectivo de los pacientes sometidos consecutivamente a algún tipo de DRC debido a neoplasias originadas en el área de cabeza y cuello en un periodo de dos años.

Se incluyeron todos los pacientes sometidos a DRC en forma consecutiva, en todas sus variedades y modificaciones tanto en extensión como en radicalidad; se excluyeron las escisiones locales de ganglios cervicales y tumorrectomías por ser procedimientos no considerados dentro de la clasificación de disección cervical.

Las variables analizadas fueron: volumen de sangrado transoperatorio, tipo de disección de cuello, tiempo quirúrgico, tiempo de anestesia y volumen de líquidos administrados en el periodo transoperatorio.

Las variables se correlacionaron con el número de días en que el paciente permaneció con drenaje cervical.

Todos los drenajes cervicales fueron retirados cuando en 24 horas la cuantificación era de 30 ml o menos, nunca en cantidad mayor, esta cantidad es tomada en forma empírica. No existen datos para demostrar que más o menos de 30 ml/24 horas implica alguna alteración en la evolución clínica, sin embargo, es la base que se toma para retirar el drenaje en todos los pacientes sometidos a disección de cuello.

En todos los pacientes se utilizó el drenaje habitualmente colocado en éste tipo de intervenciones; cerrado, de plástico con tambor de succión y exteriorizados del cuello por contra-punción.

Se excluyeron los pacientes que presentaron en el postoperatorio inmediato fístula salival, fístula orocutánea y fístula quilosa.

Se realizó análisis de regresión multinomial, considerando el tiempo de retiro de drenaje en tres categorías: < 7 días, 7-10 días y > 7 días como variable respuesta, y como variable independiente la cantidad de líquidos recibidos durante la cirugía (< 1, 1-1.5, 1.5-2, 2.1-2.5, 2.6-3, > 3 l), esto con el fin de obtener un ajuste considerando otras variables que influyeron en la relación propuesta. Se consideró un nivel de confianza del 95%.

## Resultados

Un total de 120 pacientes con diagnóstico de cáncer de cabeza y cuello fueron analizados. La edad promedio fue  $58.3 \pm 17.3$  años (rango de 17 a 94 años de edad). El 50% de los casos eran hombres, no se observaron diferencias significativas en cuanto a la edad por género. Los sitios más frecuentes afectados por cáncer fueron el cáncer de tiroides (36.6%), cáncer de laringe (15.8%) y cáncer de lengua (7.5%), observando algunas diferencias en la distribución por frecuencias entre hombres y mujeres ( $p = 0.0004$ ) (Tabla 1). El 60% de los pacientes presentaron obesidad o sobrepeso, sin diferencia de distribución entre hombres y mujeres ( $p = 0.2$ ); la tabla 2 muestra los resultados de la evaluación preoperatoria; la población masculina obtuvo las evaluaciones de mejor pronóstico.

Los procedimientos quirúrgicos más frecuentes efectuados fueron la disección radical modificada (disección de los cinco niveles ganglionares sin incluir músculo esternocleidomastoideo, vena yugular interna ni nervio espinal) en 47 casos (39.2%), la disección

**Tabla 2. Características preoperatorias, estado general y evaluación preoperatoria en la población de estudio**

Peso	Hombres		Mujeres		p
	N.º	%	N.º	%	
Normal	26	44.1	21	35	
Sobrepeso	27	45.8	26	43.3	0.2
Obesidad	6	10.2	13	21.7	
<b>ECOG</b>					
1	5	8.3	6	10	
2	21	35	33	55	0.05
3	34	56.7	21	35	
<b>GOLDMAN</b>					
1	34	56.7	44	73.3	
2	26	43.3	15	25	0.07
3	0	0	1	1.7	

p = 0.0004

lateral (niveles II, III y IV) 22 casos (18.3%) y la disección suprahomoiodea (niveles I, II y III) en 16 casos (13.3%) (Tabla 3).

La duración media de los diferentes abordajes quirúrgicos fue de 3.55 horas, la disección del nivel central (nivel VI) fue la técnica que ocupó menos tiempo quirúrgico (2.25 horas) (Tabla 3).

El tiempo anestésico es aproximadamente 30 minutos mayor al tiempo quirúrgico promedio, solo en la disección radical extendida hubo una diferencia

aproximada de 60 minutos. El sangrado transoperatorio promedio fue de 278 ml, con mediana de 200 ml; en el 75% de los casos el sangrado fue menor de 343 ml y en un solo caso hubo una pérdida de 2,500 ml (Tabla 4).

El ingreso de líquidos durante la cirugía se relacionó con la duración del acto quirúrgico y las pérdidas. La media observada de líquidos intravenosos que recibieron los pacientes fue de 2,170 ml, con mediana de 1,900 ml con rango de 500-8,000 ml.

**Tabla 3. Relación entre el tipo de disección, el tiempo quirúrgico anestésico, el volumen de sangrado estimado y el volumen de líquidos perfundidos**

Tipo de disección	N.º	Tiempo quirúrgico promedio	Tiempo promedio anestesia	Ingresos líquidos totales	Hemorragia
Suprahomoiodea	16	181.25 ± 51	213.4 ± 52	1.77 ± 0.65	230.6 ± 224
Lateral	22	224.5 ± 62	265 ± 64	2.37 ± 0.92	251.8 ± 254
Anterolateral	10	250 ± 84.6	285.5 ± 91.8	2.78 ± 1.5	276 ± 152.8
Radical modificada	47	223.7 ± 98	258 ± 102	2.24 ± 1.3	310 ± 383
Radical clásica	14	230 ± 69.6	265 ± 71	2.35 ± 0.9	380 ± 273
Radical extendida	2	155 ± 7	215 ± 21.2	1.77 ± 1.0	175 ± 35.3
Nivel central	9	135 ± 27.3	164.4 ± 27.5	1.23 ± 0.36	128 ± 144
p		0.005	0.004	0.006	0.014
Total	120	213.4 ± 82	248.7 ± 85.4	2.17 ± 1.12	278.2 ± 300

**Tabla 4. Evaluación transoperatoria de la cantidad de sangrado y los líquidos administrados vía intravenosa de acuerdo al tiempo quirúrgico anestésico**

		Tiempo quirúrgico	Tiempo anestesia	Ingresos líquidos	Sangrado
Media		213.38	248.75	2,171.60	278.25
Mediana		190.00	232.50	1,900.00	200.00
Desviación típica		82.179	85.377	1,120.517	300.068
Mínimo		75	105	500	30
Máximo		570	630	8,000	2500
Percentilas	25	150.00	100.00	100.00	1,400.00
	50	190.00	200.00	200.00	1,900.00
	75	270.00	342.50	342.50	2,800.00

Las figuras 1 y 2 muestran la relación existente entre la perfusión transoperatoria de líquidos intravenosos y el tiempo de drenaje; a mayor cantidad de líquidos perfundidos, el tiempo de permanencia de drenajes en cuello es mayor ( $p < 0.001$ ).

La tabla 5 muestra la relación entre el día de retiro de drenajes y el tipo de DRC; aunque mayor en la disección radical clásica, la diferencia no fue estadísticamente significativa.

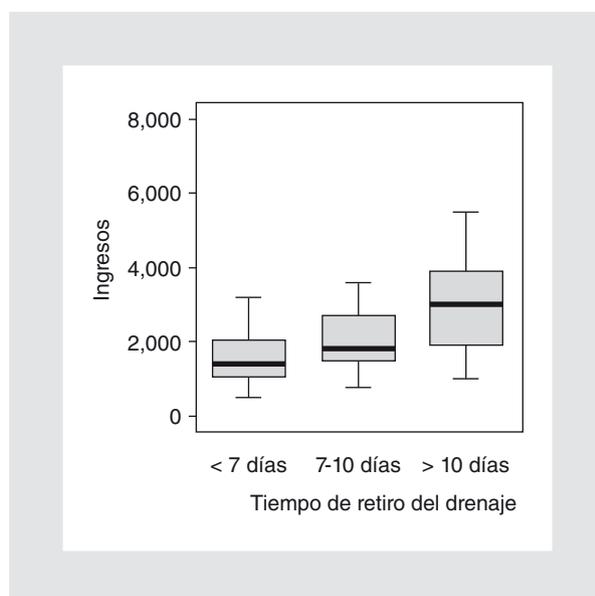
El análisis multivariado de regresión multinomial mostró una asociación positiva entre mayor cantidad de líquidos administrados durante la cirugía y el tiempo de retiro de los drenajes ( $p = 0.004$ ), ajustando

por tipo de disección quirúrgica, edad, cantidad de sangrado y obesidad en los pacientes (Tabla 6).

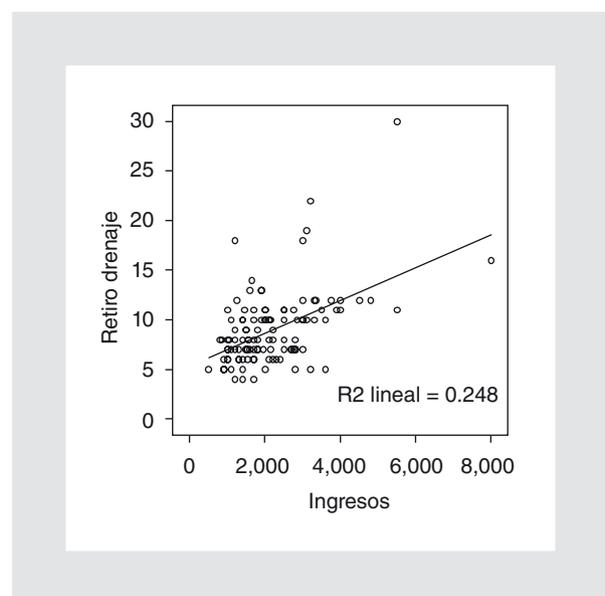
## Discusión

Las dos funciones más importantes del sistema linfático son: eliminar macromoléculas y fluidos del espacio intersticial, y permitir la circulación de linfocitos de los ganglios linfáticos al torrente sanguíneo.

Las grandes moléculas que escapan en el líquido tisular tienen considerable dificultad de reingresar al compartimento vascular. Las proteínas tales como albúmina, globulina y fibrinógeno que entran al líquido



**Figura 1.** Relación entre la permanencia de drenajes (tiempo de retiro del drenaje) y la cantidad de ingresos intravenosos transoperatorios.



**Figura 2.** Distribución de casos de acuerdo a la cantidad de ingresos y el momento de retiro del drenaje.

**Tabla 5. Tiempo de retiro de drenaje de acuerdo a tipo de disección de cuello.**

Tipo de disección	N.º	Media (días)	Desviación típica
Suprahomohioidea	16	7.56	2.337
Lateral	22	9.41	3.838
Anterolateral	10	9.90	7.475
Radical modificada	46	9.04	2.836
Radical clásica	13	10.08	4.310
Radical extendida	2	9.50	2.121
Nivel central	9	6.67	1.323
Total	118	8.92	3.705

No se observan diferencias significativas en el tiempo promedio de retiro de drenaje y el tipo de disección; los pacientes que tuvieron disección radical clásica (n = 13) presentaron el mayor tiempo en el retiro de drenaje (p = 0.08)

**Tabla 6. Resultados de las pruebas de razón de verosimilitud para el análisis de regresión multinomial en la asociación de tiempo de retiro de drenaje y cantidad de líquidos administrados durante la cirugía, ajustando por variables confusoras**

Efecto	Razón de verosimilitud			
	Crterios de ajuste	Pruebas de razón de verosimilitud		
	-2 Log verosimilitud	Chi-Square	df	Sig.
Intercepto	1.006E2	0.000	0	-
Ingresos líquidos	126.570	25.997	10	0.004
Tipo de disección	113.023	12.450	2	0.002
Edad	113.730	13.157	6	0.041
Sangrado	112.534	11.961	6	0.063
Obesidad	109.102	8.529	4	0.074

La variable dependiente fue considerada en tres niveles de tiempo de retiro de drenaje: < 7 días, 7-10 días y > de 10 días, considerando la categoría de no exposición al primer grupo. Todas las variables independientes fueron consideradas como categóricas de acuerdo a lo mostrado en el análisis bivariado. La hipótesis de nulidad es que todos los parámetros del efecto son cero.

intersticial son usualmente regresadas al plasma a través de los linfáticos. Un número de factores de la coagulación y activadores fibrinolíticos también entran a la linfa, se estima que aproximadamente entre 2,000 y 4,000 ml al día de líquido intersticial reingresa al compartimiento vascular por los linfáticos<sup>13</sup>.

En pacientes sometidos a linfadenectomía cervical o DRC este complejo sistema de drenaje es interrumpido parcial o totalmente dependiendo de la radicalidad del procedimiento; esto implica que durante el postoperatorio inmediato estos pacientes requieran de drenajes, usualmente cerrados durante cierto tiempo.

Aunque se ha demostrado que no existe diferencia en complicaciones ni tiempo de drenaje cuando se utilizan sistemas cerrados *versus* abiertos<sup>14</sup>, se prefieren

los primeros, ya que facilitan la adherencia de los colgajos cervicales y su exacta cuantificación permite planear su retiro de acuerdo a la calidad y cantidad de líquido drenado.

El tiempo que los drenajes permanecen en el paciente es variado y se asocia a incomodidad, mayor estancia hospitalaria y mayor posibilidad de complicaciones locales como sangrado e infección de la herida quirúrgica; diversos factores influyen en el tiempo de permanencia de los drenajes, los más importantes son la cantidad de pérdida sanguínea durante la intervención y la magnitud-radicalidad de la disección de cuello<sup>8</sup>.

Nosotros hemos identificado en la presente serie que el volumen de líquidos perfundidos en el transoperatorio tiene una relación directamente proporcional

con el volumen sanguíneo perdido durante la intervención y, a su vez, con el tiempo de permanencia de drenajes; una mayor pérdida hemática asociada al consecuente incremento en el volumen de líquidos transfundidos implica que los drenajes cervicales permanezcan durante mayor tiempo, debido a que durante más días la cantidad de fluido linfático impide su retiro.

En pacientes candidatos a DRC, los factores que predicen mayor tiempo de drenaje son: perfusión intravenosa de líquidos en el transoperatorio, sangrado transoperatorio y magnitud de la disección cervical, aunque este último sin ser estadísticamente significativo.

Al efectuar la DRC se debe poner atención en efectuar hemostasia rigurosa, seguir una técnica de disección cortante que disminuya la disrupción linfática y realizar linfadenectomía en bloque con escisión de la *fascia* yugulocarotídea (disminuye la sección de canales linfáticos) y en lograr balance de líquidos adecuado.

## Bibliografía

- Gallegos Hernández JF, Martínez Gómez H, Flores R. La disección radical de cuello en el cáncer de vías aero-digestivas superiores (VADS). Indicaciones, extensión y radicalidad. *Cir Ciruj.* 2002;70(5): 369-76.
- Andersen PE, Saffold S. Management of cervical metastasis. En: Shah JP Editor. *Cancer of the head and neck.* Hamilton: BC Decker Inc; 2001. p. 274-87.
- Schuller DE, Nicholson RE. Clinical evaluation and surgical treatment of malignant tumors of the neck. In: Thawley SE, Panje WR. Editors. *Comprehensive management of head and neck tumors.* Philadelphia: WB Saunders Co.; 1999. p. 1395-415.
- Crile GW. Excision of cancer of the head and neck. *JAMA.* 1906; 47:1780-6.
- Martin H. The treatment of cervical metastatic cancer. *Ann Surg.* 1941;114:972-85.
- Gallegos HJF, Arias CH, Sierra SIF, et al. Biopsie du ganglion lymphatique sentinelle (BGS) dans le cas du cancer de la langue mobile (CLM). En: Marandas P. *Tumeurs de la langue mobile. Radiochimiothérapie des cancers des voies aéro-digestives supérieures.* Paris: EDK; 2005. p. 69-77.
- Stoeckli S, Steinert H, Pfalz M, et al. Sentinel node evaluation in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2991 Sept;125(3):221-6.
- Urquhart AC, Berg RL. Neck dissections predicting postoperative drainage. *Laryngoscope.* 2002;112:1294-8.
- Davidson BJ, Newkirk KA, Harter KW, et al. Complications from planned, post treatment neck dissections. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999;125(4):401-5.
- Kos M, Engelke W. Advantages of a new technique of neck dissection using an ultrasonic scalpel. *J Craniomaxillofac Surg.* 2007;35:10-4.
- Holte K, Sharrock NE, Kehlet H. Pathophysiology and clinical implications of perioperative fluid excess. *Br J Anaesth.* 2002;89:622-32.
- Joshi GP. Intraoperative fluid restriction improves outcome after major elective gastrointestinal surgery. *Anesth Analg.* 2005;101:601-5.
- Janewar CHA, Travers P, Walport M, Shklomchick MJ. *Inmunobiología. El sistema inmunitario en condiciones de salud y enfermedad.* 2.a Ed. Barcelona: Masson; 2003. p. 1-32.
- Batstone MD, Lowe D, Shaw RJ, Brown JS, Vaughan ED, Rogers SN. Passive versus active drainage following neck dissection a non-randomised prospective study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2009;266: 121-4.

# Importancia de las elevaciones moderadas en la tiroglobulina estimulada en la identificación de persistencia de carcinoma papilar de tiroides

Paola Jervis, Baldomero González, Guadalupe Vargas y Moisés Mercado\*

Servicio de Endocrinología y Unidad de Endocrinología Experimental, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), México, D.F.

## Resumen

**Antecedentes:** La persistencia del cáncer papilar de tiroides (CPT) se asocia a concentraciones elevadas de tiroglobulina estimulada (TgE). **Objetivo:** Relacionar las concentraciones moderadamente elevadas de TgE (entre 1-10 ng/ml) con la persistencia de CPT al año de seguimiento en pacientes tratados con radioyodo. **Métodos:** De un grupo de 97 pacientes con CPT se analizaron aquellos que tuvieron TgE elevada con anticuerpos antitiroglobulina negativos. Se estratificaron en dos grupos: TgE entre 1-10 ng/ml y TgE > 10 ng/ml. Se consideró como desenlace primario a la persistencia de CPT un año después de la administración de radioyodo. **Resultados:** Se incluyeron 27 pacientes: 11 tuvieron TgE entre 1 y 10 ng/ml y 16 con TgE mayores de 10 ng/ml. La edad y la proporción de género fue similar en los dos grupos. Como se esperaba, la mediana de TgE fue significativamente mayor en el segundo grupo (5.1 vs 42 ng/ml;  $p < 0.001$ ). En el análisis estratificado para asociar la TgE y la persistencia tumoral se encontró un odds ratio (OR) de 0.58 (intervalo de confianza [IC] 95%: 0.1-3.09;  $p = 0.52$ ) en el grupo con niveles entre 1-10 ng/ml y de 1.71 (IC 95%: 0.32-9.1;  $p = 0.52$ ) en el grupo con niveles mayores de 10 ng/ml. El valor predictivo positivo (VPP) para la TgE entre 1 y 10 ng/ml fue de 64%. **Conclusión:** La posibilidad de presentar persistencia del CPT cuando la TgE se encuentra entre 1-10 ng/ml es incierta.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer papilar de tiroides. Tiroglobulina.

## Abstract

**Background:** Persistence of papillary thyroid carcinoma is usually associated with elevated stimulated thyroglobulin levels. **Aim of the study:** To evaluate the association between moderately elevated stimulated thyroglobulin levels and the persistence of papillary thyroid carcinoma one year after thyroidectomy and radioiodine ablation. **Methods:** Out of a cohort of 97 patients with papillary thyroid carcinoma, we selected those with available stimulated thyroglobulin level measurements (in the absence of thyroglobulin antibodies) after one year of initial treatment with surgery and radioiodine. The subjects were stratified according to whether the stimulated thyroglobulin level was between 1-10 ng/ml or above 10 ng/ml. **Results:** Twenty-seven patients were included in the study, 11 with a stimulated thyroglobulin level between 1-10 ng/ml, and 16 with values greater than 10 ng/ml. Median age and gender proportion was similar between both groups. As expected, median stimulated thyroglobulin levels were significantly greater in the second group (5.1 vs. 42 ng/ml;  $p < 0.001$ ). A stratified analysis aiming at associating stimulated thyroglobulin levels with disease persistence yielded an overall risk of 0.58 (95% CI: 0.1-3.09;  $p = 0.52$ ) for those subjects with levels between 1-10 ng/ml, while for those with levels > 10 ng/ml the overall risk was 1.71 (95% CI: 0.32-9.1;  $p = 0.52$ ). The positive predictive value for a stimulated thyroglobulin level between 1-10 ng/ml was 64%. **Conclusion:** A moderately elevated stimulated thyroglobulin level is an uncertain predictor of papillary thyroid carcinoma persistence.

**KEY WORDS:** Papillary thyroid cancer. Thyroglobulin.

## Correspondencia:

\*Moisés Mercado

Aristóteles, 68

Col. Polanco, C.P. 11560, México, D.F.

E-mails: mmercadoa@yahoo.com;

moises.mercado@endocrinologia.org.mx

Fecha de recepción en versión modificada: 10-12-2010

Fecha de aceptación: 14-01-2011

## Introducción

El cáncer diferenciado de tiroides representa más del 90% del total de las neoplasias endocrinas y corresponde al 1% de todos los cánceres en el ser humano<sup>1</sup>. En los últimos años se ha observado un incremento en la incidencia del CPT; sin embargo, la mortalidad por esta enfermedad ha disminuido de forma significativa debido al diagnóstico temprano y al tratamiento efectivo implementados<sup>2</sup>.

El cáncer papilar de tiroides es más frecuente en las mujeres, el promedio de edad al momento del diagnóstico es cercano a los 45 años, pero puede presentarse a cualquier edad<sup>1</sup>. La mayor parte de los pacientes se presentan con un nódulo tiroideo no doloroso con pruebas de función tiroidea normales. La exposición a radiación ionizante se describe como el factor de riesgo más importante para el desarrollo del CPT; sin embargo, también se han mencionado otros factores tales como exposiciones ocupacionales, hábitos dietéticos, estilo de vida, paridad y predisposición genética<sup>3</sup>.

La tiroidectomía total con disección ganglionar del compartimento anterior seguida del tratamiento ablativo con radioyodo y, posteriormente, supresión de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) con el reemplazo de hormonas tiroideas, es el tratamiento de elección del CPT<sup>4,5</sup>.

La persistencia del CPT usualmente está asociada a una elevación de las concentraciones séricas de tiroglobulina (Tg), así como a la presencia de adenopatías en cuello<sup>6</sup>. La cuantificación de Tg bajo el estímulo de la TSH (TgE), ya sea mediante el retiro de hormonas tiroideas (RHT) o con TSH recombinante humana (rhTSH) mejora la sensibilidad de la Tg para la detección de actividad tumoral<sup>1,6</sup>. Se ha demostrado que la cuantificación de la TgE (después de la cirugía y ablación con radioyodo) es de gran utilidad para identificar aquellos pacientes con enfermedad persistente cuando se consideran concentraciones  $\geq 2$  ng/ml<sup>6</sup>.

Algunos autores han reportado un VPP para persistencia de 42% para una TgE  $> 5$  ng/ml y de 53% para TgE  $> 10$  ng/ml<sup>7</sup>. Asimismo, una TgE  $> 10$  ng/ml se asocia a un importante riesgo de actividad tumoral (OR: 16.4)<sup>8</sup>. En contraste, el VPP para actividad tumoral de concentraciones moderadamente elevadas de TgE es tema de controversia. El objetivo del presente estudio es identificar la asociación de la TgE en un rango entre 1-10 ng/ml en

el primer año de seguimiento con la persistencia del CPT.

## Pacientes y métodos

### Características de los pacientes

En el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI existe una clínica de CPT con aproximadamente 500 pacientes en seguimiento desde el 2006. Durante este periodo se han identificado alrededor de 97 pacientes con persistencia de la enfermedad. Operacionalmente, se definió persistencia bioquímica a la presencia de niveles detectables de Tg, la cual fue confirmada, primero, por métodos de imagen como el ultrasonido de alta resolución y, después, por estudio histopatológico.

Del grupo con persistencia del CPT se eligieron pacientes de ambos sexos, mayores de 16 años de edad, que habían tenido una cuantificación de TgE mediante RHT en el primer año posterior a la administración de la primera dosis ablativa de radioyodo y que además contarán con la determinación de anticuerpos antitiroglobulina negativos. Se hace notar que la clínica de cáncer de tiroides funciona de acuerdo a un protocolo preestablecido, en el cual todos los pacientes siguen el mismo tratamiento:

- Tiroidectomía total con disección del compartimento anterior (a excepción de los microcarcinomas o tumores menores de 1 cm).
- Ablación con radioyodo a dosis que van de 100 a 200 mCi, de acuerdo a la categoría de riesgo.
- Sustitución/supresión con levotiroxina.
- Seguimiento justo 12 meses después de la ablación con radioyodo consistente en TgE, radiografía de tórax y ultrasonido de cuello de alta resolución.

Los pacientes se estratificaron en dos grupos de acuerdo a la TgE: el primero con TgE entre 1-10 ng/ml y el segundo con TgE mayor 10 ng/ml.

### Análisis hormonales

La tiroglobulina y la TSH fueron cuantificadas con análisis comercialmente disponibles. La Tg fue medida por un método electroquimioluminiscente (*Modular Analytics E170*) con un límite de detección de 0.1 ng/ml y coeficiente de variación (CV) intra e interensayo del 3.0%. La cuantificación de TSH se realizó con un ensayo quimioluminiscente de segunda generación

Tabla 1. Características clínicas, bioquímicas y de imagen

Característica	Concentración de tiroglobulina estimulada		p
	1-10 ng/ml (n = 11)	> 10 ng/ml (n = 16)	
Edad, mediana (RI)	53 (20-82)	40 (27-71)	0.47
Género femenino, n (%)	9 (82%)	15 (94%)	0.54
Antecedente familiar cáncer, n (%)	3 (27%)	5 (31%)	0.38
Antecedente personal tiroideo, n (%)	2 (18%)	2 (13%)	0.15
Dosis <sup>131</sup> I (mCi) mediana (RI)	150 (100-200)	150 (100-250)	0.35
Rastreo tardío positivo, n (%)	9 (82%)	10 (62%)	0.42
Ultrasonografía (USG) positiva, n (%)	9 (82%)	16 (100%)	0.15
TgE (ng/ml) mediana (RI)	5.1 (1-10)	42 (11.4-77.7)	< 0.001

(Covance™), con límite de detección de 0.014 mUI/ml, y un CV intra e interensayo 8%.

### Análisis estadístico

Las variables cuantitativas son presentadas con medianas y rangos intercuartílicos, previa realización de la prueba de Shapiro-Wilks para establecer la distribución de los datos. Las variables cualitativas se describen con proporciones. La diferencia de medianas se realizó con la prueba de U de Mann Withney, mientras que las diferencias de proporciones con  $\chi^2$ . Se calculó un OR para estimar la asociación entre las diversas variables y la persistencia del CPT. Se realizó un análisis estratificado de Mantel y Haenzel para buscar asociaciones entre la TgE y la persistencia tumoral; se ajustó para cada una de las variables de interés (tamaño, multicentricidad, extensión extratiroidea, invasión vascular, metástasis ganglionares y dosis de radioyodo). El paquete estadístico que se utilizó fue Stata versión 8.0. Un valor de  $p < 0.05$  fue considerado estadísticamente significativo. Los valores predictivos se calcularon por medio de una tabla de 2 x 2.

### Resultados

De un total de 97 pacientes con persistencia del CPT, 27 cumplieron los criterios de inclusión. En 11, la TgE se encontraba entre 1-10 ng/ml y en 16 era mayor de 10 ng/ml. Del grupo con TgE entre 1-10 ng/ml el 82% fueron mujeres, con una mediana para edad de 53 años (rango intercuartílico 20-82) (Tabla 1). Tres

(27%) tenían antecedente familiar de un cáncer no tiroideo (útero, próstata, mama) y dos (18%) refirieron antecedente personal de enfermedad tiroidea previa (bocio multinodular tóxico y bocio multinodular eutiroideo) (Tabla 1). La mediana del tamaño del tumor al momento del diagnóstico fue de 3 cm (rango intercuartílico 1.4-10). La tabla 2 resume las características macroscópicas e histopatológicas de los tumores: 82% fueron unilaterales, 54% multicéntricos, 73% tuvieron extensión extratiroidea, en el 45% se documentó invasión vascular y en el 73% se encontraron metástasis ganglionares. De acuerdo a la clasificación de tumores malignos (TNM) que estima mortalidad, en este grupo el 54.5% se estadificó como TNM I, y el 45.5% restante TNM, IVa.

En el grupo de pacientes con TgE mayor de 10 ng/ml, el 94% fueron mujeres, la mediana de edad al diagnóstico fue de 40 años (rango intercuartílico 27-71), el 31% tenía antecedente familiar de cáncer no tiroideo y el 13% tenía antecedente personal de enfermedad tiroidea (Tabla 1). La mediana del tamaño del CPT fue de 2.6 cm (rango intercuartílico 0.8-8), en 81% el tumor fue unilateral, en el 13% fueron multicéntricos; en el 88% se encontró extensión extratiroidea, en el 56% invasión vascular y en el 69% metástasis linfáticas (Tabla 2). En este grupo la mayoría (56.3%) se estadificó a TNM I y el porcentaje restante se distribuyó entre TNM III y IVb (Tabla 2).

Histopatológicamente, todos los pacientes eran portadores de la variedad clásica de CPT; no se encontraron variantes histológicas agresivas como el cáncer de células altas o la esclerosante difusa. No hubo diferencia estadísticamente significativa en las

Tabla 2. Características tumorales y clasificación TNM

Característica	Concentraciones de tiroglobulina estimulada		p
	1-10 ng/ml (n = 11)	> 10 ng/ml (n = 16)	
Tamaño tumoral (cm), mediana (RI)	3 (1.4-10)	2.6 (0.8-8)	0.83
Tumor multicéntrico, n (%)	6 (54%)	2 (13%)	0.33
Tumor unilateral, n (%)	9 (82%)	13 (81%)	0.43
Extensión extratiroidea, n (%)	8 (73%)	14 (88%)	0.37
Invasión vascular, n (%)	5 (45%)	9 (56%)	0.70
Metástasis linfáticas, n (%)	8 (73%)	11 (69%)	0.21
TNM n (%)			
I	6 (54.5)	9 (56.3)	
II			
III		2 (12.5)	
IVa	5 (45.5)	4 (25)	
IVb		1 (6.3)	
IVc			

características basales y anatomoclínicas entre ambos grupos (Tablas 1 y 2).

La dosis ablativa inicial de  $^{131}\text{I}$  tuvo una mediana de 150 mCi para ambos grupos. Del grupo con TgE entre 1-10 ng/ml, en nuevo (82%) el rastreo postoperatorio fue positivo (gammagrama de cuerpo completo realizado 4-7 días posterior a la administración de la dosis de radioyodo); la mediana de TgE un año después de la dosis de radioyodo fue de 5.1 ng/ml. En el grupo con TgE mayor de 10 ng/ml, 10 (62%) presentaron un rastreo postoperatorio positivo y una mediana de TgE un año después de la dosis de radioyodo de 42 ng/ml ( $p < 0.001$ ) (Tabla 1). Generalmente después de toda tiroidectomía total o casi total existe tejido tiroideo residual, por lo que la mayoría de rastreos tardíos muestran captación en el lecho tiroideo.

En el análisis estratificado para asociar la TgE y la persistencia tumoral se encontró un OR de 0.58 (IC 95%: 0.1-3.09;  $p = 0.52$ ) en el grupo con niveles entre 1-10 ng/ml y de 1.71 (IC 95%: 0.32-9.1;  $p = 0.52$ ) en el grupo con niveles mayores de 10 ng/ml. Tampoco se encontró significancia estadística después de ajustar para las distintas variables tumorales (tamaño, metástasis ganglionares, extensión extratiroidea, multicentricidad, invasión vascular y dosis de radioyodo).

## Discusión

La supervivencia a 10 años del CPT ha aumentado en un 90-95% en las últimas décadas, probablemente

como resultado de un incremento en el conocimiento sobre el comportamiento biológico de esta neoplasia, así como de la disponibilidad de un tratamiento primario efectivo<sup>9</sup>. Se reporta un 20% de recurrencia de la enfermedad, generalmente décadas después de la tiroidectomía total y la ablación con radioyodo<sup>5</sup>. Se ha descrito una reducción de la supervivencia a 10 años en pacientes con persistencia local/regional del 49.1%, que puede variar de un 89.3 a un 32.1% dependiendo de si los pacientes son menores o mayores de 45 años de edad<sup>10</sup>.

Existe un subgrupo de pacientes que se encuentran en elevado riesgo de recurrencia o de muerte, y en ellos el propósito fundamental de su seguimiento es la detección oportuna de actividad tumoral. Algunos factores predicen tanto recurrencia como mortalidad en CPT<sup>5</sup>. Los factores de bajo riesgo incluyen la edad al momento del diagnóstico ( $< 45$  años), el género femenino, la ausencia de historia familiar de cáncer tiroideo, un diámetro tumoral  $< 4$  cm, enfermedad unilateral, ausencia de extensión extratiroidea, invasión vascular y metástasis distantes. También son características de buen pronóstico la presencia de un carcinoma encapsulado, de un microcarcinoma o de una lesión quística y la ausencia de atipia nuclear o de necrosis tumoral<sup>5,11,12</sup>. Que el tumor conserve la capacidad de concentrar yodo es un dato de diferenciación y por lo tanto también de buen pronóstico.

La tiroglobulina estimulada ya sea por RHT o después de la aplicación de rhTSH es efectiva para

detectar persistencia de la enfermedad. En el primer escenario, los consensos americano<sup>13</sup> y europeo<sup>14</sup> sugieren que un nivel de TgE > de 10 ng/ml es predictivo de actividad tumoral, mientras que en el segundo, se establece un límite de 2 ng/ml. Sin embargo, cuando la TgE (por RHT) se encuentra entre 2 y 10 ng/ml, la certeza de que el paciente cursa con persistencia de CPT se reduce dramáticamente. Por otra parte, niveles mayores de TgE suelen ser predictivos de persistencia de CPT<sup>1,6</sup>.

En nuestro estudio, las características clínicas basales de los pacientes con diferentes niveles de TgE fueron similares; en el análisis estratificado, para una TgE entre 1-10 ng/ml obtuvimos una OR de 0.58, similar a lo reportado por Toubeau, et al.<sup>8</sup>. De igual forma, cuando consideramos una TgE mayor de 10 ng/ml, el OR fue similar en magnitud al encontrado por este autor francés<sup>8</sup>. En nuestro estudio el VPP para una TgE entre 1 y 10 ng/ml fue del 64%, algo mayor a lo encontrado por Baudin, et al., quienes utilizaron como referencia TgE entre 5 y 10 ng/ml<sup>7</sup>.

Con estos datos podemos concluir que la posibilidad de presentar persistencia del CPT cuando la TgE se encuentra entre 1-10 ng/ml es incierta, y que ante la presencia de una TgE > 10 ng/ml la posibilidad de persistencia es alta. Se necesitan más estudios con un mayor número de pacientes para poder establecer una asociación precisa entre concentraciones de Tg < 5 ng/ml con el estatus del CPT.

## Bibliografía

1. Tuttle RM, Leboeuf R, Martorella AJ. Papillary thyroid cancer: monitoring and therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2007;36:753-78.
2. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA*. 2006;295:2164-7.
3. Nagataki S, Nystrom E. Epidemiology and primary prevention of thyroid cancer. *Thyroid*. 2002;12:889-96.
4. Sherman SI. Thyroid carcinoma. *Lancet*. 2003;361:501-11.
5. Mazzaferri EL, Kloos RT. Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:1447-63.
6. Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, et al. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:1433-41.
7. Baudin E, Do Cao C, Cailleux AF, Lebouilleux S, Travagli JP, Schlumberger M. Positive predictive value of serum thyroglobulin levels, measured during the first year of follow-up after thyroid hormone withdrawal, in thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:1107-11.
8. Toubeau M, Touzery C, Arveux P, et al. Predictive value for disease progression of serum thyroglobulin levels measured in the postoperative period and after 131I ablation therapy in patients with differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med*. 2004;45:988-94.
9. Eustatia-Rutten CFA, Smit JWA, Romijn JA, et al. Diagnostic value of serum thyroglobulin measurements in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma, a structured meta-analysis. *Clin Endocrinol*. 2004;61:61-74.
10. Rouxel A, Hejblum G, Bernier MO, et al. Prognostic factors associated with the survival of patients developing loco-regional recurrences of differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:5362-8.
11. Sherman SI, Douglas WB, David B, et al. National comprehensive cancer network, clinical practice guidelines in oncology, thyroid carcinoma V.1.2008. Disponible en [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/thyroid.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/thyroid.pdf).
12. Akslen LA, LiVolsi VA. Prognostic significance of histologic grading compared with subclassification of papillary thyroid carcinoma. *Cancer*. 2000;88:1902-8.
13. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised american thyroid association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19(11):1167-214.
14. Pacini F, E Schlumberger M, Dralle H, et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinology*. 2006;154:787-803.

# Cáncer de piel en pacientes menores de 40 años. Experiencia de cuatro años en el Hospital General de México

José Manuel Díaz-González\*, Amelia Peniche-Castellanos, Leonel Fierro-Arias y Rosa María Ponce-Olivera

Departamento de Dermatología, Hospital General de México, México, D.F.

## Resumen

*El cáncer de piel es la neoplasia maligna más reportada a nivel mundial.*

*En los últimos 20 años, se ha visto con mayor proporción en personas jóvenes no asociado a otras enfermedades o síndromes.*

*En México no contamos con información epidemiológica al respecto, por lo cual se realizó un estudio retrolectivo de los años 2006 al 2009 revisando los expedientes clínicos en el Servicio de Dermatología del Hospital General de México. Se incluyeron 730 pacientes con diagnóstico de cáncer de piel; 51 casos ocurrieron en personas menores de 40 años, con un promedio de 38 años, encontrando una incidencia acumulada para este tiempo y grupo de edad del 6.8%.*

*En nuestro estudio el cáncer de piel en personas jóvenes tiene predominio en mujeres (67% de los casos); en primer lugar de frecuencia está el carcinoma basocelular. Los sitios fotoexpuestos son los más afectados.*

*El cáncer de piel en personas menores de 40 años está aumentando su incidencia a nivel mundial, por lo que se recomienda evitar la exposición a radiación ultravioleta en la infancia y la adolescencia, además de implementar campañas de salud de protección contra el sol con el fin de sensibilizar a este sector de la población.*

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer de piel. Personas jóvenes.

## Abstract

*Skin cancer is the most common malignant neoplasm reported worldwide.*

*Over the last 20 years, skin cancer has been recognized in a high proportion among young people not associated with genetic disorders or other diseases.*

*In Mexico there is no epidemiological information about this topic, so we made a retrospective study from 2006 to 2009 in the Dermatology service of the General Hospital of Mexico. We included 730 patients with diagnosis of primary skin cancer; 51 cases occurred in people younger than 40 years with an average age of 38 years, and with an estimated accumulated incidence of 6.8% for the elapsed time.*

*In this study, skin cancer in young people showed a predominance of women (67% of patients); basal cell carcinoma was the most common type. Most of the lesions were found in sun-exposed areas.*

*Skin cancer in people younger than 40 years is increasing dramatically, so we recommend avoiding ultraviolet radiation exposure in childhood and adolescence, and implementing sun-protection campaigns in order to educate this sector of the population and make them more aware of the potential dangers.*

**KEY WORDS:** Skin cancer. Young people.

### Correspondencia:

\*José Manuel Díaz González

Dr. Balmis, 148

Col. Doctores, C.P. 06726, México, D.F.

E-mail: dr\_jd\_derma@hotmail.com

Fecha de recepción en versión modificada: 5-01-2011

Fecha de aceptación: 14-01-2011

## Introducción

El cáncer de piel es la neoplasia maligna más reportada a nivel mundial<sup>1,2</sup>; en México el carcinoma basocelular (CBC) es la variedad más común, con el 72% de los casos, el carcinoma espinocelular (CEC) ocupa el segundo lugar, con el 17%, y en tercer lugar está el melanoma (M), con un 8%<sup>3</sup>.

Aunque la exposición a radiación ultravioleta (RUV) se ha identificado como el factor de riesgo más importante para su formación, el ambiente, hábitos de recreación y la herencia también contribuyen a su desarrollo<sup>4,5</sup>. El cáncer de piel en personas jóvenes y sobre todo en la edad pediátrica se asocia a síndromes hereditarios, tales como síndrome de nevos basocelulares, xeroderma pigmentoso, síndrome de Basex, albinismo y lesiones congénitas como el nevo sebáceo<sup>6</sup>. No sabemos con exactitud el porcentaje o el riesgo que cada una de estas entidades conlleva; sin embargo, se habla que una persona con albinismo o xeroderma pigmentoso tienen un riesgo hasta 1,000 veces mayor de padecer cáncer de piel<sup>7,8</sup>, mientras que un 40-90% de los pacientes con síndrome de Gorlin presentan carcinomas basocelulares antes de los 35 años de edad<sup>9</sup>.

La probabilidad de padecer cáncer de piel se incrementa con la edad; es 100 veces más frecuente en las personas entre 55 y 75 años que en aquellas menores de 20<sup>10</sup>. Sin embargo, durante las dos últimas décadas se ha notado un incremento en los casos de cáncer de piel en jóvenes<sup>11,12</sup>. En respuesta a ello se han hecho diferentes investigaciones que apuntan hacia la RUV acumulada durante la infancia temprana y la adolescencia como principal desencadenante<sup>13</sup>, esto debido a quemaduras solares frecuentes y/o uso de cámaras de bronceado en las dos primeras décadas de la vida, que es cuando se realiza del 50 al 80% del fotodaño en la piel<sup>14,15</sup>. Desde 1930 se han publicado casos de CBC en personas jóvenes (inclusive en niños y adolescentes) no asociados a desórdenes genéticos; y varios estudios epidemiológicos han reportado que la frecuencia de cáncer de piel en este grupo de edad se encuentra entre el 1-3%<sup>16-19</sup>.

En México no tenemos información acerca de este fenómeno, por lo cual el objetivo de este estudio es conocer el perfil epidemiológico de cáncer de piel en pacientes menores de 40 años entre los años 2006-2009 en el Servicio de Dermatología del Hospital General de México.



Figura 1. Carcinoma basocelular en una paciente de 17 años.

## Material y métodos

Estudio retrolectivo para describir y analizar la incidencia de cáncer de piel en pacientes menores de 40 años. Se revisaron los expedientes clínicos de la consulta externa de Dermatología Oncológica de los casos registrados en el periodo de marzo del 2006 a octubre del 2009.

Los pacientes incluidos fueron menores de 40 años de edad con diagnóstico clínico e histológico de: CBC, CEC, M o algún otro tumor maligno de anexos (Figs. 1-3).

Se excluyeron a los pacientes con diagnóstico de: síndrome de Gorlin, xeroderma pigmentoso, albinismo, nevo sebáceo, epidermodisplasia verruciforme o algún estado de inmunocompromiso.

No se incluyeron aquellos cuyos expedientes estaban incompletos o no contaban con resultado histopatológico.

Para cada paciente se elaboró una ficha de registro donde se anotó número de expediente, edad, sexo, localización del tumor y resultado de la biopsia.

Se realizaron análisis descriptivos utilizando medidas de tendencia central y dispersión: rango, media, mediana, proporciones y porcentajes. Además, se calculó la incidencia acumulada para un periodo de cuatro años.



**Figura 2.** Melanoma maligno nodular en un paciente de 36 años.



**Figura 3.** Carcinoma espinocelular en un paciente de 32 años.

## Resultados

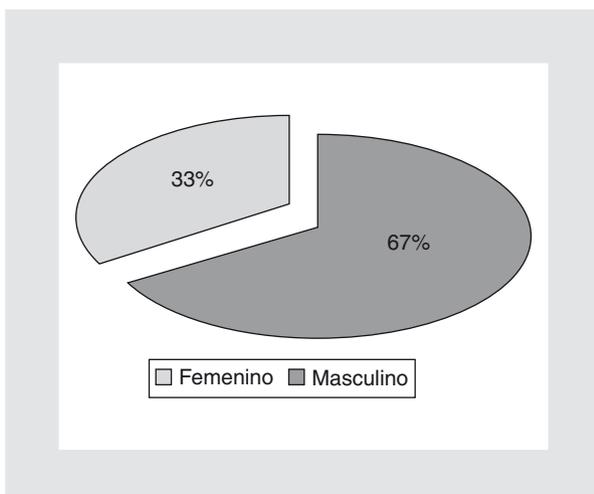
De marzo del 2006 a octubre del 2009, se registraron en la consulta externa de Dermatología Oncológica 950 pacientes con diagnóstico de neoplasia maligna; sin embargo, se excluyeron 220 registros por no contar con estudio dermatopatológico, no reunir información suficiente, o bien debido a que los pacientes tenían alguna enfermedad que los predisponía a padecer cáncer de piel.

Finalmente, y debido a lo anteriormente explicado, se incluyeron 730 registros de pacientes con CBC,

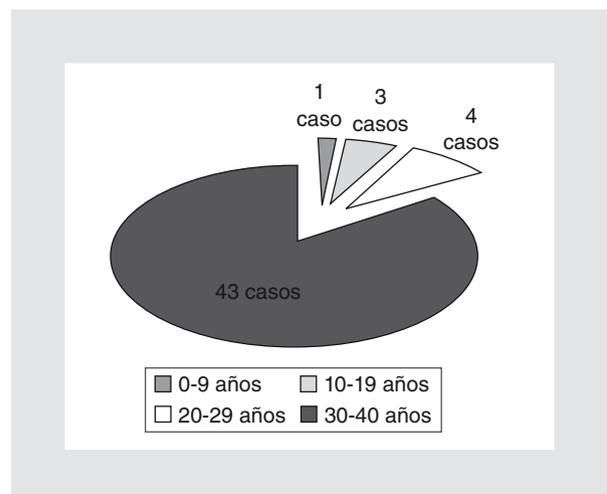
CEC o M, de los cuales 51 casos fueron en personas menores de 40 años (con un rango de edad entre 9 y 40) y un promedio de 38 años.

El 66.6% (34 casos) de las lesiones corresponden al sexo femenino y el 33.3% (17 pacientes) al sexo masculino (Fig. 4).

Los pacientes se agruparon en los siguientes grupos de edad e incidencia en cada uno de ellos: entre 0-9 años se encontró un caso de nueve años de edad; entre 10-19 años hubo tres casos; de los 20-29 años de edad fueron cuatro casos, y ocupando el mayor porcentaje el grupo entre 30-40 años de edad con 43 casos (Fig. 5).



**Figura 4.** Distribución por sexo.



**Figura 5.** Distribución por grupo de edad.

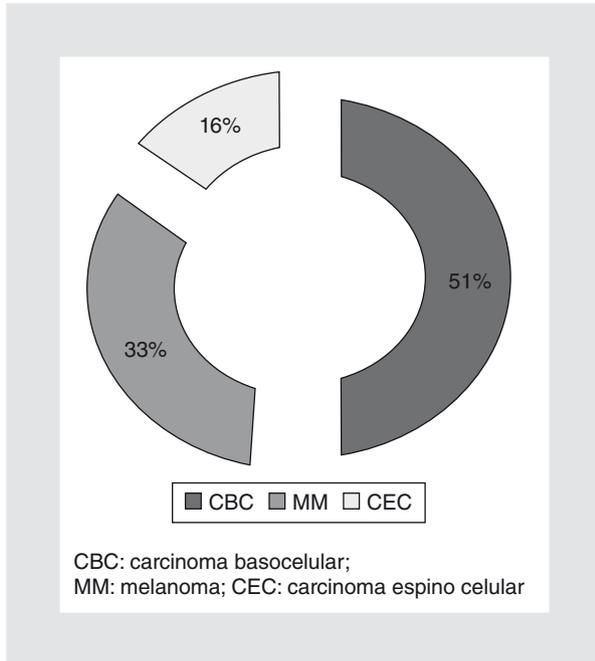


Figura 6. Distribución por tipos de cáncer de piel.

El carcinoma basocelular fue la neoplasia maligna cutánea más frecuente, ya que se reportó en 26 casos (51%), el M ocupó el segundo lugar, con 17 casos (33.3%), y el CEC el tercer sitio, con ocho casos (15.6%) (Fig. 6).

De acuerdo a la topografía, el segmento corporal más afectado fue la cabeza, con 30 casos (58.8%), seguido por nueve lesiones en miembros inferiores (17.6%), seis en tronco (11.7%), cinco en miembros superiores (9.8%) y uno en genitales (1.9%) (Fig. 7). En el grupo de edad de 0 a 9 años la localización más frecuente fue en el primer dedo de la mano izquierda (100%), en el de 10 a 19 años miembros inferiores (66%), en el de 20 a 29 años también la mayor parte de las lesiones se encontraron en miembros inferiores (74%) y en el de 30 a 40 años el sitio predominante fue la cabeza (63%).

Respecto a los patrones histológicos, el 35.3% de los tumores (18 casos) fueron de patrón considerado como agresivo (CBC infiltrante, CEC invasor y M nodular).

Respecto a la incidencia por año de estas lesiones, en el 2006 se reportaron cinco casos; en el 2007 hubo 11 casos; en el 2008 aumentó la incidencia a 14 casos y finalmente en el 2009 se reportaron 21 casos, lo cual representa una incidencia acumulada para este grupo etario de 6.8% en cuatro años.

No se encontraron tumores malignos de anexos.

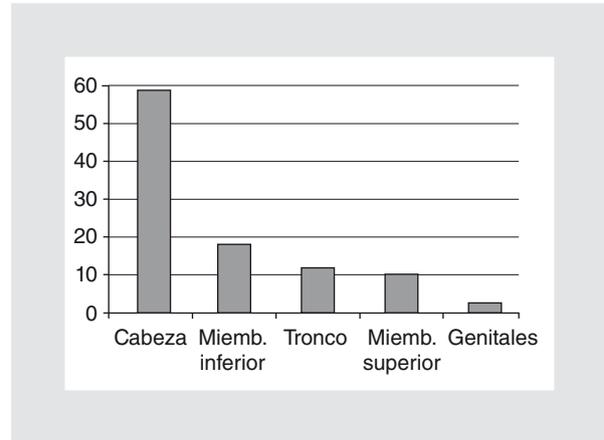


Figura 7. Distribución de lesiones por topografía.

## Discusión

El cáncer de piel representa un problema de salud pública mundial debido a que es la neoplasia maligna más frecuente; y de acuerdo a diferentes publicaciones<sup>2,11,15-17,20</sup>, la incidencia en jóvenes se ha ido incrementando, así como los índices de mortalidad sobre todo por M<sup>21</sup>.

Esta incidencia ha ido en aumento por la combinación de múltiples factores, entre los cuales la exposición prolongada a RUV (que es la mayor causa de cáncer de piel) y la mayor sensibilidad por parte de la comunidad médica para detectar, atender y reportar estas lesiones juegan un papel crucial<sup>12</sup>. Es importante destacar lo que otros estudios han reportado respecto a este comportamiento, ya que se afirma que cada vez es más cotidiana la práctica de actividades en lugares abiertos, la visita repetida a playas, uso de cámaras de bronceado o inclusive las actividades laborales bajo el sol<sup>4,10,11,14,15,22</sup>, lo que resulta en una mayor tendencia de cáncer de piel a edades tempranas. En nuestra investigación no hubo concordancia con este motivo, ya que la actividad laboral o los hábitos de recreación al aire libre no fueron significativos para considerarlos como factor de riesgo en los pacientes y ninguno de ellos ha utilizado cámaras de bronceado.

Al no tener en México datos de incidencia de cáncer de piel en personas menores de 40 años, este estudio permite conocer el comportamiento del fenómeno en uno de los centros de referencia más grandes del país.

Así, encontramos que en nuestra población son más frecuentes las lesiones malignas en mujeres y en zonas fotoexpuestas, lo que ya se ha corroborado también por otros autores<sup>12,17,23</sup>. El sitio anatómico preferido

para el CBC y el CEC es la cabeza hasta en el 80-90%<sup>12,14</sup> para la población en general. Nuestros resultados están por debajo de esta cifra (58.8%) e inclusive sugiere que la tendencia es encontrar un mayor número de lesiones en otros sitios como el tronco o extremidades que en nuestro estudio ocupan el segundo lugar de frecuencia (17.6%).

Es bien conocido que los pacientes jóvenes tienden a desarrollar neoplasias malignas cutáneas de crecimiento agresivo. Lefell, et al. reportaron que el 38% de éstas tienen tal comportamiento, cifra que es semejante también a la nuestra<sup>23</sup>.

La incidencia de cáncer de piel en personas menores de 40 años es similar a la reportada en otros estudios (inclusive uno de ellos hecho en población latinoamericana)<sup>24</sup>; sin embargo, es destacable que el M en nuestra serie ocupe el segundo lugar de frecuencia, lo que nos obliga a investigar por qué está sucediendo, ya que, como se comentó, es la entidad que más se asocia a mortalidad. En un esfuerzo por explicar la incidencia creciente de M en población pediátrica, Rütten<sup>25</sup> argumenta que muchos de los M amelanicos pueden ser confundidos con otras lesiones como granulomas piógenos sin ser analizados microscópicamente, lo que lleva a un diagnóstico incorrecto de estas lesiones.

La disminución en la incidencia de cáncer de piel en personas menores de 40 años puede llevarse a cabo reduciendo la exposición a RUV en la niñez y la adolescencia, pero sobre todo con educación hacia la promoción del autoexamen de piel y sensibilizar a la población en general acerca de los cambios no habituales en lesiones melanocíticas, así como instruir a la población médica de primer contacto en el reconocimiento de lesiones malignas cutáneas enfatizando que éstas no son características solamente de personas de la tercera edad, y ante la duda clínica siempre corroborar el diagnóstico mediante estudio histopatológico.

En nuestra opinión se debe hacer hincapié en minimizar la exposición a RUV durante las horas pico, utilizar ropa adecuada que proteja contra este tipo de radiación, sombreros, lentes de sol y en la medida de lo posible la utilización de bloqueadores solares.

## Bibliografía

1. American Cancer Society. Cancer facts and figures 2009. Available at: [http://www.cancer.org/docroot/STT/STT\\_0.asp](http://www.cancer.org/docroot/STT/STT_0.asp).
2. Gallagher RP. Sunscreens in melanoma and skin cancer prevention. *CMAJ*. 2005;173(3):244-5.
3. Gutiérrez Vidrio RM. Cáncer de piel. *Rev Fac Med UNAM*. 2003;46(4):166-71.
4. Van Dam RM, Huang Z, Rimm EB, et al. Risk factors for basal cell carcinoma of the skin in men: Results from the health professionals follow-up study. *Am J Epidemiol*. 1999;150:5.
5. Ramachandran S, Fryer AA, Lovatt TJ, et al. Combined effects of gender, skin type, and polymorphic genes on clinical phenotype: use of rate of increase in numbers of basal cell carcinomas as a model system. *Cancer Lett*. 2003;189(2):175-81.
6. Kuvat SV, Gücin Z, Keklik B, Özyalvaçlı G, Başaran K. Basal cell carcinoma in a child. *J Skin Cancer*. 2011;2011:752901.
7. Opara KO, Jiburum BC. Skin cancers in albinos in a teaching Hospital in eastern Nigeria –presentations and challenges of care. *World J Surg Oncol*. 2010;8:73.
8. Kraemer KH. En: Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, Sthepens K, editors. *Gene Reviews* (Internet). University of Washington, Seattle; updated 2008, april 22.
9. Lo Muzio L. Nevoid basal cell carcinoma syndrome (Gorlin syndrome). *Orphanet J Rare Dis*. 2008;3:32.
10. Scotto J, Fears TR, Fraumeni JF. Incidence of non melanoma skin cancer in the United States. NIH National Cancer Institute publication. Publication No. 83-2433.
11. Delfino S, Innocenzi D, Di Lorenzo G, et al. An increase in basal cell carcinoma among the young: an epidemiological study in a Middle-South Italian population. *Anticancer Res*. 2006;26(6C):4979-83.
12. Christenson LJ, Borrowman TA, Vachon CM, et al. Incidence of basal cell and squamous cell carcinomas in a population younger than 40 years. *JAMA*. 2005;294(6):681-90.
13. Thompson JF, Scolyer RA, Kefford RF. Cutaneous melanoma. *Lancet*. 2005;365:687-701.
14. Brooks K, Brooks D, Dajani Z, et al. Use of artificial tanning products among young adults. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(6):1060-6.
15. Balato N, Gaudiello F, Balato A, Monfrecola G. Sun habits in the children of Southern Italy. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57(5):883-7.
16. Pack GG, Lefevre RG. The age and sex distribution and incidence of neoplastic disease at the Memorial Hospital, New York City. *J Canc Res Clin*. 1930;14:167.
17. Cox NH. Basal cell carcinoma in young adults. *Br J Dermatol*. 1992;127:26-9.
18. Griffin J, Cohen P, Tschen J, et al. Basal cell carcinoma in childhood: case report and literature review. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57:97-102.
19. Roudier-Pujol C, Auperin A, Nguyen T, Duviillard P, Benhamou E, Avril M. *Dermatology*. 1999;199(2):119-23.
20. Pearce M, Parker L, Cotterill S, Gordon P, Craft A. Skin cancer in children and young adults: 28 years' experience from the Northern Region Young Person's Malignant Disease Registry, UK. *Melanoma Research*. 2003;13(4):421-6.
21. Geller A. Educational and Screening Campaigns to Reduce Deaths from Melanoma. *Hematol Oncol Clin N Am*. 2009;23:515-27.
22. Sivamani R, Crane L, Dellavalle R. The benefits and risk of ultraviolet tanning and its alternatives: The role of prudent sun exposure. *Dermatol Clin*. 2009;27:149-54.
23. Lefell DJ, Headington JT, Wong DS, Swanson NA. Aggressive growth basal cell carcinoma in young adults. *Arch Dermatol*. 1991;127:1663-7.
24. Cabello I. Carcinoma Basocelular en adultos jóvenes. *Derm Venez*. 1996;34:53-5.
25. Rütten A. Malignant melanoma in children and adolescents. *Pathologe*. 2007;28(6):437-44.

# Diagnóstico premotor de la enfermedad de Parkinson

Hugo Morales-Briceño<sup>1</sup>, Amin Cervantes-Arriaga<sup>1,3</sup> y Mayela Rodríguez-Violante<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio Clínico de Enfermedades Neurodegenerativas; <sup>2</sup>Clínica de Movimientos Anormales, Departamento de Medicina Interna;

<sup>3</sup>Medicina Interna, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, México, D.F.

## Resumen

**Introducción:** La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo caracterizado por bradicinesia, temblor en reposo y rigidez. Patológicamente, la EP se ha definido por la presencia de cuerpos de Lewy, que son resultado de la agregación de  $\alpha$ -sinucleína ( $\alpha$ -SN). Braak ha propuesto que la enfermedad por agregación de  $\alpha$ -SN en la EP comienza en la médula oblongada y progresa predeciblemente alcanzando la sustancia nigra en el mesencéfalo después de afectar el tallo cerebral. Aparte de la sintomatología motora de la enfermedad, los síntomas no motores (SNM) pueden anteceder a la EP, estos incluyen trastornos neuropsiquiátricos, trastornos del sueño y disfunción autonómica. **Objetivo:** Describir y discutir los SNM y las pruebas diagnósticas con utilidad potencial en el diagnóstico premotor de la EP. **Conclusiones:** Los síntomas no motores son ahora aceptados como parte integral del espectro de la EP, y existe evidencia que sugiere que la disfunción olfatoria y trastornos del sueño pueden anteceder a los signos motores. La presencia de diversos SNM en conjunto con estudios de imagen tienen el potencial para detectar a pacientes con EP en la fase premotora. Se requieren un número mayor de estudios y en particular diseños de cohorte de sujetos en riesgo.

**PALABRAS CLAVE:** Enfermedad de Parkinson. Diagnóstico. Fase premotora.

## Abstract

**Introduction:** Parkinson's disease is a neurodegenerative disorder characterized by bradykinesia, resting tremor and rigidity. Pathologically, Parkinson's disease is defined by the presence of Lewy bodies, which result from the aggregation of alpha-synuclein. Braak, et al. have proposed that the aggregation of alpha-synuclein pathology in Parkinson's disease begins in the medulla oblongata and progresses predictably, reaching the substantia nigra in the midbrain after affecting the brain stem. Apart from the motor symptoms of the disease, non-motor symptoms may precede the evoked potentials, and these include cognitive dysfunction, psychiatric disorder, sleep disorders and autonomic dysfunction. **Objective:** To describe and discuss the non-motor symptoms and diagnostic tests and procedures which may provide a pre-motor diagnosis of Parkinson's disease. **Conclusions:** Non-motor symptoms are now accepted as an integral part of the clinical spectrum of Parkinson's disease and there is evidence to suggest that olfactory dysfunction and sleep disturbances may occur before motor signs. The presence of various non-motor symptoms in conjunction with imaging studies has the potential to detect patients with Parkinson's disease in the pre-motor phase. Nevertheless, a larger number of studies are required, in particular cohort design of subjects in risk.

**KEY WORDS:** Parkinson's disease. Diagnosis. Pre-motor phase.

## Correspondencia:

\*Mayela Rodríguez Violante  
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía  
Insurgentes Sur, 3877  
Col. La Fama, Tlalpan, C.P. 14269, México D.F.  
E-mail: mrodriguez@innn.edu.mx

Fecha de recepción en versión modificada: 3-01-2011

Fecha de aceptación: 14-01-2011

## Introducción

La enfermedad de Parkinson es una enfermedad neurodegenerativa clínicamente caracterizada por bradicinesia, temblor en reposo y rigidez. La pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia nigra se correlaciona con las manifestaciones motoras de la EP<sup>1</sup>. Para el inicio de los síntomas motores se han perdido cerca del 60% de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra y el contenido estriatal de dopamina ha sido reducido en un 80%. La progresión de estos síntomas cardinales motores es insidiosa y el diagnóstico de la enfermedad es efectuado años después de la aparición de las manifestaciones motoras<sup>2</sup>.

Los síntomas no motores en la EP son comunes en todos los estadios de la enfermedad y representan frecuentemente las principales molestias de los pacientes, de manera que estos influyen en la calidad de vida del paciente. Los SNM en la EP son heterogéneos e incluyen disfunción cognitiva (demencia), trastorno psiquiátrico (desde depresión y ansiedad hasta alucinaciones y psicosis), trastornos del sueño (somnolencia excesiva de día y trastorno del comportamiento de la fase de sueño MOR) y disfunción autonómica (estreñimiento, hipotensión postural, disfunción eréctil y trastornos genitourinarios)<sup>3</sup>. Los SNM son ahora aceptados como parte integral del espectro de la EP, y la evidencia acumulada de neuroimagen, clínica y patológica sugiere que algunas alteraciones como la disfunción olfatoria y trastornos del sueño pueden presentarse antes de los signos motores clásicos de la EP<sup>4</sup>. El reconocimiento de los SNM de la EP ha cambiado la conceptualización de la enfermedad, abriendo la posibilidad de un diagnóstico temprano subclínico. El desarrollar herramientas para detectar estadios tempranos de la enfermedad permitirá identificar pacientes que se beneficiarán del tratamiento temprano con el fin de disminuir la pérdida neuronal<sup>5</sup>.

### Fisiopatología de la enfermedad de Parkinson: correlación con la disfunción no motora

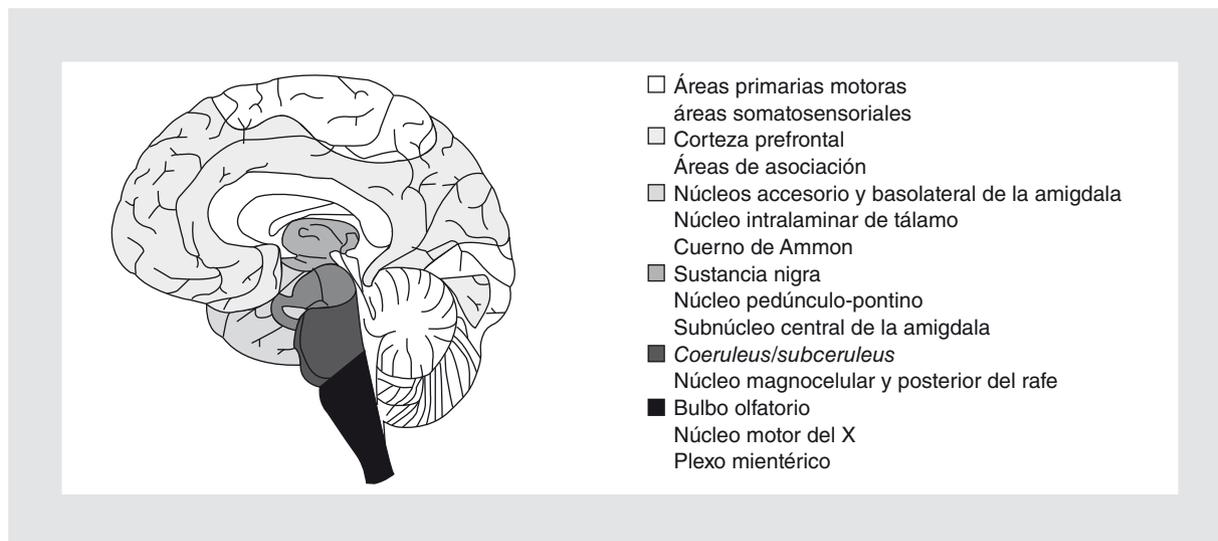
Patológicamente, la EP se ha definido por los hallazgos de cuerpos de Lewy, que son resultado de la agregación de  $\alpha$ -SN. La  $\alpha$ -SN es una proteína que participa en la regulación de la transmisión sináptica a través del reciclaje y almacenamiento de neurotransmisores. La agregación de  $\alpha$ -SN conlleva la pérdida selectiva de neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra parte compacta<sup>6</sup>. Hipotéticamente se conceptualiza que la

agregación  $\alpha$ -SN ejerce un efecto inhibitorio sobre el sistema ubiquitina-proteosoma, el sistema celular encargado de la degradación de proteínas<sup>7</sup>. Recientemente, Braak, et al. han propuesto que la enfermedad por agregación de  $\alpha$ -SN en la EP comienza en la médula oblongada y progresa predeciblemente en un patrón caudal a rostral, alcanzando la sustancia nigra en el mesencéfalo después de afectar de manera extensa el tallo cerebral. La clasificación de Braak por estadios está basada en hallazgos neuropatológicos, con seis cambios secuenciales y aditivos ante la presencia de depósitos de  $\alpha$ -SN (cuerpos de Lewy) en el cerebro, corazón y nervios periféricos autonómicos<sup>8</sup>. A continuación se describen dichos estadios y su relación con los SNM de la EP. En la figura 1 se muestra de forma gráfica la localización anatómica de las estructuras referidas.

#### **Estadio 1 de Braak: bulbo olfatorio, núcleo motor del vago, plexo mientérico**

En el estadio 1 de Braak se afecta el bulbo olfatorio, núcleo motor del vago y plexo mientérico. Se ha demostrado la existencia de depósitos anormales de  $\alpha$ -SN en el plexo mientérico gástrico en la región donde terminan las fibras del nervio vago<sup>9</sup>. Asimismo, se ha reportado la presencia de depósitos de  $\alpha$ -SN en el colon de pacientes con etapa temprana de la enfermedad<sup>10</sup>. Hallazgos similares se han reportado en núcleo motor del vago en la médula dorsal, en el nervio vago, en el bulbo olfatorio y en el núcleo olfatorio anterior<sup>11</sup>. Desde el punto de vista clínico, el estreñimiento se presenta en 60-80% de los pacientes con EP y es común también en pacientes con reciente diagnóstico de EP<sup>12</sup>. Por otro lado, la afección simpática es bien reconocida en la EP, afectando el corazón, la cadena simpática y el plexo pélvico. De acuerdo a Orimo, et al., la acumulación de  $\alpha$ -SN en los axones distales del sistema simpático cardíaco precede a la de los ganglios paravertebrales simpáticos<sup>13</sup>. El trastorno parasimpático colinérgico podría explicar los problemas urinarios y de disfunción eréctil reportados en los pacientes.

En un estudio de pacientes con EP estadio Hoehn y Yahr estadio 1 y 1.5, sin signos clínicos de disfunción autonómica, se evaluaron los componentes presinápticos y postsinápticos simpáticos. No se encontró ninguna diferencia en la función simpática en comparación a sujetos normales; sin embargo, se encontró una diferencia subclínica de la función parasimpática en pacientes con EP. Se ha sugerido que la denervación simpática incompleta y las fibras remanentes son suficientes para mantener la función en estadios tempranos de la



**Figura 1.** Modelo de seis estadios de Braak<sup>8</sup> iniciando en el plexo mientérico y núcleo olfatorio anterior (estadio 1) progresando a regiones caudales del tallo cerebral (estadio 2). En estadios 3 y 4 se afecta la sustancia nigra y otros núcleos profundos del mesencefalo, y para los estadios 5 y 6 existen cuerpos de Lewy en estructuras límbicas y neocorteza.

enfermedad y podrían explicar la ausencia de diferencias entre los pacientes sanos y aquellos con EP<sup>14</sup>.

La pérdida del olfato ocurre en el 90% de los pacientes con EP y se encuentra alterada tanto la detección e identificación como la discriminación de olores<sup>15</sup>. La evidencia de alteraciones olfatorias en la enfermedad establecida se encuentra bien caracterizada, así como también existe evidencia de enfermedad y síntomas olfatorios en la fase premotora.

### **Estadio 2 de Braak: complejo coeruleus/subceruleus, núcleo magnocelular y núcleo posterior del rafe**

En el estadio 2 de Braak se afectan el complejo *coeruleus/subceruleus* (CSC), núcleo magnocelular y núcleo posterior del rafe. La función del CSC es diversa y participa primordialmente en el control de la alimentación, alerta, ciclo sueño-vigilia, ánimo y respuesta de comportamiento a estímulos sensitivos. La regulación de la alimentación está dada por receptores de orexina tipo 1 expresados en el CSC, hipotálamo e intestino.

La depresión en el paciente con EP puede ser explicada en base a la disfunción de CSC y sus aferencias serotoninérgicas provenientes del núcleo del rafe caudal, asumiendo de esta manera que la depresión en la EP tiene una base serotoninérgica.

La enfermedad en el CSC y núcleos reticulares también forma parte de los trastornos del sueño en la EP. Los trastornos del sueño son 1.5 a 3.5 veces más comunes en pacientes con EP<sup>16</sup>.

### **Estadio 3 de Braak: sustancia nigra pars compacta, núcleo pedúnculo pontino parte compacta y subnúcleo central de la amígdala**

En este estadio, las características motoras típicas de la EP emergen como se describen en la etapa 1 de la clasificación de Hoehn y Yahr<sup>17</sup>: temblor, rigidez y bradicinesia. Los cuerpos de Lewy involucran la sustancia nigra parte compacta, el núcleo pedúnculo pontino parte compacta y subnúcleo central de la amígdala. Simultáneamente, se comienzan a formar cuerpos de Lewy en el núcleo magnocelular, núcleo septal medial, núcleo intersticial de la banda diagonal de Broca, núcleo colinérgico basal de Meynert y núcleo histaminérgico tuberomamilar. Se ha descrito que al perderse el 50% de las neuronas de la sustancia nigra comienzan los síntomas motores y signos de la EP<sup>18</sup>.

La bradicinesia y temblor pueden ser explicados por la pérdida neuronal de la sustancia nigra (SN) causa depleción de la dopamina estriatal, resultando en la hiperactividad de las proyecciones estriatales de la vía indirecta debido a que la eferencia corticoestriatal glutamatérgica ya no es inhibida. El núcleo pedúnculo pontino se encarga del inicio y modulación de la marcha y otros movimientos estereotipados. El núcleo magnocelular del procesencéfalo basal y núcleo tuberomamilar participan en la regulación del ciclo sueño-vigilia. Las lesiones del núcleo basal de Meynert resultan en trastornos de la memoria, demencia o alucinaciones por fármacos debido a sus proyecciones corticales.

**Estadio 4 de Braak: núcleo intersticial de la estra terminalis, núcleo accesorio cortical y basolateral de la amígdala, claustró ventral, núcleo intralaminar del tálamo, sector CA2 del cuerno de Ammon y la corteza temporal anteromedial**

En este estadio la enfermedad es difusa, por lo que es difícil predecir una correlación clínica. El daño al núcleo intralaminar puede contribuir a los síntomas cognitivos, emocionales y autonómicos de la EP, así como los cambios somatomotores y posiblemente a los trastornos oculomotores. La estra terminalis forma un circuito con el núcleo acumbens, el núcleo central de la amígdala que participan en la recompensa<sup>19</sup>. El daño a este circuito causa trastorno compulsivo, conducta de apuesta patológica o hipersexualidad. El daño a la amígdala y corteza temporal medial puede contribuir a la alteración de la memoria, emoción y olfacción<sup>20</sup>.

**Estadio 5 de Braak: corteza prefrontal, áreas de asociación sensorial terciarias**

Los dos estadios finales se caracterizan por daño extenso y severo en la corteza. En el estadio 5, los cuerpos de Lewy se encuentran en mayor cantidad que en las etapas previas y ahora se extienden a la corteza insular, subgeniculada y cíngulo anterior. Estas áreas adicionales funcionan como áreas viscerosensoriales y visceromotoras que regulan la frecuencia cardíaca, presión arterial, respiración y motilidad gastrointestinal<sup>11</sup>.

Las neuronas piramidales neocorticales se afectan principalmente en las capas V y VI de las áreas de asociación secundarias y terciarias. Clínicamente estos cambios patológicos se correlacionan por cambios en el balance con frecuentes caídas, de modo que caracterizan la etapa 3 y 4 de Hoehn y Yahr. Lesiones adicionales en las áreas temporales mediales, formación hipocámpica y amígdala empeoran y contribuyen al déficit cognitivo. El daño en la corteza insular probablemente explica la alteración del gusto.

**Estadio 6 de Braak: áreas primarias motoras y somatosensoriales**

En el estadio 6, los cuerpos de Lewy se encuentran en las áreas primarias somatosensoriales, premotora y motora primaria. En conjunto, el daño severo a los sistemas autonómicos, límbicos y somatomotores determina el estado de demencia e inmovilización del

paciente. En la tabla 1 se resumen las correlaciones clinicoanatómicas mencionadas.

Aunque el modelo descrito anteriormente correlaciona cronológicamente con la mayor parte de los síntomas de la enfermedad, debe mencionarse que un estudio con 71 pacientes con EP mostró que solo el 63% de ellos mostraron la distribución caudo-rostral propuesta por Braak<sup>21</sup>. El concepto de progresión patológica de la clasificación de Braak todavía está por definirse, ya que estudios retrospectivos clinicopatológicos mostraron que entre un 6.3 y 43% de los casos con diagnóstico clínico de EP no siguieron el patrón progresivo caudo-rostral de presencia de cuerpos de Lewy, además de que un 7-8.3% de pacientes con EP con inclusiones  $\alpha$ -SN positivas en el mesencéfalo no tenían estos depósitos en el núcleo motor del vago<sup>22</sup>.

Por otra parte, aún no se encuentra determinado si la acumulación de la  $\alpha$ -SN en la sustancia nigra correlaciona con el déficit de dopamina en el estriado como causa mayor de los síntomas motores. De acuerdo a estudios recientes, la inmunorreactividad del transporte de dopamina en el estriado está inversamente correlacionado con la acumulación de  $\alpha$ -SN en la sustancia nigra, pero no con el conteo de cuerpos de Lewy, y la inmunorreactividad a tirosina hidroxilasa en la sustancia nigra no correlaciona con la inmunorreactividad a la  $\alpha$ -SN, ya que puede estar conservada en neuronas que tienen agregación de  $\alpha$ -SN. La evidencia de que la acumulación de  $\alpha$ -SN no correlaciona con la actividad de tirosina hidroxilasa apoya la hipótesis de la presencia de alteración del transporte axonal que pudiera explicar los déficits motores<sup>23</sup>.

**Diagnóstico actual de la enfermedad de Parkinson**

**Criterios diagnósticos**

El diagnóstico de la EP se realiza mediante la confirmación histopatológica; sin embargo, desde el punto de vista clínico se utilizan los criterios del Banco de Cerebros del Reino Unido (*United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank* [UKPDSBB])<sup>24</sup>. Estos criterios, además de haber demostrado ser confiables, son ampliamente utilizados a nivel mundial, y son aceptados como estándar en ensayos clínicos y proyectos de investigación. El sistema involucra tres pasos: en el primero se determina la presencia de un síndrome parkinsoniano mediante la presencia de bradicinesia y ya sea uno o más de los siguientes: rigidez, temblor en reposo o inestabilidad de la marcha; el segundo paso

Tabla 1. Correlación entre los estadios de Braak, Hoehn y Yahr, estructuras involucradas y manifestaciones clínicas

Estadio de Braak	Estadio de Hoehn y Yahr	Estructuras afectadas	Manifestaciones clínicas
1	–	Bulbo olfatorio	Hiposmia
		Núcleo motor del X	Disautonomía
		Plexo mientérico	Estreñimiento
2	–	<i>Coeruleus/subceruleus</i>	Trastornos del sueño
		Núcleo magnocelular y posterior del rafe	Depresión
3	1	Sustancia nigra	Temblor , rigidez
		Núcleo pedúnculo-pontino	Alteración de la marcha
		Subnúcleo central de la amígdala	Alucinaciones Deterioro cognitivo
4	2	Núcleos accesorio y basolateral de la amígdala	Trastorno compulsivo
		Núcleo intralaminar de tálamo	Deterioro cognitivo
		Cuerno de Ammon	Alteración de la conducta
5	3 y 4	Corteza prefrontal	Trastorno del equilibrio
		Áreas de asociación	Deterioro cognitivo
6	5	Áreas primarias motoras	Postración
		Áreas somatosensoriales	Demencia

Adaptado de Braak H, et al.<sup>8</sup> y Fearnley JM, et al.<sup>17</sup>.

involucra la exclusión de otras causas de parkinsonismo (p. ej., medicamentos, alteraciones vasculares); en el tercer paso se documenta el diagnóstico definitivo de EP a través de la presencia de al menos tres de los siguientes datos: inicio unilateral, temblor de reposo, progresión, asimetría persistente afectando principalmente al lado de inicio, excelente respuesta a levodopa (70 al 100%), corea severa inducida por levodopa, buena respuesta a levodopa por al menos cinco años y evolución clínica progresiva por al menos 10 años<sup>25</sup>.

Una encuesta realizada en Escocia demostró que el 56% de los sujetos que recibían tratamiento antiparkinsoniano se encontraban erróneamente diagnosticados<sup>26</sup>, mientras que en estudios clinicopatológicos se han reportado tasas de error diagnóstico de hasta el 24%<sup>27,28</sup>. Asimismo, se ha reportado que el diagnóstico inicial realizado aproximadamente al año y medio del inicio de la sintomatología solo fue exacto en el 64% de los casos; sin embargo, cuando estos criterios son aplicados por neurólogos especialistas en movimientos anormales, la sensibilidad y especificidad se estima del 98.6 y 91.1%, respectivamente<sup>29</sup>.

Para determinar la certeza diagnóstica en pacientes con EP, se seleccionaron 610 pacientes, de los cuales

64 fueron elegidos en base a marcadores clínicos de probable diagnóstico incorrecto. Los criterios clínicos fueron el uso de monoterapia antiparkinsoniana por cinco años o más, dosis bajas de antiparkinsonianos, no incremento de la dosis durante los tres años previos, aquellos sin documentación de progresión clínica o respuesta a la terapia, el uso concomitante de antagonistas de receptores dopaminérgicos y una de necesidad para prescripción de medicamentos en menos del 60%. A estos pacientes considerados con poca probabilidad para EP se les retiró el tratamiento antiparkinsoniano y se evaluaron por seis meses, no demostrándose deterioro funcional posterior. El estudio concluyó un error en el diagnóstico en 36 de 610 (5.9%) pacientes. Los criterios utilizados para retirar la medicación tuvieron una sensibilidad de 92% (intervalo de confianza [IC] 95%: 0.76-0.98), 66% de especificidad (IC 95%: 0.55-0.75), valor predictivo positivo de 0.51 (IC 95%: 0.38-0.64) y un valor predictivo negativo de 0.95 (IC 95%: 0.86-0.98)<sup>30</sup>.

Existen publicados otros dos sistemas de criterios diagnósticos. Los criterios patrocinados por el Comité Asesor del Instituto Nacional de Enfermedades Neurológicas e Ictus de los Estados Unidos (NINDS) poseen tres niveles de certeza, clasificando el diagnóstico en

definitivo, probable y posible<sup>31</sup>. El tercer grupo de criterios fue establecido por el comité del programa de evaluación de trasplantes intracerebrales (*Core Assessment Program for Intracerebral Transplantations* [CAPIT])<sup>32</sup>. Ninguno de estos sistemas ha sido validado adecuadamente y su uso no es tan generalizado como los criterios del UKPDSBB. El uso universal de un solo sistema de diagnóstico es esencial, ya que se ha demostrado que el uso de distintos criterios basados en los síntomas motores cardinales influye en la prevalencia de la enfermedad<sup>33</sup>.

Por otra parte, también existe un instrumento de tamizaje o escrutinio para parkinsonismo basado en nueve preguntas de respuesta «sí/no» que exploran únicamente síntomas motores<sup>34,35</sup>. Un estudio poblacional realizado en Corea reportó una sensibilidad del instrumento de 0.98 y una especificidad de 0.61 para la detección de EP tomando como punto de corte seis o más respuestas positivas<sup>36</sup>; mientras que en Brasil la sensibilidad y especificidad de dos o más respuestas para detectar parkinsonismo fue de 100 y 29%, respectivamente<sup>37</sup>.

### **Prueba aguda de levodopa**

La prueba o reto de levodopa se utiliza principalmente para evaluar y predecir la respuesta a levodopa; sin embargo, una prueba positiva apoya el diagnóstico de EP mientras que una prueba negativa obliga a considerar otros síndromes parkinsonianos<sup>38</sup>.

La sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo global de la prueba aguda de levodopa para predecir el diagnóstico de EP es de 70.9, 81.4 y 88.6%, respectivamente. Sin embargo, al estratificar de acuerdo a la puntuación de la parte motora de la escala unificada de evaluación de la EP (UPDRS) se ha descrito una sensibilidad del 71.4% y especificidad del 100% cuando ésta es igual o menor a 10 puntos<sup>39</sup>. Aunque el criterio habitual para considerar una prueba como positiva se basa en la mejoría de por lo menos un 30% en la puntuación del UPDRS parte motora, se ha reportado que una mejoría del 14.5% en una prueba aguda de levodopa posee un exactitud predictiva adecuada para detectar respondedores crónicos. La prueba de apomorfina a dosis crecientes mejora la confiabilidad del reto con levodopa<sup>40</sup>.

El protocolo estandarizado para la realización de la prueba aguda de levodopa incluye las siguientes etapas:

- Iniciar el manejo con domperidona (20 mg/8 horas) por lo menos 24 horas antes de iniciar el reto

con levodopa para prevenir efectos adversos como náusea y vómito.

- Suspender todos los fármacos antiparkinsonianos una noche antes o 12 horas previos a la prueba.
- Administrar en ayuno una dosis única de 250/50 mg de levodopa/carbidopa.
- Evaluar mediante el UPDRS parte motora de forma basal y en intervalos de 15 minutos hasta observar la mejor respuesta.

### **Estudios de neuroimagen**

Los estudios de neuroimagen tienen su utilidad principal en descartar otras causas de parkinsonismo y no en diagnosticar por sí mismas a sujetos con EP.

La tomografía computarizada de encéfalo se utiliza exclusivamente para descartar enfermedades estructurales y potencialmente reversibles como tumores, hematoma subdural crónico, o hidrocefalia comunicante, las cuales pueden presentarse como cuadros de parkinsonismo<sup>41</sup>. Asimismo, este estudio es de utilidad para descartar un origen vascular isquémico (parkinsonismo vascular).

La imagen por resonancia magnética (IRM) convencional con secuencias T1, T1 con gadolinio y T2, si bien puede demostrar cambios entre sujetos normales y aquellos con parkinsonismo, no es útil para distinguir entre sujetos con EP de otros parkinsonismos atípicos<sup>42</sup>. La IRM con volumetría tiene una mayor utilidad en diferenciar estos parkinsonismos a través de la medición de la sustancia nigra<sup>43</sup>, aunque no es utilizada de forma habitual en la práctica clínica. La imagen por tensor de difusión de alta resolución (3 Teslas) ha mostrado recientemente una especificidad y sensibilidad de hasta el 100% para diferenciar entre pacientes con EP inicial y controles sanos<sup>44</sup>. El uso combinado de la tasa de relajación en sustancia nigra, anisotropía fraccional en sustancia nigra y difusión media en el putamen o núcleo caudado ha mostrado un poder de discriminación entre sujetos sanos y pacientes con EP del 98%; mientras que estos mismos marcadores de forma aislada solo presentan un poder discriminativo de 71 a 83%<sup>45</sup>. Lo anterior sugiere la utilidad de un abordaje multimodal por IRM en la EP.

El ultrasonido transcraneal ha demostrado utilidad en discriminar pacientes con EP y otros parkinsonismos como atrofia de sistemas múltiples y parálisis supranuclear, reportándose una sensibilidad del 75%, especificidad del 100% y un valor predictivo positivo del 100%<sup>46</sup>. Sin embargo, este método tiene la desventaja inherente de ser dependiente del operador;

asimismo, se ha reportado que hasta el 10% de los individuos sanos presenta ecogenicidad anormal de la sustancia nigra, por lo que su interpretación diagnóstica debe apoyarse en la evaluación clínica juiciosa<sup>47</sup>.

Los estudios de medicina nuclear basados en imagen del transportador de dopamina, denominado DATScan, permite diferenciar parkinsonismos con y sin déficit dopaminérgico presináptico SPECT<sup>48</sup>. En base a lo anterior su utilidad radica en identificar enfermedades con disfunción nigroestriatal; su uso en la fase premotora se discute posteriormente.

## Síntomas no motores en la fase premotora

### Manifestaciones gastrointestinales

El estudio prospectivo HHP (*Honolulu Heart Program*) analizó prospectivamente los síntomas de hábito intestinal en 6,790 hombres sin EP. Tras un periodo de seguimiento de 24 años, un total de 96 pacientes desarrollaron EP teniendo un periodo de latencia de 10 años. El riesgo de desarrollo de EP ajustado para la edad, consumo de cigarrillos, consumo de vegetales y cereales, ejercicio, uso de laxantes y consumo de café, cuando se presentaba menos de un movimiento intestinal al día comparado contra uno por día fue de 2.7 veces más (IC 95%: 1.3, 5.5;  $p = 0.007$ ), de 4.1 (IC 95%: 1.7, 9.6;  $p = 0.001$ ) cuando se compararon contra los tenían más de dos por día<sup>49</sup>. Por otra parte, en el estudio HAAS (*Honolulu Asia Aging Study*), los movimientos intestinales fueron reportados en 245 pacientes masculinos adultos, de los cuales ninguno tenía diagnóstico de demencia o parkinsonismo. El examen patológico del mesencéfalo y puente reveló que 30 pacientes tenían cuerpos de Lewy incidentales en la sustancia nigra o *locus coeruleus*, y que existía una correlación entre los cuerpos de Lewy y los pacientes con menos de un movimiento intestinal por día comparado a los que tenían uno y más de uno por día. En este estudio el 24.1% de los pacientes tenían cuerpos de Lewy cuando tenían menos de un movimiento intestinal, y 13.5 y 6.5% con uno y más de un movimiento intestinal al día, respectivamente<sup>50</sup>.

### Alteraciones urinarias

En un estudio prospectivo de 200 pacientes se determinó que aquellos con disfunción eréctil tenían cuatro veces más riesgo de desarrollar EP en un periodo de 16 años en comparación de los que no tenían disfunción eréctil<sup>51</sup>.

## Disfunción olfatoria

Estudios recientes sugieren que la pérdida del olfato precede a la EP de dos a siete años. La sensibilidad y especificidad para detectar estadios tempranos de la EP en paciente menores de 60 años es del 91 y 88%, respectivamente<sup>52-54</sup>. Los familiares de primer grado de los pacientes con EP tienen un riesgo del 10% de desarrollar EP a los dos años, cuando éstos presentan disfunción olfatoria<sup>55</sup>, y se ha demostrado una disfunción dopaminérgica subclínica en estos sujetos<sup>56</sup>. Sin embargo, una baja puntuación parece no ser un indicador con suficiente sensibilidad en este grupo de sujetos considerados en riesgo de desarrollar EP<sup>57</sup>.

Existen pruebas de olfato disponibles comercialmente, aunque es muy probable que se requieran validaciones independientes para cada país debido a diferencias culturales en el reconocimiento y familiaridad con los olores empleados<sup>58</sup>. Dichas pruebas ya han sido probadas en distintos países como Japón, Brasil y Sri-Lanka<sup>59,60</sup>.

La mayor sensibilidad y especificidad se alcanza al combinar el uso de pruebas de identificación de olfato con pruebas de umbral de detección<sup>61</sup>.

## Alteraciones neuropsiquiátricas

Se estima que por lo menos un 40% de los pacientes con EP tiene trastorno depresivo. La depresión en la fase clínica de la EP es bien reconocida y estudios prospectivos de depresión indican que precede al diagnóstico de 2 a 10 años<sup>62</sup>. En modelos animales se ha sugerido el involucro no solo del sistema estriatal dopaminérgico, sino también de los sistemas noradrenérgicos y serotoninérgicos en el estriado y en la corteza prefrontal como causa de las alteraciones emocionales y cognitivas en fases tempranas del modelo de EP<sup>63</sup>.

Una revisión sistemática publicada recientemente<sup>64</sup> para definir subtipos de la EP más allá de la clasificación tradicional de dominancia tremorigena, rígido-bradicinetica o de inestabilidad de la marcha<sup>65</sup> identificó cuatro perfiles. El perfil de «enfermedad lentamente progresiva y edad de inicio temprana» se caracteriza por ausencia de deterioro cognitivo; el subtipo «dominancia tremorigena» no muestra síntomas depresivos ni cognitivos, mientras que el perfil «dominancia rígido-bradicinético-inestabilidad de la marcha» parece presentar deterioro cognitivo, síntomas depresivos, apatía y alucinaciones.

## Trastornos del sueño

La somnolencia excesiva diurna y el trastorno conductual del sueño MOR son dos de los trastornos más

frecuentes en el EP. El trastorno conductual del sueño MOR consiste en episodios recurrentes de movimientos corporales vigorosos y súbitos de la cabeza, extremidades, asociados a sueños donde el paciente se defiende en contra de alguien o una amenaza. En sus formas más severas los pacientes o sus compañeros de cama sufren lesiones. Este trastorno de sueño ocurre en un 30% de los pacientes con EP<sup>66</sup>. Un estudio prospectivo de 29 pacientes con trastorno conductual del sueño encontró que el 38% de los sujetos desarrollaron de forma subsecuentemente un parkinsonismo<sup>67</sup>. Más aún, se ha reportado que el trastorno conductual del sueño MOR puede preceder el inicio de las  $\alpha$ -sinucleinopatías (EP, atrofia de sistemas múltiples, demencia cuerpos de Lewy) hasta por 50 años, siendo la mediana de 25 años<sup>68</sup>. El diagnóstico definitivo de este trastorno se realiza mediante estudio de videopolisomnografía.

### **Diagnóstico de la enfermedad de Parkinson en la fase premotora**

Como se ha mencionado previamente, existen ciertas características clínicas que parecen preceder a la disfunción motora; entre éstas destacan la hiposmia, el estreñimiento, la depresión y el trastorno conductual del sueño de movimientos oculares rápidos. Estas características permiten, por lo menos teóricamente, delimitar un grupo de sujetos de alto riesgo para desarrollar EP. Lo anterior no solo tiene implicaciones diagnósticas sino también terapéuticas, particularmente en el área de la neuroprotección. Es por esto que actualmente se busca desarrollar estrategias para una detección premotora de la EP.

Recientemente se ha acuñado el término de síndrome de riesgo para EP (*Parkinson's Disease at Risk Syndrome* [PARS]). Éste hace referencia a una pirámide jerárquica en cuya cúspide se encuentran aquellos sujetos que cumplen los criterios diagnósticos de la EP; en los niveles siguientes se encuentran los sujetos en estadio prediagnóstico (síntomas clásicos pero sin cumplir todos los criterios), seguidos de los estadios premotor (presencia solo de SNM), preclínico (anormalidades en estudios de neuroimagen) y finalmente el estadio prefisiológico (riesgo genético)<sup>69</sup>.

### **Tomografía de emisión de positrones en la fase premotora**

Tanto la tomografía por emisión de positrones (PET) como la tomografía por emisión de fotón único (SPECT)

han demostrado su utilidad en la EP; desafortunadamente, ambos métodos son invasivos, costosos y no se encuentran disponibles en un gran número de países. Es por esto que los estudios de tamizaje a gran escala no se consideran adecuados para el estudio premotor en la población general; sin embargo, tienen un papel primordial en el estudio de sujetos considerados de alto riesgo para desarrollar EP.

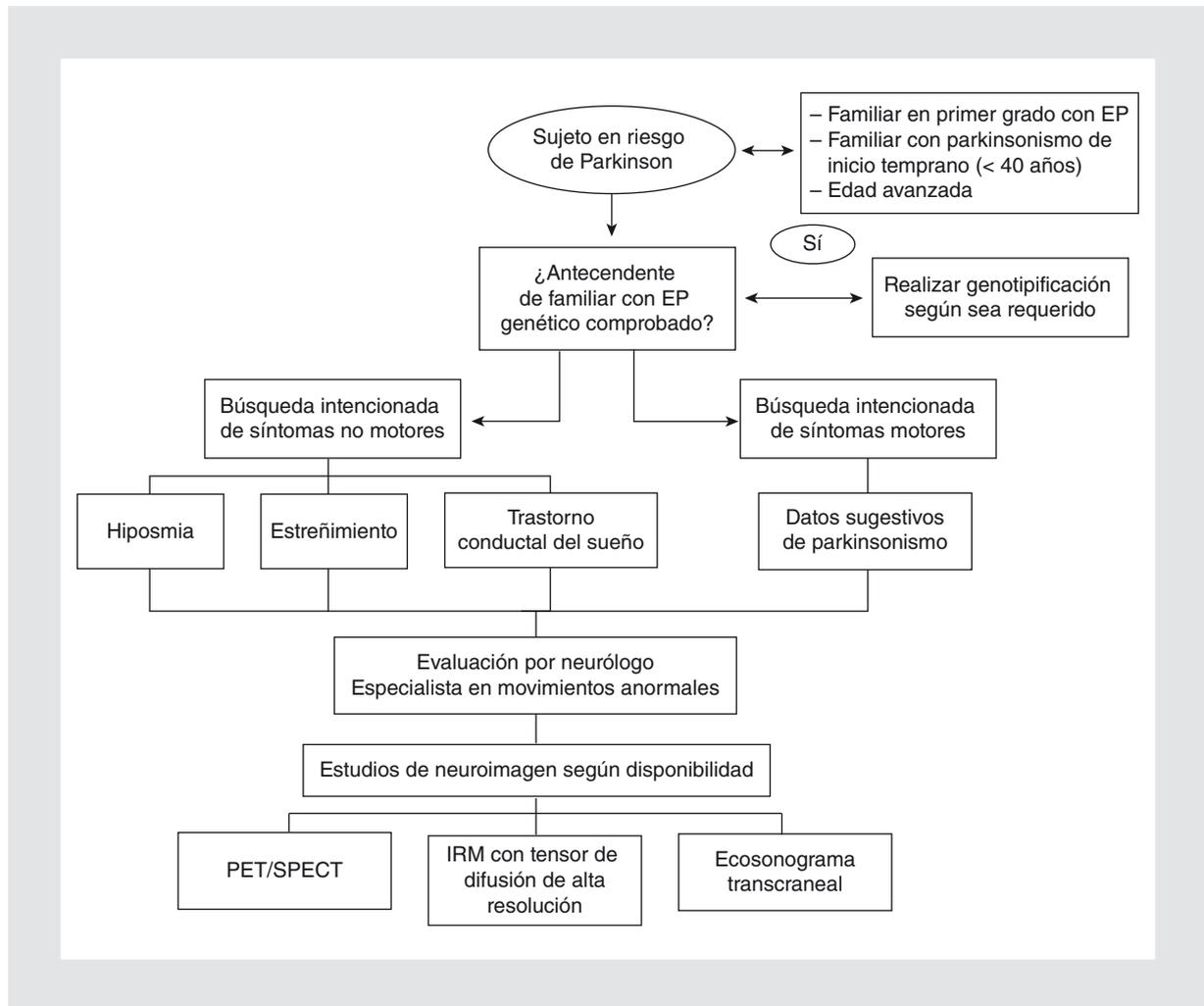
Existen por lo menos cinco abordajes mediante medicina nuclear en la EP. Estos métodos involucran el estudio de la integridad de la neurona dopaminérgica (<sup>11</sup>C]dihidrotetrabenazina (DTBZ) o 6-[<sup>18</sup>F] fluoro-L-dopa (FD)), el estudio de transportadores de dopamina (DAT con iofluopano-I<sup>123</sup>, también denominado I123-FP-CIT) o de la liberación de dopamina (<sup>11</sup>C]raclopride). De éstos, es el DATscan el que parece ser el marcador más sensible de enfermedad temprana en comparación con el DTBZ o FD<sup>70</sup>. Es importante mencionar que se ha descrito que entre un 10-15% de los estudios en sujetos con parkinsonismo pueden resultar normales. A este fenómeno se le denomina como estudios sin evidencia de deficiencia de dopamina (*Scans Without Evidence of Dopamine Deficiency* [SWEDD]). Aún no se ha definido con claridad si se trata de un error de diagnóstico, problemas técnicos del estudio o en realidad representa a un subgrupo específico de la enfermedad<sup>71</sup>.

### **Tomografía por emisión de fotón único en sujetos con hiposmia**

Se ha demostrado que el 10% de los familiares en primer grado de sujetos con EP que se encuentran asintomáticos pero que presentan hiposmia y un SPECT anormal desarrollan EP clínicamente definido tras dos años de seguimiento<sup>72</sup>. Mediante el análisis de reportes similares se ha calculado que el riesgo absoluto de desarrollar EP conferido por la hiposmia de forma aislada es tan solo del 12.5%; como consecuencia las pruebas de olfato por sí mismas no se consideran adecuadas para el diagnóstico premotor de la EP, pero en conjunto con un estudio de DAT-SPECT su valor predictivo mejora<sup>73,74</sup>.

### **Tomografía por emisión de fotón único en sujetos con trastorno conductual del sueño e hiposmia**

Se ha descrito que el 63% de los sujetos con trastorno conductual del sueño presentan puntajes bajos en las pruebas de identificación de olores<sup>75,76</sup>. Por otra



**Figura 2.** Algoritmo sugerido para la detección de la EP en la fase premotora. EP: enfermedad de Parkinson; PET: tomografía por emisión de protones; SPECT: tomografía por emisión de fotón único; IRM: imagen por resonancia magnética.

parte, se sabe que el trastorno conductual del sueño MOR presenta una reducción en la unión del transportador de dopamina estriatal por SPECT; aun así esta reducción es menor que en los sujetos con EP<sup>77</sup>.

### Ultrasonido transcraneal

El ultrasonido transcraneal a través de la ventana acústica preauricular permite evaluar la ecogenicidad de la sustancia nigra. Un aumento de la ecogenicidad, tanto moderada (grado II) como marcada (grado III) se considera anormal<sup>78</sup>. Su valor predictivo positivo para el diagnóstico de EP es del 85.7% y su valor predictivo negativo es de 82.9%<sup>79</sup>. Aunque la utilidad principal de esta herramienta es en la diferenciación de la EP de otros síndromes parkinsonianos (atrofia de sistemas múltiples, parálisis supranuclear progresiva y degeneración corticobasal), se ha sugerido el uso de

la hiperecogenicidad de la sustancia nigra como marcador de predisposición para disfunción nigroestriatal<sup>80</sup>.

### Combinación de ultrasonido transcraneal, pruebas de olfato y tomografía por emisión de fotón único

Sommer, et al. estudiaron 30 sujetos con hiposmia idiopática a los cuales se les realizó un ultrasonido transcraneal. En 11 de estos sujetos se encontró hiperecogenicidad en la sustancia nigra y en cinco de estos sujetos se documentaron alteraciones en el SPECT<sup>81</sup>. Esto sugiere otro abordaje en pacientes con hiposmia el cual incluye el uso de ultrasonografía previo al SPECT, lo que supone un menor costo; sin embargo, se requieren estudios con un mayor número de sujetos.

## Hiposmia y síntomas cognitivos como predictores de enfermedad de Parkinson

En fases tempranas de la EP se han descrito diversas alteraciones cognitivas entre las que destacan la disfunción ejecutiva. Un estudio longitudinal con cinco años de seguimiento de 354 familiares en primer grado de sujetos con EP, a los cuales se les realizaron pruebas de detección, discriminación e identificación de olores en conjunto con pruebas de función ejecutiva, demostró que las alteraciones en el olfato se asocian de forma independiente a un mayor riesgo de desarrollar EP<sup>82</sup>.

## Conclusiones

El diagnóstico de la EP se basa actualmente en la presencia de síntomas motores, los cuales se presentan de forma evidente hasta etapas avanzadas de la enfermedad tanto desde el punto de vista clínico (estadios de HY 3) como patológico (estadio 3 de Braak). En años recientes se ha incrementado el interés en los SNM de la EP, de manera que la EP ahora es considerada como un trastorno neurodegenerativo multisistémico, manifestándose por una combinación de déficits motores y un amplio rango de trastornos no motores.

Aunque la degeneración del sistema dopaminérgico nigroestriatal se ha considerado tradicionalmente la característica patológica de la EP, estudios neuropatológicos han revelado que la enfermedad de la EP se extiende más allá del sistema dopaminérgico y afecta amplias áreas del cerebro, incluyendo el sistema olfatorio, núcleos del tallo cerebral, núcleos autonómicos y la corteza cerebral. La ampliación de concepto clínico y patológico de la EP ha generado nuevos conceptos e hipótesis acerca de su patogénesis, así como estrategias para impactar en la progresión de la enfermedad. Debido a lo anterior es necesario el desarrollo de una estrategia de diagnóstico temprano que modifique el curso de la enfermedad, ya que en la actualidad el tratamiento está dirigido a la mejora de síntomas motores por un tiempo limitado y está asociado con el desarrollo de fluctuaciones motoras y discinesias. En la actualidad, las herramientas disponibles incluyen estudios de medicina nuclear, no solo para el diagnóstico diferencial de la EP<sup>82</sup> sino también para la detección en la fase premotora, el uso de pruebas olfatorias de identificación o detección y la realización de estudio polisomnográfico entre otros. En la figura 2 se sugiere un algoritmo para el abordaje de

la fase premotora en pacientes con EP en base a lo presentado en el presente texto.

En conclusión, el diagnóstico en la fase premotora de la EP permitirá optimizar el manejo de los pacientes impactando en su calidad de vida y de manera conjunta incrementará el conocimiento fisiopatológico de la EP, permitiendo crear estrategias y ensayos clínicos dirigidos a la neuroprotección.

## Bibliografía

1. Hornykiewicz O. The discovery of dopamine deficiency in the parkinsonian brain. *J Neural Transm.* 2006;70:9-15.
2. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79:368-76.
3. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol.* 2006;5:235-45.
4. Tolosa E, Gaig C, Santamaría J, Compta Y. Diagnosis and the premotor phase of Parkinson disease. *Neurology.* 2009;72(Suppl 2):S12-20.
5. Schapira AH, Agid Y, Barone P, et al. Perspectives on recent advances in the understanding and treatment of Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2009;16:1090-9.
6. Olanow CW, Perl DP, DeMartino GN, McNaught KS. Lewy-body formation is an aggregates-related process: a hypothesis. *Lancet Neurol.* 2004;3(8):496-503.
7. Cook C, Petrucelli L. A critical evaluation of the ubiquitin-proteasome system in Parkinson's disease. *Biochimica et Biophysica Acta.* 2009;1792:664-75.
8. Braak H, Del Tredici K, Rub U, De Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* 2003;24:197-211.
9. Braak H, De Vos RA, Bohl J, Del Tredici K. Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neurosci Lett.* 2006;396:67-72.
10. Lebouvier T, Chaumette T, Damier P, et al. Pathological lesions in colonic biopsies during Parkinson's disease. *Gut.* 2008;57:1741-3.
11. Braak H, Ghebremedhin E, Rub U, Braatzke H, Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res.* 2004;318:121-34.
12. Kaye J, Gage H, Kimber A, Storey L, Trend P. Excess burden of constipation in Parkinson's disease: a pilot study. *Mov Disord.* 2006;21:1270-3.
13. Orimo S, Uchihara T, Nakamura A, et al. Axonal alpha-synuclein aggregates herald centripetal degeneration of cardiac sympathetic nerve in Parkinson's disease. *Brain.* 2008;131:642-50.
14. Buob A, Winter H, Kindermann M, et al. Parasympathetic but not sympathetic cardiac dysfunction at early stages of Parkinson's disease. *Clin Res Cardiol.* 2010. Online First.
15. Katzschlager R, Lees AJ. Olfaction and Parkinson's syndromes: its role in differential diagnosis. *Curr Opin Neurol.* 2004;17:417-23.
16. Gagnon JF, Bedard MA, Fantini MD, et al. REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in Parkinson's disease. *Neurology.* 2002;59:585-9.
17. Fearnley JM, Lees AJ. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain.* 1991;114:2283-301.
18. Braak H, Del Tredici K. Cortico-basal ganglia-cortical circuitry in Parkinson's disease reconsidered. *Exp Neurol.* 2008;212:226-9.
19. Weiss F, Koob GF. Drug addiction: functional neurotoxicity of the brain reward systems. *Neurotox Res.* 2001;3:145-56.
20. Chateau D, Aron CL. Heterotypic sexual behavior in male rats after lesions in different amygdaloid nuclei. *Horm Behav.* 1988;22:379-87.
21. Kalatzakis ME, Graeber MB, Gentleman SM, Pearce RK. The dorsal motor nucleus of the vagus is not an obligatory trigger site of Parkinson's disease: a critical analysis of alpha-synuclein staging. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2008;34:284-95.
22. Parkkinen L, Pirttila T, Alafuzoff I. Applicability of current staging/ categorization of alpha-synuclein pathology and their clinical relevance. *Acta Neuropathol.* 2008;115:399-407.
23. Kovacs GG, Milenkovic IJ, Preusser M, Budka H. Nigral burden of alpha-synuclein correlates with striatal dopamine deficit. *Mov Disord.* 2008;23:1608-12.
24. Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1988;51:745-52.

25. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:181-4.
26. Newman EJ, Breen K, Patterson J, Hadley DM, Grosset KA, Grosset DG. *Mov Disord.* 2009;24:2379-85.
27. Hughes AJ, Daniel SE, Blankson S, Lees AJ. A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson disease. *Arch Neurol.* 1993;50:140-8.
28. Rajput AH, Rozdilsky B, Rajput A. Accuracy of clinical diagnosis in parkinsonism: a prospective study. *Can J Neurol Sci.* 1991;18:275-8.
29. Hughes AJ, Daniel SE, Ben Shlomo Y, Lees AJ. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain.* 2002;125(part 4):861-70.
30. Newman EJ, Breen K, Patterson J, Hadley DM, Grosset KA, Grosset DG. Accuracy of Parkinson's disease diagnosis in 610 general practice patients in the West of Scotland. *Mov Disord.* 2009;24(16):2379-85.
31. Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol.* 1999;56(1):33-9.
32. Langston JW, Widner H, Goetz CG, et al. Core assessment program for intracerebral transplants. *Mov Disord.* 1992;7:2-13.
33. De Rijk MC, Rocca WA, Anderson DW, et al. A population perspective on diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Neurology.* 1997;48: 1277-81.
34. Tanner CM, Gilley DW, Goetz CG. A brief screening questionnaire for parkinsonism. *Ann Neurol.* 1990;28:267-8.
35. Duarte J, Claveria LE, De Pedro-Cuesta J, Sempere AP, Coria F, Calne DB. Screening Parkinson's disease: A validated questionnaire of high specificity and sensitivity. *Mov Disord.* 1995;10(5):643-9.
36. Kim JH, Cheong HK, Lee CS, Yi SE, Park KW. The validity and reliability of a screening questionnaire for Parkinson's disease in a community. *J Prev Med Public Health.* 2010;43:9-17.
37. Barbosa MT, Caramelli P, Maia DP, et al. Parkinsonism and Parkinson's disease in the elderly: a community-based survey in Brazil (the Bambui study). *Mov Disord.* 2006;21:800-8.
38. D'Costa DF, Sheehan LJ, Phillips PA, Moore-Smith B. The Levodopa Test in Parkinson's Disease. *Age Ageing.* 1995;24:210-2.
39. Merello M, Nouzeilles MI, Arce GP, Leiguarda R. Accuracy of acute levodopa challenge for clinical prediction of sustained long-term levodopa response as a major criterion for idiopathic Parkinson's disease diagnosis. *Mov Disord.* 2002;17:795-8.
40. Rossi P, Colosimo C, Moro E, Tonali P, Albanese A. Acute challenge with apomorphine and levodopa in parkinsonism. *Eur Neurol.* 2000;43:95-101.
41. Ling H, Lees AJ. How can neuroimaging help in the diagnosis of movement disorders? *Neuroimaging Clin N Am.* 2010;20:111-23.
42. Schrag A, Good CD, Miszkal K, et al. Differentiation of atypical parkinsonian syndromes with routine MRI. *Neurology.* 2000;54:697-702.
43. Hotter A, Esterhammer R, Schocke M, Seppi K. Potential of advanced MR imaging techniques in the differential diagnosis of parkinsonism. *Mov Disord.* 2009;24:S711-20.
44. Vaillancourt DE, Spraker MB, Prodoehl J, et al. High-resolution diffusion tensor imaging in the substantia nigra of de novo Parkinson disease. *Neurology.* 2009;72:1378-84.
45. Péran P, Cherubini A, Assogna F, et al. Magnetic resonance imaging markers of Parkinson's disease nigrostriatal signature. *Brain.* 2010;133: 3423-33.
46. Walter U, Dressler D, Probst T, et al. Transcranial brain sonography findings in discriminating between parkinsonism and idiopathic parkinson disease. *Arch Neurol.* 2007;64:1635-40.
47. Woitalla D, Braak H, Tredici KD, et al. Transcranial ultrasound in the differential diagnosis of Parkinson's disease. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2010;78:S25-30.
48. Kāgi G, Bhatia KP, Tolosa E. The role of DAT-SPECT in movement disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010;81:5-12.
49. Abbott RD, Petrovitch H, White LR, et al. Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology.* 2001;57:456-62.
50. Abbott RD, Ross GW, Petrovitch H, et al. Bowel movement frequency in late-life and incidental Lewy bodies. *Mov Disord.* 2007;22:1581-6.
51. Gao X, Chen H, Schwarzschild MA, et al. Erectile function and risk of Parkinson's disease. *Am J Epidemiol.* 2007;166:1446-50.
52. Doty RL, Bromley SM, Stern MB. Olfactory testing as an aid in the diagnosis of Parkinson's disease: development of optimal discrimination criteria. *Neurodegeneration.* 1995;4(1):93-7.
53. Haehner A, Boesveldt S, Berendse HW, et al. Prevalence of smell loss in Parkinson's disease—a multicenter study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009;15(7):490-4.
54. Shah M, Deeb J, Fernando M, et al. Abnormality of taste and smell in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009;15(3):232-7.
55. Ponsen MM, Stoffers D, Booij J, Van Eck-Smit BL, Wolters EC, Berendse HW. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2004;56(2):173-81.
56. Berendse HW, Booij J, Francot CM, et al. Subclinical dopaminergic dysfunction in asymptomatic Parkinson's disease patients' relatives with a decreased sense of smell. *Ann Neurol.* 2001;50(1):34-41.
57. Marras C, Goldman S, Smith A, et al. Smell identification ability in twin pairs discordant for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2005;20(6):687-93.
58. Dotchin C, Msuya O, Walker R. The use of smell identification tests in the diagnosis of Parkinson's disease in Brazil. *Mov Disord.* 2010;25(4):510-1.
59. Iijima M, Kobayakawa T, Saito S, et al. Smell identification in Japanese Parkinson's disease patients: using the odor stick identification test for Japanese subjects. *Intern Med.* 2008;47(21):1887-92.
60. Silveira-Moriyama L, Carvalho Mde J, Katzenschlager R, et al. The use of smell identification tests in the diagnosis of Parkinson's disease in Brazil. *Mov Disord.* 2008;23(16):2328-34.
61. Boesveldt S, De Muinck Keizer RJ, Knol DL, Wolters E, Berendse HW. Extended testing across, not within, tasks raises diagnostic accuracy of smell testing in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009;24(1):85-90.
62. Tolosa E, Compta Y, Gaig C. The premotor phase of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2007;13:S2-7.
63. Tadaiesky MT, Dombrowski PA, Figueiredo CP, Cargnin-Ferreira E, Da Cunha C, Takahashi RN. Emotional, cognitive and neurochemical alterations in a premotor stage model of Parkinson's disease. *Neuroscience.* 2008;156(4):830-40.
64. Van Rooden SM, Heiser WJ, Kok JN, Verbaan D, Van Hilten JJ, Marinus J. The identification of Parkinson's disease subtypes using cluster analysis: A systematic review. *Mov Disord.* 2010;25:969-78.
65. Jankovic J, McDermot M, Carter J, et al. Variable expression of Parkinson's disease: a base-line analysis of the DATATOP cohort. The Parkinson Study Group. *Neurology.* 1990;40:1529-34.
66. Gagnon JF, Bedard MA, Fantini MD, et al. REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in Parkinson's disease. *Neurology.* 2002;59:585-9.
67. Schenck CH, Bundlie SR, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Neurology.* 1996;46:388-93.
68. Claassen DO, Josephs KA, Ahlskog JE, Silber MH, Tippmann-Peikert M, Boeve BF. REM sleep behavior disorder preceding other aspects of synucleinopathies by up to half a century. *Neurology.* 2010;75:494-9.
69. Stephenson R, Siderowf A, Stern MB. Premotor Parkinson's disease: clinical features and detection strategies. *Mov Disord.* 2009;24:S665-70.
70. Stoessl AJ. Positron emission tomography in premotor Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2007;13:S421-4.
71. Booij J, Knol RJ. SPECT imaging of the dopaminergic system in (premotor) Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2007;13:S425-8.
72. Ponsen MM, Stoffers D, Booij J, Van Eck-mit BLF, Wolters Ech, Berendse HW. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2004;56:173-81.
73. Ponsen MM, Stoffers D, Wolters Ech, Booij J, Bernedse HW. Olfactory testing combined with dopamine transporter imaging as a method to detect prodromal Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010;81:396-9.
74. Berendse HW, Ponsen MM. Diagnosing premotor Parkinson's disease using a two-step approach combining olfactory testing and DAT SPECT imaging. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009;15(5):S26-30.
75. Stiasny-Kolster K, Doerr Y, Möller JC, et al. Combination of idiopathic REM sleep behaviour disorder and olfactory dysfunction as possible indicator for a-synucleinopathy demonstrated by dopamine transporter FP-CIT-SPECT. *Brain.* 2005;128:126-37.
76. Fantini ML, Postuma RB, Montplaisir J, Ferini-Strambi L. Olfactory deficit in idiopathic rapid eye movements sleep behavior disorder. *Brain Res Bull.* 2006;70:386-90.
77. Eisenhr I, Linke R, Noachtar S, Schwarz J, Gildehaus FJ, Tastch K. Reduced striatal dopamine transporter in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Brain.* 2000;123:1155-60.
78. Berg D, Behnke S, Walter U. Application of transcranial sonography in extrapyramidal disorders: Updated recommendations. *Ultraschall Med.* 2006;27:12-9.
79. Prestel J, Schweitzer KJ, Hofer A, Gasser T, Berg D. Predictive value of transcranial sonography in the diagnosis of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2006;21:1763-5.
80. Berg D. Ultrasound in the (premotor) diagnosis of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2007;13:S429-33.
81. Sommer U, Hummel T, Cormann K, et al. Detection of presymptomatic Parkinson's disease: Combining smell tests, transcranial sonography and SPECT. *Mov Disord.* 2004;19:1196-202.
82. Ponsen MM, Stoffers D, Twisk WR, Wolters Ech, Berendse HW. Hyposmia and executive dysfunction as predictors of future Parkinson's disease: A prospective study. *Mov Disord.* 2009;24:1060-5.

# Los trastornos mentales relacionados a la edad reproductiva de la mujer: una nueva propuesta en el campo de la salud mental

Mónica Flores-Ramos\*

Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinoza de los Reyes

## Resumen

Recientemente, un grupo de autores ha sugerido la existencia de trastornos mentales en la mujer que pueden agruparse como trastornos relacionados a la etapa reproductiva (TRER), caracterizados por el momento en que ocurren (relacionados con el proceso reproductivo), una vulnerabilidad compartida entre éstos y una fisiopatología común. Las manifestaciones clínicas o la sintomatología de los TRER pueden ser diferentes entre mujeres, pero consistentes para cada mujer en particular y siempre están presentes durante los periodos de la vida reproductiva como el embarazo, el posparto, el periodo premenstrual y la perimenopausia. Se sugiere que la fisiopatología de estos trastornos comprende una asociación entre los cambios hormonales y las alteraciones de los neurotransmisores, así como una adaptación anormal a los cambios hormonales en mujeres vulnerables. En el presente trabajo nos proponemos describir las características clínicas y los tratamientos existentes para los TRER, así como el mecanismo fisiopatológico propuesto para ellos y opciones farmacológicas para su tratamiento.

**PALABRAS CLAVE:** Trastorno mental. Mujer. Disforia premenstrual. Depresión posparto. Perimenopausia.

## Abstract

Recently, a research group has suggested the existence of women's disorders that may be grouped together as reproductive-related disorders, characterized by their timing (related to reproductive processes), shared vulnerability, and a common pathophysiology. Symptoms of reproductive-related disorders could be different among women, but are consistent within each individual woman and always present during reproductive-life periods including pregnancy, postpartum, and the premenstrual and perimenopausal periods. An association between hormonal changes and affective disorders is suggested as a pathophysiology process of reproductive-related disorders, with an abnormal adaptation to hormonal changes in vulnerable women. In this paper we describe some characteristics of premenstrual dysphoria disorder, postpartum depression, and perimenopausal depression. A proposed pathophysiology of these disorders is described and pharmacologic options for treatment are also reviewed.

**KEY WORDS:** Mental disorder. Women. Premenstrual dysphoria. Postpartum depression. Perimenopausal depression.

### Correspondencia:

\*Mónica Flores-Ramos

Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinoza de los Reyes  
Soledad 25-2

Col. Florida, C.P. 01030, México, D.F.

E-mail: flores\_ramos@hotmail.com

Fecha de recepción: 23-09-2010

Fecha de aceptación: 12-01-2011

## Introducción

Los estudios epidemiológicos han demostrado que los trastornos afectivos y de ansiedad son más comunes en las mujeres que en los hombres en una proporción de 2 a 1<sup>1</sup>, lo cual podría deberse a una serie de factores sociales y culturales; sin embargo, también se ha comparado la tasa de depresión en países con culturas diversas, encontrándose una proporción similar de cuadros depresivos entre hombres y mujeres<sup>2</sup>. En México, la prevalencia reportada de depresión es similar a la encontrada en otros países, observándose por igual que los trastornos afectivos afectan con mayor frecuencia a las mujeres, siendo la razón de morbilidad específica para depresión de 2.5 mujeres por cada hombre<sup>3</sup>. Estos hallazgos son predominantes durante la vida reproductiva de la mujer<sup>4</sup>, y se relacionan de manera directa con los niveles circulantes de estrógenos<sup>5</sup>, por lo que se propone que ésta y otras hormonas gonadales<sup>6</sup>, así como los aspectos psicosociales, pueden ser los causantes de la mayor prevalencia de trastornos afectivos en mujeres que en hombres.

La observación de que algunas mujeres son vulnerables a sufrir síntomas psicológicos de intensidad suficiente para considerarse trastornos mentales ante algunos cambios hormonales ha llevado a un grupo de autores a sugerir que podríamos agruparlos como *Reproductive-Related Disorders* (RRD) o TRER<sup>7</sup>. Dentro de este grupo se incluyen los trastornos durante el embarazo, trastornos en el puerperio, síndrome premenstrual (SPM) y trastornos durante la perimenopausia. La definición propuesta de los TRER es: un grupo de entidades diagnósticas caracterizadas por el momento de su ocurrencia (ligado al proceso reproductivo), fenomenología diversa, asociaciones epidemiológicas y vulnerabilidad compartida.

Este grupo de trastornos llevan a una elevada carga de enfermedad en las mujeres, por lo que su estudio cobra gran importancia, asimismo, los trastornos perinatales contribuyen con un 6% de los *Disability Adjusted Life Years* (DALYS) totales en las mujeres en edad fértil, a lo que debería agregarse la contribución del trastorno disfórico premenstrual (TDPM). Recientemente se ha hecho mucho énfasis en la atención de la salud mental de la mujer como una estrategia de salud pública efectiva para reducir la carga de la enfermedad mental en la comunidad<sup>8</sup>.

En el presente trabajo nos proponemos a realizar una descripción breve de cada uno de estos trastornos, de su prevalencia y de los factores asociados a

su presencia; asimismo, esbozamos la fisiopatología propuesta para ellos.

## Síndrome premenstrual y trastorno disfórico premenstrual

El síndrome premenstrual se caracteriza por una serie de signos y síntomas que ocurren unos días previos a la menstruación, pero siempre dentro de la fase lútea y se presenta en un 15-20% de las mujeres<sup>9,10</sup>. El TDPM se considera una forma severa del SPM cuyas manifestaciones primordiales son psicológicas y su gravedad es de intensidad suficiente para ocasionar deterioro en todas las áreas de funcionamiento de la mujer. Este subtipo del SPM afecta a un 3-8% de las mujeres.

Los síntomas clásicos del SPM y de su forma severa, el TDPM, incluyen irritabilidad, furia, cambios de ánimo, depresión, tensión/ansiedad, distensión abdominal, dolor mamario y fatiga<sup>11</sup>. En las mujeres con TDPM se ha documentado un impacto negativo sustancial en aspectos sociales, ocupacionales y personales, así como en las actividades de la vida diaria y la calidad de vida<sup>12</sup>.

Para hacer el diagnóstico tanto del SPM como del TDPM se requiere una evaluación prospectiva de los síntomas y la presencia de éstos en al menos dos ciclos menstruales consecutivos o en evaluaciones clínicas frecuentes; además de la confirmación de un periodo libre de síntomas durante la fase folicular del ciclo<sup>11</sup>. También pueden utilizarse algunos instrumentos para ayudarse al diagnóstico clínico, como son el registro diario de la severidad de los problemas, el registro premenstrual del impacto y severidad de la menstruación, el calendario de experiencias premenstruales y el reporte diario de síntomas, entre otros<sup>13</sup>.

Las opciones farmacológicas para el tratamiento del TDPM incluyen el uso de anticonceptivos, especialmente los que contienen drospirenona en combinación a etinilestradiol<sup>14</sup>, aunque se considera que el tratamiento de elección son los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS)<sup>15,16</sup>, tanto de forma continua como intermitente<sup>17</sup>.

## Depresión posparto

El término de depresión posparto se refiere a un episodio depresivo mayor no psicótico que inicia durante las cuatro primeras semanas después del parto, de acuerdo a los criterios del DSM-IV<sup>18</sup>; otros autores<sup>19</sup> sugieren que se deben considerar 6-12 semanas

después del parto o incluso de 6 a 12 meses después. Algunas pacientes presentan síntomas depresivos después del parto de moderada intensidad y de carácter pasajero, sin alcanzar a cumplir los criterios diagnósticos del DSM-IV para depresión mayor; a esta condición se le conoce como *maternity blues* o *baby blues* y se considera que no requiere tratamiento farmacológico. La incidencia de mujeres con depresión posparto que cumplen los criterios del DSM-IV se ha reportado desde un 0.5 hasta un 57% en estudios internacionales; la explicación que se da a tanta disparidad en los reportes es la diferente metodología utilizada en los estudios de investigación, así como las marcadas diferencias culturales, sociales y conceptuales que llevan a diferencias al hacer el diagnóstico<sup>20</sup>. En nuestro país, los reportes también son muy dispares, ya que se ha reportado una incidencia de tristeza materna o *maternity blues* del 1.8%<sup>21</sup>, así como una prevalencia de depresión posparto del 32.6%<sup>22</sup>, en estudios con el mismo instrumento de medición pero en poblaciones de características diferentes. Existen también cifras intermedias como la reportada por Espíndola, et al., del 17.8% que coinciden con una serie de reportes internacionales<sup>23</sup>.

Se sabe que existen diferentes factores relacionados con la presencia de depresión en el periodo posnatal tales como un nivel socioeconómico bajo<sup>24</sup>, edad materna joven<sup>25</sup>, pocos años de estudio<sup>22</sup> y una mala relación con la pareja<sup>26</sup>. Un pobre apoyo social y la presencia de eventos estresantes recientes también incrementan el riesgo a sufrir depresión en el posparto<sup>27,28</sup>. Asimismo, la historia psiquiátrica previa es de gran importancia, ya que el antecedente de cuadros depresivos previos y de depresión posparto previa, así como de depresión durante el embarazo, aumentan considerablemente el riesgo de sufrir depresión en el periodo posnatal<sup>29,30</sup>. Además de los factores psicosociales que influyen en la depresión materna, debemos pensar en los factores hormonales que podrían predisponer a las mujeres a sufrir trastornos afectivos. Sabemos que después del parto los niveles estrogénicos caen bruscamente, lo que también se ha considerado un factor de riesgo en el desarrollo de depresión posparto<sup>31</sup>.

El tratamiento farmacológico de la depresión posparto representa un reto para el clínico, ya que es muy importante considerar el riesgo-beneficio del uso de antidepresivos durante la lactancia o de la suspensión de la lactancia materna y de los beneficios que ésta provee al recién nacido. Para las mujeres que prefieren no tomar fármacos para poder amamantar a sus bebés, se puede sugerir psicoterapia en el periodo

posparto que ha demostrado ser efectiva<sup>30</sup>. En el caso de que se utilicen antidepresivos, es importante considerar las probables consecuencias que estos fármacos tienen sobre el bebé. Se sabe hasta el momento que los fármacos que llegan a la leche materna en mayor proporción son la fluoxetina y el citalopram, mientras que la sertralina, la fluvoxamina y la paroxetina se encuentran en concentraciones menores en la leche materna<sup>32</sup>. El citalopram puede ocasionar alteraciones del sueño en el bebé y la fluoxetina ocasiona llanto, alteraciones del sueño y vómito en niños alimentados al seno materno<sup>33</sup>.

### **Depresión en la transición a la menopausia**

En el periodo perimenopáusico se incrementan los síntomas depresivos en un 10% de las mujeres<sup>34</sup>. En un estudio de cohorte realizado por Harlow, et al.<sup>35</sup> se observó que las mujeres que cursan la perimenopausia presentaron un primer episodio depresivo en una proporción tres veces mayor, que aquellas mujeres de edad similar en la premenopausia. Otros estudios han confirmado esta observación, reafirmando que la perimenopausia es un periodo de vulnerabilidad para sufrir episodios depresivos.

Como en cada etapa de la vida de la mujer, la perimenopausia tiene características específicas que llevan a mayor riesgo para sufrir depresión, por ejemplo, sabemos que este periodo puede acompañarse por una serie de pérdidas para la mujer como la pérdida del empleo, de la capacidad para reproducirse, de los hijos que abandonan el hogar, entre otras. Dentro de los aspectos psicosociales que han sido documentados como factores de riesgo para sufrir depresión en la perimenopausia, encontramos «el síndrome del nido vacío»<sup>36</sup>, la actitud que las mujeres tienen ante la menopausia<sup>37</sup>, y el estrés cotidiano<sup>38</sup>, entre otros. Schmidt y Rubinow<sup>39</sup> sostienen que los eventos que ocurren durante la perimenopausia tardía son la causa del incremento de la depresión en este periodo.

De acuerdo a Rasgon, et al.<sup>40</sup>, en el periodo perimenopáusico existe un incremento en la susceptibilidad a los síntomas psiquiátricos que puede deberse a los efectos neuroendocrinos de la disminución de los niveles de estrógenos, a la experiencia subjetiva de síntomas somáticos resultantes de esta disminución hormonal o a la ocurrencia de eventos en esta etapa de la vida de la mujer.

La historia psiquiátrica previa también influye en la ocurrencia de un cuadro depresivo en la perimenopausia.

Se sabe que existe un incremento de riesgo en mujeres con historia familiar de depresión, historia de *blues* posparto e historia de abuso sexual, pero sobre todo se ha observado una relación entre TDPM y depresión en la transición a la menopausia<sup>41-43</sup>. Las pacientes que sufren depresión durante la perimenopausia tienen con mayor frecuencia antecedente de TDPM en comparación a las mujeres que no sufren depresión en este periodo<sup>44</sup>.

En relación a la importancia que los cambios hormonales propios de este periodo tienen en la ocurrencia de depresión aún no existen estudios concluyentes, aunque contamos con una serie de reportes que han sugerido que la disminución de niveles de estradiol<sup>45</sup>, los niveles incrementados de hormona foliculoestimulante (FSH)<sup>46</sup> y la alta variabilidad en los niveles de estrógenos, FSH y hormona luteinizante (LH) se asocian de forma significativa a puntuaciones elevadas en las escalas de síntomas depresivos<sup>47</sup>.

El tratamiento de la depresión en la perimenopausia debe considerar la presencia de síntomas vasomotores, de alteraciones del sueño y de la sexualidad en la mujer deprimida. Se sabe que las mujeres premenopáusicas responden mejor a ISRS que a los antidepresivos tricíclicos<sup>48</sup>, o a los inhibidores selectivos de la recaptura de noradrenalina<sup>49</sup>; sin embargo, esta diferencia parece perderse en el periodo posmenopáusico en donde no existe el efecto estrogénico que se considera que es un coadyuvante de los fármacos serotoninérgicos, por lo que podríamos suponer que las mujeres responden por igual a todos los antidepresivos. Si consideramos la presencia de síntomas vasomotores, una buena opción serían los fármacos duales, ya que tendrían tanto un efecto en el ánimo como en la disminución de los síntomas vasomotores<sup>50,51</sup>. Por último, aún no se ha mostrado eficacia de la sustitución hormonal para el tratamiento de los síntomas depresivos<sup>52,53</sup>, aunque sí existe un efecto coadyuvante de esta hormona para incrementar la eficacia de los fármacos antidepresivos<sup>54</sup>.

### **Fisiopatología sugerida de los trastornos relacionados a la etapa reproductiva**

Este grupo de trastornos tiene como característica esencial que ocurren en etapas de cambios hormonales importantes; por lo que la hipótesis de que las fluctuaciones hormonales influyen en las vías neuroquímicas ligadas a la depresión se ve fortalecida. Los estudios en animales y clínicos también sustentan esta afirmación<sup>55</sup>. Se sabe que existen receptores para

hormonas gonadales como los estrógenos y la progesterona en regiones cerebrales involucradas en la regulación del ánimo y la conducta como la corteza prefrontal, el hipocampo, el tálamo y el tallo cerebral<sup>56</sup>; y diversos autores han revisado la influencia que tienen las hormonas gonadales a nivel cerebral<sup>57-59</sup>, así como las interacciones moleculares de los estrógenos en los sistemas noradrenérgico y serotoninérgico<sup>60</sup>.

Las observaciones epidemiológicas, los estudios básicos y los hallazgos clínicos han llevado a sugerir que existe un grupo de mujeres vulnerables a sufrir trastornos afectivos durante las etapas de cambios hormonales. Deecher, et al.<sup>61</sup> proponen que la capacidad disminuida para reaccionar y mantener la homeostasis funcional ante cambios en los niveles de estradiol y progesterona predispone a algunas mujeres a sufrir trastornos del ánimo. Asimismo, Halbreich<sup>62</sup> propone una fisiopatología común en los TRER consistente en: una vulnerabilidad genética marcada por los eventos de vida y que es empeorada por el efecto acumulado de los cambios hormonales y los episodios disfóricos, y una mala adaptación a los cambios hormonales.

### **Conclusiones**

Existe un grupo de trastornos mentales que se relacionan con ciertas etapas de la vida reproductiva de la mujer, a saber el embarazo, el periodo posparto, la fase lútea del ciclo menstrual y la perimenopausia. Este grupo de trastornos comparten una vulnerabilidad y fisiopatología, se presentan con síntomas diversos y siempre en momentos específicos de la vida reproductiva, por lo que se les ha llamado trastornos relacionados a la etapa reproductiva. Es importante considerarlos en el momento de evaluar a una mujer, ya que su reconocimiento podría contribuir a la prevención de nuevos episodios en periodos de cambios hormonales, y nos permite proponer estrategias de tratamiento efectivas que pueden estar enfocadas al problema psiquiátrico y a la adaptación hormonal. Los trastornos relacionados a la etapa de la vida reproductiva son actualmente un tema que ha cobrado importancia en el ámbito clínico, como un problema de salud pública y como un amplio campo de investigación.

### **Bibliografía**

1. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results for the National Comorbidity Survey. Arch Gen Psychiatry. 1994;51(1):8-19.
2. Weissman M, Bland R, Joyce P, et al. Sex differences in rates of depression: cross-national perspectives. J Affect Disord. 1993;29:77-84.

3. Caraveo-Anduaga J, Colmenares E, Saldivar G. Morbilidad psiquiátrica en la ciudad de México: prevalencia y comorbilidad a lo largo de la vida. *Salud Mental*. 1999;22:62-7.
4. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Faravelli C, Greenwald S, Hwu HG. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA*. 1996;276(4):293-9.
5. Douma SL, Husband C, O'Donnell ME, et al. Estrogen-related mood disorders. Reproductive life cycle factors. *Adv Nurs Sci*. 2005;28(4):364-75.
6. Flores-Ramos M, Ontiveros Uribe M. Hormonas gonadales y depresión en la perimenopausia. *Rev Colomb Psiquiat*. 2008;37(2):236-46.
7. Halbreich U. Women's Reproductive-Related Disorders (RRDs). *J Affect Disord*. 2010;122:10-3.
8. Blehar MC. Women's mental health research: the emergence of a biomedical field. *Annu Rev Clin Psychol* 2006; 2:135-160.
9. Halbreich U, Borenstein J, Pearlstein T, et al. The prevalence, impairment, impact and burden of premenstrual dysphoric disorder (PMS/PMDD). *Psychoneuroendocrinology*. 2003;28(S3):1-23.
10. Wittchen HU, Becker E, Lieb R, Krause P. Prevalence, incidence and stability of premenstrual dysphoric disorder in the community. *Psychological Medicine*. 2002;32(1):119-32.
11. Rapkin AJ, Winer SA. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: quality of life and burden of illness. *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2009;9(2):157-60.
12. Borenstein J, Dean BB, Endicott J, et al. Health and economic impact of the premenstrual syndrome. *J Report Med*. 2003;48(7):515-24.
13. Futterman LA, Rapkin AJ. Diagnosis of premenstrual disorders. *J Reprod Med*. 2006;51(s4):349-58.
14. De Berardis D, Serroni N, Salerno RM, Ferro FM. Treatment of premenstrual dysphoric disorder (PMDD) with a novel formulation of drospirenone and ethinyl estradiol. *Ther Clin Risk Manag*. 2007;3(4):585-90.
15. ACOG practice bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol*. 2000;95:1-9.
16. Freeman EW. Luteal phase administration of agents for the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *CNS Drugs*. 2004;18:453-68.
17. Flores-Ramos M, Ontiveros Uribe M, Cortes Sotres J. Comparación entre el tratamiento continuo y el intermitente con citalopram para el trastorno disfórico premenstrual. *Salud Mental*. 2003;26(3):37-45.
18. American Psychiatric Association. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, cuarta edición. Washington, DC, 1994.
19. O'Hara MW, Neunaber DJ, Zekoski EM. Prospective study of postpartum depression: prevalence, course, and predictive factors. *J Abnorm Psychol*. 1984;93:158-71.
20. Halbreich U, Karkun S. Cross cultural and social diversity of prevalence of postpartum depression and depressive symptoms. *J Affective Disord*. 2006;91:97-111.
21. Romero-Gutiérrez G, Dueñas de la Rosa EM, Regalado-Cedillo CA, Ponce-Ponce de León AL. Prevalencia de tristeza materna y sus factores asociados. *Ginecol Obstet Mex*. 2010;78(1):53-7.
22. Alvarado-Esquivel C, Sifuentes-Alvarez A, Estrada-Martínez S, et al. Prevalencia de depresión posnatal en mujeres atendidas en hospitales públicos de Durango, México. *Gac Med Mex*. 2010;146(1):1-9.
23. Espindola JG, Morales F, Mota C, et al. Calibración del punto de corte para la escala de depresión perinatal de Edinburgo en pacientes obstétricas del Instituto Nacional de Perinatología. *Perinatol Reprod Hum*. 2004;18(3):179-86.
24. Reck C, Struben K, Backenstrass M, et al. Prevalence, onset and comorbidity of postpartum anxiety and depressive disorders. *Acta Psychiatr Scand*. 2008;118:459-68.
25. Figueiredo B, Pacheco A, Costa R. Depression during pregnancy and the postpartum period in adolescent and adult Portuguese mothers. *Arch Womens Ment Health*. 2007;10:103-9.
26. Carter W, Grigoriadis S, Ross LE. Relationship distress and depression in postpartum women: literature review and introduction of a conjoint interpersonal psychotherapy intervention. *Arch Womens Ment Health*. 2010;13(3):279-84.
27. Davey HL, Tough SC, Adair CE, Benzies KM. Risk factors for sub-clinical and major postpartum depression among a community cohort of Canadian women. *Matern Child Health J*. 2008; DOI: 10.1007/s10995-008-0314-8.
28. Piacentini D, Leveni D, Primerano G, et al. Prevalence and risk factors of postnatal depression among women attending antenatal courses. *Epidemiol Psichiatr Soc*. 2009;18(3):214-20.
29. McCoy SJ, Beal JM, Saunders B, et al. Risk factors for postpartum depression: a retrospective investigation. *J Reprod Med*. 2008;53:166-70.
30. Wisner KL, Wheeler SB. Prevention of recurrent postpartum major depression. *Hosp Community Psychiatry*. 1994;45:1191-6.
31. Seyfried LS, Marcus SM. Postpartum mood disorders. *Int Rev Psychiatry*. 2003;15:231-42.
32. Buró VK. Mood disorders in women: focus on postpartum. *Women's health in Psychiatry*. 2006;2:6-12.
33. Schmidt K, Olesen OV, Jensen PN. Citalopram and breast-feeding. *Biol Psychiatry*. 2000;47:164-5.
34. Burt VK, Altschuler LL, Rasgon N. Depressive symptoms in the perimenopause: prevalence, assessment, and guidelines for treatment. *Harv Rev Psychiatry*. 1998;6:121-32.
35. Harlow BL, Wise L, Otto M, et al. Depression and its influence on reproductive endocrine and menstrual cycle markers associated with perimenopause. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60:29-36.
36. Soares CN, Cohen LS. The perimenopause and mood disturbances: an update. *CNS Spectr*. 2001;6:167-74.
37. Sommer B, Avis N, Meyer P, et al. Attitudes toward menopause and aging across ethnic/racial groups. *Psychosom Med*. 1999;61(6):868.
38. Depression at perimenopause: more than just hormones. *Harvard Women's Health Watch*. 2008;15(10):1-2.
39. Schmidt PJ, Haq N, Rubinow DR. A longitudinal evaluation of the relationship between reproductive status and mood in perimenopausal women. *Am J Psychiatry*. 2004;161(12):2238-44.
40. Rasgon N, Shelton S, Halbreich U. Perimenopausal mental disorders: epidemiology and phenomenology. *CNS Spectrums*. 2005;10(6):471-8.
41. Stewart DE, Boydell KM. Psychological distress during menopause: associations across the reproductive cycle. *Int J Psychiatry Med*. 1993;23:157-62.
42. Novaes C, Almeida OP, De Melo NR. Mental health among perimenopausal women attending a menopause clinic: possible association with premenstrual syndrome? *Climacteric*. 1998;1:264-70.
43. Richards M, Rubinow DR, Daly RC, et al. Premenstrual symptoms and perimenopausal depression. *Am J Psychiatry*. 2006;163(1):133-7.
44. Flores-Ramos M, Heinze G, Silvestri-Tomassoni R. Association between depressive symptoms and reproductive variables in a group of perimenopausal women attending a menopause clinic in México city. *Arch Womens Ment Health*; 2010;13(1):99-105.
45. Young EA, Rees Midgley A, Carlson NE, et al. Alteration in the hypothalamic-pituitary-ovarian axis in depressed women. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57:1157-62.
46. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, et al. Symptoms in the menopausal transition: hormone and behavior correlates. *Obstet Gynecol*. 2008;111(1):127-36.
47. Freeman EW, Sammel MD, Liu L, et al. Hormones and menopausal status as predictors of depression in women transition to menopause. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61:62-70.
48. Kornstein SG, Schatzberg AF, Thase ME, et al. Gender differences in treatment response to sertraline versus imipramine in chronic depression. *Am J Psychiatry*. 2000;157:1445-52.
49. Berlanga C, Flores-Ramos M. Different gender response to serotonergic and noradrenergic antidepressants. A comparative study of the efficacy of citalopram and reboxetine. *J Affective Disord*. 2006;95:119-23.
50. Archer DF, DuPont C, Constantine G, Pickar J, Olivier S. Desvenlafaxine succinate (DVS), a novel serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor, improves mood and menopausal symptoms in women with hot flashes (HFS) associated with menopause. *Fertil Steril*. 2007;88(S2):46-62.
51. Joffe H, Soares CN, Petrillo LF, et al. Treatment of depression and menopause related symptoms with the serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor duloxetine. *J Clin Psychiatry*. 2007;68:943-50.
52. Soares CD, Almeida OP, Joffe H, et al. Efficacy of estradiol for the treatment of depressive disorders in perimenopausal women: a double blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58:529-34.
53. Almeida OP, Lautenschlager NT, Vasikaran S. A 20-week randomized controlled trial of estradiol replacement therapy for women aged 70 years and older: Effect on mood, cognition and quality of life. *Neurobiol Aging*. 2006;27(1):141-9.
54. Rasgon N, Altschuler LL, Fairbanks LA, et al. Estrogen replacement therapy in the treatment for major depressive disorder in perimenopausal women. *J Clin Psychiatry*. 2002;63 suppl 7:45-8.
55. Soares CN, Zitek B. Reproductive hormone sensitivity and risk for depression across the female cycle: A continuum of vulnerability?. *J Psychiatry Neurosci*. 2008;33(4):331-43.
56. Morrison JH, Brinton RD, Schmidt PJ, et al. Estrogen, menopause and the aging brain: how basic neuroscience can inform hormone therapy in women. *J Neurosci*. 2006;26:10332-48.
57. Rubinow DR, Schmidt PJ, Roca CA. Estrogen-serotonin interactions: implications for affective regulation. *Biol Psychiatry*. 1998;44:839-50.
58. McEwen BS, Alves SE. Estrogen actions in the central nervous system. *Endocr Rev*. 1999;20:279-307.
59. Genazzani AR, Bernardi F, Pluchino N, et al. Endocrinology of menopausal transition and its brain implications. *CNS Spectr*. 2005;10:449-57.
60. Rubinow DR, Schmidt PJ, Roca CA. Estrogen-serotonin interactions: implications for affective regulation. *Biol Psychiatry*. 1998;44:839-50.
61. Deecher D, Andree TH, Sloan D, et al. From menarche to menopause: Exploring the underlying biology of depression in women experiencing hormonal changes. *Psychoneuroendocrinol*. 2008;33:3-17.
62. Halbreich U. Hormones and depression-conceptual transitions. En: Halbreich, U. (Ed.), *Hormones and Depression*. Nueva York: Raven Press; 1987. p. 1-20.

# Polimorfismos y exposición a xenobióticos en el asma infantil

Rodrigo Balam Muñoz Soto y Arnulfo Albores Medina\*

Laboratorio de metabolismo de xenobióticos, Departamento de Toxicología, Centro de Investigación y Estudios Avanzados del I.P.N., México, D.F.

## Resumen

*El desarrollo industrial en México ha generado un aumento considerable de tóxicos en la atmósfera. Algunos de estos compuestos como el ozono o el humo de tabaco están relacionados con la severidad de ciertas enfermedades respiratorias como el asma. El asma afecta principalmente a niños y adolescentes en edad escolar. Ciertos polimorfismos genéticos están relacionados con la aparición y la severidad de esta enfermedad. El análisis de estas variaciones genéticas en diferentes poblaciones ha permitido proponer candidatos a biomarcadores de predisposición para su detección y control tempranos. Adicionalmente, ha abierto posibilidades de estudio en cuanto al papel de mecanismos moleculares como el metabolismo de xenobióticos en el desarrollo de la enfermedad. El conocimiento de estos polimorfismos en la población infantil mexicana y su relación con el ambiente constituye un primer paso en el desarrollo de estrategias dirigidas a ubicar grupos susceptibles. Este artículo revisa algunos polimorfismos genéticos relacionados con la respuesta alérgica del asma y su relación con la exposición a compuestos tóxicos.*

**PALABRAS CLAVE:** Asma. Polimorfismos. Exposición ambiental. Xenobióticos.

## Abstract

*Together with industrial development in Mexico has come a major increase in the generation of air pollutants. Some of these pollutants include compounds such as ozone, that like tobacco smoke, are related to the severity of certain respiratory diseases such as asthma. Although asthma affects people of all ages, it has been shown to primarily affect children and adolescents. Certain genetic polymorphisms have been found to be related to the symptoms or severity of the disease. The use of biomarker candidates has been proposed to study such genetic variations in several populations to detect and control this illness in its early stages. In addition, new research topics have been suggested that suggest a role for the metabolism of xenobiotics in the development of asthma. Furthermore, analysis of these polymorphisms in a Mexican population of children is being used as the first step in the development of strategies for detecting vulnerable groups. This paper reviews some genetic polymorphisms associated with allergic responses and their relationship with toxic exposure.*

**KEY WORDS:** Asthma. Polymorphism. Environmental exposure. Xenobiotic.

## Introducción

El asma es una enfermedad crónica inflamatoria que afecta las vías respiratorias. En México, cerca del

12.5% de la población infantil<sup>1</sup> la padece y ocupa el primer lugar como causa de admisión pediátrica en un servicio de urgencias de un hospital general<sup>2</sup>. El asma se puede generar como respuesta a uno o más factores que desencadenan la hiperreactividad de las vías aéreas (AHR). Se ha establecido que múltiples factores ambientales están involucrados en la inducción del asma. Infecciones virales o bacterianas, polen, ácaros, contaminación ambiental y exposición al humo de cigarro entre otras son inductores de la respuesta asmática

### Correspondencia:

\*Arnulfo Albores Medina  
Laboratorio de Metabolismo de Xenobióticos  
Departamento de Toxicología  
Centro de Investigación y Estudios Avanzados del I.P.N.  
Av. Instituto Politécnico Nacional, 2508,  
Col. San Pedro Zacatenco, C.P. 07360, México, D.F.  
E-mail: aalbores@cinvestav.mx

Fecha de recepción en versión modificada: 4-11-2010

Fecha de aceptación: 5-11-2010

en niños<sup>3</sup>. Sin embargo, el componente genético también participa en el desarrollo temprano de la enfermedad. Hasta el momento se han identificado alrededor de 100 genes que están relacionados con el desarrollo de asma en población infantil<sup>4</sup>. Es muy probable que la variabilidad en la expresión y la regulación de estos genes debido a polimorfismos en el genoma humano resulten en la susceptibilidad que tenga cada individuo a desarrollar asma. Un polimorfismo puede ser resultado de una mutación puntual en la secuencia codificante o promotora de un gen. Esta modificación puede tener como consecuencia una reducción en el número de copias que se producen de un gen o bien generar en una proteína incompleta y por lo tanto poco funcional. Se puede deducir que las variaciones como resultado de la herencia pueden influir en ciertos genes y conducir a una susceptibilidad a desarrollar algún padecimiento. Los polimorfismos en genes asociados con asma han sido estudiados desde hace mucho tiempo. Estos análisis han permitido encontrar asociaciones entre exposiciones ambientales, genes y tipo de población estudiada<sup>5</sup>. Las múltiples variables involucradas indican que, en el desarrollo del asma, intervienen factores de diversa índole. También es importante considerar que los contaminantes atmosféricos como el ozono, los gases producto de la combustión y algunos otros componentes químicos volátiles también pueden disparar una respuesta alérgica (Fig. 1).

Hasta el momento son muy pocos los trabajos que incluyen el análisis de la relación entre polimorfismos y exposición a agentes tóxicos en población infantil mexicana; aunque existen estudios de carácter epidemiológico que señalan que la prevalencia de asma en México varía de acuerdo a zona geográfica, el grupo etario y la metodología utilizada<sup>6</sup>. En esta revisión se presentan los genes polimórficos relacionados con el desarrollo de asma, su interacción con el ambiente, los estudios realizados en otras poblaciones y su potencial utilización como marcadores de susceptibilidad de asma en niños mexicanos. Muchos de estos genes tienen que ver con la señalización de la respuesta inmune y de respuesta a exposición a xenobióticos. En la actualidad, las herramientas de la biología molecular aplicadas al diagnóstico y el conocimiento de estos genes polimórficos permiten evaluar la predisposición al desarrollo del asma en poblaciones infantiles susceptibles de manera rápida y efectiva. Estos estudios pueden resultar en un diseño de políticas de salud acordes a grupos de riesgo y además ubicar territorialmente a población expuesta a agentes que puedan inducir el cuadro asmático<sup>7</sup>.

## Citocinas

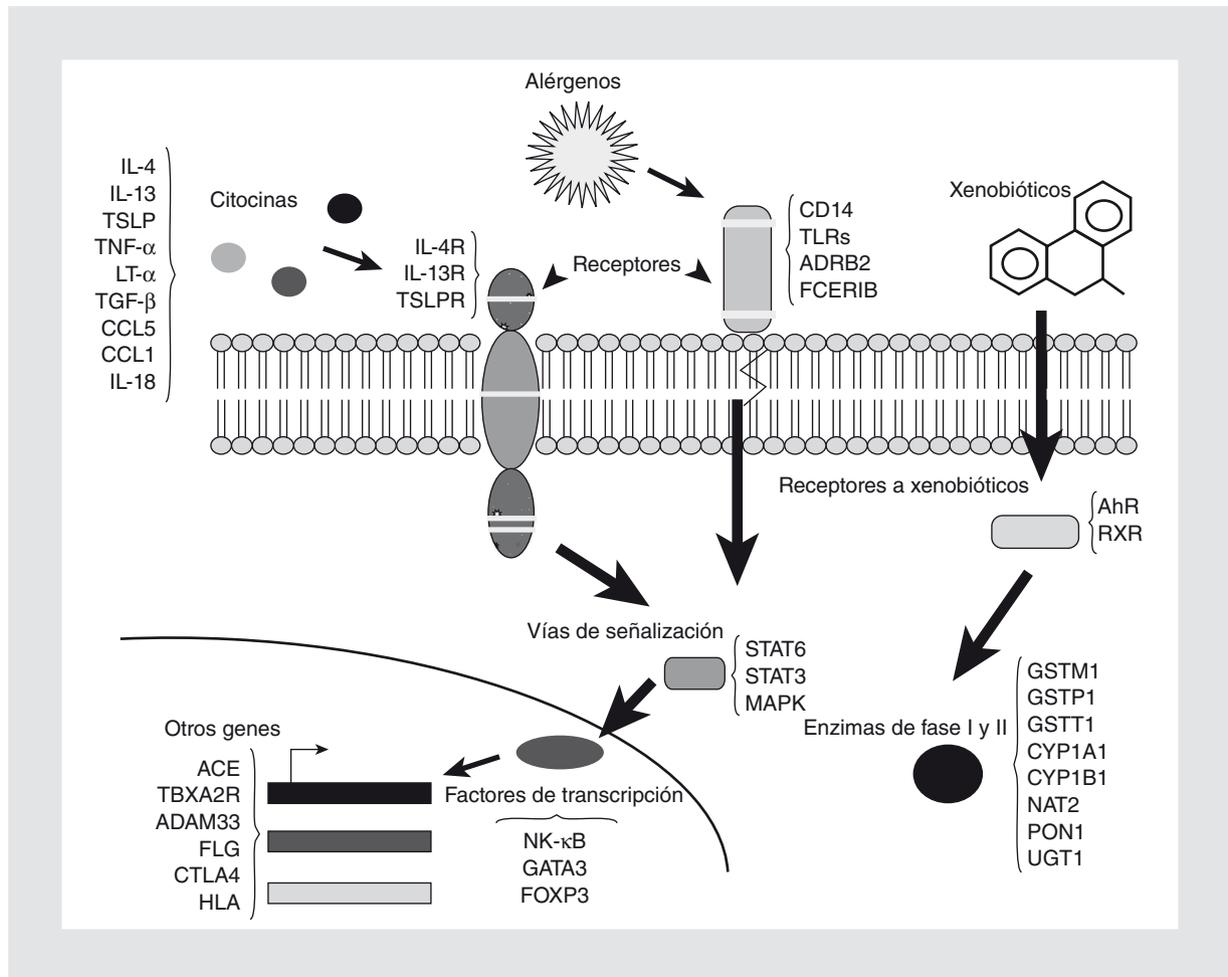
Las citocinas son moléculas solubles que participan en la señalización dentro del sistema inmune, particularmente regulan la proliferación y la actividad de células frente a un proceso infeccioso. Sin embargo, también se ha observado que la exposición a contaminantes ambientales aumenta notablemente la expresión de estas moléculas y exacerba la respuesta alérgica. Algunas citocinas como las interleucinas (IL) 4, 10 y 13, así como el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) y la linfopoyetina tímica estromal (TSLP) tienen un papel relevante en la inducción al asma y la presencia de tóxicos.

### Interleucina 4

La interleucina 4 fue el candidato lógico a evaluar, puesto que participa fundamentalmente en la diferenciación de células Th0 a Th2. Una vez diferenciadas, la IL-4 sintetizada en Th2 promueve la expresión de inmunoglobulina E (IgE) en linfocitos B, dando paso a la respuesta alérgica. La IL-4 es una glicoproteína de 20 kDa cuyo receptor activa la señalización JAK/STAT y promueve la expresión de genes como *GATA3* y *Maf*. La vía de señalización tiene una relación muy estrecha con la expresión de IL-13, como se verá más adelante; de hecho, ambas citocinas participan en la inducción de genes en el desarrollo de asma. Los polimorfismos asociados a este gen también tienen participación en el desarrollo de asma. En un estudio realizado en pacientes iraníes se encontró que tres polimorfismos de la región promotora (-590, -33 y -1098) están significativamente asociados con altos niveles de IgE y asma bronquial<sup>8</sup>. Otro estudio señala que los polimorfismos -590 C/T y +33 C/T no están presentes en población hindú y por lo tanto no hay asociación<sup>9</sup>. Asimismo, en pacientes infantiles japoneses se encontró que el polimorfismo -590C/T no tiene asociación con el asma<sup>10</sup>.

### Interleucina 10

La interleucina 10 participa de manera importante en la supresión de la síntesis de otras citocinas. Como la mayoría de las citocinas, la IL-10 está glicosilada y tiene un peso aproximado de 18.5 kDa. Su papel supresor permite la regulación de los macrófagos durante la activación de células T. Sin embargo, al igual que otras citocinas, posee varias funciones en el sistema inmune y por lo tanto su desregulación puede tener diversas consecuencias. Recientemente, se ha identificado que la IL-10 participa de manera importante en



**Figura 1.** Genes que participan en la respuesta asmática. Se muestran los genes que participan en el desarrollo del asma, su ubicación y la función celular que desarrollan. Se agrupan en (i) citocinas, (ii) receptores, (iii) vías de señalización, (iv) factores de transcripción, (v) enzimas de metabolismo de xenobióticos, (vi) receptores a xenobióticos y (vii) otros genes. IL-4: interleucina 4; IL-13: interleucina 13; TSLP: linfopoyetina tímica estromal; TNF- $\alpha$ : factor de necrosis tumoral  $\alpha$ ; LT- $\alpha$ : linfotóxina  $\alpha$ ; TGF- $\beta$ : factor de crecimiento transformante; CCL5, CCL1, IL-18: interleucina 18; IL-4R: receptor a interleucina 4; IL-13R: receptor a interleucina 13; TSLPR: receptor a TSLP; CD14: cluster of differentiation 14; TLR: receptores tipo toll; ADRB2: receptor  $\beta$ -adrenérgico; FCERIB: receptor a la fracción Fc de IgE; AhR: receptor arilhidrocarburo; RXR: recetor a retinoides; STAT 3 y 6: factor transductor de señales y activador transcripcional; MAPK: proteínas cinasas activadas por mitógenos; ACE: enzima convertidora de angiotensina; TBXA2R: receptor de tromboxano A2; ADAM33: metalopeptidasa 33; FLG: filagrina; CTLA4: proteína citotóxica asociada a linfocitos T; HLA: complejo principal de histocompatibilidad; GST: glutatión S-transferasa; CYP: citocromo P450; NAT: arilamina N-acetiltransferasa; PON: paroxonasa; UGT: UDP-glucuronosiltransferasa.

el control de mecanismos relacionados con el asma. Las variaciones del gen de esta citocina se ha relacionado con la predisposición al desarrollo de este padecimiento<sup>11</sup>, particularmente cuando se exponen infantes asmáticos a ácaros<sup>12</sup>. Diversos estudios sugieren la posibilidad de utilizar la IL-10 en el tratamiento del asma<sup>13,14</sup>. En dos trabajos realizados en modelos murinos expuestos al humo de tabaco se observó la disminución de la expresión de IL-10<sup>15,16</sup>. En otro estudio realizado en simios infantes expuestos al humo de tabaco se detectó una reducción en la expresión de ARN mensajero (ARNm) de IL-10<sup>17</sup>. Por otra parte, el polimorfismo rs1800871 de este gen se ha asociado de forma inversa

al desarrollo de cáncer orofaríngeo, un cáncer muy común en individuos fumadores<sup>18</sup>. Estos análisis sugieren que hay una relación entre el desarrollo de asma, la exposición ambiental y los niveles de IL-10.

### Interleucina 13

La interleucina 13 participa de manera importante en el desarrollo de alergias<sup>19</sup>. La IL-13 es una glicoproteína de 17 KDa producida primordialmente por linfocitos Th2<sup>20</sup>. La expresión de esta citocina está, a su vez, regulada por múltiples mecanismos de señalización que incluye la participación de las rutas JAK y STAT<sup>21</sup>.

En el desarrollo de asma, la IL-13 participa en conjunto con la IL-4 para promover una serie de procesos involucrados en la respuesta alérgica como son la inducción de inflamación, la formación de fibrosis subepitelial, la producción de moco y el desarrollo de AHR<sup>20</sup>. Recientemente, varios estudios han relacionado la exposición a ciertos contaminantes como el humo de tabaco<sup>22</sup> y el vapor de diésel<sup>23</sup> con la expresión de esta citocina. Además, los polimorfismos de esta molécula tales como rs1881457 (-1512), rs1800925 (-1111) y rs20541 (R130Q) están asociados al riesgo de padecer asma<sup>24</sup>. Algunos trabajos señalan que es en la región promotora de este gen donde se localiza la mayor susceptibilidad al desarrollo de asma<sup>25,26</sup>.

### **Linfopoyetina tímica estromal**

La linfopoyetina tímica estromal es una citocina producida primordialmente por células epiteliales, estromales y los queratinocitos, e induce la diferenciación de células T CD4 en linfocitos Th2<sup>27</sup>. Adicionalmente, la TSLP está involucrada en la inducción de la inflamación y en el desarrollo de células T reguladoras. Se ha observado que la TSLP está sobreexpresada en los pulmones de ratones modelo de asma<sup>28</sup>. La sobreexpresión también se ha asociado a otras enfermedades como la dermatitis atópica o la inflamación intestinal. La TSLP se une a su receptor (TSLPR) y activa al factor de transcripción STAT3 e induce la expresión de varios genes<sup>29,30</sup>. La TSLP tiene efectos sobre diversos tipos celulares como los linfocitos T y B, las células dendríticas, las células cebadas, los eosinófilos y las *natural killer de estirpe T* (NKT). En linfocitos T y B, la TSLP participa como promotora de la linfopoyesis participando junto con la IL-7<sup>31</sup>. Particularmente, en linfocitos T se ha observado un aumento en los niveles de expresión de receptor de célula T (TCR) e IL-2R. TSLP regula negativamente la expresión de IL-10 en linfocitos T CD4. En células dendríticas, los efectos de esta citocina conllevan a la maduración de estas células y a la inducción de la diferenciación de linfocitos T CD4 en Th2<sup>27</sup>. En células cebadas, la inducción con TSLP favorece la expresión de citocinas proinflamatorias como IL-5, IL-6 e IL-13. Asimismo, las propias células cebadas poseen altos niveles de esta citocina. Al expresarse primordialmente en células del epitelio de vías respiratorias, la TSLP se ha convertido en centro de atención en enfermedades alérgicas e inflamatorias como el asma. En un modelo de ratón *knock-out* para el receptor de TSLP, se observó una resistencia a desarrollar asma; en contraste, una sobreexpresión

inducida de esta proteína en tejido pulmonar estuvo relacionada con eventos característicos de la inflamación, como la infiltración de eosinófilos y el aumento de los niveles de IgE<sup>32</sup>. Otro estudio en modelos murinos confirmó que la sobreexpresión de TSLP induce inflamación y la estimulación con alérgenos resulta en aparición de respuestas inmunes tanto innatas como adaptativas<sup>33</sup>. El humo de cigarro es un fuerte inductor de TSLP en tejido pulmonar de ratón, por lo tanto se considera que es un factor importante en el desarrollo de asma<sup>34</sup>. Otro fuerte inductor de la expresión de TSLP es el dibutiltalato, con esto se sugiere que algunos compuestos xenobióticos podrían disparar la respuesta alérgica<sup>35</sup>. Varios estudios señalan la presencia de polimorfismos asociados con la propensión o la protección frente al asma. Por ejemplo, el alelo A del polimorfismo rs1837253 posee efectos protectores frente al desarrollo de asma, asma atópico y AHR en una población canadiense<sup>36</sup>. En otro estudio, en una población costarricense se determinó que el polimorfismo rs2289276 está asociado con una disminución en los niveles de IgE particularmente en mujeres, resultando en fenotipos alérgicos<sup>37</sup>. En contraste, en una población japonesa el sistema nervioso periférico (SNP) rs3806933 (-847C > T) asociado al promotor de este gen tiene que ver con el desarrollo de la respuesta alérgica, puesto que crea un sitio de unión al factor transcripcional AP-1 funcional que incrementa la expresión de TSLP<sup>38</sup>.

### **Factor de necrosis tumoral $\alpha$**

El factor de necrosis tumoral  $\alpha$  es una citocina con un peso aproximado de 17 kDa que participa en diversos procesos, incluyendo la inducción de fase aguda, inflamación, apoptosis y protección contra tumorigénesis. Esta citocina induce varias respuestas celulares asociadas a la inflamación de los tejidos como la extravasación de neutrófilos, la quimiotaxis, la producción de citocinas proinflamatorias y la activación de fibroblastos. La señalización del TNF- $\alpha$  se realiza a través de un par de receptores (TNFR1 y TNFR2 o p55 y p75), los cuales activan la vía clásica del factor de transcripción NF- $\kappa$ B e inducen la expresión de IL-8, IL-6 y el propio TNF- $\alpha$ <sup>39</sup>. En pacientes con asma la expresión de esta citocina es alta tanto a nivel de ARNm como de proteína<sup>40</sup>. El TNF- $\alpha$  funciona como quimioatrayente de neutrófilos y eosinófilos hacia células endoteliales. Induce en células cebadas la liberación de mediadores proinflamatorios como la histamina y los cisteinil leucotrienos LTC<sub>4</sub> y LTD<sub>4</sub><sup>41</sup>. Esto resulta en la vasoconstricción bronquial y la AHR, las cuales son características de un cuadro asmático. El principal polimorfismo de esta citocina

estudiado por su relación con la inducción del asma es el TNF- $\alpha$  (G-308A) ubicado en la región promotora del gen. Este polimorfismo ha sido ampliamente caracterizado en diversas poblaciones asiáticas, europeas y americanas<sup>42-49</sup>, y se ha asociado de manera significativa con la inducción de asma. Adicionalmente, la exposición a contaminantes como el humo de tabaco puede llegar a modificar la expresión de esta variante de TNF- $\alpha$  en población infantil mexicana<sup>50</sup>. Sin embargo, en otro estudio se observó que la exposición a diisocianato de tolueno (un agente que induce asma ocupacional) no está asociado a la susceptibilidad al asma por la presencia del polimorfismo G-308A<sup>51</sup>. En otro estudio, se ha detectado que la presencia de compuestos químicos como el esteres de ftalato pueden inducir la expresión de TNF- $\alpha$  en células cebadas contribuyendo al cuadro asmático<sup>52</sup>. El TNF- $\alpha$  se ha convertido en el blanco de desarrollo de terapias contra el asma tanto a nivel de desarrollo de fármacos como de anticuerpos que bloqueen su actividad<sup>53</sup>.

### Linfotoxina $\alpha$

La linfotóxina  $\alpha$  (LT- $\alpha$ ) es una citocina que actúa junto con el TNF- $\alpha$  en la inducción de la respuesta inflamatoria. De hecho, se considera que LT- $\alpha$  regula la expresión de TNF- $\alpha$ . Recientemente se ha descrito que la variante alélica de este gen, denominada LT-alpha-Ncol\*1, está asociada con la presencia de asma en niños taiwaneses. Adicionalmente, este polimorfismo puede tener sinergismos con la variedad G-308A del TNF- $\alpha$  en la misma población<sup>54,55</sup>. Por otro lado, el polimorfismo de LT- $\alpha$  (A252G) podría tener un papel en el desarrollo de asma en adultos fumadores en Hong Kong<sup>56</sup>. En un estudio realizado en niños mexicanos expuestos al humo de tabaco se observó que dos polimorfismos de LT- $\alpha$  (Ncol y -379) no estaban asociados al desarrollo de asma<sup>50</sup>. Estos hallazgos de nuevo denotan que el tipo de población y el agente xenobiótico juegan un papel importante para poder establecer asociaciones.

### Receptores

Los receptores son moléculas que se encuentran en la superficie celular (e incluso en el interior de la célula) y que interactúan con moléculas solubles o bien con otras moléculas membranales para desencadenar vías de señalización. Estas rutas pueden, a su vez, activar la expresión génica o bien inducir algún cambio metabólico o fisiológico en las células. El número y la localización de estos receptores puede ser variable,

así como su afinidad, lo que dará lugar a múltiples y variadas respuestas. Estas moléculas también están expuestas a sufrir modificaciones génicas y polimorfismos que pueden resultar en proteínas no funcionales o bien en una reducción de la expresión de las mismas. Los receptores que están involucrados en el desarrollo y la severidad de asma se enlistan a continuación.

### CD14

El CD14 es un correceptor que participa junto con el *toll-like receptor 4* (TLR4) en la detección de lipopolisacárido (LPS). Se expresa principalmente en macrófagos, neutrófilos y células dendríticas. Interacciona directamente con la proteína de unión a LPS (LBP) e inicia la señalización de la respuesta inmune innata<sup>57</sup>. Adicionalmente, se ha descrito que CD14 participa en la modulación de los niveles de IgE. Por lo tanto, el CD14 participa como un enlace entre las respuestas inmunes innatas y adaptativas. El polimorfismo (-159T/C o C-260T) podría estar relacionado con el riesgo de asma, específicamente el genotipo TT, y en poblaciones expuestas a alérgenos ambientales<sup>47,58-60</sup>, aunque en otras poblaciones como caucásica alemana, australiana y japonesa no se encontró dicha asociación<sup>61-63</sup>. Esto puede señalar que el factor poblacional es importante o bien que ese polimorfismo no actúa solo y que la presencia de alérgenos ambientales también son factores de riesgo adicionales. Por otra parte, la exposición al humo de tabaco puede modificar la severidad del asma en una población latina con presencia del polimorfismo (-159C/T)<sup>64</sup>.

### Receptor $\beta$ adrenérgico

El receptor  $\beta$  adrenérgico (ADRB2) es una proteína membranal acoplada a proteínas G que participa en la señalización inducida por catecolaminas. El receptor  $\beta$ 2 responde a epinefrina y participa en la relajación muscular de varios tejidos, incluyendo los bronquios. Diversas terapias farmacológicas del tratamiento de asma incluyen agonistas de este receptor como el salbutamol, clenbuterol e isoproterenol<sup>65</sup>. Los polimorfismos de este gen que participan en la susceptibilidad de la enfermedad son Arg16Gly y Gln27Glu, aunque no se considera que estas variantes tengan un peso importante<sup>66</sup>. Sin embargo, la exposición ambiental y la presencia de estos polimorfismos sí juegan un papel fundamental en la aparición y la exacerbación de los síntomas. Particularmente, la exposición al humo de tabaco<sup>67</sup> y el uso de fármacos<sup>68</sup> resulta tener una asociación significativa.

## **Receptor a interleucina 4**

El receptor a IL-4 se encuentra ampliamente distribuido en el tejido cerebral, epitelial, endotelial, hematopoyético y muscular, así como en hepatocitos y fibroblastos. Se considera que una célula posee entre 100 y 5,000 receptores, por lo que la respuesta a IL-4 es variada<sup>69</sup>. El IL-4R está compuesto por dos cadenas: la subunidad  $\alpha$  y la subunidad  $\gamma$ . La primera tiene un peso de 140 kDa y también función como componente del receptor de la IL-13. Este receptor activa varias vías de señalización, incluyendo las JAK y la ruta de la PI3K. Existe un polimorfismo de este gen, la sustitución de una isoleucina por una valina en la posición 50 (Ile50Val), la cual tiene una relación directa con el desarrollo de asma<sup>70</sup>. Esta mutación ha sido asociada con un aumento en los niveles de IgE, inflamación del tejido y disminución de la función pulmonar<sup>71</sup>, síntomas característicos del asma. Este polimorfismo se ha descrito en población afroamericana<sup>72</sup>, europea<sup>73</sup> y asiática<sup>74</sup>. En todos estos estudios se ha denotado una asociación significativa entre el asma y dicho polimorfismo<sup>75</sup>. En este caso aún no se reportan estudios que demuestren la importancia de la exposición ambiental en el desarrollo de esta enfermedad.

## **Enzimas de metabolismo de xenobióticos**

La participación de ciertos elementos en el metabolismo de xenobióticos pone en evidencia que dentro de la célula existen mecanismos, aparentemente sin relación alguna, que pueden actuar de manera coordinada y conjunta en el desarrollo de algún padecimiento. Ésta es una veta que se abre para la exploración en años próximos y se trata de la participación de los componentes del metabolismo de xenobióticos: las enzimas de fase I, II, los transportadores y receptores en el asma. Los alérgenos son agentes extraños que de alguna manera pueden actuar como xenobióticos o bien dar lugar a especies reactivas que disparan los mecanismos de respuesta frente a estos compuestos<sup>76</sup>. En estudios recientes se han ubicado que ciertas enzimas como las GST y su variación tienen que ver con el desarrollo del asma. Sin embargo, aún no está del todo claro el mecanismo mediante el cual pudieran estar participando en el desarrollo de la enfermedad. Por lo tanto, los análisis y los trabajos que permitieran elucidar el papel de éstas y otras enzimas podrían resultar en una nueva ventana para futuros tratamientos y diagnósticos.

## **Glutación S-transferasas**

Las glutatión S-transferasas (GST) son enzimas de fase II en el metabolismo de xenobióticos, es decir, participan en las reacciones de conjugación y detoxificación de diversas sustancias químicas. Estas enzimas son polimórficas y se han relacionado con la propensión de varios padecimientos como el cáncer, enfermedades respiratorias y cardiovasculares. Existen ocho clases de GST:  $\mu$  (GSTM),  $\alpha$  (GSTA),  $\pi$  (GSTP),  $\theta$  (GSTT),  $\zeta$  (GSTZ),  $\sigma$  (GSTS),  $\kappa$  (GSTK) y  $\omega$  (GSTO)<sup>77</sup>. Las funciones biológicas de las GST son diversas, entre las que se incluyen la detoxificación de xenobióticos, el transporte, la activación de ciertos sustratos y el metabolismo de eicosanoides. Esta última función probablemente esté relacionada con la participación de las GST en el desarrollo de asma, sin embargo, también la presencia de especies reactivas de oxígeno debido a la exposición a alérgenos es otra hipótesis probable<sup>78</sup>. Las variedades de GST y sus polimorfismos que están asociadas al desarrollo de asma son GSTM1, GSTT1 y GSTP1<sup>79</sup>. En individuos fumadores la deficiencia de la GSTM1 está significativamente relacionada con la severidad de una bronquitis. En otro estudio realizado en madres fumadoras e hijos asmáticos se estableció que los polimorfismos Ile105Val y de la región promotora de la GSTP1 están significativamente asociados con el desarrollo de asma<sup>80</sup>. En otro trabajo se determinó que la deficiencia de GSTT1 en niños tunecinos también está relacionada con la prevalencia de asma<sup>81</sup>. De nuevo, el humo de tabaco es un agente importante en la inducción y la severidad del asma en niños con polimorfismos es GSTM1 y GSTP1 como lo señala un estudio realizado en niños taiwaneses<sup>82</sup>. Por otra parte, el ozono y la contaminación ambiental al parecer también tienen una participación importante, sin embargo, el estudio realizado sugiere que ciertas variantes de la GSTP1 parecen tener un efecto protector<sup>83</sup>. En otro trabajo se ha demostrado que la variedad de la GSTP1\*Val ofrece protección al asma ocupacional inducido por exposición a diisocianato de tolueno<sup>84</sup>.

## **Citocromo P450 y otras enzimas**

Los citocromos pertenecen a una superfamilia de hemoproteínas que catalizan las reacciones de fase I del metabolismo de xenobióticos. La reacción que cataliza los citocromos es la monooxigenación de las moléculas. Adicionalmente, existen polimorfismos dentro de estas enzimas que resultan en respuestas distintas en el metabolismo de los compuestos exógenos.

Se tienen varios estudios que relacionan la susceptibilidad de desarrollar cáncer u otros padecimientos y la propensión a fumar con polimorfismos de estas enzimas<sup>85-91</sup>. Sin embargo, existen pocos trabajos que relacionen variedades o expresión de citocromos con la presencia de asma. A pesar de que, como se describió previamente, la generación de especies reactivas es una característica común de este padecimiento. En un estudio realizado en ratas tratadas con diisocianato de tolueno, como inductor de asma, se observó el aumento de expresión de CYP1A1<sup>92</sup>. En seres humanos, algunos trabajos han encontrado ciertas asociaciones; por ejemplo, en población rusa adulta e infantil asmática se denota la presencia de CYP1A1<sup>93,94</sup>. Otro estudio realizado también en población rusa señala que los polimorfismos en los genes *CYP1B1 V432L* y *CYP2D6 G1934A* están asociados con el desarrollo de asma<sup>95</sup>. Adicionalmente, este trabajo encontró que otros polimorfismos de genes que participan en el metabolismo de xenobióticos y que están asociados al desarrollo de asma son la UDP-glucuronosiltransferasa (UGT1A6 T181A), la paraoxonasa 1 (PON1 Q192R) y la epóxido hidrolasa 1 (EPHX1 Y113H)<sup>95</sup>. Por otra parte, dos mutaciones en la arilamina N-acetiltransferasa (NAT2): (C481→T) y (G590→A) también fueron asociadas con resistencia y predisposición al asma, respectivamente<sup>94</sup>. Estos trabajos sugieren que se requiere una mayor exploración en la participación de las enzimas de metabolismo de xenobióticos, así como de sus variantes, en el desarrollo, resistencia y predisposición al asma.

## Otros genes

A medida que se va entendiendo el mecanismo molecular y fisiológico del asma se abre un nuevo panorama donde aparecen genes que no habían sido previamente considerados. Algunos otros enzimas, receptores y moléculas de señalización, así como sus variantes polimórficas, han sido recientemente descritos (Tabla 1). Esto abre un nuevo panorama de estudio y análisis, puesto que se amplía el entendimiento de los mecanismos involucrados en los síntomas y el desarrollo del asma. Por otro lado, se tiene una imagen mucho más amplia de la función que desempeñan a nivel metabólico, genético y de regulación estos genes. Algunos de estos genes pueden ser moléculas de señalización como cinasas o fosfatasa, moléculas de interacción celular, inhibidores, o bien factores de transcripción o enzimas que participan en procesos epigenéticos (metilasas, acetiltransferasas).

## Desarrollo de biomarcadores

La población infantil mexicana, particularmente la que habita en ciudades o comunidades cercanas a industrias, está expuesta constantemente a la inhalación de múltiples agentes tóxicos. La contaminación atmosférica es rica en componentes como el ozono y los residuos volátiles de combustibles. Pero además, el humo de cigarro, fogatas y hornos contiene altas concentraciones de hidrocarburos y subproductos derivados de la combustión. Como se mencionó previamente, estos compuestos funcionan también como alérgenos incrementando la severidad de la respuesta alérgica. Adicionalmente, el componente genético, es decir, los polimorfismos de ciertos genes podrían participar en el desarrollo de esta enfermedad. El estudio de polimorfismos en diversas poblaciones ha permitido detectar grupos susceptibles o resistentes a padecer asma. Asimismo, se ha podido evaluar la suma del componente genético y la exposición ambiental. Por otra parte, también se ha puesto en evidencia que no todas las poblaciones se comportan de la misma forma, es decir, los polimorfismos que pueden asociarse a la predisposición de padecer asma no son válidos en todos los grupos. De tal forma, es fundamental tomar en cuenta las características genotípicas propias de cada población y el contexto ambiental en que se desarrolla. En México, se cuentan con pocos estudios de asociación genética y exposición ambiental en el desarrollo de asma. Sin embargo, a partir de otros trabajos podemos darnos una idea de los candidatos a considerar como biomarcadores para determinar la predisposición o severidad de la enfermedad. Las técnicas de la biología molecular como la genotipificación, la secuenciación y la evaluación de la expresión génica en tiempo real son herramientas útiles en análisis y diagnóstico del riesgo de una población en particular. Actualmente, se cuenta con una gran variedad de sondas que permite ubicar de manera rápida y precisa la presencia de varios de los polimorfismos anteriormente mencionados.

## Conclusiones

El asma es una enfermedad en la que intervienen varios factores primordialmente genéticos y ambientales. La población infantil es la principal afectada por este padecimiento. El estudio de los genes, sus variaciones y la exposición a alérgenos que predisponen al desarrollo de esta enfermedad nos permiten establecer posibles asociaciones entre estos componentes. En esta revisión se presentaron varios polimorfismos genéticos

**Tabla 1. Polimorfismos de otros genes que participan en el desarrollo de asma y potencial uso como biomarcadores**

Gen	Proteína	Función	Polimorfismos	Referencias
<i>FLG</i>	Filagrina	Integridad epitelial	R501X, 2282del4	96,97
<i>CTLA4</i>	Antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos	Inmunorregulación	-318C/T, 49A/G	98,99
<i>SPINK5</i>	Inhibidor de serina-péptidas Kazal tipo 5	Inhibidor de proteasas	Glu420Lys	100-102
<i>HAVCR1</i>	Receptor celular al virus de hepatitis A	Regulación de la respuesta celular	5383_5397del	103
<i>LTC4S</i>	Leucotrieno C4 sintasa	Síntesis de mediadores inflamatorios	-444A/C	104,105
<i>HLA</i>	Complejo principal de histocompatibilidad	Presentación de antígenos	Alelos multi-SNP	106,107
<i>ADAM33</i>	Metalopeptidasa 33	Interacciones célula-célula y célula-matriz	Alelos multi-SNP	108
<i>CMA1</i>	Quimasa 1	Serinproteasa	BstX1, -1903G/A	109
<i>ACE</i>	Enzima convertidora de angiotensina 1	Inactivación de mediadores inflamatorios	In/del	110,111
<i>TBXA2R</i>	Receptor de tromboxano A2	Contracción de músculo liso e inflamación	924T/C, 795T/C	112,113
<i>STAT6</i>	Transductor de señales y activador transcripcional	Factor de transcripción	2964G/A, (GT) <sub>n</sub> exón 1	114
<i>NOS1</i>	Sintasa de óxido nítrico	Síntesis de moléculas de señalización	3391C/T, 5266C/T	115,116
<i>CCL11</i>	Ligando quimiocina 11	Quimioatrayente	Ala23Thr, -1328G/A	117
<i>NPSR1</i>	Receptor S a neuropéptido	Regulación de mecanismos neuronales	Haplotipos	118
<i>FCER1B</i>	Receptor de la fracción FC de la IgE	Respuesta inmune innata	Ile181Leu, Gly237Glu	119
<i>CC16</i>	Secretoglobina 1A1	Proteína antiinflamatoria	38A/G	120,121
<i>IL-18</i>	IL-18	Inducción de interferón $\gamma$ y TNF	-656T/G, -137G/C, 105A/C	120,122
<i>IL-17RB</i>	Receptor a la IL-17	Modulación de respuesta inmune	+G5661A	123

como candidatos a evaluarse en la población mexicana, así como el estado actual en el estudio de estos genes y su relación con el ambiente. Asimismo, se sugieren estrategias de diagnóstico basadas en técnicas de biología molecular que permitirán una detección oportuna en poblaciones de riesgo. Finalmente, los estudios sobre la variabilidad genética y los mecanismos de regulación involucrados permitirán entender la relación entre los genes que participan en el metabolismo de xenobióticos y la respuesta inflamatoria asociada al asma.

## Agradecimientos

Los autores quisieran expresar su agradecimiento a los proyectos CONACYT 104316 y 60463 por el soporte económico.

## Bibliografía

- Hernández R. Asma Bronquial. Boletín de Práctica Médica Efectiva. 2006;01:1-6.
- Rodríguez-Medina R, Gasca-Bausa MR, Espinosa F, Zamora-Limón E. Incidencia y prevalencia del asma bronquial en pediatría. Revista de Alergia de México. 1998;55:126-9.
- Mark JD. Pediatric asthma: an integrative approach to care. Nutr Clin Pract. 2009;24:578-88.
- Vercelli D. Discovering susceptibility genes for asthma and allergy. Nat Rev Immunol. 2008;8:169-82.
- McLeish S, Turner SW. Gene-environment interactions in asthma. Arch Dis Child. 2007;92:1032-5.
- López-Pérez G, Morfin-Maciell BM, Huerta-López J, et al. Leobardo, Vargas Florencia. Prevalencia de las enfermedades alérgicas en la Ciudad de México. Revista Alergia México. 2009;56:72-9.
- Turner SW. Genetic predictors of response to therapy in childhood asthma. Mol Diagn Ther. 2009;13:127-35.
- Amirzargar AA, Movahedi M, Rezaei N, et al. Polymorphisms in IL4 and iLARA confer susceptibility to asthma. J Investig Allergol Clin Immunol. 2009;19:433-8.
- Nagarkatti R, Kumar R, Sharma SK, Ghosh B. Association of IL4 gene polymorphisms with asthma in North Indians. Int Arch Allergy Immunol. 2004;134:206-12.
- Takabayashi A, Ihara K, Sasaki Y, et al. Childhood atopic asthma: positive association with a polymorphism of IL-4 receptor alpha gene but not with that of IL-4 promoter or Fc epsilon receptor I beta gene. Exp Clin Immunogenet. 2000;17:63-70.
- Lyon H, Lange C, Lake S, et al. IL10 gene polymorphisms are associated with asthma phenotypes in children. Genet Epidemiol. 2004;26:155-65.
- Hunninghake GM, Soto-Quiros ME, Lasky-Su J, et al. Dust mite exposure modifies the effect of functional IL10 polymorphisms on allergy and asthma exacerbations. J Allergy Clin Immunol. 2008;122:93-8, 98 e1-5.
- Urry Z, Xystrakis E, Hawrylowicz CM. Interleukin-10-secreting regulatory T cells in allergy and asthma. Curr Allergy Asthma Rep. 2006;6:363-71.

14. Xystrakis E, Kusumakar S, Boswell S, et al. Reversing the defective induction of IL-10-secreting regulatory T cells in glucocorticoid-resistant asthma patients. *J Clin Invest*. 2006;116:146-55.
15. Rouse RL, Boudreaux MJ, Penn AL. In utero environmental tobacco smoke exposure alters gene expression in lungs of adult BALB/c mice. *Environ Health Perspect*. 2007;115:1757-66.
16. St-Laurent J, Boulet LP, Bissonnette E. Cigarette smoke differently alters normal and ovalbumin-sensitized bronchial epithelial cells from rat. *J Asthma*. 2009;46:577-81.
17. Wang L, Joad JP, Zhong C, Pinkerton KE. Effects of environmental tobacco smoke exposure on pulmonary immune response in infant monkeys. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122:400-6, 406 e1-5.
18. Oh SS, Chang SC, Cai L, et al. Single nucleotide polymorphisms of eight inflammation-related genes and their associations with smoking-related cancers. *Int J Cancer*. 2010;127(9):2169-82.
19. Vercelli D. Genetics of IL-13 and functional relevance of IL-13 variants. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2002;2:389-93.
20. Wills-Karp M. Interleukin-13 in asthma pathogenesis. *Immunol Rev*. 2004;202:175-90.
21. Jiang H, Harris MB, Rothman P. IL-4/IL-13 signaling beyond JAK/STAT. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105:1063-70.
22. Cooper PR, Poll CT, Barnes PJ, Sturton RG. Involvement of IL-13 in tobacco smoke induced changes in the structure and function of rat intrapulmonary airways. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2010;43(2):220-6. 23. Pourazar J, Frew AJ, Blomberg A, et al. Diesel exhaust exposure enhances the expression of IL-13 in the bronchial epithelium of healthy subjects. *Respir Med*. 2004;98:821-5.
24. Sadeghnejad A, Karmaus W, Arshad SH, Kurukulaarachy R, Huebner M, Ewart S. IL13 gene polymorphisms modify the effect of exposure to tobacco smoke on persistent wheeze and asthma in childhood, a longitudinal study. *Respir Res*. 2008;9:2.
25. Sadeghnejad A, Meyers DA, Bottai M, Sterling DA, Bleecker ER, Ohar JA. IL13 promoter polymorphism 1112C/T modulates the adverse effect of tobacco smoking on lung function. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:748-52.
26. Van der Pouw Kraan TC, Van Veen A, Boeijs LC, et al. An IL-13 promoter polymorphism associated with increased risk of allergic asthma. *Genes Immun*. 1999;1:61-5.
27. He R, Geha RS. Thymic stromal lymphopoietin. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1183:13-24.
28. Zhang Z, Hener P, Frossard N, et al. Thymic stromal lymphopoietin overproduced by keratinocytes in mouse skin aggravates experimental asthma. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106:1536-41.
29. Sebastian K, Borowski A, Kuepper M, Friedrich K. Signal transduction around thymic stromal lymphopoietin (TSLP) in atopic asthma. *Cell Commun Signal*. 2008;6:5.
30. Wohlmann A, Sebastian K, Borowski A, Krause S, Friedrich K. Signal transduction by the atopy-associated human thymic stromal lymphopoietin (TSLP) receptor depends on Janus kinase function. *Biol Chem*. 2010;391(2-3):181-6.
31. Rochman Y, Leonard WJ. Thymic stromal lymphopoietin: a new cytokine in asthma. *Curr Opin Pharmacol*. 2008;8:249-54.
32. Zhou B, Comeau MR, De Smedt T, et al. Thymic stromal lymphopoietin as a key initiator of allergic airway inflammation in mice. *Nat Immunol*. 2005;6:1047-53.
33. Headley MB, Zhou B, Shih WX, Aye T, Comeau MR, Ziegler SF. TSLP conditions the lung immune environment for the generation of pathogenic innate and antigen-specific adaptive immune responses. *J Immunol*. 2009;182:1641-7.
34. Nakamura Y, Miyata M, Ohba T, et al. Cigarette smoke extract induces thymic stromal lymphopoietin expression, leading to T(H)2-type immune responses and airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122:1208-14.
35. Shigeno T, Katakuse M, Fujita T, Mukoyama Y, Watanabe H. Phthalate ester-induced thymic stromal lymphopoietin mediates allergic dermatitis in mice. *Immunology*. 2009;128:e849-57.
36. He JQ, Hallstrand TS, Knight D, et al. A thymic stromal lymphopoietin gene variant is associated with asthma and airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:222-9.
37. Hunninghake GM, Lasky-Su J, Soto-Quiros ME, et al. Sex-stratified linkage analysis identifies a female-specific locus for IgE to cockroach in Costa Ricans. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:830-6.
38. Harada M, Hirota T, Jodo AI, et al. Functional analysis of the thymic stromal lymphopoietin variants in human bronchial epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2009;40:368-74.
39. Berry M, Brightling C, Pavord I, Wardlaw A. TNF-alpha in asthma. *Curr Opin Pharmacol*. 2007;7:279-82.
40. Ying S, Robinson DS, Varney V, et al. TNF alpha mRNA expression in allergic inflammation. *Clin Exp Allergy*. 1991;21:745-50.
41. Huber M, Beutler B, Keppler D. Tumor necrosis factor alpha stimulates leukotriene production in vivo. *Eur J Immunol*. 1988;18:2085-8.
42. Albuquerque RV, Hayden CM, Palmer LJ, et al. Association of polymorphisms within the tumour necrosis factor (TNF) genes and childhood asthma. *Clin Exp Allergy*. 1998;28:578-84.
43. Aoki T, Hirota T, Tamari M, et al. An association between asthma and TNF-308G/A polymorphism: meta-analysis. *J Hum Genet*. 2006;51:677-85.
44. Aytekin C, Dogu F, Ikinogullari A, et al. TGF-Beta1-915G/C and TNF-alpha-308G/A polymorphisms in children with asthma. *Tuber Toraks*. 2009;57:62-7.
45. Di Somma C, Charron D, Deichmann K, Buono C, Ruffilli A. Atopic asthma and TNF-308 alleles: linkage disequilibrium and association analyses. *Hum Immunol*. 2003;64:359-65.
46. Gupta V, Sarin BC, Changotra H, Sehajpal PK. Association of G-308A TNF-alpha polymorphism with bronchial asthma in a North Indian population. *J Asthma*. 2005;42:839-41.
47. Hong SJ, Kim HB, Kang MJ, et al. TNF-alpha (-308 G/A) and CD14 (-159T/C) polymorphisms in the bronchial responsiveness of Korean children with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:398-404.
48. Kamali-Sarvestani E, Ghayomi MA, Nekooe A. Association of TNF-alpha -308 G/A and IL-4 -589 C/T gene promoter polymorphisms with asthma susceptibility in the south of Iran. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2007;17:361-6.
49. Tan EC, Lee BW, Tay AW, Chew FT, Tay AH. Asthma and TNF variants in Chinese and Malays. *Allergy*. 1999;54:402-3.
50. Wu H, Romieu I, Sienra-Monge JJ, et al. Parental smoking modifies the relation between genetic variation in tumor necrosis factor-alpha (TNF) and childhood asthma. *Environ Health Perspect*. 2007;115:616-22.
51. Beghe B, Padoan M, Moss CT, et al. Lack of association of HLA class I genes and TNF alpha-308 polymorphism in toluene diisocyanate-induced asthma. *Allergy*. 2004;59:61-4.
52. Lee J, Oh PS, Lim KT. Allergy-related cytokines (IL-4 and TNF-alpha) are induced by Di(2-ethylhexyl) phthalate and attenuated by plant-originated glycoprotein (75 kDa) in HMC-1 cells. *Environ Toxicol*. 2010. [Epub ahead of print]
53. Brightling C, Berry M, Amrani Y. Targeting TNF-alpha: a novel therapeutic approach for asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121:5-10; quiz 11-2.
54. Huang SC, Wu WJ, Sun HL, et al. Association of a lymphotoxin-alpha gene polymorphism and atopic asthma in Taiwanese children. *Pediatr Neonatol*. 2008;49:30-4.
55. Wang TN, Chen WY, Wang TH, Chen CJ, Huang LY, Ko YC. Gene-gene synergistic effect on atopic asthma: tumour necrosis factor-alpha-308 and lymphotoxin-alpha-Ncol in Taiwan's children. *Clin Exp Allergy*. 2004;34:184-8.
56. Mak JC, Ko FW, Chu CM, et al. Polymorphisms in the IL-4, IL-4 receptor alpha chain, TNF-alpha, and lymphotoxin-alpha genes and risk of asthma in Hong Kong Chinese adults. *Int Arch Allergy Immunol*. 2007;144:114-22.
57. Baldini M, Vercelli D, Martinez FD. CD14: an example of gene by environment interaction in allergic disease. *Allergy*. 2002;57:188-92.
58. Smit LA, Bongers SI, Ruven HJ, et al. Atopy and new-onset asthma in young Danish farmers and CD14, TLR2, and TLR4 genetic polymorphisms: a nested case-control study. *Clin Exp Allergy*. 2007;37: 1602-8.
59. Woo JG, Assaad A, Heizer AB, Bernstein JA, Hershey GK. The -159 C-->T polymorphism of CD14 is associated with nonatopic asthma and food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112:438-44.
60. Zambelli-Weiner A, Ehrlich E, Stockton ML, et al. Evaluation of the CD14/-260 polymorphism and house dust endotoxin exposure in the Barbados Asthma Genetics Study. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:1203-9.
61. Heinzmann A, Dietrich H, Jerkic SP, Kurz T, Deichmann KA. Promoter polymorphisms of the CD14 gene are not associated with bronchial asthma in Caucasian children. *Eur J Immunogenet*. 2003;30:345-8.
62. Kedda MA, Lose F, Duffy D, Bell E, Thompson PJ, Upham J. The CD14 C-159T polymorphism is not associated with asthma or asthma severity in an Australian adult population. *Thorax*. 2005;60:211-4.
63. Nishimura F, Shibasaki M, Ichikawa K, Arinami T, Noguchi E. Failure to find an association between CD14-159C/T polymorphism and asthma: a family-based association test and meta-analysis. *Allergol Int*. 2006;55:55-8.
64. Choudhry S, Avila PC, Nazario S, et al. CD14 tobacco gene-environment interaction modifies asthma severity and immunoglobulin E levels in Latinos with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:173-82.
65. Nino G, Grunstein MM. Current concepts on the use of glucocorticosteroids and beta-2-adrenoreceptor agonists to treat childhood asthma. *Curr Opin Pediatr*. 2010;22(3):290-5.
66. Wjst M. Beta2-adrenoreceptor polymorphisms and asthma. *Lancet*. 2006;368:710-1.
67. Wang Z, Chen C, Niu T, et al. Association of asthma with beta(2)-adrenoreceptor gene polymorphism and cigarette smoking. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1404-9.
68. Taylor DR, Drazen JM, Herbison GP, Yandava CN, Hancox RJ, Town GI. Asthma exacerbations during long term beta agonist use: influence of beta(2) adrenoreceptor polymorphism. *Thorax*. 2000;55:762-7.
69. Nelms K, Huang H, Ryan J, Keegan A, Paul WE. Interleukin-4 receptor signalling mechanisms and their biological significance. *Adv Exp Med Biol*. 1998;452:37-43.
70. Mitsuyasu H, Izuhara K, Mao XQ, et al. Ile50Val variant of IL4R alpha upregulates IgE synthesis and associates with atopic asthma. *Nat Genet*. 1998;19:119-20.

## R. Balam Muñoz Soto, A. Albores Medina: Polimorfismos y exposición a xenobióticos en el asma infantil

71. Wenzel SE, Balzar S, Ampleford E, et al. IL4R alpha mutations are associated with asthma exacerbations and mast cell/IgE expression. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:570-6.
72. Battle NC, Choudhry S, Tsai HJ, et al. Ethnicity-specific gene-gene interaction between IL-13 and IL-4Ralpha among African Americans with asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:881-7.
73. Isidoro-García M, Davila I, Laffond E, Moreno E, Lorente F, González-Sarmiento R. Interleukin-4 (IL4) and Interleukin-4 receptor (IL4RA) polymorphisms in asthma: a case control study. *Clin Mol Allergy.* 2005; 3:15.
74. Zhang H, Zhang Q, Wang L, et al. Association of IL4R gene polymorphisms with asthma in Chinese populations. *Hum Mutat.* 2007;28:1046.
75. Loza MJ, Chang BL. Association between Q551R IL4R genetic variants and atopic asthma risk demonstrated by meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120:578-85.
76. Suresh R, Shally A, Mahdi AA, Patel DK, Singh VK, Rita M. Assessment of association of exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons with bronchial asthma and oxidative stress in children: A case control study. *Indian J Occup Environ Med.* 2009;13:33-7.
77. Haddous M, Siest G, Herbeth B, Vincent-Viry M, Visvikis S. Glutathione S-transferases genetic polymorphisms and human diseases: overview of epidemiological studies. *Ann Biol Clin (Paris).* 2004;62: 15-24.
78. Park CS, Kim TB, Lee KY, et al. Increased oxidative stress in the airway and development of allergic inflammation in a mouse model of asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009;103:238-47.
79. Minelli C, Graneli R, Newson R, et al. Glutathione-S-transferase genes and asthma phenotypes: a Human Genome Epidemiology (HuGE) systematic review and meta-analysis including unpublished data. *Int J Epidemiol.* 2010;39(2):539-62.
80. Li YF, Gauderman WJ, Conti DV, Lin PC, Avol E, Gilliland FD. Glutathione S-transferase P1, maternal smoking, and asthma in children: a haplotype-based analysis. *Environ Health Perspect.* 2008;116:409-15.
81. Hanene C, Jihene L, Jamel A, Kamel H, Agnes H. Association of GST genes polymorphisms with asthma in Tunisian children. *Mediators Inflamm.* 2007;2007:19564.
82. Lee YL, Lee YC, Guo YL. Associations of glutathione S-transferase P1, M1, and environmental tobacco smoke with wheezing illness in school children. *Allergy.* 2007;62:641-7.
83. Islam T, Berhane K, McConnell R, et al. Glutathione-S-transferase (GST) P1, GSTM1, exercise, ozone and asthma incidence in school children. *Thorax.* 2009;64:197-202.
84. Mapp CE, Fryer AA, De Marzo N, et al. Glutathione S-transferase GSTP1 is a susceptibility gene for occupational asthma induced by isocyanates. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109:867-72.
85. Kilfoy BA, Zheng T, Lan Q, et al. Genetic polymorphisms in glutathione S-transferases and cytochrome P450s, tobacco smoking, and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Am J Hematol.* 2009;84:279-82.
86. Li D, Jiao L, Li Y, et al. Polymorphisms of cytochrome P4501A2 and N-acetyltransferase genes, smoking, and risk of pancreatic cancer. *Carcinogenesis.* 2006;27:103-11.
87. Li Y, Millikan RC, Bell DA, et al. Cigarette smoking, cytochrome P4501A1 polymorphisms, and breast cancer among African-American and white women. *Breast Cancer Res.* 2004;6:R460-73.
88. McGrath M, Hankinson SE, De Vivo I. Cytochrome P450 1A1, cigarette smoking, and risk of endometrial cancer (United States). *Cancer Causes Control.* 2007;18:1123-30.
89. Shields PG, Ambrosone CB, Graham S, et al. A cytochrome P4502E1 genetic polymorphism and tobacco smoking in breast cancer. *Mol Carcinog.* 1996;17:144-50.
90. Wu X, Shi H, Jiang H, et al. Associations between cytochrome P4502E1 genotype, mutagen sensitivity, cigarette smoking and susceptibility to lung cancer. *Carcinogenesis.* 1997;18:967-73.
91. Yeh CC, Sung FC, Kuo LT, Hsu WP, Chu HY. Polymorphisms of cytochrome P450 1A1, cigarette smoking and risk of coronary artery disease. *Mutat Res.* 2009;667:77-81.
92. Haag M, Leusink-Muis T, Le Bouquin R, et al. Increased expression and decreased activity of cytochrome P450 1A1 in a murine model of toluene diisocyanate-induced asthma. *Arch Toxicol.* 2002;76:621-7.
93. Liakhovich VV, Vavilin VA, Makarova SI, et al. Role of xenobiotic biotransformation enzymes in susceptibility to bronchial asthma and in formation of its clinical phenotypic features. *Vestn Ross Akad Med Nauk.* 2000;36-41.
94. Vavilin VA, Makarova SI, Liakhovich VV, Gavalov SM. Polymorphic genes of xenobiotic-metabolizing enzymes associated with bronchial asthma in genetically predisposed children. *Genetika.* 2002;38:539-45.
95. Polonikov AV, Ivanov VP, Solodilova MA. Genetic variation of genes for xenobiotic-metabolizing enzymes and risk of bronchial asthma: the importance of gene-gene and gene-environment interactions for disease susceptibility. *J Hum Genet.* 2009;54:440-9.
96. Basu K, Palmer CN, Lipworth BJ, et al. Filaggrin null mutations are associated with increased asthma exacerbations in children and young adults. *Allergy.* 2008;63:1211-7.
97. Marenholz I, Kerscher T, Bauerfeind A, et al. An interaction between filaggrin mutations and early food sensitization improves the prediction of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123:911-6.
98. Jones G, Wu S, Jang N, Fulcher D, Hogan P, Stewart G. Polymorphisms within the CTLA4 gene are associated with infant atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2006;154:467-71.
99. Verstraelen S, Nelissen I, Hooyberghs J, et al. Gene profiles of a human alveolar epithelial cell line after in vitro exposure to respiratory (non-) sensitizing chemicals: identification of discriminating genetic markers and pathway analysis. *Toxicol Lett.* 2009;185:16-22.
100. Jongepier H, Koppelman GH, Nolte IM, et al. Polymorphisms in SPINK5 are not associated with asthma in a Dutch population. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:486-92.
101. Liu Q, Xia Y, Zhang W, et al. A functional polymorphism in the SPINK5 gene is associated with asthma in a Chinese Han Population. *BMC Med Genet.* 2009;10:59.
102. Rihs HP, Kowal A, Raulf-Heimsoth M, Degens PO, Landt O, Bruning T. Rapid detection of the SPINK5 polymorphism Glu420Lys by real-time PCR technology. *Clin Chim Acta.* 2005;355:185-9.
103. Noguchi E, Nakayama J, Kamioka M, Ichikawa K, Shibasaki M, Arinami T. Insertion/deletion coding polymorphisms in hHAVcr-1 are not associated with atopic asthma in the Japanese population. *Genes Immun.* 2003;4:170-3.
104. Arriba-Mendez S, Sanz C, Isidoro-García M, et al. Analysis of 927T > C CYSLTR1 and -444A > C LTC4S polymorphisms in children with asthma. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2008;36:259-63.
105. Kawagishi Y, Mita H, Taniguchi M, et al. Leukotriene C4 synthase promoter polymorphism in Japanese patients with aspirin-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109:936-42.
106. Munthe-Kaas MC, Carlsen KL, Carlsen KH, et al. HLA Dr-Dq haplotypes and the TNFA-308 polymorphism: associations with asthma and allergy. *Allergy.* 2007;62:991-8.
107. Perichon B, Krishnamoorthy R. Asthma and HLA system. *Allerg Immunol (Paris).* 1991;23:301-7.
108. Lee JH, Park HS, Park SW, et al. ADAM33 polymorphism: association with bronchial hyper-responsiveness in Korean asthmatics. *Clin Exp Allergy.* 2004;34:860-5.
109. Iwanaga T, McEuen A, Walls AF, et al. Polymorphism of the mast cell chymase gene (CMA1) promoter region: lack of association with asthma but association with serum total immunoglobulin E levels in adult atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy.* 2004;34:1037-42.
110. Eryuksel E, Ceyhan BB, Bircan R, Avsar M, Cirakoglu B. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism in Turkish asthmatic patients. *J Asthma.* 2009;46:335-8.
111. Tomita H, Sato S, Matsuda R, et al. Genetic polymorphism of the angiotensin-converting enzyme (ACE) in asthmatic patients. *Respir Med.* 1998;92:1305-10.
112. Kim JH, Lee SY, Kim HB, et al. TBXA2R gene polymorphism and responsiveness to leukotriene receptor antagonist in children with asthma. *Clin Exp Allergy.* 2008;38:51-9.
113. Leung TF, Tang NL, Lam CW, Li AM, Chan IH, Ha G. Thromboxane A2 receptor gene polymorphism is associated with the serum concentration of cat-specific immunoglobulin E as well as the development and severity of asthma in Chinese children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2002;13:10-7.
114. Duetsch G, Illig T, Loesgen S, et al. STAT6 as an asthma candidate gene: polymorphism-screening, association and haplotype analysis in a Caucasian sib-pair study. *Hum Mol Genet.* 2002;11:613-21.
115. Ali M, Khoo SK, Turner S, Stick S, Le Souef P, Franklin P. NOS1 polymorphism is associated with atopy but not exhaled nitric oxide levels in healthy children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2003;14:261-5.
116. Grasemann H, Yandava CN, Storm van's Gravesande K, et al. A neuronal NO synthase (NOS1) gene polymorphism is associated with asthma. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000;272:391-4.
117. Chang HS, Kim JS, Lee JH, et al. A single nucleotide polymorphism on the promoter of eotaxin1 associates with its mRNA expression and asthma phenotypes. *J Immunol.* 2005;174:1525-31.
118. D'Amato M, Bruce S, Bresso F, et al. Neuropeptide s receptor 1 gene polymorphism is associated with susceptibility to inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2007;133:808-17.
119. Hizawa N, Yamaguchi E, Jinushi E, Kawakami Y. A common FCER1B gene promoter polymorphism influences total serum IgE levels in a Japanese population. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:906-9.
120. Laing IA, Hermans C, Bernard A, Burton PR, Goldblatt J, Le Souef PN. Association between plasma CC16 levels, the A38G polymorphism, and asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:124-7.
121. Mansur AH, Fryer AA, Hepple M, Strange RC, Spiteri MA. An association study between the Clara cell secretory protein CC16 A38G polymorphism and asthma phenotypes. *Clin Exp Allergy.* 2002;32: 994-9.
122. Higa S, Hirano T, Mayumi M, et al. Association between interleukin-18 gene polymorphism 105A/C and asthma. *Clin Exp Allergy.* 2003;33:1097-102.
123. Jung JS, Park BL, Cheong HS, et al. Association of IL-17RB gene polymorphism with asthma. *Chest.* 2009;135:1173-80.

# Confusión diagnóstica y terapéutica derivada de los estudios clínicos controlados y los metanálisis

Arturo Zárate\*

Unidad de Investigación Médica en Endocrinología, Diabetes y Metabolismo, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), México, D.F.

## Resumen

Hasta hace bien poco los estudios clínicos controlados y los metaanálisis se consideraban como instrumentos indispensables para dirigir un ejercicio profesional correcto en medicina, lo cual generó el concepto del «conocimiento basado en evidencia». Sin embargo, han venido apareciendo informes que revelan controversia y confusión en cuanto a las normas aceptadas para el diagnóstico y tratamiento de varias enfermedades. Se había aceptado que la detección temprana de la enfermedad aseguraba el manejo oportuno del cáncer, pero se ha ido concluyendo que detección preclínica no necesariamente progresa a enfermedad, como ha sido en los casos de cáncer de mama, próstata, colon, estomago, pulmón. Asimismo, que la detección sin acompañarse de síntomas no asegura que el proceso se encuentre circunscrito o localizado. Por otra parte, es aún discutible el beneficio de la detección universal para descubrir alguna disfunción metabólica, como sería diabetes y dislipoproteinemia. Otra situación de incertidumbre es el uso de medicamentos, porque es frecuente que se informe la asociación con efectos indeseables y riesgo de accidentes, lo cual ha llevado a su retiro del mercado. Se concluye que el médico debe recurrir a varias fuentes de información, incluyendo la experiencia personal, sin depender exclusivamente de las indicaciones de las pruebas clínicas controladas emanadas de la literatura internacional.

**PALABRAS CLAVE:** Meta analisis. Conocimiento y evidencia. Diagnóstico. Terapéutica.

## Abstract

Up to now, clinical trials and meta-analyses have been considered as essential for medicine, based on evidence and clinical practice, but recently there has been controversial information in the scientific literature regarding the diagnosis and treatment of several maladies. It was generally accepted that early detection of cancer could lead to appropriate and successful treatment, in particular in cancer located in breast, prostate gland, colon, and lungs. Nevertheless, there are reports which show the difficulty to detect the malignancy and development of cancer. As to the use of medicaments, the controversy arises from the possibility of undesirable side effects, which limit their beneficial effect. Likewise, long-term treatment of chronic diseases makes the prediction of adverse effects difficult. It is concluded that the physician should analyze all sorts of information, including that originated from observational and personal experience, in order to reach a correct diagnosis as well as the appropriate therapy. There are no truisms originating totally from clinical trials and meta-analyses.

**KEY WORDS:** Evidence and knowledge. Clinical tests. Meta analysis.

## Correspondencia:

\*Arturo Zárate  
Unidad de Investigación Médica en Endocrinología  
Diabetes y Metabolismo  
Hospital de Especialidades  
Centro Médico Nacional Siglo XXI  
Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)  
México, D.F.  
E-mail: zaratre@att.net.mx

Fecha de recepción en versión modificada: 22-10-2010

Fecha de aceptación: 12-11-2010

«Los hechos no existen por sí mismos, solamente es su interpretación». Friedrich Nietzsche (1844-1901).

## Introducción

El conocimiento médico es asiento frecuente de cambios que repercute sobre el ejercicio profesional, particularmente en la detección, el diagnóstico y el tratamiento de un gran número de padecimientos. El desarrollo abrumador de la tecnología ha impactado sobre la cultura médica y consecuentemente sobre el ejercicio de la clínica, generando cierto grado de confusión y dificultad para tomar decisiones profesionales. Esta situación en parte propició el resurgimiento de la teoría conocida, para bien o para mal, como «la medicina basada en evidencia» sustentada en el análisis de los estudios clínicos controlados y aleatorizados, así como la evaluación de los metaanálisis que resultaban de la valoración de las publicaciones científicas. De esta manera se supuso que se podrían evitar los prejuicios de las observaciones personales desprovistas del análisis estadístico. Esta moda provocó una seducción extensa, ya que profetizaba garantizar una mejor calidad en el ejercicio de la medicina clínica, ofreciendo mejores instrumentos de detección, diagnóstico, terapéutica y costo-beneficio. No obstante, la generalización de la evidencia esencialmente basada en los estudios clínicos controlados y los metaanálisis, paulatinamente ha mostrado limitaciones por ignorar las diferencias poblacionales, los personales ajustes estadísticos, el diseño caprichoso e intencionado, así como el ocultamiento de información tendenciosa. Recientemente se ha presentado una contracorriente que cuestiona la supuesta evidencia del conocimiento y despierta la necesidad de llevar al cabo algunas reflexiones sobre la forma de la práctica profesional de la medicina.

A modo de un ejercicio intelectual se presenta una opinión que revela cierto grado de incertidumbre en la interpretación de las recientes publicaciones científicas que se contradicen y por consiguiente dificultan la detección, el diagnóstico y la terapéutica de varios trastornos médicos. De manera personal se seleccionan algunos ejemplos.

## Detección y diagnóstico

Es natural que se acepte que la detección preclínica de una enfermedad permita iniciar de manera oportuna un tratamiento para asegurar un pronóstico óptimo.

En el caso del cáncer sería una situación ideal, pero la experiencia ha venido demostrando que aun utilizando las técnicas más sensibles y modernas es frecuentemente imposible señalar el grado de evolución del proceso maligno. Puede ocurrir que la detección corresponda a un proceso antiguo que se mantendrá silente sin afectar la supervivencia del individuo; sin embargo también podría ya estar asociada a una diseminación preclínica del cáncer y entonces el tratamiento dejaría de ofrecer una curación del proceso. La detección temprana que permitiría un tratamiento oportuno ahora se cuestiona en cuanto al cáncer de varios tipos como son el mamario, el del cérvix uterino, el pulmonar, el prostático, el gástrico y el de colon, entre otros. De la misma manera algunos marcadores oncológicos bioquímicos y citológicos tradicionales son discutibles, entre ellos el papiloma virus del cérvix, el antígeno prostático, el *Helicobacter pylori*, la mamografía, el antígeno ovárico y la radiografía de tórax, entre otros. Existen informes de la falta de especificidad para señalar la naturaleza maligna de un proceso canceroso y por otra parte el riesgo de que los portadores se sometan a procedimientos intervencionistas desprovistos de un beneficio, mejor calidad de vida ni mayor esperanza de vida.

Otro tema de discusión en cuanto a la detección es la edad del escrutinio inicial y su término, asimismo, la periodicidad de los exámenes y la forma de interpretación de los resultados. Todo esto hace recordar el concepto de que la detección implica un riesgo sin que necesariamente sea un diagnóstico; asimismo, que la presencia de un «marcador de laboratorio» sea equivalente a un «factor de riesgo», porque riesgo no necesariamente desencadena una enfermedad, y ésta no siempre se precede de un riesgo. En la actualidad se enfatiza la conveniencia de que la estrategia de detección universal sea en base de un criterio selectivo e individual.

Ha conmovido el hecho de que recientemente se proponga que la primera mamografía para la detección de cáncer de mama se realice a partir de los 40 años de edad, anual o bianual, y se suspenda después de los 70 años. También se ha presentado una modificación de la citología vaginal (Papanicolaou) que se debe iniciar hasta los 25 años y suspenderla a los 40 años de edad, siendo los intervalos entre tres y cuatro años. En cuanto a la medición del antígeno prostático, se sugiere realizarlo de los 40 a los 70 años de edad, y la búsqueda de cáncer de colon y ovarios después de los 50 años en personas con antecedentes oncológicos familiares. Otra observación

que ha causado sorpresa es que el estudio citológico de un tejido puede dar un diagnóstico erróneo de cáncer en cerca del 20%, y que hasta ahora no existe forma de predecir el grado de malignidad ni la velocidad invasora.

En el área de la enfermedad metabólica y diabetes se han propuesto indicadores para realizar la detección sin que se acepte la conocida como «universal». El síndrome metabólico se puede considerar como un ramillete de factores de riesgo, más que un síndrome *per se*, por lo que se propone de mayor conveniencia la presencia de los antecedentes familiares, el peso corporal, el sedentarismo, el tabaquismo, la hipertensión arterial, el género y la edad.

## Terapéutica médica

Desde hace varias décadas los medicamentos son sometidos a cuestionamientos por la eventualidad de asociarse con inaceptable factor de riesgo de daño y por generar efectos indeseables. Por ello, de manera intermitente algunos fármacos son retirados del mercado, pero lo curioso es que algunos de ellos regresan al uso regular debido a la controversia emanada de los estudios clínicos controlados. La terapéutica médica es presa apetecible de los medios masivos de divulgación para noticias amarillistas que confunden a la población, sobre todo cuando se trata de un esquema de amplio uso, como ocurrió recientemente con el reemplazo hormonal en la menopausia, las estatinas para prevenir la hipercolesterolemia, la aspirina para evitar accidentes cardiovasculares, etc. Varios fármacos han sido catalogados como peligrosos como son las biguanidas, sulfonilureas, glitazonas, inhibidores de ciclooxigenasa (COX), estatinas, anoréxicos, anticancerosos, etc., los cuales han sido procesos oncológicos, obesidad, reumatismo, etc. La efectividad de un medicamento generalmente se estima de acuerdo con la potencia para corregir una cifra de laboratorio, más que en la capacidad de prolongar la esperanza de vida y la calidad de la misma; así, un antidiabético puede reducir la cifra de glucemia, pero no prolongar la supervivencia. También es paradójico que algunos medicamentos diseñados para prevenir enfermedades puedan causar daño a largo plazo, lo cual es significativo, ya que ahora predominan las enfermedades crónica y éstas requieren terapéutica por varios años. Los estudios clínicos son diseñados

para solo pocos años y no para décadas, que es cuando pudieran aparecer efectos adversos. Las investigaciones iniciales mostraron beneficio de Avandia en diabetes, pero una década después se teme por el riesgo de daño cardíaco y muerte. Otro ejemplo es el uso de la combinación estrógeno-medroxiprogesterona como alivio del climaterio y prevención de osteoporosis en la menopausia, que se asoció con cáncer de mama y tromboembolismo; sin embargo, un segundo análisis de la misma información mostró que el riesgo se podría evitar con una adecuada selección de la menopáusica.

Los datos contradictorios que muestra la literatura científica pudieran ser explicados por mediar intereses empresariales farmacéuticos, competencia académica entre los investigadores e incluso cierto amarillismo publicitario. Por ello se ha ido esfumando el dogmatismo generado por la «medicina basada en evidencia» y renace el concepto de que el conocimiento tiene la característica de ser transitorio.

## Conclusión

El médico debe mantener un conocimiento amplio y actualizado proveniente tanto de la literatura científica como de su propia experiencia, porque ello le permitirá una provechosa comunicación con su paciente para decidir la mejor manera de resolver la consulta profesional. El público tiene en la actualidad un fácil y amplio acceso a los temas de salud que frecuentemente ocasionan desinformación, incertidumbre, alarma y confusión, por lo que es necesaria la intervención del médico para proteger a su paciente y sus familiares.

Declaración de interés: El autor declara no tener algún potencial conflicto de interés.

## Bibliografía

- Blumenthal RS, Michos ED. The HALTS trial- Halting atherosclerosis or halted too early? *N Eng J Med.* 2009;361:2178-80.
- Dentzer S. Communicating medical news- Pitfalls of health care journalism. *N Eng J Med.* 2009;360:1-3.
- Glass AG, Lacey JV, Carreon D, Hoover RN. Breast cancer incidence parallel changes in patterns of mammography screening and use of hormone therapy. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99:1152-61.
- Ioannidis JPA. Why most published research findings are false. *OPLoS Med.* 2005 2:696-701.
- McNeil C. Screening mammograms in younger women have low accuracy and detect few cancers. *JNCI.* 2010;101:841-2.
- Vandenbroucke JP. When are observational studies as credible as randomized trials? *Lancet.* 2004;363:1724-7.
- Zarate A. La medicina basada en evidencia y la publicidad masiva sobre el ejercicio clínico. *Acta Med.* 2007;5:233-6.

## Fortalecimiento y modernización institucional de la Academia Nacional de Medicina de México (Resultados e instrumentación 2010-2012)

Manuel H. Ruiz de Chávez<sup>1\*</sup>, David Kershenobich<sup>1</sup>, Armando Mansilla Olivares<sup>1</sup>, Javier Mancilla Ramírez<sup>1</sup>, Pablo Kuri Morales<sup>1</sup> y Alejandro del Valle Muñoz<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Mesa Directiva de la Academia Nacional de Medicina 2009-2010; <sup>2</sup>Asesor de la Presidencia de la Mesa Directiva de la Academia Nacional de Medicina, México D.F., México

### Resumen

Con la finalidad de fortalecer la gestión académica y social de la Academia Nacional de Medicina de México (ANMM), desde el proyecto de trabajo presentado para contender por la vicepresidencia de la corporación, en el 2007 propuse al pleno de la institución desarrollar un ejercicio de planeación estratégica que, precisamente, apoyara la consecución de tal objetivo. La reflexión, que fue secundada por la mayor parte de los académicos, partió de la consideración de que si bien la Academia ha sido siempre un espacio de excelencia para el avance de la medicina en el país, ahora era necesario fortalecer, modernizar y darle una nueva proyección a su quehacer, sobre la base de un ejercicio de análisis y revisión de antecedentes, tareas, compromisos y visión de futuro, bajo una estrategia incluyente, plural y consensuada con el cuerpo de académicos de la corporación, es decir, por medio de un ejercicio de planeación estratégica. El resultado de este esfuerzo, sin duda positivo, es lo que se presenta en las páginas siguientes. Para ello, se parte de la descripción del proyecto inicial, se describe el proceso de su desarrollo técnico y metodológico, las líneas de acción consideradas como prioritarias por los académicos y los pormenores que implicaron su realización.

**PALABRAS CLAVE:** Planeación estratégica. Modernización institucional. Fortalecer. Prioridades.

### Abstract

In order to strengthen the academic and social management of the National Academy of Medicine of Mexico, from the draft paper presented to run for Vice President of the corporation, in 2007 I proposed to the plenary of the institution to develop a planning exercise strategy, in fact supporting the achievement of that objective.

The idea behind the proposal, which was supported by most scholars, started from the consideration that although the Academy has always been an area of excellence for the advancement of medicine in the country, it was now necessary to strengthen, modernize and give a new direction to its work, on the basis of an exercise analysis and background checks, work, commitment and vision, under a inclusive, plural and agreed strategy with the academic body of the corporation, i.e. through a designed planning exercise.

The result of this surely positive effort is presented in the following pages. To this end, part of the initial project description illustrates the process of technical and methodological development, the lines of action considered as priorities by academics, and details involving its realization.

This planning strategy project yielded three specific conclusions: (i) the necessity for a functional reorganization proposal of the Academy's structure; (ii) the need for a self-sustainability financial project to fortify the economic capacity of the Academy; and (iii) the need for an updated project on technological communication of the Academy.

**KEY WORDS:** Strategic planning. Institutional update. Priorities. Strengthen.

### Correspondencia:

\*Manuel H. Ruiz de Chávez  
Academia Nacional de Medicina  
Bloque «B» de la Unidad de Congresos  
Centro Médico Nacional Siglo XXI  
Av. Cuauhtémoc, 330  
Col. Doctores, C.P. 06725, México D.F.  
E-mails: [www.anmm.org.mx/anmm](http://www.anmm.org.mx/anmm)

## Introducción

La búsqueda continua del conocimiento y el espíritu comprometido de un grupo de médicos notables dieron origen a la primera Academia de México en 1836, aunque no fue hasta 1864 cuando se constituyó formalmente como Academia Nacional de Medicina de México (ANMM).

El reconocimiento y prestigio que le acompaña desde entonces es el resultado, por un lado, del legado de nuestros predecesores y, por el otro, de la calidad profesional y humana de cada uno de los actuales académicos que, organizados, multiplican los efectos de su vocación de servicio para beneficio de la sociedad.

La Academia tiene retos, fines y compromisos que se interrelacionan entre sí. Los retos surgen, sobre todo, de los nuevos tiempos, y hacen necesario, por ejemplo, fortalecer la dignidad del médico frente a los efectos de la comercialización corporativa de sus servicios o por cualquier otra causa que deshumanice su práctica profesional. De sus compromisos, destaca la importancia de fortalecer los principios éticos, sostenidos desde siempre ante el avance insospechable de la ciencia y la técnica, que deben ser nuestros aliados, no nuestros adversarios.

Los fines no son regidos por aspectos circunstanciales. Los caracteriza su vigencia permanente, que subraya el propósito académico de realizar y promover el estudio, la enseñanza y la investigación, con espíritu crítico y propositivo.

En sus estatutos, en donde se plasma todo lo anterior, se registra también el carácter jurídico de la Academia, que desde luego recoge las disposiciones legales y reglamentarias en la materia. De esta manera, es un privilegio y también una obligación de la Academia, impuesta por ley, participar en el Sistema Nacional de Salud como instancia consultora, así como intervenir en los procedimientos para el registro de los certificados de especialización. Del mismo modo, la Ley de Profesiones define nuestra responsabilidad para prestar la más amplia colaboración a la autoridad sanitaria. La Ley General de Salud, por su parte, contiene una disposición similar.

Por otro lado, un acuerdo presidencial dispone que los titulares de las dependencias y entidades de la Administración Pública Federal del Sector Salud consulten a la ANMM para la instrumentación de las políticas públicas, en la elaboración y ejercicio de planes y programas, así como en todas aquellas acciones en que éstos consideren necesario contar con la opinión calificada del órgano consultivo de más alto prestigio nacional en la materia.

Sobre la base de la normatividad referida, los estatutos precisan que la ANMM es una corporación científica constituida como asociación civil, consagrada a promover el estudio, la enseñanza y la investigación en el campo de la medicina, cuyos adelantos recoge, analiza y difunde, con la finalidad de actualizar conocimientos y orientar criterios, tanto de los profesionales de la salud como del público en general.

Asimismo, en los estatutos se precisa que la Academia, como organismo consultivo del Gobierno de la Nación, se ocupa de proponer soluciones a los problemas de la medicina mexicana, sea por solicitud del Gobierno federal o por propia iniciativa. No menos importante es señalar que está facultada, de acuerdo con la Ley General de Salud vigente, para dictaminar sobre la idoneidad de los consejos de especialidades médicas, tarea fundamental, junto con la certificación y recertificación que asegura la calidad de los profesionales de las ciencias médicas.

La Academia –gracias al vigor y entusiasmo de sus miembros– ha impulsado el desarrollo del conocimiento de las ciencias médicas, ha abierto sus puertas a las aportaciones de otros campos que conforman un espectro más amplio en el ámbito de la salud y las ciencias de la vida y, al mismo tiempo, no ha dejado de ser el más acucioso y crítico espacio de examen, deliberación, análisis y divulgación de los avances más notorios y trascendentes en estos campos.

Por ello, ahora, mantenerse a la vanguardia ante el despliegue del cúmulo de nuevos saberes y competencias vertiginosas al que asistimos día con día, y estar atentos a su traducción en tecnologías e innovaciones de diverso signo, en beneficio de la salud de la sociedad mexicana, exige su renovación, consolidación y fortalecimiento. De ahí la necesidad del proyecto que a continuación se describe y cuyos resultados se presentan de manera sumaria.

## Material y métodos

### Objetivos y metas

Con el propósito de diseñar un plan de mejora estratégica y funcional a corto y mediano plazo, que fortalezca el posicionamiento de la Academia como una agrupación científica de vanguardia en el país, se consideraron dos objetivos centrales como ejes de orientación de las actividades de planeación estratégica:

- Fortalecer y ampliar los mecanismos y medios de actualización, intercambio, promoción y difusión de los conocimientos médicos y de salud en

general, tanto para los profesionales de la salud como para la sociedad en su conjunto.

- Ampliar, modernizar y consolidar sus actividades de carácter consultivo para el Gobierno de la República, y de consulta para las instituciones públicas, privadas y sociales abocadas al mejoramiento de la salud, así como de beneficio a la comunidad.

Las metas trazadas incluyeron lo siguiente:

- Integrar un programa de acción y mejora institucional que fortalezca su quehacer académico y amplíe su esfera de influencia hacia el Gobierno y la sociedad mexicana, con el fin de incrementar su impacto en la gestión de la salud en el país.
- Diseñar una propuesta de modernización de los medios, instrumentos y bases de consulta, y actualización temática en salud y medicina.
- Formular y sentar las bases para la instrumentación de un esquema de consultoría dirigido a instituciones y organizaciones tanto de la sociedad civil como del sector privado.
- Desarrollar un plan estratégico de comunicación y medios para fortalecer su posicionamiento en la sociedad, así como su vinculación con otras academias internacionales abocadas a la medicina y las ciencias de la salud.

Sobre estas bases, el proyecto, desde la óptica del desarrollo institucional, consistió en desarrollar un plan instrumental a corto plazo, orientado a mejorar su desempeño de manera integral, propiciar su fortalecimiento y la proyección de sus actividades en beneficio de la población mexicana.

### **Factibilidad técnica**

Arribar a las metas trazadas y cumplir plenamente con los objetivos establecidos fue factible, ya que se integró un equipo de trabajo *ad hoc*, conformado por especialistas y profesionales del más alto nivel, quienes tienen interés y conocen el desempeño de la Academia. Por otra parte, su cumplimiento fue concretado en tanto se formularon objetivos alcanzables en el marco del tiempo y los límites establecidos en el protocolo formulado para su instrumentación.

### **Factibilidad económica e impacto socioeconómico**

Con los recursos solicitados al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología para una primera aproximación de mejora de la institución, fue factible alcanzar los

objetivos y metas trazadas, e instrumentar un mecanismo de planeación estratégica que generó propuestas de mejora y actualización continuas.

### **Diseño instrumental**

Con base en la propuesta de plan de trabajo presentada, y de la opinión y consideraciones de los académicos que integran esta corporación, se realizó el diseño instrumental de un plan integral de desarrollo institucional para el periodo 2009-2010, con la finalidad de buscar la mejora, el fortalecimiento y la proyección de las tareas, funciones y propósitos que persigue la ANMM, de acuerdo con lo señalado en sus estatutos.

Para el efecto se realizó un examen exhaustivo de sus antecedentes, compromisos y metas, así como un análisis estratégico de sus principales fortalezas y oportunidades, orientado a consolidar su desempeño institucional y definir pautas de mejora y desarrollo, recogiendo la experiencia explícita de los ex presidentes de la corporación.

Asimismo, se examinaron sus bases y recursos de información, de análisis y actualización de conocimientos, para proponer mejoras en este terreno, así como para promover un mayor y más efectivo protagonismo de su cuerpo académico.

En forma paralela, se estudió y, a partir de ello, se diseñó un plan de comunicación y difusión que consideró la modernización de sus medios de difusión y contacto con la sociedad, una mayor promoción de sus actividades y una mayor visibilidad corporativa.

Otro aspecto de primera importancia fue desarrollar un esquema operativo más efectivo para el desempeño de sus compromisos como órgano consultivo del Gobierno y de la sociedad, así como ampliar su interacción tanto en los ámbitos nacional y estatal, como internacional. Complementariamente, se previó un mecanismo de evaluación continua y mejora permanente, con el objeto de monitorear y ponderar su desempeño y alcances.

### **Previsión presupuestal**

El plan presupuestal considerado implicó que los recursos previstos fueran etiquetados específicamente para los rubros señalados, sin modificarse ni aplicarse en otras medidas, acciones o recursos.

Los recursos se previeron para los siguientes aspectos:

- Conformar un grupo de trabajo integrado por diferentes especialistas que condujeran y desarrollaran

el proyecto, tanto adscritos a la Academia como externos.

- Realizar un ejercicio de consulta de expertos (académicos y especialistas externos a la Academia).
- Llevar a cabo el diseño de un plan básico de comunicación.
- Efectuar un foro de discusión y análisis sobre el desempeño, los desafíos y los escenarios futuros para la Academia, en donde se contara con la participación de profesionales de la medicina y la salud; representantes de los sectores público, privado y social; de instituciones de enseñanza superior y de la sociedad en general.
- Diseñar diversos apoyos y desarrollos tecnológicos vinculados a información bibliográfica para consulta, que puedan integrarse como un servicio para estudiantes, maestros y para los propios académicos, que permitan en una escala mínima recuperar un margen de recursos para su propia operación, así como integrar tres textos guía: propuesta de sustentabilidad financiera, propuesta de rediseño organizacional, y programa de modernización tecnológica, comunicación y posicionamiento institucional.

### **Beneficios a corto, mediano y largo plazo**

- Para la institución:
  - Mejora y fortalecimiento de las actividades sustantivas de la Academia: sesiones académicas, examen de investigaciones y estudios, difusión e intercambio de información.
  - Ampliación y consolidación de sus responsabilidades como órgano consultivo del Gobierno y de la sociedad.
  - Impulso de diversas áreas estratégicas para la modernización y actualización de la Academia y sus departamentos.
  - Mayor posicionamiento de la Academia entre la sociedad mexicana e incluso en el plano internacional, a través de su vinculación con otras organizaciones homólogas de norte, sur e Iberoamérica.
- Para la sociedad y el Gobierno:
  - Disponer de un espacio fortalecido y actualizado para su consulta y búsqueda de apoyo académico e información especializada en temas médicos y de salud en general, en donde se cuenta con el concurso de los profesionales de la medicina y las ciencias de la salud más reconocidos en sus campos.

- Contar con una instancia atenta, fortalecida y suficientemente informada, para anticiparse y generar recomendaciones técnicas basadas en evidencia científica, que orienten, informen y retroalimenten al Gobierno de la República sobre problemas de salud prioritarios en el país.
- Tender acceso a un foro del más alto nivel, para informarse sobre los principales problemas de salud y desafíos de diverso tipo, que inciden en su salud y en la práctica de la medicina en el país, y que son tratados y discutidos por reconocidos especialistas de la medicina y las ciencias de la salud.

### **Resultados**

Con la finalidad de identificar los aspectos de cambio y fortalecimiento más relevantes para la Academia, se efectuó un diagnóstico situacional, que se desarrolló en dos tiempos: primero, a través de una consulta realizada por medio de entrevistas abiertas no estructuradas conocidas como de respuesta eco, instrumento que permite recoger y ponderar el denominado valor agregado percibido; y en un segundo momento, a partir del ejercicio deliberativo efectuado a lo largo de dos días con un conjunto de académicos en Cuernavaca, Morelos, quienes fueron concentrados para tal efecto, tal como tradicionalmente lo contemplan los ejercicios de planeación estratégica.

### **Resultado de las entrevistas**

En el primer caso, se aplicó el instrumento de entrevista a 50 miembros de la Academia (muestra representativa), las cuales arrojaron un total de 2,014 comentarios. Estos comentarios se ordenaron en tres rubros: qué ha mejorado de la Academia; se debe mejorar, y propuestas de mejora y fortalecimiento. Los resultados se exponen a continuación.

### **Lo que ha mejorado**

- La cercanía con los académicos residentes fuera del Distrito Federal.
- Los cursos de actualización para los médicos generales.
- Las acciones de difusión.
- Las presentaciones que tienen lugar dentro del programa académico, así como la formulación de los programas de los distintos departamentos y los trabajos académicos y de otra índole efectuados.

- Existe una mayor y más efectiva comunicación entre académicos, con la Mesa Directiva y con los círculos de estudio que corresponden a la expresión de la Academia en las entidades federativas.
- Se cuenta con más información.
- Es mayor la presencia en los estados.
- Ha mejorado la asistencia a las sesiones académicas.
- Hay una mejor planeación de las actividades.
- Se han efectuado mejores proyectos de orden académico, el diseño del propio programa de sesiones semanales y los de apoyo a la actualización de los profesionales.
- Hoy la Academia está menos aislada, y es ahora más activa.
- Se ha actualizado continuamente el examen y difusión de los avances en el desarrollo del conocimiento médico y en ciencias de la salud, en función de las aportaciones de los académicos.
- Ahora no solo se permite, sino que se promueve, el que los académicos generen nuevas propuestas que fortalezcan el quehacer de la Academia.
- Las sesiones semanales son más dinámicas y contemplan temas de mayor impacto, lo que eleva su nivel.
- Incluir más temas de interés general, es decir, menos especializados.
- Espaciar las sesiones para tener una mejor audiencia.
- Agrupar las sesiones por especialidad.
- Aprovechar conocimientos de profesionistas no médicos.
- Presentar temas de salud pública de alcance nacional.
- Conjuntar a varias sociedades médicas para exponer temas de manera conjunta y desde diferentes perspectivas.
- Modernizar la Academia en su estructura administrativa y en su desempeño en general.
- Actualizar los marcos conceptuales de acuerdo con los desarrollos actuales de la medicina científica.
- Efectuar reuniones en diferentes sitios de la República.
- Generar y hacer públicas las recomendaciones consensuadas de los académicos en torno a temas vigentes, de actualidad y prioritarios para la preservación de la salud y el desarrollo del conocimiento médico y en ciencias de la salud.
- Contar con la tecnología adecuada para transmitir y recibir sesiones vía electrónica, y establecer un programa de videoconferencias.
- Descentralizar algunas actividades dejando el núcleo central de la organización en la ciudad de México.
- Hacer reuniones fuera de los recintos oficiales.
- Dar mayor dinámica a los trabajos de los departamentos que conforman la Academia.
- Modernizar la sede, así como eventualmente estudiar la posibilidad de cambiar la ubicación de la sede.
- Hacer una revisión a fondo de los objetivos, desempeño y alcances de la Academia, reestructurarla y diseñar nuevas estrategias de trabajo.
- Precisar los problemas de la Academia.
- Evitar cambios drásticos, pero sí implantar nuevas medidas de manera gradual.
- Replantear las actividades y las responsabilidades de sus miembros.
- Fomentar el ingreso de jóvenes profesionales de la medicina y las ciencias de la salud.
- Identificar a los investigadores médicos que están creando conocimiento nuevo.
- Incluir a más clínicos a fin de que su número no sea menor que el de los investigadores, pero incorporando también a distintos tipos de académicos.

### **Lo que debe fortalecerse**

- La imagen y distribución de la Gaceta Médica de México (órgano oficial de difusión de la Academia).
- La Academia en ocasiones no representa a la globalidad de la comunidad médica.
- Su función como órgano consultivo del Gobierno Federal y la emisión de más pronunciamientos oportunos y sustentados en evidencia científica, como fue el caso ante la epidemia de Influenza, el tabaquismo y el reto de las adicciones, entre otros. Es decir sus pronunciamientos deben posicionarse de mejor manera y en muchos casos darlos a conocer a la opinión pública y a la sociedad en su conjunto.
- Modernizar la Academia en su estructura administrativa y en su desempeño en general.

### **Las propuestas de mejora y fortalecimiento**

- Mejorar el desarrollo, dinámica y temática de las sesiones.

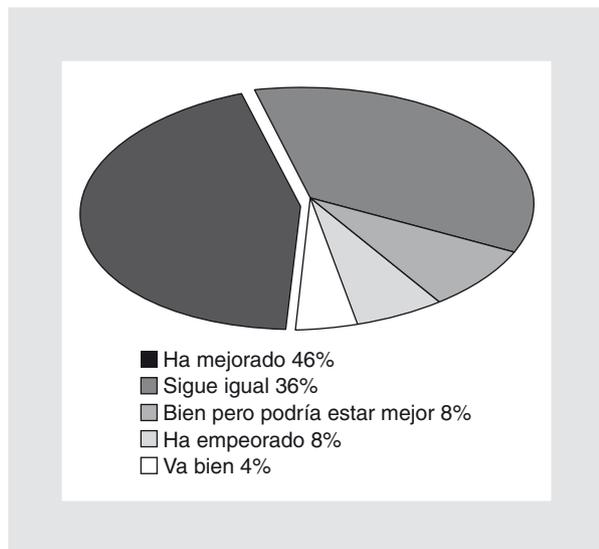


Figura 1. Percepción de los académicos entrevistados.

- Incrementar el número de académicos nuevos.
- Revisar los mecanismos de ingreso y selección de miembros.
- Contar con asociados de primer ingreso de carácter transitorio que tengan que cumplir requisitos de trabajo para la academia), para que posteriormente, accedan a la categoría de miembros numerarios (con tareas específicas) y, más adelante, se conviertan en miembros vitalicios.
- Mejorar la comunicación externa, dar mayor difusión de la Academia y comunicar masivamente sus actividades.
- Influenciar críticamente sobre la comunidad médica mexicana.
- Mejorar la comunicación interna y utilizar más los medios electrónicos para ello.
- Impulsar programas de difusión entre los propios académicos.
- Promover la consulta de la información por medio de Internet.
- Crear sitios electrónicos dependiendo de las áreas de especialización.
- Incrementar la vinculación con el Gobierno.
- Replantear el horario de las sesiones ordinarias.
- Mejorar la biblioteca.
- Incluir en las actividades sustantivas a todos los académicos.
- Generar un proyecto de donadores que puedan aportar recursos económicos a la Academia.

En suma, como puede observarse en la figura 1, una mayor proporción de académicos señalan que, aunque hay necesidad de realizar cambios, modernizar y

fortalecer la corporación, ésta, paulatinamente y en algunas áreas, presenta avances. No obstante, el segundo grupo más numeroso de académicos entrevistados expresa que en realidad la Academia continúa igual que siempre, sin retrocesos pero sin mejoras ostensibles.

El resto de las opiniones no tienen un peso realmente significativo, pero la manifestación de un 14%, si consideramos dos de las tres partes minoritarias (8 y 6%), induce la necesidad de mejorar a la corporación. Si ello lo examinamos con un criterio más abierto, resulta que la mayoría de los académicos (50%) sí se pronuncia por la necesidad de mejorar su desempeño y fortalecer la institución.

Como se desprende del análisis de la figura 2, el aspecto señalado con mayor frecuencia es el de mejorar las sesiones académicas, seguido de la necesidad de modernizar integralmente la corporación y fomentar una mayor asistencia a las sesiones. En tercer lugar aparece la necesidad de realizar efectivamente una revisión a fondo de la Academia, en términos de su estructura, desempeño y funciones; el cuarto lugar lo ocupa el replanteamiento del manejo o desempeño de sus miembros; en quinto lugar, mejorar la comunicación externa, seguido de hacer lo propio en cuanto a la comunicación interna; después, incrementar la comunicación con las autoridades gubernamentales y, finalmente, en octavo lugar aparecen dos propuestas: valorar la posibilidad de cambiar la sede de la corporación y hacer un diagnóstico que en realidad se fusiona con la propuesta señalada en el tercer lugar, relativa a efectuar una revisión a fondo de la Academia.

De todo ello se coligen dos cosas definitivas: por un lado, la necesidad de cambiar; por otro, la de fortalecer la corporación con base a un examen acucioso, situación que, como se verá más adelante, es el resultado del ejercicio de planeación estratégica realizado.

### **La reunión de análisis y planeación estratégica**

Como resultado de la reunión de trabajo celebrada en Cuernavaca, Morelos, a lo largo de dos días –28 y 29 de agosto– se desarrolló un ejercicio detallado de análisis que arrojó las pautas de decisión y acción del proyecto. En la primera sesión de trabajo se analizó la información del sondeo realizado previamente, que se describió en el punto anterior. Sus resultados se examinaron, se discutieron y fueron validados en su mayor parte por los participantes.

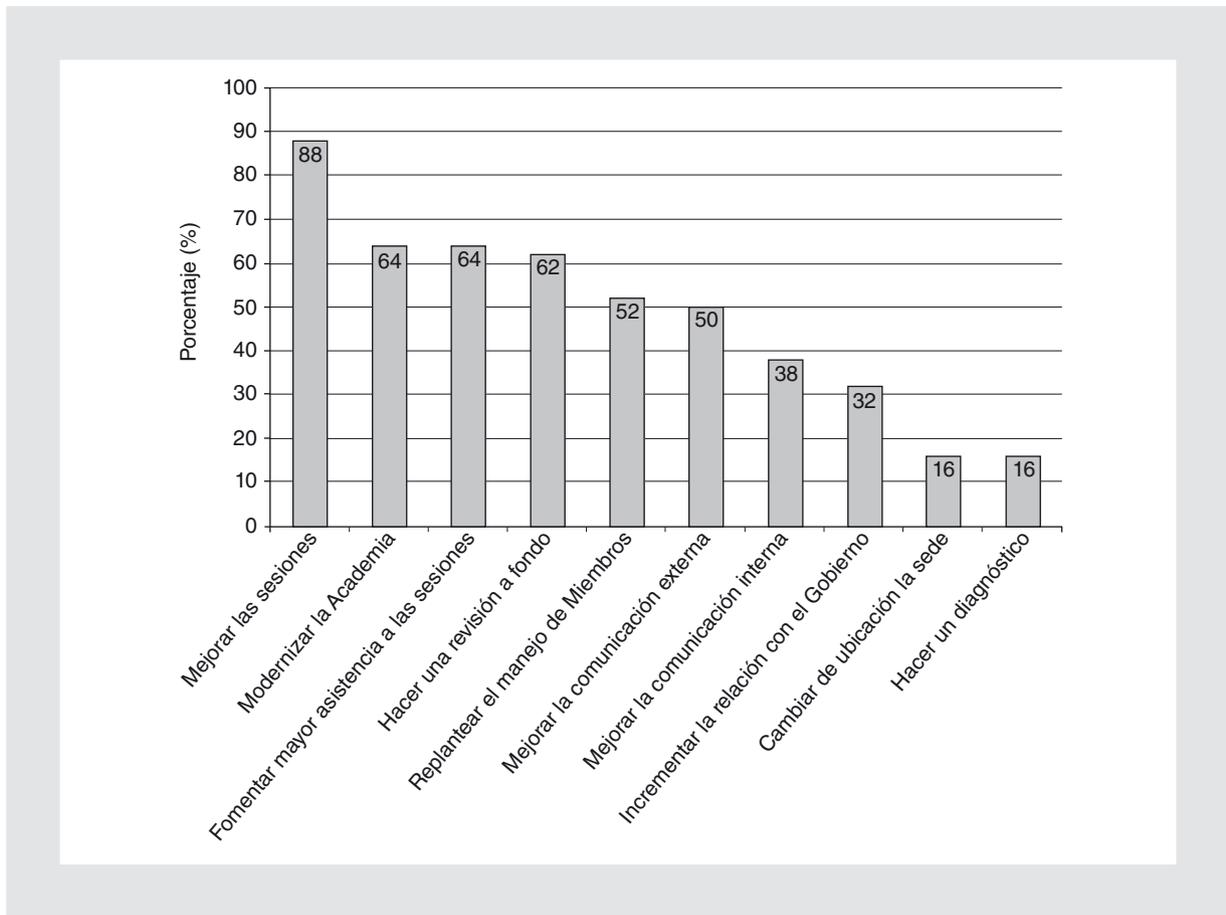


Figura 2. Propuestas con mayor número de menciones.

En base a la evidencia presentada, se propusieron iniciativas de cambio orientadas a atender los asuntos identificados. Esos dos días de trabajo respondieron a las siguientes expectativas:

- Generar propuestas para mejorar la ANMM.
- Redefinir la misión de la ANMM.
- Elaborar un plan estratégico de acción a corto, mediano y largo plazo.
- Redefinir la misión.
- Resolver las problemáticas identificadas de la ANMM.
- Intentar mejorar las acciones de la Academia. Reposicionar la Academia ante el país y la sociedad médica y científica, precisando su misión.
- Redefinir la misión. Consolidar y expandir su acción.
- Definir los objetivos del Congreso Nacional (XLI).
- Identificar ideas concretas para trascender. Establecer mecanismos para aterrizarlas.
- Que las acciones sean realizables.
- Definir la sustentabilidad financiera.

- Identificar recursos que permitan concretar las propuestas.
- Analizar la estructura operativa y proponer opciones.

Para concretar el diagnóstico global, se formaron grupos de trabajo para abordar diferentes tópicos:

- Grupo A:
  - Redefinir la misión de la Academia.
  - Diseñar una estrategia de sustentabilidad financiera.
  - Revisar la funcionalidad interna.
  - Responsabilidad social.
  - Proyección hacia el médico general.
  - Vínculo con el sector de la salud, tanto público como privado.
  - Criterios de admisión y permanencia.
  - Comunicación externa.
  - Círculos de estudios.
  - Sesiones académicas.
- Grupo B:
  - Financiamiento (fideicomiso, autosuficiencia, independencia).

- Estructura organizativa funcional (dirección ejecutiva y otros).
- Marco jurídico (revisión estatutaria).
- Modernización funcional (tecnología y otros recursos comunicacionales).
- Definición de procedimientos (sesiones, ingreso, permanencia).
- Posicionamiento de la Academia (nacional e internacional).
- Publicaciones (gaceta, libros, boletines, otros).
- Derechos y obligaciones de los académicos.
- Mecanismos para incidir en políticas públicas (enseñanza, investigación, planeación, modelos de prevención y atención).
- Redefinición de la misión. (Ética y humanismo, cultura, pro actividad).
- Grupo C:
  - Crear un comité para analizar los temas de las sesiones.
  - Financiamiento de la ANMM: Grupo Carso, Nestlé, Teletón, Telmex, etc. Modificar la figura jurídica de la ANMM y diversificar estrategias.
  - Continuidad con innovación de los programas.
  - Mayor integración de los académicos de los estados en el programa de la ANMM.
  - Redefinir los criterios de admisión de investigadores y clínicos.
  - Órgano consultivo del Gobierno federal, científico, social y humanístico (imagen pública y social).
  - Interacción con el poder legislativo y judicial.
  - Informática y producción editorial.
  - Vinculación con universidades e instituciones de educación superior y sociedades médicas y hospitales de alta especialidad.
  - Redefinir la necesidad de especialidades y especialistas.
- Grupo D:
  - Estudios temáticos prioritarios para la medicina o para las políticas públicas y para la sociedad.
  - Liderazgo en la promoción, desarrollo y reglamentación de las investigaciones en el terreno biomédico.
  - Participación activa en la propuesta y realización de reglamentos nacionales vinculados con la enseñanza de la medicina.
  - Eficiencia de los comités y programas de la Academia (*Pronadameg* y *Gaceta*).
- Buscar y fortalecer el vínculo con los organismos gubernamentales en los temas estratégicos de salud.
- Difundir la medicina científica, humanística y social.
- Modernización de la gestión administrativa y sustentabilidad financiera.
- Ética médica e industria farmacéutica.
- Mejora tecnológica para el desempeño de las funciones sustantivas y adjetivas de la ANMM.
- Revisión de la estructura jurídica y organizacional académica (duración del periodo de la Mesa Directiva).
- Grupo E:
  - Garantizar un mecanismo de financiamiento que dé seguridad económica.
  - Profesionalización de su administración para su buena operación y que sea capaz de trascender a las siguientes gestiones.
  - Que sea un verdadero cuerpo consultivo de las instituciones de salud y de las autoridades gubernamentales.
  - Ampliar la participación de sus miembros y lograr un sentido de pertenencia.
  - Fortalecer el liderazgo del gremio médico a nivel nacional.
  - Profesionalización de los programas de comunicación interna y externa.
  - Vinculación con las instituciones médicas nacionales e internacionales.
  - Regular la relación de los médicos con la industria farmacéutica y biomédica.
  - Impulsar y desarrollar el profesionalismo médico.
  - Promover el desarrollo y actualización de la medicina general.

### **Ejercicio de priorización**

Del análisis de estos grupos sobre los aspectos relevantes relativos a la situación actual de la Academia, se desprendieron los siguientes puntos torales, que más tarde se sometieron a un ejercicio de priorización:

- Financiamiento (fideicomiso, autosuficiencia, independencia).
- Posicionamiento de la Academia (nacional e internacional).
- Publicaciones (gaceta, libros, boletines, etc.).
- Redefinición de la misión (ética y humanismo, cultura, pro actividad).

- Modernización funcional (tecnología).
- Definición de procedimientos (sesiones, ingreso, permanencia).
- Mecanismos para incidir en políticas públicas (enseñanza, investigación, planeación modelos de prevención y atención).
- Proyección hacia el médico general.
- Vínculo con el sector salud público y privado.
- Impulsar y desarrollar el profesionalismo médico.
- Estructura organizativa funcional (dirección ejecutiva y otros).
- Marco jurídico (revisión estatutaria).
- Vinculación con universidades e instituciones de educación superior, y sociedades médicas y hospitales de alta especialidad.
- Redefinir la necesidad de especialidades y de especialistas.
- Mayor integración de los académicos de los estados en el programa de la ANMM.
- Círculos de estudios.
- Redefinir los criterios de admisión de investigadores y clínicos.
- Órgano consultivo del Gobierno federal, científico, social y humanístico (imagen pública y social).
- Ampliar la participación de sus miembros y lograr un sentido de pertenencia.
- Criterios de admisión y permanencia.
- Crear un comité para analizar los temas de las sesiones.
- Estudios temáticos prioritarios para la medicina o para las políticas públicas y para la sociedad.
- Fortalecer el liderazgo del gremio médico a nivel nacional.
- Liderazgo en la promoción, desarrollo y reglamentación de las investigaciones en la biomédica.
- Comunicación externa.
- Sesiones académicas.
- Participación activa en la propuesta y realización de reglamentos nacionales vinculados con la enseñanza de la medicina.
- Derechos y obligaciones de los académicos.
- Continuidad con innovación de los programas.

### **Resultados del ejercicio de priorización (Fig. 3)**

Del mismo modo que para precisar los aspectos más relevantes de la Academia se conformaron grupos de trabajo, lo propio se hizo para considerar los aspectos que debían considerarse en el planteamiento de la misión o propósito de la Academia. Los

aspectos centrales, de manera agregada, fueron los siguientes:

- Pronunciarse sobre los problemas de salud del país.
- Promover el progreso de la medicina.
- Impulsar la calidad de la atención médica, la enseñanza y la investigación.
- Representar a la profesión médica.
- Reconocer la excelencia en la práctica de los médicos.
- Realizar actividades medicosociales en beneficio de la comunidad.
- Promover el estudio, la enseñanza y la investigación. Actualizar conocimientos y orientar criterios.
- Proponer soluciones a los problemas de salud.
- Analizar la situación de la medicina.
- La ANMM es un grupo colegiado, científico y humanista.
- Promover la difusión del conocimiento científico en salud.
- Orientar a la sociedad en temas de salud de interés e impacto públicos.
- Asesorar a los tres niveles de Gobierno en programas de salud.
- Vigilar la profesionalización y la calidad de la atención médica.
- Ser líder nacional.
- Promoción y desarrollo del conocimiento médico.
- Propiciar la excelencia en el desarrollo del conocimiento y práctica de la medicina y las ciencias de la salud.
- Ética y humanismo médico.
- Actualización del conocimiento científico.
- Promoción de la educación.
- Pronunciamiento sobre los grandes problemas de salud y sus soluciones.
- Reconocer y estimular los méritos profesionales.
- Promover y vincular la participación de otros profesionales en la solución de los problemas de salud.
- Promover el estudio, la difusión de los avances científicos y tecnológicos de las ciencias de la salud en beneficio de la comunidad médica y la sociedad.
- Elaborar y promover principios, valores y normas que mejoren el ejercicio profesional de la medicina.

### **Propuesta final de Misión**

La Academia Nacional de Medicina de México es una corporación científica y humanista, integradora de

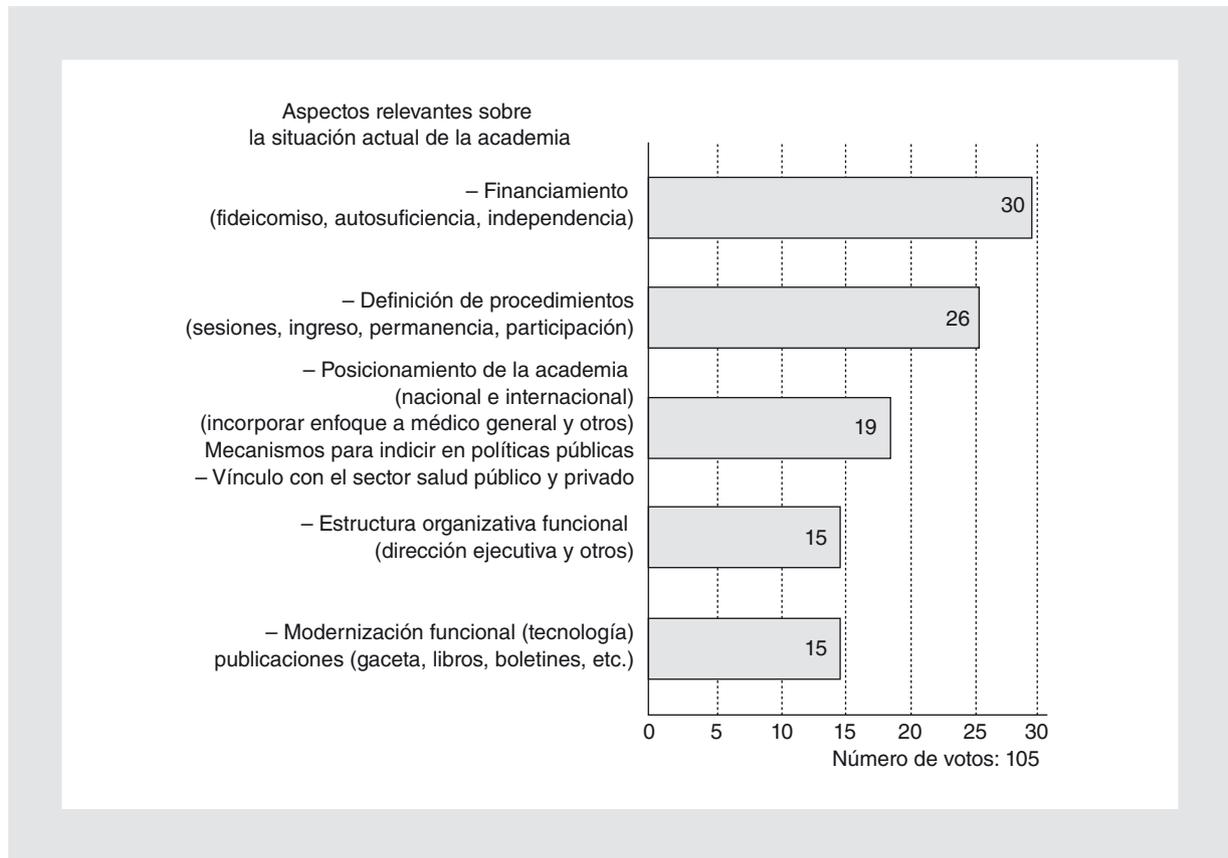


Figura 3. Resultados del ejercicio de priorización.

los líderes de las ciencias médicas, dedicada a preservar la salud y promover el profesionalismo.

### Propuestas iniciales de visión

- Ser referente del profesionalismo médico al servicio de la salud.
- Los líderes de la profesión médica al servicio de la salud.
- Líderes de la medicina por servir a la salud.
- Liderazgo por servicio.

### Propuesta final de visión

Ser referente de excelencia y profesionalismo en la medicina.

### Discusión

#### Iniciativas de cambio finales

- Acciones de desarrollo con la consultoría externa:
  - Autosuficiencia financiera.

- Reestructuración organizativa y funcional de la ANMM.
- Modernización en la información, comunicación y tecnologías.
- Acciones de desarrollo interno:
  - Sesiones.
  - Ingreso, progreso y permanencia.

#### Descripción y propuestas de las acciones de desarrollo externo

- Autosuficiencia financiera.

Propuesta: garantizar que la Academia sea financieramente autosuficiente para darle independencia y sustentabilidad operativa a largo plazo. Modificar el esquema de financiamiento. Diversificar las fuentes de financiamiento. Desarrollar una propuesta presupuestal de mediano y largo plazo (de 3 a 10). Establecer formalmente un comité de finanzas en el que participen el vicepresidente y el tesorero. Desarrollar una estrategia de cabildo ante el H. Congreso de la Unión para que se establezca un mecanismo de asignación de

recursos en el Presupuesto de Egresos de la Federación (PEF). Fortalecer el vínculo con las instituciones donadoras actuales y potenciales, y formalizar mecanismos que garanticen sus aportaciones. Establecer vínculos formales para el financiamiento con las organizaciones de la sociedad civil y la iniciativa privada.

Responsables: Mesa Directiva y académicos integrantes del Comité de Finanzas.

- Reestructuración organizativa y funcional de la ANMM.

Propuesta: profesionalizar la administración. Conservar la Mesa Directiva sin cambios. Crear una Secretaría Ejecutiva que dé permanencia y seguimiento a los proyectos, con independencia de los cambios de presidencia. Oficializar capítulos por regiones y otros criterios en vez de círculos.

Responsables: Mesa Directiva o comité específico.

- Fortalecimiento de la comunicación y las herramientas tecnológicas correspondientes (página web, teletransmisión, entre otras herramientas).

Propuesta: uso de las nuevas tecnologías de la información en la mejora de los procesos administrativos, educativos, de servicios y de acceso, y difusión del conocimiento emanado de la Academia; vínculo de comunicación entre los miembros de la Academia con otros organismos o instituciones y con la sociedad; captura y guarda de la información en medios electrónicos; apoyo a la realización y conducción de las actividades científicas y académicas; alianzas estratégicas con instituciones afines.

Responsables: Mesa Directiva y comité específico.

- Acciones de desarrollo interno.

Mejora del desarrollo de las sesiones.

Propuesta: elevar el valor de la Academia para los académicos fomentando mayor participación física y virtual. Desarrollar una página web que sirva de medio de comunicación verdadero –de dos vías– y en la que se produzcan y difundan contenidos de alto valor.

Propuesta: a través de un ejercicio itinerante para acercar la Academia a diversos grupos, se pone en la mesa el programar una secuencia temática que atienda problemas prioritarios nacionales.

Asimismo, crear un comité que analice los temas y proponga a los ponentes. Cambiar el formato a mesas panel con diversos especialistas abordando temas prioritarios. Integrar otro cuerpo de trabajo –comité o comisión– que identifique los temas

prioritarios y convoque a los ponentes de las mesas, así como difundir las sesiones a través de medios electrónicos y programar las sesiones en sedes itinerantes.

Responsables: el Comité y Mesa Directiva.

- Del ingreso, progreso y permanencia

Propuesta: implantar nuevos criterios de admisión que favorezca el ingreso de líderes jóvenes y clínicos de admisión que favorezcan el ingreso de los líderes jóvenes y médicos clínicos. Dar de baja a personas que no aportan o dañan el carácter institucional de la ANMM.

Responsables: Mesa Directiva y comités.

Adicionalmente, se consideró necesario impulsar un mejor posicionamiento de la Academia con la finalidad de convertirse en el principal referente para las autoridades gubernamentales, la comunidad médica y otras instancias públicas y privadas (la sociedad) relacionadas con la medicina. Ello implica incrementar relaciones formales, sólidas y permanentes con las principales corporaciones médicas internacionales; lograr que las autoridades, la comunidad médica y las instancias relacionadas con la medicina reconozcan el liderazgo de la corporación y, asimismo, establecer vínculos permanentes con nuestros pares a nivel internacional.

Estas tareas relativas al posicionamiento de la Academia, si bien forman parte del bagaje de propuestas y tópicos examinados en el ejercicio de planeación estratégica del cual se da cuenta en este informe, serán desarrolladas gradualmente e incorporadas al programa de trabajo de la Academia a futuro.

## Conclusiones

Mediante el recorrido metodológico descrito en el presente informe, la Academia Nacional de Medicina de México ha puesto al día su propósito, trazado en términos de una misión y una visión claras y actuales, de frente a las necesidades, cambios y avances del conocimiento médico, así como la innovación y el desarrollo tecnológico en el contexto de las ciencias de la salud y la vida.

Las líneas de trabajo identificadas como estratégicas responden a los aspectos seleccionados como esenciales para su fortalecimiento como institución, cuyo liderazgo y prestigio tienen mayor relevancia para la sociedad, así como para garantizar su proyección de futuro.

Las acciones de cambio y los procedimientos recomendados son un camino cierto para fortalecer y renovar el carácter institucional de la Academia. Cuatro son los pilares que le darán sustento: impulsar y actualizar su contribución a la ciencia y la comunidad médica; renovar y consolidar el interés, el compromiso y la participación de los académicos; asegurar su permanencia y su viabilidad financiera, y, lo más importante, seguir contribuyendo a la salud y el bienestar de México.

En esencia, lo propuesto lleva a renovar la capacidad ejecutiva y de gestión del equipo de trabajo; a ensanchar y fortalecer las fuentes de recursos financieros, y a establecer un nuevo ámbito de comunicación e interacción, tanto entre los académicos como con la sociedad interesada. De su adecuada instrumentación, seguimiento y renovación permanente dependerá que lo ya diseñado sirva a los propósitos planteados.

Es necesario subrayar que se trató de un ejercicio incluyente, en donde la mayor parte de los académicos que integran la corporación vertieron sus análisis, ideas y consideraciones sobre los cambios propuestos y el nuevo arreglo institucional.

Cabe advertir que, en tanto fue un desarrollo de planeación estratégica, sus resultados instrumentales se irán desarrollando gradualmente, a través del compromiso de las mesas directivas siguientes, de acuerdo con sus planes de trabajo. Se considera que estos avances deben ser capitalizados progresivamente en

beneficio de la Academia Nacional de Medicina de México y de la salud de la población en su conjunto.

## Agradecimientos

Los autores agradecen al equipo del ingeniero Enrique Taracena Figueroa por su colaboración como consultores externos, con lo que se hizo posible efectuar este proyecto de fortalecimiento institucional de la Academia.

## Bibliografía

- Academia Nacional de Medicina de México. Presidentes 1864-2006. México, 2006.
- Álvarez Torres M. Manual de planeación estratégica. La metodología de consultoría más práctica para crecer en un ambiente competitivo. México: Panorama editorial S.A de C.V.; 2006.
- Comisión mexicana sobre macroeconomía y salud. Macroeconomía y salud: invertir en salud para el desarrollo económico. México: Secretaría de Salud; 2006.
- Discursos y programas de trabajo de los ex presidentes de la Academia Nacional de Medicina 1960-2006. Editado por la Academia Nacional de Medicina de México.
- Rodríguez de Romo A, Castañeda López G, Robles Valencia R. Protagonistas de la medicina científica mexicana 1800-2006. México: UNAM, Facultad de Medicina/Plaza y Valdés editores; 2008.
- Sallenave, JP. Gerencia y planeación estratégica. Colombia: Editorial Norma; 2002.
- Taracena Figueroa E, Pérez Colin J, Betancourt C. Informe de resultados, consulta y subproyectos I, II y III. México: Mimeo; 2010.
- Taracena Figueroa E, Pérez Colin J, Betancourt C. Proyecto de planeación estratégica para la Academia Nacional de Medicina de México, 2009-2010.
- Uribe Elias R. El pensamiento médico contemporáneo. México: Universidad Autónoma de Aguascalientes; 2007.
- Cortés Riveroll J, Pérez González D, Rosales de Gante S, Viesca Treviño C. Historia antigua de la medicina. México: Facultad de Medicina Benemérita Universidad Autónoma de Puebla; 2007.

## Presentación de dos casos de enfermedad de Chagas aguda en México

Paz María Salazar Schettino\*, Martha Bucio Torres, Margarita Cabrera Bravo y Adela Luisa Ruiz Hernández

Laboratorio de Biología de Parásitos, Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), México, D.F.

### Resumen

Se presentan dos casos agudos de enfermedad de Chagas en escolares de 6 y 13 años de edad; en ambos se presentaron las manifestaciones clínicas del signo de Romaña, adenitis regional y fiebre; cuentan con el antecedente de convivencia y de la picadura del transmisor; habitan en viviendas con materiales de construcción considerados de riesgo para la infestación por el insecto transmisor como son el techo de palma, muros de carrizo y piso de tierra. El diagnóstico parasitológico de ambos casos se estableció por la identificación de tripomastigotes de *Trypanosoma cruzi* en frotis sanguíneo y gota gruesa; se aisló el parásito en uno de ellos. Se administró tratamiento con benznidazol acorde a los lineamientos de la Organización Mundial de la Salud/Organización Panamericana de la Salud (OMS/OPS) para esta enfermedad. La presencia de casos agudos en áreas rurales confirma la transmisión activa del parásito, por lo que deben aplicarse medidas de vigilancia y control epidemiológico. La importancia de estos casos radica en que la infección por *Trypanosoma cruzi* es sintomática en el 5%, lo que implica que un alto porcentaje de los casos de infección que cursan asintomáticos no están siendo diagnosticados en nuestro país.

**PALABRAS CLAVE:** Chagas. *Trypanosoma cruzi*. *Triatoma*.

### Abstract

Two cases of acute Chagas disease in schoolchildren of 6 and 13 years of age, both with the clinical features of Romaña's sign, regional lymphadenopathy, and fever, have a history of coexistence and the bite of the transmitter, and live in housing constructed with material considered at risk for infestation by the vector; i.e. roof and walls with palma/zacate (palm tree, grass leaves), dirt floor, and inadequate illumination and ventilation. The parasitological diagnosis of both cases was established by identification of trypomastigotes of *Trypanosoma cruzi* in blood smears and the parasite was isolated in one of them. Benznidazole treatment was administered according to the guidelines of the WHO/PAHO for this disease. The presence of acute Chagas disease in rural areas confirms the active transmission of the parasite, so surveillance and epidemiological controls should be applied. The importance of these cases is that *T. cruzi* infection is symptomatic in 5% of cases, which implies that a high percentage of cases of infection appear asymptomatic and are not being diagnosed in our country.

**KEY WORDS:** Chagas. *Trypanosoma cruzi*. Kissing bug.

### Correspondencia:

\*Paz María Salazar Schettino  
UNAM  
Facultad de Medicina, Edificio A, 2.º piso  
Laboratorio de Biología de Parásitos  
Ciudad Universitaria  
C.P. 04510, México, D.F.  
E-mail: pazmar@servidor.unam.mx

Fecha de recepción en versión modificada: 26-10-2010

Fecha de aceptación: 29-10-2010

## Introducción

La enfermedad de Chagas, también conocida como tripanosomiasis americana, es una parasitosis producida por *Trypanosoma cruzi*. La infección se transmite de forma natural por triatominos (*Hemiptera: Reduviidae*), los cuales son insectos hematófagos, conocidos comúnmente como «chinche besucona» o «chinche de campo». Esta enfermedad se asocia a la pobreza y a las malas condiciones de la vivienda; se encuentra ampliamente distribuida, principalmente en las áreas rurales de todo el continente latinoamericano y en zonas marginadas de las grandes ciudades<sup>1</sup>.

En la década de 1980, con protocolos estandarizados se estimó la prevalencia de la infección en 21 países endémicos, la cual fue de 18 millones de casos y 100 millones de individuos en riesgo de infección. En 1993, el Banco Mundial estableció que la enfermedad de Chagas ocupaba el primer lugar entre las enfermedades tropicales y el cuarto entre las transmisibles; por otro lado, representa de manera importante un problema que afecta económicamente a los países endémicos con un impacto de 6.5 billones de dólares por año<sup>1</sup>.

En el 2002, un comité de expertos de la OMS estimó que aproximadamente 8-9 millones de personas en México, Centroamérica y región andina estaban infectadas, y 25 millones en riesgo<sup>2</sup>. El Banco Mundial señala que en Latinoamérica, desde el punto de vista económico, es la más importante de todas las enfermedades parasitarias, incluyendo paludismo, leishmaniasis y oncocercosis. A la fecha existe una actitud pasiva provocada por el desconocimiento de la magnitud de esta enfermedad con relación a la detección de casos, ya que solo se notifican aquéllos en los que se ha desarrollado una enfermedad específica, y se quedan sin diagnóstico los casos asintomáticos, que son aproximadamente el 70%<sup>3</sup>.

En 1996, la OPS estimó una incidencia anual en México de 44,000 casos nuevos con una prevalencia de 1,610,000 personas infectadas<sup>4</sup>. En 1987, Velasco, et al. realizan la Encuesta Nacional de salud de España (ENSE), donde se determina seropositividad entre 3-4 millones de individuos infectados en todo el país; la prevalencia más baja fue en el estado de Jalisco, con 0.1%, y la más alta en Chiapas, con 5.0%<sup>5</sup>. En otros estudios se han reportado prevalencias de 1 hasta 37%<sup>6-8</sup>.

Los primeros casos descritos de la enfermedad de Chagas en fase aguda fueron reportados por Mazzotti

en 1940<sup>9</sup>. En el país no se conoce la magnitud y la distribución de la enfermedad debido a que los estudios que se han realizado han sido con diferentes objetivos y metodologías, además del desconocimiento del cuadro clínico para sospechar y establecer el diagnóstico, lo cual dificulta precisar la morbimortalidad. Existen estudios que han detectado al vector transmisor infectado y la existencia de casos humanos infectados y enfermos, lo que significa que en nuestro país existen las condiciones para que se lleve a cabo la transmisión en la mayor parte del territorio nacional<sup>10</sup>.

Los principales mecanismos de transmisión son el natural (90%), por medio de los insectos transmisores (Chagas rural), el transfusional (6%) (Chagas urbano) y otros menos frecuentes, en especial la transmisión de la madre al producto (connatal)<sup>11</sup>.

En la República Mexicana se han identificado 32 especies de triatominos transmisores, 23 son exclusivas del país; actualmente se han identificado 13 especies de importancia epidemiológica por su capacidad vectorial y distribución, entre las cuales destacan *Triatoma barberi*, *T. dimidiata* y *M. pallidipennis*<sup>12</sup>.

En la historia natural de esta enfermedad, clínicamente se presentan la fase aguda, la crónica asintomática (indeterminada) y la crónica sintomática. La fase aguda usualmente dura de dos a tres semanas y ocasionalmente hasta cuatro meses; se presenta en un 5% de los infectados, los niños menores de 10 años son los más afectados; aproximadamente el 75% presentan signos y síntomas relacionados con la puerta de entrada aparente del parásito al organismo y además manifestaciones sistémicas. Cuando la vía de entrada es en la región ocular, se presenta el signo de Romaña en alrededor del 50% de los casos, que consiste en edema bpalpebral unilateral, poco doloroso, de aspecto violáceo, con prurito discreto, y se acompaña de adenopatías preauriculares, submaxilares y occipitales. Cuando la vía de entrada es en otra región del cuerpo, se denomina chagoma de inoculación (25%) y se presenta como un nódulo subcutáneo, violáceo con microadenitis regional. Las manifestaciones sistémicas son fiebre sin características especiales, astenia, mialgias, artralgias, hepato y/o esplenomegalia; ocasionalmente, en áreas endémicas, este cuadro se presenta con manifestaciones respiratorias o digestivas. Menos de un 1% se complica con meningoencefalitis, miocarditis o pericarditis; especialmente en niños y ancianos con desenlace fatal.

La fase crónica asintomática, también conocida como indeterminada, dura entre 10 y 20 años, se diagnostica principalmente por métodos serológicos y es

clínicamente silenciosa con parasitemia muy baja, por lo que los métodos parasitológicos son poco sensibles.

En la fase crónica sintomática, el órgano más afectado es el corazón; se presenta miocarditis, con manifestaciones de insuficiencia cardíaca congestiva y cardiomegalia. Se puede producir enfermedad en cualquier víscera hueca, principalmente en el aparato digestivo (megaesófago y megacolon)<sup>13</sup>.

El diagnóstico se realiza con métodos parasitológicos indicados en la fase aguda, y con métodos serológicos y de gabinete para la fase crónica. Los exámenes parasitológicos son examen directo, gota gruesa y frotis sanguíneo, que se utilizan para observar formas sanguíneas; también son útiles métodos de concentración como el Strout y microhematocrito. Otros métodos cuyo fin es incrementar el número de parásitos son el xenodiagnóstico, el hemocultivo y la inoculación en animales. Los exámenes serológicos recomendados por la OMS son ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA) indirecta, inmunofluorescencia indirecta (IFI) y hemaglutinación indirecta (HAI). Para el estudio cardiológico, se recomiendan electrocardiograma (ECG), radiografías del tórax y ecocardiograma<sup>14</sup>.

El tratamiento antiparasitario específico solo existe para la fase aguda y se utilizan dos fármacos, ambos con efectos hepatotóxico y nefrotóxico; no existen presentaciones pediátricas. El nifurtimox a dosis de 8 a 10 mg/kg de peso por día, durante 60 días, y el benznidazol a dosis de 8 a 10 mg/kg de peso por día, durante 30 días<sup>15</sup>. Para la miocarditis, es sintomático principalmente con antiarrítmicos, cuando sea necesario instalación de marcapasos o incluso trasplante de corazón. Para los megas digestivos se indica la cirugía, en el esófago se realiza cardiomiectomía con la utilización de sondas para dilatación y en colon, resección del área afectada<sup>3</sup>.

## Presentación de casos

Durante la realización de un estudio epidemiológico en la Jurisdicción Sanitaria 6 en Tamazunchale, San Luis Potosí, los servicios de salud estatal solicitaron a nuestro grupo de investigación interconsulta para dos casos de enfermedad de Chagas en fase aguda.

### Caso 1

#### Enfermedad de Chagas en fase aguda (16 de mayo de 2007)

MCSS. Paciente femenina de seis años de edad (Fig. 1), originaria del estado de San Luis Potosí, con



**Figura 1.** Signo de Romaña en ojo izquierdo con 12 días de evolución.

residencia en el barrio Acantzen de la localidad Tanchahuil en el municipio de San Antonio, en el mismo estado. La paciente fue llevada por su padre al centro de salud, donde el personal del área médica nos solicitó la interconsulta para realizar el diagnóstico. El interrogatorio se realizó de forma directa e indirecta mediante entrevista con el padre. Inicia su padecimiento actual el día 5 de mayo de 2007, posterior a la picadura del insecto transmisor durante la noche; al día siguiente presenta fiebre no cuantificada, constante, de un día de duración, la cual remitió espontáneamente para presentarse nuevamente seis días después acompañada de edema bipalpebral izquierdo, motivo por el cual los padres acuden al centro de salud de Tanchahuil, donde se le toma muestra sanguínea por punción digital para realizar frotis y gota gruesa; fueron enviados al Laboratorio de la Jurisdicción Sanitaria 6, donde observaron tripomastigotes sanguíneos de *Trypanosoma cruzi*. El epidemiólogo jurisdiccional establece comunicación con el Laboratorio de Biología de Parásitos de la Facultad de Medicina de la UNAM el día 15 de mayo para solicitar la confirmación del diagnóstico y el tratamiento específico. Al día siguiente se visita a la paciente en el domicilio para realizar el estudio clínico epidemiológico con historia clínica, evaluación de la vivienda y toma de muestras para el diagnóstico parasitario y serológico. Los antecedentes personales no patológicos y patológicos, sin importancia para el padecimiento actual. Presenta antecedentes de importancia epidemiológica relacionados con la convivencia desde el nacimiento con el insecto transmisor dentro de la vivienda, así como la captura de un triatomino dentro de ésta, lo

cual se corrobora al ser identificados ejemplares de *Triatoma dimidiata* por la paciente y el padre, quien refiere que en la región son conocidos como *Jutzul*, que en lengua huasteca significa «la que chupa sangre». Otro antecedente de importancia son las características de la vivienda, que presenta materiales de construcción considerados de riesgo para la presencia del transmisor (muros de carrizo, piso de tierra y techo de palma), además de malas condiciones higienicosanitarias, ventilación e iluminación. El antecedente transfusional es negativo. A la exploración física, los datos más relevantes fueron el signo de Romaña en ojo izquierdo, acompañado de eritema, prurito y dolor retroocular, y adenomegalias preauricular y submaxilar izquierdas. Ruidos cardíacos sin alteraciones, sin hepatoesplenomegalia; miembros inferiores sin edema. Se confirmó el diagnóstico parasitológico por el Laboratorio de Biología de Parásitos, mediante la observación del parásito en frotis y su aislamiento en medio de cultivo NNN y LIT. Se solicitaron biometría hemática, química sanguínea, examen general de orina y pruebas de funcionamiento hepático, las cuales fueron normales, por lo que se inició el tratamiento con benznidazol en dosis de 10 mg/kg de peso por día durante 30 días, bajo la supervisión del epidemiólogo de la jurisdicción sanitaria, sin presentar reacciones adversas. Después del tratamiento, se monitoreó serológicamente con ELISA indirecta e IFI cada seis meses durante año y medio, cuyos títulos fueron, respectivamente, de 0.231 D.O. y 1:256 a los seis meses, de 0.049 D.O. y 1:128 a los 12 meses, y 0.021 D.O. y 1:64 a los 18 meses; se realizó ECG a los seis meses después del tratamiento, cuya interpretación fue de trazo normal. La paciente evolucionó asintomática y actualmente se encuentra en aparente buen estado de salud.

## Caso 2

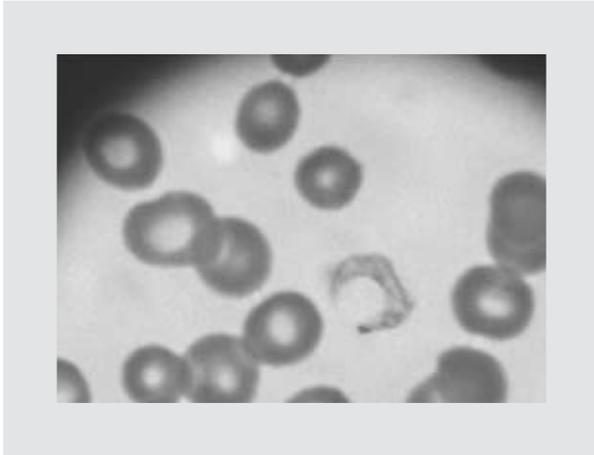
### Enfermedad de Chagas en fase aguda (28 de mayo de 2009)

MARH. Paciente masculino de 13 años de edad (Fig. 2), originario del estado de San Luis Potosí, residente en el barrio Rancho Nuevo, municipio de San Antonio, en el mismo estado. Se presentó en el centro de salud acompañado por su madre, donde el personal del área médica nos solicitó la interconsulta para realizar el diagnóstico. El interrogatorio se realizó de forma directa e indirecta mediante entrevista con la madre. El padecimiento actual inició seis días antes por la picadura del insecto transmisor, al día siguiente



Figura 2. Signo de Romaña en ojo derecho con seis días de evolución.

presentó fiebre no cuantificada, cefalea, edema bupalpebral derecho y adenitis preauricular derecha. El mismo día se realiza el estudio clínico epidemiológico con historia clínica, evaluación de la vivienda y toma de muestras para el diagnóstico parasitario y serológico. Los antecedentes personales no patológicos y patológicos, sin importancia para el padecimiento actual. Presenta antecedentes de importancia epidemiológica relacionados con el conocimiento del insecto transmisor y la picadura del mismo, refiere que los conocen como *chinche*. Otros antecedentes de importancia son la captura de 30 insectos dentro de la vivienda, de los cuales tres fueron positivos a la infección por *Trypanosoma cruzi* y las características de la vivienda con materiales de construcción considerados de riesgo para la presencia del transmisor (muros de carrizo, piso de tierra y techo de lámina), además de malas condiciones higienicosanitarias, ventilación e iluminación. El antecedente transfusional es negativo. A la exploración física, los datos más relevantes fueron el signo de Romaña en ojo derecho con pigmentación violácea y adenomegalia preauricular derecha. Sin hepatoesplenomegalia; miembros inferiores sin edema.



**Figura 3.** Tripomastigote sanguíneo en frotis de sangre del caso 2. Tinción con hematoxilina-eosina. Aumento 100 X.

Se confirmó el diagnóstico parasitológico por el Laboratorio de Biología de Parásitos mediante la observación del parásito en frotis y gota gruesa (Fig. 3), la serología fue negativa con ELISA indirecta (0.021 D.O.) e IFI.

Se confirma el diagnóstico y se solicitan, previo al tratamiento, biometría hemática, química sanguínea, examen general de orina y pruebas de funcionamiento hepático, las cuales fueron normales, por lo que se inició el tratamiento con benznidazol en dosis de 10 mg/kg de peso por día durante 30 días, bajo la supervisión del epidemiólogo de la jurisdicción sanitaria, sin presentar reacciones adversas. El paciente evolucionó asintomático y actualmente se encuentra en aparente buen estado de salud.

## Discusión

En la mayoría de los casos de la enfermedad de Chagas aguda no hay síntomas o signos de entrada del parásito, y cursan asintomáticos; solo un 5% desarrolla la etapa aguda sintomática. Los signos patognomónicos aparentes más frecuentemente reportados son el signo de Romaña y el chagoma de inoculación, acompañados de adenomegalias focalizadas. Desde 1979, A. Rassi señala que el signo de Romaña se puede observar en el 50% de los casos; que el Chagoma de inoculación en un 25% y el otro 25% para los casos que no presentan puerta de entrada aparente<sup>16</sup>. El síntoma más frecuente es la fiebre, la cual se presenta hasta en un 95% de los casos agudos, puede ser continua, remitente, intermitente, con dos o tres picos en 24 horas, usualmente sin características específicas; todos los demás signos y síntomas, como astenia, adinamia, cefalea, hepatoesplenomegalia,

entre otros, son inespecíficos, como lo han reportado diversos autores<sup>17-19</sup>. La gravedad de los casos agudos es variable y puede haber diferencias de una región a otra por distintas circunstancias; por ejemplo, comportamiento de las poblaciones parasitarias prevalentes. En un grupo de 470 casos agudos, Lugones, et al. encontraron que el 75% presentó formas benignas, el 19%, de mediana gravedad, y el 6%, graves<sup>20</sup>. Los casos presentados mostraron una evolución aguda benigna con vía de entrada aparente del parásito (signo de Romaña), fiebre y adenomegalias; especialmente el primero fue lo que permitió sospechar la infección por *T. cruzi*. Como fue señalado anteriormente, el diagnóstico de la infección por *Trypanosoma cruzi* debe ser considerada, ya que la experiencia de otros países señala que el 95% de los casos de infección cursan asintomáticos, lo que implica que seguramente en las zonas de riesgo en nuestro país no está siendo detectada la infección, con la consecuente falta de aplicación de medidas de prevención y control.

El diagnóstico clínico de esta fase se dificulta debido a lo inespecífico y heterogéneo de los hallazgos clínicos, lo cual sugiere que la mayoría de los casos agudos probablemente no son diagnosticados<sup>18</sup>. Debido a lo anterior, es de suma importancia insistir en la semiología de estos signos y en un adecuado interrogatorio de antecedentes epidemiológicos para fundamentar el diagnóstico.

Como se comentó en un principio, en los estudios epidemiológicos se detectan principalmente casos crónicos asintomáticos (fase indeterminada), a diferencia del hallazgo de casos agudos, que son reportados en forma esporádica<sup>21-29</sup>. Al respecto, Tellaache, en 1976, reporta 74 casos encontrados con motivo de las acciones realizadas por la Comisión Nacional de Erradicación del Paludismo<sup>30</sup>. En estudios epidemiológicos realizados en México, en Zacoalco de Torres, Jalisco, se estudiaron 530 individuos y se encontraron ocho parasitológicamente positivos, de los cuales cinco eran menores de 17 años<sup>31</sup>. En el estado de Oaxaca, en otro estudio de 1,210 personas en cuatro localidades, se detectaron 111 seropositivos, con la frecuencia más alta en el grupo de 6 a 14 años (5%)<sup>32</sup>. En Veracruz (2007), Salazar, et al., en otro estudio en menores de 18 años, determinan un 5.2% de seropositividad en Tuxpan<sup>33</sup>. Los resultados de estos estudios presentan una marcada similitud con el perfil epidemiológico que ha sido determinado en otras regiones de países endémicos, especialmente con relación a la edad en la que los individuos se infectan por transmisión vectorial.

Aun cuando en México se desconoce la prevalencia y la distribución de la enfermedad, es considerada como un problema de salud y definitivamente existen áreas donde el riesgo de infección es mayor debido a la presencia y convivencia con el transmisor en la vivienda humana, las características de la vivienda y el comportamiento biológico del parásito y del transmisor, existencia de reservorios. De tal forma que en el estudio integral en todo el estado de Veracruz los rangos de seropositividad por Jurisdicción Sanitaria señalan una distribución heterogénea de la infección, lo cual fue observado en Tuxpan, donde se encontró un 2.8% de prevalencia en contraste con Orizaba, donde fue del 0%. Con relación a factores de riesgo asociados a la infección, las características de la vivienda son de suma importancia para la interacción entre el vector y el humano; en este estudio predominaron las viviendas construidas con material de riesgo en techo, muro y piso que, junto con la ventilación e iluminación inadecuadas, representan características idóneas para la infestación de la vivienda<sup>10</sup>. Los grupos de expertos de la OMS señalan que las zonas de riesgo para la transmisión vectorial en la mayoría de los países de América Latina se ubican en las áreas rurales, donde existe una alta proporción de viviendas en condiciones precarias y una convivencia estrecha con el vector<sup>3</sup>.

Tuxpan se encuentra en la Huasteca veracruzana, y los dos casos presentados pertenecen a la Huasteca potosina; esta región comparte condiciones y características similares respecto a geografía, tipo de vivienda, especie del transmisor (*T. dimidiata*) y nivel socioeconómico.

Nuestro país es reconocido por la gran variedad de transmisores para la enfermedad de Chagas; en la actualidad, han sido reportados ocho géneros, y de éstos, 32 especies<sup>34</sup>. Se han encontrado 13 especies importantes relacionadas con la transmisión; 11 de ellas son peridomiciliadas y *Triatoma barberi* y *T. dimidiata*, se reportan principalmente dentro del domicilio, por lo que éstas son las de mayor riesgo por la convivencia estrecha con el hombre. Al respecto se enfatiza que *T. dimidiata* fue la especie que se identificó en las viviendas de los casos presentados.

Debido a que los únicos medicamentos que existen en la actualidad para la fase aguda de esta enfermedad son el nifurtimox y el benznidazol, y ambos son hepato y nefrotóxicos, se deben realizar estudios de laboratorio antes y después de tratarlos, como fue realizado en estos casos<sup>15</sup>.

Las estrategias de control de la enfermedad de Chagas planteadas por la OMS se basan en la interrupción

de la transmisión vectorial, en el tamizaje sistemático de la sangre de donadores en los países endémicos, en la detección y tratamiento de la transmisión congénita, y en la administración de tratamiento a los casos agudos y a los niños. Las actividades de vigilancia epidemiológica deben estar encaminadas a disminuir el riesgo de infestación de la vivienda, y por ende la exposición al vector; debe contemplar actividades de educación para la salud y sensibilizar a la población en la identificación del insecto transmisor como fauna nociva asociado a la vivienda humana.

El reporte de estos casos tiene el objetivo de difundir la importancia del diagnóstico en las fases tempranas de la infección; el conocimiento de esta enfermedad y el tratamiento oportuno son esenciales para la prevención, vigilancia y control epidemiológico para modificar la evolución de los casos agudos hacia la fase crónica, donde el cuadro clínico más frecuente es la miocardiopatía, con la consecuente incapacidad para el paciente, además de la carga económica que implica para los Servicios de Salud el manejo y tratamiento de estos casos.

## Agradecimientos

A N. Sánchez Utrera y M.L. Rangel Martínez de la Jurisdicción 6, Secretaría de Salud, Tamazunchale, San Luis Potosí. A las M. en C. G. Rojas W. y Y. Guevara G., por la elaboración de las pruebas de inmunofluorescencia; a la bióloga E. Torres G. por la elaboración de las pruebas de ELISA, y a la bióloga M.C. de Alba A. por la tinción para el diagnóstico parasitológico; al biólogo M.O. Vences Blanco por la detección de infección en los transmisores y a S. Sosa Estani, del Instituto Mario Fatale Chabén, Argentina, por la donación del medicamento. Con financiamiento de PAPIIT, UNAM (IN-212307) y Facultad de Medicina de la UNAM

## Bibliografía

1. Palafox JL, Figueroa AH, Gómez JV. Tripanosomiasis americana o «mal de chagas». Otra enfermedad de la pobreza en <http://www.msx.ops-oms.org/documentos/chagas/13.pdf>
2. World Health Organization. Control of Chagas disease. Geneva: WHO (WHO Technical Report Series n.º 905. 2002.
3. Reporte del grupo de trabajo científico sobre la enfermedad de Chagas. 2005-2007 TDR/GTC/06 [http://whqlibdoc.who.int/HQ/2007/TDR\\_SWG\\_09\\_spa.pdf](http://whqlibdoc.who.int/HQ/2007/TDR_SWG_09_spa.pdf)
4. Franco-Paredes C, Von A, Hidron A, et al. Chagas disease: an impediment in achieving the Millennium Development Goals in Latin America. BMC International Health and Human Rights <http://www.biomedcentral.com/ISBN/1472-698X-7-7>. 2007;7:7.
5. Velasco O, Valdespino L, Tapia C. Seroepidemiología de la enfermedad de Chagas en México. Salud Pública Méx. 1992;334:186-96.
6. Goldsmith RS, Kagan IG, Reyes-González MA, Cedeno-Ferreira J. Estudios seroepidemiológicos realizados en Oaxaca, México. Bol Ofi Sanit Panamer. 1971;69(6):500-17.

7. Tay J, Schenone H, Sánchez JT, Robert L. Estado actual de los conocimientos sobre la enfermedad de Chagas en la República Mexicana. *Bol Chil Parasitol.* 1992;47:43-53.
8. Rueggsegger GL, Monteón VM, Marcuschamer J, Reyes PA. Tripanosomiasis americana (enfermedad de Chagas). Encuesta clínico-serológica en un municipio rural oaxaqueño. *Arch Inst Cardiol Mex.* 1993; 63:145-8.
9. Mazzotti L. Dos casos en el estado de Oaxaca. *Gac Méd Méx.* 1940;70(4):417-20.
10. Salazar-Schettino PM, Rojas Wastavino G, Cabrera Bravo M, Bucio Torres M, Guevara Gómez Y, García de la Torre GS. Epidemiología de la enfermedad de Chagas en el estado de Veracruz. *Salud Publica Méx.* 2005;47(3):201-8.
11. Wendel S, Brener ME, Camargo A, Raíz A. Chagas Disease (American Tripanosomiasis): its impact on transfusión and clinical medicina. *ISBT Brazil '92.* 1992. p. 256.
12. Salazar Schettino PM, De Haro Arteaga I, Cabrera Bravo M. Tres especies de triatomos y su importancia como vectores de Trypanosoma cruzi en México. *Revista Medicina (Buenos Aires).* 2005; 65:63-9.
13. Morales JR. Aspectos clínicos de la enfermedad de Chagas. *Boletín de la Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires.* 1996;Sup:71-88.
14. Salazar Schettino PM, Marín López A. Manual de Laboratorio para el diagnóstico de la infección por Trypanosoma cruzi. México: UNAM/SSA/OPS-OMS: 2002. p. 49. [http://www.mex.ops-oms.org/documentos/publicaciones/pub\\_manualtrypanosoma.pdf](http://www.mex.ops-oms.org/documentos/publicaciones/pub_manualtrypanosoma.pdf)
15. Tratamiento Etiológico de la Enfermedad de Chagas. Conclusiones de una Consulta Técnica. 1998 OPS/HCP/HCT/140/99 <http://www.paho.org/Spanish/HCP/HCT/DCH/chagas.pdf>
16. Rassi A. Clínica de la fase aguda. En: T cruzi e doenca de Chagas, de Brener Z, Andrade Z, Ed. Brasil: Guanabara Koogan Rio de Janeiro; 1979. p. 249-64.
17. Pinto Dias JC. Clínica e terapeutica da doenca de Chagas. Belo Horizonte. Secretaria de Estado da Saúde. 1981. p. 74.
18. Santiago NR, Milena CZ, Knudson A, et al. Enfermedad de Chagas agudo en Colombia, una entidad, poco sospechada. Informe de 10 casos presentados en el periodo 2002 a 2005. *Biomédica.* 2007;27(Suppl 1):8-17.
19. González Saldaña N, Aranda Medina A, Hernández Porras M, Vázquez Tsuji O, Ponce Macotela M, Terán Urbina S. Caso clínico de un niño con tripanosomiasis americana – enfermedad de Chagas. *Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría.* 2009;XXII(87):91-6.
20. Lugones HS. Enfermedad de Chagas en la infancia. *Rev Anales de Sanidad.* 1979;13(1):41-62.
21. Tay L, Velasco G. *Parasitología Médica.* 7.ª. ed. México: Méndez Editores S.A. de C.V.; 2002. p. 520.
22. Salazar-Schettino PM, Haro I De, Uribarren Berrueta T. Chagas disease in Mexico. *Parasitology Today.* 1988;4(12):348-52.
23. Palencia L, Montañó E. Un nuevo caso de Tripanosomiasis en México. *Rev Fac Med Méx.* 1959;1(11):737-40.
24. Tay J, Goycoolea O, Biagi F. Observaciones sobre enfermedad de Chagas en la Mixteca Baja. Nuevo caso humano de la República Mexicana. *Bol Ofina Sanit Panamer.* 1961;51(4):322-7.
25. González A, Serafín FF, Resan F. Un nuevo caso de enfermedad de Chagas en México. *Gac Méd Mex.* 1962;103(2):167.
26. Hernández J. Un nuevo caso de enfermedad de Chagas en Tierra Blanca, Veracruz. *Rev Inst Salud Enf Trop.* 1965;25(2):181.
27. Martínez-Marañón R, Caldera-Perales MA, Río A Del. Estudio sobre tripanosomiasis en Zacatecas. I. Un nuevo caso típico de enfermedad de Chagas aguda, en Tepechitlán. *Rev Inv Salud Públ.* 1972;32(2):130.
28. Zavala J, Arjona D, Quintal R. Enfermedad de Chagas. Reporte de un caso clínico. *Rev Invest Clín (Méx).* 1973;25(4):367.
29. Rodríguez J. Un nuevo caso de enfermedad de Chagas en México. *Medicina (Méx).* 1975;40(347):291-2.
30. Tellaeche LA, Velasco O, Zavala L. Boletín Informativo de la Dirección General de Investigación y Salud Pública. 1976.
31. Tay J, Salazar-Schettino PM, Velasco M, Haro I de, García Yáñez Y, Gutiérrez Quiroz M. Estudio epidemiológico de la enfermedad de Chagas en el estado de Jalisco, República Mexicana. *Rev Invest Salud Públ (Méx).* 1979;21:145-9.
32. Salazar-Schettino PM, Tay J, Ruiz Hernández AI, et al. Seropositividad a Trypanosoma cruzi en cuatro grupos de población del estado de Oaxaca. *Salud Públ (Méx).* 1984;26:589-95.
33. Salazar Schettino PM, Rojas Wastavino G, Bucio Torres MI, et al. Seroprevalencia de anticuerpos contra Trypanosoma cruzi y su asociación con factores de riesgo en menores de 18 años de Veracruz, México. *Rev Panam Salud Pública.* 2007;22(2):75-82.
34. Carcavallo R, Galíndez-Girón I, Jurberg J, Galvão C, Lent H. Geographical distribution and alti-latitudinal dispersion. En: Carcavallo RU, Galíndez-Girón I, Jurberg J, Lent H (eds). *Atlas of Chagas disease vectors in the Americas.* 1999;3:747-92.

## Síndrome de *Morning Glory*

Erika Paulina López-Lizárraga<sup>1</sup>, Rodrigo Bolaños-Jiménez<sup>2</sup>, M. Guadalupe Treviño-Alanís<sup>3</sup> y Gerardo Rivera-Silva<sup>4\*</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Oftalmología Fundación Conde de Valenciana, México, D.F.; <sup>2</sup>Universidad Panamericana, México, D.F.; <sup>3</sup>Laboratorio de Ingeniería Tisular y Medicina Regenerativa, Universidad de Monterrey, San Pedro Garza García, N.L.; <sup>4</sup>Laboratorio de Ingeniería Tisular y Medicina Regenerativa, Departamento de Ciencias Básicas, Universidad de Monterrey, San Pedro Garza García, N.L., México

### Resumen

Kindier describió por primera vez en 1970 el síndrome de Morning Glory. Este síndrome es una alteración congénita del nervio óptico de predominio unilateral e incidencia muy escasa. Se caracteriza por un disco óptico de tamaño incrementado, excavación profunda, presencia de restos de tejido glial y disposición radial de la vascularización retiniana. El objetivo de este trabajo es presentar la imagen fundoscópica de una paciente con este raro síndrome de Morning Glory.

**PALABRAS CLAVE:** Nervio Óptico. Coloboma. Desprendimiento de Retina. Excavación.

### Abstract

In 1970, Kindier described the morning glory syndrome. This syndrome is a congenital abnormality of the optic nerve with unilateral presence and very low incidence. It is characterized by an enlarged optical disc, deep excavation, presence of traces of radial glia, and arrangement of retinal vascularization. This report describes the fundoscopic image in a patient with morning glory syndrome.

**KEY WORDS:** Optic Nerve. Coloboma. Retinal Detachment. Excavation.

## Caso clínico

Mujer de 18 años de edad sin antecedentes personales patológicos de interés en la historia familiar. Acudió a consulta por pérdida de agudeza visual en ojo derecho (OD) desde la niñez, diagnosticada de ambliopía por exotropía de OD. En la exploración oftalmológica presentó una agudeza visual en OD de 20/400, que mejoró a una capacidad visual de 20/100, y en ojo izquierdo (OI) fue de 20/40, que mejoró a una capacidad visual de 20/20. La tonometría fue de 14 mmHg en OD y 15 mmHg en OI. El estudio de la motilidad ocular (método de Krimsky) reportó una exotropía de 20 dioptrías

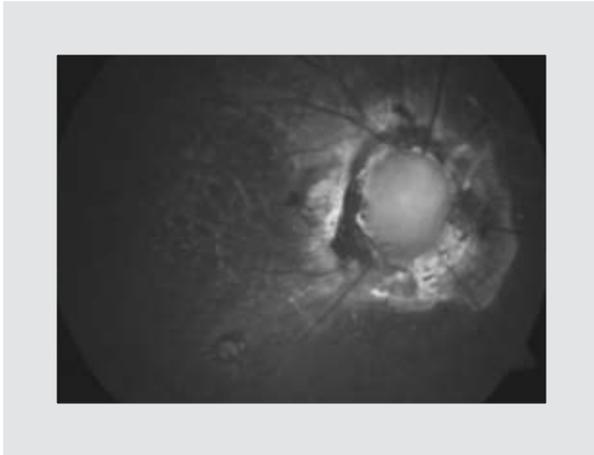
prismáticas. El análisis fundoscópico fue normal en OI, en el OD el disco óptico estaba excavado y aumentado de tamaño, cubierto en el centro de tejido glial, con un incremento anormal en el número de vasos retinianos angostos, rectos y con una disposición periférica al disco. Fue difícil establecer la distinción entre arterias y venas. Alrededor del tejido glial se identificaron áreas irregulares de pigmentación y despigmentación. Finalmente, fueron observados varios pliegues adyacentes que irradiaban desde el disco óptico en la membrana limitante interna de la macula (Fig. 1). Ante la sospecha diagnóstica del síndrome de *Morning Glory*, se realizó un evaluación del campo visual utilizando el campímetro Octopus 500, en el OD se observó un escotoma que no afectaba al cuadrante nasal inferior, mientras que fue normal para el OI. Para ratificar el diagnóstico, se realizó una ecografía en modo B en la que se encontró el hallazgo característico del síndrome de *Morning Glory*, una variación en la esclera

### Correspondencia:

\*Gerardo Rivera-Silva  
Laboratorio de Ingeniería Tisular y Medicina Regenerativa  
Departamento de Ciencias Básicas  
Universidad de Monterrey  
Av. Morones Prieto, 4500 Pte.  
C.P. 66238, San Pedro Garza García, N.L., México  
E-mail: gerardo.rivera@udem.edu.mx

Fecha de recepción en versión modificada: 10-11-2010

Fecha de aceptación: 12-11-2010



**Figura 1.** Examen fundoscópico donde se observa anomalía del disco óptico del tipo Morning Glory.

posterior con disco prominente. El análisis del caso fue terminado al descartarse alteraciones de la línea media por tomografía computarizada (TC).

El síndrome de *Morning Glory* (de la flor de enredadera) es una anomalía congénita del nervio óptico de presentación unilateral, con una incidencia muy baja que afecta principalmente al sexo femenino<sup>1</sup>. El diagnóstico puede confundirse o sospecharse por la existencia de ambliopía, estrabismo, nistagmus o leucocoria. Además, suele ser muy frecuente la asociación con trastornos de refracción como el astigmatismo, hipermetropía y la miopía. El examen de fondo de ojo se caracteriza por un disco óptico aumentado de tamaño, con excavación profunda, disposición radial de la vascularización retiniana y presencia de tejido glial<sup>2</sup>.

Aunque es poco habitual, este síndrome puede estar relacionado con otras alteraciones oculares como la anomalía de Peters, síndrome de Duane, aniridia,

hipoplasia de fovea, megalopapila, colobomas de iris y coroides, neovascularización subretiniana, desprendimiento de retina no regmatógeno y vítreo primario hiperplásico<sup>3</sup>. Este padecimiento puede estar coligado con graves alteraciones congénitas del prosencéfalo y de la línea media (labio leporino, agenesia del cuerpo caloso, encefalocele basal transesfenoidal, defectos en la base de la silla turca y agenesia del quiasma), con anomalías endocrinas, respiratorias o renales, con uno de los componentes de la asociación CHARGE (coloboma, anomalías en el oído, atresia de coanas, defectos cardíacos y retardo del crecimiento), y en ciertos casos con hipertelorismo o fisura palatina<sup>4</sup>. Se han comprobado mutaciones en el gen *PAX6*, en familias con síndromes genéticos que incluían la anomalía de *Morning Glory*. El diagnóstico se basa principalmente en la exploración fundoscópica y es corroborado mediante técnicas de imagen. La ecografía en modo B es la técnica más utilizada; la TC y la resonancia magnética son métodos auxiliares para descartar la asociación de anomalías de la línea media<sup>5</sup>. El síndrome de *Morning Glory* no tiene un tratamiento específico, debiendo detectarse todas las anomalías asociadas con la finalidad de tratarlas cuando sea factible.

## Bibliografía

1. Kindier P. Morning glory syndrome: unusual congenital optic disk anomaly. *Am J Ophthalmol.* 1970;69:376-84.
2. Traboulsi EI. Morning glory disc anomaly or optic disc coloboma. *Arch Ophthalmol.* 1994;112:153.
3. Salam M, Erdem U, Kocaolu M, Tayfun C, Ucoz T, Somuncu I. Optic disc coloboma (the morning glory syndrome) and optic nerve coloboma associated with transsphenoidal meningoencephalocele. *Eur J Radiol Extra.* 2003;45:71-6.
4. Hodgkins P, Lees M, Lawson J, et al. Optic disc anomalies and frontonasal dysplasia. *Br J Ophthalmol.* 1998;82:290-3.
5. Cennamo G, De Crecchio Giuseppe, Laccarino G, Forte R, Cennamo G. Evaluation of morning glory syndrome with spectral optical coherence tomography and echography. *Ophthalmology.* 2010;117:1269-73.

# Cáncer gástrico: alteraciones genéticas y moleculares

Juan Heriberto Torres-Jasso<sup>1,2</sup>, y Josefina Yoali Sánchez-López<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jal., México; <sup>2</sup>División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jal., México

## Resumen

*En este trabajo se presentan las alteraciones genéticas y moleculares involucradas en la carcinogénesis gástrica. Entre los genes afectados se encuentran los que codifican para metaloproteinasas de matriz (MMP), factores de crecimiento celular y sus receptores, oncogenes, supresores de tumor, genes que participan en la reparación de daño al ADN, los que codifican para moléculas de adhesión celular, genes que regulan el ciclo celular y otros relacionados a metástasis, así como las regiones cromosómicas, en las cuales se ha observado pérdida de heterocigosidad.*

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer gástrico. Alteraciones genéticas y moleculares. Mutación.

## Abstract

*In this work, the genetic and molecular alterations involved in gastric carcinogenesis are shown; the affected genes are those that encoded for matrix metalloproteinases, cell growth factors and receptors, oncogenes, tumor suppressors, DNA repair and cell adhesion molecule genes, cell cycle regulators and others related to metastasis, as well as lost of heterozygosity in chromosomal regions.*

**KEY WORDS:** Gastric cancer. Genetic and molecular alterations. Mutation.

## Introducción

El cáncer gástrico (CG) representa un problema de salud pública mundial, es el cuarto tipo de cáncer más frecuente y ocupa el segundo lugar en tasa de mortalidad. El promedio de vida después del diagnóstico es alrededor de seis meses, debido a que éste se realiza por lo general en etapas muy avanzadas de la enfermedad.

Los factores involucrados en el desarrollo del CG pueden ser agrupados en ambientales (alimentación, exposición a tóxicos, tabaquismo) y biológicos (agentes infecciosos, hormonales y genéticos)<sup>1</sup>. La acumulación de anomalías genéticas y moleculares modifica la expresión de distintos tipos de genes cuya función es importante para el funcionamiento y regulación celular.

## Factores etiológicos

### **Sobreexpresión de genes que codifican para MMP, factores de crecimiento celular y sus receptores**

Las MMP son un grupo de enzimas que pueden descomponer las proteínas que se encuentran normalmente en los espacios entre las células de los tejidos, participan en la curación de heridas y en la angiogénesis (formación de vasos sanguíneos nuevos); en CG se ha reportado la expresión aumentada de las MMP-9 y MMP-10 en células tumorales metastásicas<sup>2</sup>. Los factores de crecimiento y sus receptores estimulan el crecimiento, proliferación y diferenciación de diversos tipos celulares, un incremento en la expresión de *EGF*, *TGF* y *EGFR* puede amplificar el potencial de movilidad o extensión de las células tumorigénicas gástricas, la adhesión y metástasis<sup>3</sup>.

### **Activación de oncogenes**

Los oncogenes regulan la división celular y pueden ser clasificados por su localización en citoplásmicos y nucleares; al ser activados por mutaciones (sustituciones

#### **Correspondencia:**

\*Josefina Yoali Sánchez López  
División de Genética, CIBO-IMSS  
Sierra Mojada, 800  
Col. Independencia, C.P. 44340, Guadalajara, Jal.  
E-mail: yosal1745@yahoo.com

de nucleótidos, inserciones, deleciones, amplificaciones o translocaciones) pueden causar cáncer. Actúan con un efecto dominante, ya que con solo una copia del alelo activado ocurre el efecto oncogénico, las alteraciones reportadas en CG son sobreexpresión y amplificación de *c-met*, *K-sam*, *erbB2* y la activación por mutación de *K-ras*<sup>3</sup>.

### **Inactivación de genes supresores de tumor**

Genes que reparan el daño al ADN y genes que codifican moléculas de adhesión celular. Los genes supresores de tumor reducen la probabilidad de que una célula normal se transforme en célula neoplásica, al detener la progresión del ciclo celular en respuesta a daño en el ADN o a señales de supresión del crecimiento provenientes del medio extracelular. Actúan con efecto recesivo, puesto que una copia normal del gen supresor de tumor es suficiente para el correcto funcionamiento de la célula; al ocurrir una segunda mutación que inactiva al otro alelo (pérdida de heterocigosidad) la célula puede sufrir transformación tumorigénica. En la carcinogénesis gástrica, los genes supresores de tumor con alteraciones son *p53*, *p73*, *bcl-2* y *APC*<sup>4</sup>. Los genes que reparan el daño al ADN son responsables de detectar y reparar alteraciones en otros genes, al afectarse su función, se desencadena una acumulación progresiva de mutaciones; la metilación anormal en regiones del ADN (islas CpG) juega un papel crítico en la evolución del cáncer, los genes inactivados y afectados por metilación son: *ps2*, *RARβ* y *RUNX3*<sup>4</sup>. Las moléculas de adhesión celular son proteínas localizadas en la superficie de la membrana celular, están implicadas en la unión con otras células o con la matriz extracelular, un ejemplo es E-cadherina, la cual puede ser inactivada por pérdida

de heterocigosidad y es la principal alteración observada en el CG tipo difuso<sup>3</sup>.

### **Mutaciones en los genes que regulan el ciclo celular**

Los puntos de control del ciclo celular representan una vía que regula las transiciones de los ciclos, aseguran la correcta replicación del ADN y la segregación cromosómica de alta fidelidad; cualquier desbalance en la expresión de *P16*, *Rb*, *CDC25B*, *p27* y *E2F* resulta en inestabilidad genómica, proliferación celular descontrolada y el desarrollo de tumor gástrico<sup>3</sup>. Además de estas alteraciones, existen genes que se han relacionado con metástasis, por ejemplo osteopontina, CD44v9 y nm23; así como las regiones cromosómicas 1p, 1q, 2q, 4p, 5q, 6p, 7q, 11q, 14q, 17p, 17q21, 18q, 19p y 21q, en las cuales se ha observado pérdida de heterocigosidad<sup>2,4</sup>.

La existencia de diversos mecanismos patogénicos en el CG puede ser comprobable desde el hecho de que sujetos jóvenes (menores de 50 años) se han reportado perfiles genéticos diferentes de los que se observan en pacientes de mayor edad. Con lo anterior podemos concluir que el CG a nivel genómico es una enfermedad heterogénea y que las diferentes alteraciones genéticas y moleculares descritas tienen un impacto en la práctica médica, ya que pueden asociarse con distintos cuadros clínicos en los pacientes.

### **Bibliografía**

1. Milne AN, Carneiro F, O'Morain C, Offerhaus GJA. Nature meets nurture: molecular genetics of gastric cancer. *Hum Genet.* 2009;126:615-28.
2. Okayama H, Kumamoto K, Saitou K, et al. CD44v6, MMP-7 and nuclear Cdx2 are significant biomarkers for prediction of lymph node metastasis in primary gastric cancer. *Oncol Rep.* 2009;4:745-55.
3. Smith MG, Hold GL, Tahara E, El-Omar EM. Cellular and molecular aspects of gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2006;12(19):2979-90.
4. Tamura G. Alterations of tumor suppressor and tumor-related genes in the development and progression of gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2006;12(2):192-8.

# Albert Einstein y su aneurisma de la aorta

Jorge Cervantes Castro\*

Centro médico ABC, México, D.F.

## Resumen

Se presenta la historia del interesante caso del aneurisma de aorta abdominal de Albert Einstein, que fue inicialmente operado a la edad de 69 años y, al no poder resecarlo, el cirujano lo envolvió en celofán tratando de evitar su crecimiento; sin embargo, siete años después, el aneurisma se rompió y causó la muerte del famoso científico.

**PALABRAS CLAVE:** El aneurisma de Albert Einstein. Aneurisma de aorta abdominal.

## Abstract

The interesting case of Albert Einstein's abdominal aortic aneurysm is presented. He was operated on at age 69 and, finding that the large aneurysm could not be removed, the surgeon elected to wrap it with cellophane to prevent its growth. However, seven years later the aneurysm ruptured and caused the death of the famous scientist.

**KEY WORDS:** Albert Einstein aneurysm. Abdominal aortic aneurysm.

## Introducción

El 15 de abril de 1955 murió el hombre que, según la prestigiada revista *Time*, fue el científico más destacado del siglo pasado, Albert Einstein (Fig. 1 A), el padre de la revolucionaria teoría de la relatividad<sup>1</sup>. Su muerte se debió a la ruptura de un aneurisma de la aorta, hecho ampliamente conocido, lo que poco se sabe es el resto de esta interesante historia<sup>2</sup>.

## Caso clínico

Albert Einstein nació el 14 de marzo de 1879 en el pequeño poblado de Ulm, Alemania, en el seno de una familia judía que tenía poco afecto a las celebraciones religiosas típicas de sus congéneres; de hecho, cuando Albert cumplió los 13 años y debía de estudiar para la importante ceremonia del Barmitzva, el joven

Einstein se negó a dicha práctica y desde ese tiempo mostró su carácter de inconforme con la autoridad, hecho que lo acompañaría el resto de su vida.

Los estudios iniciales en Alemania fueron difíciles por su carácter rebelde. Al cumplir los 18 años, se opuso a la obligación de efectuar el servicio militar obligatorio y, renunciando a su nacionalidad alemana, se fue a vivir en Zúrich, obteniendo después la nacionalidad suiza.

Al término de sus estudios se casó con su compañera de clase de física, Mileva Malic, una católica de Serbia, y consiguió un empleo de tercera clase en la oficina de patentes en Berna y ahí, a la edad de 25 años, en lo que se considera como su «Año Mirabilis», en un periodo de cuatro meses, de marzo a junio de 1905, publicó sus cuatro trabajos revolucionarios destrozando la física de Newton, en la revista *Annalen der Physik*, destacando el primer artículo sobre el fenómeno fotoeléctrico, que 17 años más tarde le valdría el Premio Nobel de Física<sup>3</sup>.

Debido a sus sobresalientes dotes como físico, alcanzó pronto fama mundial y fue llamado a su país de origen, donde le ofrecieron el prestigiado puesto de Profesor de Física en la Universidad de Berlín, adquiriendo de nuevo la nacionalidad alemana, pero sin renunciar a la suiza.

### Correspondencia:

\*Jorge Cervantes Castro

Centro médico ABC, Consultorio 508

Av. Observatorio, Esq. Sur, 136

Col. Las Américas, C.P. 01120, México, D.F.

E-mail: jcervantes@abchospital.com

Fecha de recepción en versión modificada: 5-11-2010

Fecha de aceptación: 5-11-2010



**Figura 1. A:** Portada de la revista Time con Einstein como «Person of the Century». **B:** Rudolf Nissen, se aprecia la foto de Einstein en la pared de su oficina. **C:** Frank Glenn, Jefe de Cirugía del Hospital de la Universidad de Nueva York.

Con el arribo de los nazis al poder y el antisemitismo rabioso del régimen, Einstein y un numeroso grupo de médicos, científicos, investigadores e intelectuales se vieron forzados a buscar trabajo en otros países.

En 1932 Einstein emigró a EE.UU., donde le ofrecieron un puesto importante como investigador en el recientemente creado Instituto de Estudios Avanzados de la Universidad de Princeton, Nueva Jersey, lugar donde continuaría laborando hasta su muerte. También emigraron dos médicos que jugarían después un papel importante en los problemas médicos de Einstein: su amigo el radiólogo Gustav Bucky que, junto con Einstein, había patentado un artefacto usado en radiología y el cirujano del Hospital La Charite de Berlín, Rudolf Nissen (Fig. 1 B), de renombre internacional, ya que fue el primero en efectuar una neumonectomía total y años después, en 1956, desarrollaría el popular procedimiento antirreflujo que hoy lleva su nombre.

Debido a la persecución contra los judíos, Nissen emigró inicialmente a Turquía, donde ocupó el puesto de profesor de cirugía en la Universidad de Estambul, pero después de seis años, al manifestarse también el antisemitismo en Turquía, Nissen emigró a Nueva York, donde encontró trabajo como Jefe de Cirugía en el Jewish Hospital en Brooklyn y estableció una clínica de cirugía ambulatoria, convirtiéndose en poco tiempo en el más destacado cirujano de la comunidad judía en Nueva York.

La historia médica de Einstein hasta llegar a la sexta década de la vida había sido relativamente benigna, a pesar de que fumaba constantemente desde

adolescente, a sus descuidados hábitos alimenticios y falta de ejercicio, ya que cuando se encerraba en su oficina tratando de descubrir las entrañas del universo se pasaba el tiempo fumando y se olvidaba de comer.

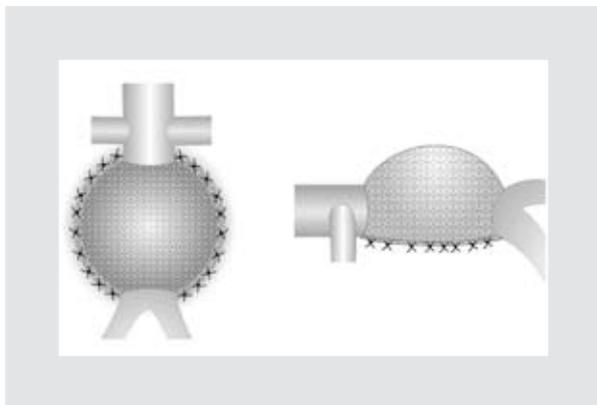
A la edad de 69 años, empezó a tener episodios intermitentes de cuadros severos de dolor abdominal que no tenían explicación, síntomas que se hicieron más severos al final del año 1948, cuando su amigo el radiólogo G. Bucky lo convenció de que se internara en el Jewish Hospital de Brooklyn y el Jefe de Cirugía, R. Nissen, le efectuó el 31 de diciembre una laparotomía exploradora, encontrando «un aneurisma de la aorta abdominal del tamaño de una toronja».

En ese tiempo, diciembre de 1948, la cirugía de la aorta abdominal estaba todavía fuera del armamentario quirúrgico, por lo que Nissen, ante este hallazgo inesperado, procedió a cubrir la parte anterior del aneurisma con una pieza de celofán de color amarillo (Fig. 2) que fue suturado al retroperitoneo en ambos lados del aneurisma, esperando que el celofán ocasionara un gran proceso inflamatorio y de fibrosis sobre la masa pulsátil para evitar así su crecimiento y ruptura<sup>4-6</sup>.

Einstein se recuperó lentamente de la inusitada operación y abandonó el hospital tres semanas más tarde para unas largas vacaciones en Florida.

La vida de Einstein continuó normalmente después de la operación y se involucró activamente en apoyar el movimiento sionista para el naciente estado de Israel y para la Universidad Hebrea de Jerusalén.

Seis años y cuatro meses después de la operación de Nissen, Einstein inició de nuevo sus cuadros



**Figura 2.** Dibujos que ilustran el aneurisma de aorta cubierto en sus 2/3 partes con celofán suturado a los lados en el retroperitoneo, el de la derecha es una vista lateral.

intermitentes de dolor abdominal, siendo esta vez más severos y con irradiación a la región inguinal izquierda. El 12 de abril de 1955 presentó un cuadro de síncope con náusea y vómito. Al examinarlo en su casa el médico lo encontró «pálido, con pulso lento, piel cianótica, con mucho dolor abdominal y una gran masa pulsátil que había crecido considerablemente desde el último examen tres meses antes». Como también tenía dolor subcostal derecho se pensó que podía tener una colecistitis aguda<sup>7</sup>.

Su amigo Bucky llamó al Jefe de Cirugía de la Universidad de Nueva York, F. Glenn (Fig. 1 C), quien viajó a la casa de Einstein en el número 112 de la calle Mercer en Princeton y que tiempo después escribió: «Una mañana de primavera fui llamado en consulta a la casa del más famoso científico en el mundo, de 76 años de edad. El examen físico reveló que tenía un aneurisma expansivo de la aorta abdominal, constituyendo una indicación urgente de cirugía. Pasé todo el día con él en su casa. En esa época yo había efectuado solo unas pocas resecciones de aneurismas reemplazando con aorta de cadáver. Le expliqué que si el aneurisma se rompía, moriría».

La primera resección de aneurisma de aorta reemplazado con un homoinjerto de aorta de cadáver la había realizado con éxito C. Dubois en París en marzo de 1951<sup>8,9</sup>, dando así inicio a la cirugía de la aorta

abdominal, pero en 1955 muy pocos centros tenían la experiencia suficiente para ofrecer buenos resultados.

El 15 de abril, Einstein fue admitido en el Hospital de Princeton con dolor abdominal, en estado de choque, la masa pulsátil se palpaba desde el borde costal izquierdo hasta la cresta ilíaca. A pesar de la recomendación de F. Glenn, Einstein se negó a someterse a la operación alegando que había vivido muchos años, siempre ocupado y gozando la vida, así que no deseaba someterse a las dificultades de una operación y finalmente dijo: «Deseo irme cuando yo quiera. Es de mal gusto prolongar la vida artificialmente, he hecho mi parte, es hora de irse, me iré en forma elegante»; falleció mientras dormía a la 1.47 a.m. del 18 de abril de 1955 en el Hospital de Princeton<sup>10</sup>.

A las ocho de la mañana de ese día, T.S. Harvey efectuó la autopsia y comprobó que la causa de la muerte fue la ruptura de un gran aneurisma de la aorta abdominal, la vesícula biliar estaba normal.

El joven patólogo, interesado en investigar las entrañas del cerebro de este paciente tan famoso, dejó las vísceras dentro del cuerpo y lo cerró, pero conservó el cerebro para estudios. El cuerpo fue cremado esa mañana. Sus cenizas fueron esparcidas en el mar cercano por su hijo Hans Albert Einstein.

## Bibliografía

1. Time Magazine Albert Einstein: Person of the Century. 1999;154:27-8.
2. Cohen JR, Graver M. The ruptured abdominal aneurysm of Albert Einstein. Surg Gyn Obstet. 1990;170:455-8.
3. Abraham P. Subtle is the Lord: The Science and life of Albert Einstein. 1<sup>st</sup> ed. Oxford U.K.: Oxford University Press; 1983.
4. Poppe JK, De Oliveira HR. Treatment of syphilitic aneurysms by cellophane wrapping. Thorac Cardiovasc Surg. 1946;15:186-95.
5. Poppe JK. Cellophane treatment of syphilitic aneurysms with report of results in six cases. Am Heart J. 1947;16:252-6.
6. Rea CE. The surgical treatment of aneurysm of the abdominal aorta. Minn Med. 1948;31:1153-6.
7. Chandler JJ. The Einstein's sign: The clinical picture of acute cholecystitis caused by ruptured abdominal aortic aneurysm. N Engl J Med. 1984;310:1538.
8. Dubost C, Allary M, De Economos N. A propos du traitement des aneurysmes de l'aorte: ablation de l'anéurysme et rétablissement de la continuité par greffe d'aorte humaine conserve. Mem Acad chir. 1951;73:381-3.
9. Cervantes J. Reflections on the 50<sup>th</sup> anniversary of the first abdominal aortic aneurysm resection. World J Surg. 2003;27:246-8.
10. Lesney MS. Vascular Surgery Chronicles: Einstein's Aneurysm. SVS Vascular Specialist: Online Edition August 18, 2010;7-8. Disponible en: [http://www.vascularweb.org/practiceresources/Documents/VascularSpecialist/2010\\_August/On-line/Issue.pdf](http://www.vascularweb.org/practiceresources/Documents/VascularSpecialist/2010_August/On-line/Issue.pdf)

## Roberto Martínez Martínez

Fabio Salamanca-Gómez\*

Coordinación de Investigación en Salud, IMSS

Agradezco a la Mesa Directiva de nuestra Academia, particularmente a su Presidente, M. Ruiz de Chávez, la honrosa designación para dedicar este breve homenaje a honrar la memoria de nuestro distinguido y querido amigo Roberto Martínez y Martínez.

Roberto nació el 19 de mayo de 1927 en Linares, Nuevo León, siendo el noveno de diez hermanos cuyos progenitores, Andrés Martínez Luna y Ciria Martínez Reséndiz, procedían de la Ascensión, municipio de Aramberry, Nuevo León. A sus 31 años, el 11 de abril de 1958 se casó con M. Eugenia Carboney, química de profesión, con quien procreó dos hijos, Roberto y Rocío. Roberto es médico también y nos acompaña en esta sesión.

Sus primeros estudios los realiza en su terruño y al terminar la preparatoria ingresa en la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México en marzo de 1944, cursa el internado en el Hospital Juárez de la ciudad de México en 1949 y obtiene el título de médico en el año 1950.

Realiza la especialidad en Pediatría y la de Endocrinología en el Hospital Infantil de México, en donde establece una relación de amistad para toda la vida con S. Frenk y S. Armendares Sagrera, a quien también rendimos emocionado tributo en esta noche.

Regresa a la ciudad de Monterrey, en donde inicia sus actividades profesionales como médico especialista en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Con motivo de un congreso de pediatría, en el año 1965 visita la ciudad de Guadalajara y decide entonces trasladarse con su familia a esta hermosa y hospitalaria ciudad que apenas contaba con un millón de habitantes.

Un año después, el IMSS inaugura el primer Hospital de Pediatría en Guadalajara y desde entonces Roberto se convierte en uno de sus más distinguidos integrantes. Cultiva la pediatría, la endocrinología, por lo naciente de la nueva especialidad y la genética humana, campo que impulsa en forma sobresaliente en Guadalajara y en el estado de Jalisco.

En el año 1978 se vincula al Centro de Investigación Biomédica de Occidente del IMSS, donde es uno de sus más destacados investigadores, y un dedicado y estimado maestro. Su interés en

la difusión le llevó a editar varios libros, entre los que destacan *La salud del niño y el adolescente*, que ha alcanzado seis ediciones, y *Cómo escribir un texto en ciencias de la salud, anatomía de un libro*, que también cuenta con varias ediciones.

Durante su intensa vida científica y académica publicó 61 artículos originales en revistas incluidas en índices internacionales, entre los que destacan aquellos relacionados con el síndrome de Alagille, el síndrome de Marfán, el síndrome de Turner y el síndrome de Wiedemann-Beckwith. Contribuyó con 38 capítulos en libros y dirigió siete tesis de especialidad.

Perteneció a la Academia Nacional de Medicina, a la Academia Mexicana de Pediatría, a la Asociación Mexicana de Endocrinología, a la Asociación Mexicana de Genética Humana, a la Sociedad Jalisciense de Endocrinología y Nutrición, a la Confederación Nacional de Pediatría, fue miembro honorario de la Asociación Mexicana de Profesores de Pediatría, profesor emérito de la División de Genética del Centro de Investigación Biomédica de Occidente del IMSS, miembro honorario del Colegio Jalisciense de Pediatría, y recibió numerosos premios y distinciones por sus trabajos científicos.

Roberto fue un entrañable amigo, un amoroso esposo y padre, aunque algo riguroso, y un destacado especialista que vinculó como pocos la pediatría, la endocrinología y la genética, y que se constituyó en uno de los pioneros y notables impulsores de estas especialidades en el estado de Jalisco y en el noroeste del país.

Durante varios años Roberto visitaba nuestra Unidad del Centro Médico Nacional Siglo XXI para actualizar sus conocimientos en genética, un área naciente entonces y de muy rápidos y notables avances. Le intrigaba siempre profundizar en los mecanismos de la división celular, tanto en la meiosis como en la mitosis. La vida unió los destinos de Salvador Armendares y de Roberto Martínez y Martínez desde las legendarias aulas del Hospital Infantil de México y luego en el campo profesional de dos especialidades médicas estrechamente relacionadas, la endocrinología y la genética.

Es seguro que nuestros dos amigos continuarán celebrando con asombro los avances prodigiosos en los mecanismos de control del ciclo celular, que en las remotas profundidades de un tiempo sin memoria, la primera célula viva comenzó a transmitir y a superar sobre este maltratado planeta en la actualidad.

Es un diálogo interminable, agradecido, que los discípulos de ambos también seguiremos haciendo como un emocionado e imperecedero tributo a su memoria.

### Correspondencia:

\*Fabio Salamanca-Gómez

Apartado Postal 12-951, C.P. 03020, México, D.F.

E-mail: fabio.salamanca@imss.gob.mx

## Dr. Elías S. Canales Pérez

Arturo Zárate\*

Unidad de Investigación Médica en Endocrinología, Diabetes y Metabolismo, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), México, D.F.

Elías S. Canales Pérez (1933-2008) falleció el 29 octubre en la Ciudad de México en el Hospital Español, que en la década de 1960 fue el escenario en su formación como ginecólogo y confirmaron su profundo espíritu hispanoamericano (su padre era ibérico y su madre, mexicana). La actividad profesional y académica la desarrolló en el Hospital de Gineco-Obstetricia del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), primero ubicado en Gabriel Mancera y después en Río Magdalena, en donde logró aportaciones de gran reconocimiento internacional en el área de endocrinología de la reproducción, avaladas por más de 100 publicaciones científicas en revistas nacionales y extranjeras, así como libros de texto que siguen ayudando a la formación de nuevos residentes en ginecología. El prestigio académico generó múltiples invitaciones para dar conferencias en México y en otros países del extranjero, asimismo, participó como profesor en numerosos cursos de actualización en ginecología endocrina. Varios ginecólogos que se formaron bajo su tutela se encuentran ejerciendo la profesión y ocupando posiciones universitarias en nuestro país, así como en Centro y Sudamérica.

Canales Pérez contribuyó con investigaciones, que ahora se consideran pioneras en la endocrinología, sobre la fisiología de la lactancia, los estados de hiperprolactinemia, la esterilidad anovulatoria, la anticoncepción hormonal, los tumores de la hipófisis y el funcionamiento del ovario durante el embarazo y el puerperio. Asimismo, realizó investigaciones de primer en situaciones de hiperandrogenismo, el parodel para resolver trastornos de la prolactina, el uso de las hormonas hipotalámicas. Estos antecedentes le permitieron alcanzar el nivel II del Sistema Nacional de Investigadores en la primera promoción y llegar a la designación profesional de Investigador Titular del IMSS, así como Jefe del Servicio de Endocrinología Ginecológica del Hospital de Gineco-Obstetricia del Centro Médico La Raza. También llegó a ser electo Presidente tanto de la Asociación Mexicana de Ginecología y Obstetricia como de la Sociedad Mexicana de Medicina de la Reproducción. E. Canales ingresó en la Academia Mexicana de Medicina el 23 de mayo de 1985.

Sobreviven la esposa, Eva Gómez, y sus hijos, Juan, Javier, las gemelas y seis nietos, con los que compartimos su duelo.

### Correspondencia:

\*Arturo Zárate  
Unidad de Investigación Médica en Endocrinología  
Diabetes y Metabolismo  
Hospital de Especialidades  
Centro Médico Nacional Siglo XXI  
Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)  
México, D.F.  
E-mail: zaratre@att.net.mx



# Gaceta Médica de México

Órgano Oficial de la Academia Nacional de Medicina de México, A.C.

www.anmm.org.mx

## INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

La revista **Gaceta Médica de México** es el Órgano Oficial de la **Academia Nacional de Medicina**. Sus espacios están abiertos a los académicos como a todo miembro de la comunidad médica que manifieste interés por utilizar este foro para publicar sus trabajos, cumpliendo con las políticas editoriales que a continuación se mencionan.

**Gaceta Médica de México** se publica seis veces al año y recibe manuscritos originales que de ser aceptados por el **Comité Editorial**, no podrán ser publicados parcial o totalmente en otra parte, sin el consentimiento de **Gaceta Médica de México**. Todos los trabajos enviados deberán de apegarse a los formatos que se describen abajo, y serán sujetos a revisión por expertos y por el Comité Editorial para dictaminar su aceptación.

El propósito principal de **Gaceta Médica de México**, es publicar trabajos originales del amplio campo de la medicina, así como proporcionar información actualizada y relevante para el área de la salud nacional.

Con este propósito, **Gaceta Médica de México** considerará contribuciones en las siguientes secciones:

Editoriales	Artículos Originales
Simposios	Artículos de Revisión
Ejercicios Clínico-Patológicos	Casos Clínicos
Historia y Filosofía de la Medicina	Imágenes de Medicina
Biología Molecular y Medicina	Actualidades Terapéuticas
Información Epidemiológica	Bioética
Comunicaciones Breves	El Médico y la Ley
Noticias y Cartas al Editor	

### Editoriales

Esta sección estará dedicada al análisis y la reflexión sobre los problemas de salud de la población, los distintos enfoques preventivos y terapéuticos, así como los avances logrados en el campo de la investigación biomédica.

### Artículos Originales

Los artículos originales deberán contener en la página frontal, el título conciso e informativo del trabajo; nombre y apellido(s) de cada autor; los departamentos institucionales en los cuales se realizó el trabajo, nombre y dirección actual del autor responsable de la correspondencia; nombre y dirección del autor a quien se solicitarán los reimpresos; en su caso, mencionar las fuentes del financiamiento de la investigación; y un título corto de no más de 40 caracteres (contando espacios y letras) y las palabras clave para facilitar la inclusión en índices internacionales. Se sugiere consultar la página de los Requisitos Uniformes para los Manuscritos Enviados a Revistas Biomédicas (Comité Internacional de Editores de Revistas Biomédicas) (<http://www.wame.org/urmspan.htm>) para mayor información sobre la preparación de los manuscritos.

### Resumen en español

Se presentará en un máximo de 200 palabras, e indicará el propósito de la investigación, los procedimientos básicos (selección de la muestra, de los métodos analíticos y observacionales); principales hallazgos (datos concretos y en lo posible su significancia estadística), así como las conclusiones relevantes y la originalidad de la investigación. Al final se anotarán 3 a 6 palabras clave, para facilitar la inclusión en índices internacionales. Se recomienda emplear los términos del *Medical Subject Headings del Index Medicus* más reciente.

### Resumen en inglés

Será escrito en un máximo de 200 palabras con las mismas características que el resumen en español. Se iniciará con una versión del título del trabajo en el idioma inglés. También se señalarán de 3 a 6 palabras clave (key words). Se sugiere que este párrafo sea revisado por un traductor experimentado, a fin de garantizar la calidad del mismo.

### Introducción

Deberá incluir los antecedentes, el planteamiento del problema y el objetivo del estudio en una redacción libre y continua debidamente sustentada en la bibliografía.

### Material y métodos

Se señalarán claramente las características de la muestra, los métodos empleados con las referencias pertinentes, en tal forma que la lectura de este capítulo permita a otros investigadores, realizar estudios similares. Los métodos estadísticos empleados deberán señalarse claramente con la referencia correspondiente.

### Resultados

Deberá incluir los hallazgos importantes del estudio, comparándolos con las figuras o gráficas estrictamente necesarias y que amplíen la información vertida en el texto.

### Discusión

Deberán de contrastarse los resultados con lo informado en la literatura y con los objetivos e hipótesis planteados en el trabajo. Los artículos originales no deberán incluir sección de Conclusiones.

### Agradecimientos

En esta sección se describirán los agradecimientos a personas e instituciones así como los financiamientos.

### Referencias

Se presentarán de acuerdo con los Requisitos Uniformes para los Manuscritos Enviados a Revistas Biomédicas (Comité Internacional de Editores de Revistas Biomédicas) que se encuentran en la página de Internet <http://www.wame.org/urmspan.htm>. **Las referencias se indicarán con números arábigos en forma consecutiva y en el orden en que aparecen por primera vez dentro del texto. Se referirán en el texto, cuadros y pies de figura con los números correspondientes.**

**En las citas con múltiples autores (más de seis autores), se deberá incluir únicamente los 6 primeros autores del trabajo, seguido de et al., después de la abreviatura del nombre o nombres del 6º autor. En el caso de 6 ó menos autores, se deberá incluir en la cita a todos ellos.**

Los artículos publicados en revistas periódicas deberán aparecer en el formato siguiente:

Welt CK, Chan JL, Bullen J, Murphy R, Smith P, DePaoli AM, et al. Recombinant human leptin in women with hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med*. 2004;351:987-97.

Las referencias a libros deberán incluir el nombre completo de la editorial así como la ciudad y país de la publicación y el año en que se publicó, de acuerdo al siguiente modelo:

Aréchiga H, Somolinos J. Contribuciones mexicanas a la medicina moderna. Fondo de Cultura Económica. México D.F., México, 1994.

Las referencias a capítulos en libros deberán aparecer de la siguiente forma:

Pasternak RC, Braunwald E. Acute myocardial infarction. En: Harrison's Principles of Internal Medicine. Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL (Eds.) McGraw-Hill Inc. 12a. Edición, New York, EUA, 1994, pp. 1066-1077.

### Cuadros

Deberán presentarse a doble espacio, numerados en forma consecutiva con caracteres romanos en el orden citado dentro del texto, con los títulos en la parte superior y el significado de las abreviaturas, así como las notas explicativas al pie. Se deberán incluir al final del manuscrito después de la sección de referencias.

### Figuras o gráficas

Los pies de figura se escribirán a doble espacio. El pie contendrá la información necesaria para interpretar correctamente la figura sin recurrir al texto.

Deben referenciarse en el texto por orden.

Calidades: Los gráficos, trazados y dibujos deben ser generados con programas de gráficos de alta resolución (JPG, TIFF, EPS, PowerPoint e Illustrator).

Toda la iconografía debe ser original. En caso contrario, se debe citar la referencia del origen y el autor deberá obtener el permiso previo de la editorial respectiva.

En las figuras no se repetirán datos ya escritos en el texto.

Las fotografías de objetos incluirán una regla para calibrar las medidas de referencia. En las microfotografías deberá aparecer la ampliación microscópica o una barra de micras de referencia.

El nombre, la cara y los datos del paciente no constarán en las figuras.

Se sugiere a los autores agregar ilustraciones en color que aderecen adecuadamente el texto. El costo de las ilustraciones a color será cubiertas por el autor correspondiente.

### **Simposios**

Se publicarán únicamente los simposios presentados en las sesiones de la Academia Nacional de Medicina. Serán enviados a la Gaceta por los Coordinadores, quienes se responsabilizarán de la calidad, presentación de los manuscritos y de su secuencia y estructura, incluyendo un resumen general en español y en inglés, en formato libre y que no excedan de 200 palabras. Cada contribución no excederá de 10 cuartillas y deberá apegarse a lo señalado en estas instrucciones a los autores.

### **Artículos de Revisión**

Será sobre un tema de actualidad y de relevancia médica. El autor principal o el correspondiente deberá ser una autoridad en el área o tema que se revisa y deberá anexar una lista bibliografía de sus contribuciones que avale su experiencia en el tema. Las secciones y subtítulos serán de acuerdo con el criterio del autor. Se deberá incluir un resumen (máximo 200 palabras), en formato libre y en español e inglés. Su extensión máxima será de 20 cuartillas.

Las ilustraciones deberán ser las estrictamente necesarias, no siendo más de seis, la bibliografía deberá ser suficiente y adecuada y en la forma antes descrita. Se recomienda que el número no sea menor de 50 citas para este tipo de artículos.

### **Ejercicio Clínico-Patológico**

Esta sección tiene el propósito de contribuir al proceso de la educación médica continua. Para su preparación los manuscritos deberán apegarse a las normas editoriales de la revista incluyendo las instrucciones a los autores. Deberán contener la exposición y discusión de un caso clínico relevante y su correlación con los hallazgos patológicos, imagenológicos o moleculares que fundamenten el diagnóstico final, así como referencias bibliográficas citadas en el texto. En un máximo de 10 cuartillas se hará la presentación del caso, la historia clínica y los estudios de laboratorio, imagenología y registros eléctricos; la discusión clínica incluyendo el diagnóstico diferencial; la presentación de los hallazgos macroscópicos, microscópicos y en su caso, bacteriológicos, bioquímicos y moleculares que fundamenten el diagnóstico final; la correlación clínico patológica y las referencias bibliográficas así como las lecturas recomendadas en el formato previamente descrito. Se podrán incluir un máximo de cinco ilustraciones (se requieren originales) que se refieran a los datos clínicos, imagenológicos, de laboratorio y a los resultados del estudio anatomopatológico.

### **Casos Clínicos**

Deberán constar de resumen en español e inglés (máximo 100 palabras) en formato libre, introducción, presentación del caso, discusión, ilustraciones y bibliografía, con una extensión máxima de 10 cuartillas y apegadas a las instrucciones a los autores.

### **Historia y Filosofía de la Medicina**

En esta sección se incluirán los artículos relacionados con aspectos históricos, filosóficos, bases conceptuales y éticas de la medicina. Aunque su estructura se dejará a criterio del autor, deberá incluir resúmenes en español e inglés (máximo 100 palabras) en formato libre, referencias bibliográficas citadas en el texto y enlistadas al final del manuscrito, siguiendo los lineamientos citados para los manuscritos de Gaceta. La extensión máxima será de 20 cuartillas.

### **Imágenes de Medicina**

Se trata de una sección de imágenes usadas en medicina diagnóstica como radiografías, tomografías, endoscopías, registros o microfotografías, cuya extensión máxima será de una cuartilla y media, con una o dos ilustraciones de excelente calidad. Se organizará en la siguiente forma: resumen de la historia clínica y breve descripción del diagnóstico de la imagen con una correlación clínica y un máximo de 5 citas bibliográficas; deberá incluir resumen en español e inglés, en formato libre (máximo 100 palabras). La versión electrónica de las figuras podrá ser en el medio o formato antes mencionados con excepción de archivos en cualquier procesador de texto (Word) o en formato pdf.

### **Biología Molecular y Medicina**

Se publicarán las actualidades más relevantes en el campo de la investigación biomédica referida en la literatura internacional y nacional con un comentario sobre su impacto en la práctica médica. Su extensión máxima será de cuatro cuartillas y se incluirán no más de cinco citas bibliográficas. Deberá incluir resúmenes en español e inglés, en formato libre (máximo 100 palabras).

### **Actualidades Terapéuticas**

Se informará sobre los avances y descubrimientos terapéuticos más recientes aparecidos en la literatura nacional e internacional y su aplicación en nuestro ámbito médico. La extensión máxima será de cuatro cuartillas y con un máximo de cinco referencias bibliográficas. Deberá incluir resúmenes en español en inglés, en formato libre (máximo 100 palabras).

### **Información Epidemiológica**

Será una sección de información periódica sobre los registros epidemiológicos nacionales e internacionales, destacando su importancia, su comparación con estudios previos y sus tendencias proyectivas. La extensión máxima será de cuatro cuartillas y deberá incluir resúmenes en español en inglés (máximo 100 palabras), en formato libre.

### **Comunicaciones Breves**

Serán considerados en esta sección, los informes preliminares de estudios médicos y tendrán la estructura formal de un resumen como se describió previamente (máximo 150 palabras). Se deberán incluir 10 citas bibliográficas como máximo.

### **Bioética**

Se plantearán los aspectos éticos del ejercicio profesional y aquellos relacionados con los avances de la investigación biomédica y sus aplicaciones preventivas y terapéuticas. Su extensión máxima será de cuatro cuartillas y cuatro referencias bibliográficas, deberá incluir resúmenes en español e inglés (máximo 100 palabras) en formato libre.

### **El Médico y la Ley**

Esta sección estará dedicada a contribuciones tendientes a informar al médico de las disposiciones legales, riesgos y omisiones de la práctica profesional que puedan conducirla a enfrentar problemas legales. Su máxima extensión será de cuatro cuartillas y no más de cinco referencias bibliográficas. Deberá incluir resúmenes en español e inglés (máximo 100 palabras).

### **Noticias y Cartas al Editor**

Tendrán una extensión de una cuartilla y media como máximo incluyendo referencias bibliográficas.

### **Presentación del Manuscrito**

Los trabajos enviados deberán acompañarse de una carta firmada por todos los autores del trabajo, en la que se haga constar que éste no ha sido publicado con anterioridad, ni se ha enviado simultáneamente a otra revista, que no existe conflicto de intereses y en caso de ser aceptada ceden los derechos de autor a la Gaceta Médica de México. Los trabajos se aceptarán para su publicación, después de una revisión por pares y por el Consejo Editorial de la Gaceta. Las opiniones contenidas en el artículo, son responsabilidad de los autores.

Todos los artículos deberán incluir sin excepción el texto completo, tablas y figuras. Los textos deberán estar en procesador de palabras Word. En la hoja frontal deberá aparecer el título del trabajo, los nombres de los autores, su institución de adscripción sin incluir el nombramiento institucional ni los grados académicos, la dirección de correo electrónico del autor correspondiente, además de un título corto de no más de 40 caracteres. Deberán estar escritos correctamente en lengua española (castellano). El texto deberá estar escrito, a doble espacio, y comenzando en página nueva cada una de las secciones: página frontal, los resúmenes en español y en inglés con sus palabras clave, el texto, los agradecimientos y las referencias los cuadros y pies de figuras serán en hojas por separado. Se numerarán las páginas en forma consecutiva comenzando con la página frontal, y se colocará el número en el extremo superior de cada página.

---

**Los trabajos se deberán enviar en su versión electrónica a:**

***permanyer@permanyer.com***

**No se aceptarán artículos para su revisión si no están preparados de acuerdo a las Instrucciones para los Autores.**

Se extenderá acuse de recibo electrónico al autor y en tiempo oportuno se le comunicará el dictamen del Editor. Todo material aceptado para publicación en **Gaceta Médica de México** será propiedad de la revista por lo que la reproducción total o parcial deberá ser autorizada por la Gaceta.

# Índice global del volumen 146

## CONTENIDO. Vol. 146 N.º 1 Enero-Febrero 2010

### Artículos Originales

<b>Prevalencia de depresión posnatal en mujeres atendidas en hospitales públicos de Durango, México</b> <i>Cosme Alvarado-Esquivel, Antonio Sifuentes-Álvarez, Sergio Estrada-Martínez, Carlos Salas-Martínez, Ana Berthina Hernández-Alvarado, Sara Guadalupe Ortiz-Rocha, Claudia Rosalba García-López, Alejandro Torres-Castorena y Francisco Sandoval-Herrera</i>	1
<b>El mutante de mielina <i>taiep</i> como un modelo de crisis de ausencia</b> <i>José R. Eguibar y M.ª del Carmen Cortés</i>	11
<b>Identificación de la caja RH híbrida en el fenotipo Rh negativo de sujetos del valle de México</b> <i>Héctor Alfredo Baptista-González, Fany Rosenfeld-Mann, Rocío Trueba-Gómez, Elba Reyes-Maldonado y Luis A. Jiménez-Zamudio</i>	19
<b>Experiencias de acoso en estudiantes del área de la salud de la ciudad de México</b> <i>Luis Ortiz-Hernández, María Sandra Compeán-Dardón, Georgina Gallardo-Hernández, Silvia Tamez-González, Diana Pérez-Salgado y Elizabeth Verde-Flota</i>	25
<b>Niveles de <math>\beta 2</math> microglobulina y proteína C reactiva ultrasensible como marcadores de actividad histológica en pacientes con colitis ulcerativa crónica idiopática</b> <i>Jesús K. Yamamoto-Furusho, Jesús Camacho-Escobedo, Félix Téllez-Ávila y Rafael Barreto</i>	31
<b>Artículos de Revisión</b>	
<b>Estudio epidemiológico de casos y autocontroles: una aproximación conceptual y metodológica</b> <i>Jorge Martín-Rodríguez, Cidronio Albavera-Hernández y Eduardo Salazar-Martínez</i>	37
<b>La epidemia de SIDA en México al 2008</b> <i>Marcelo De Luca, Carlos Magis-Rodríguez, Enrique Bravo-García, Pilar Rivera-Reyes, Raúl Ortiz-Mondragón y Cecilia Gayet</i>	45
<b>Ejercicio Clínico-Patológico</b>	
<b>Mujer de 72 años de edad con astenia, adinamia, anorexia, obstrucción intestinal y anemia</b> <i>María del Rosario Sánchez-Navarro, Marcela Elizabeth Núñez-Martínez, Pedro Álvarez-Sánchez, Luis Carlos Moreno-López y Enrique Gómez-Morales</i>	51
<b>Caso Clínico</b>	
<b>Infarto agudo talámico bilateral en paciente joven con foramen oval permeable</b> <i>Venice Chávez-Valencia y Elizabeth Soto-Cabrera</i>	55
<b>Historia y Filosofía de la Medicina</b>	
<b>Herminia Franco Espinoza (1891-1988). Primera mujer médica de Puebla y veterana de la Revolución Mexicana</b> <i>Carlos Ortiz-Hidalgo</i>	59
<b>Imágenes de Medicina</b>	
<b>Endocarditis de Libman-Sacks</b> <i>Raúl Carrillo-Esper, Jorge Raúl Carrillo-Córdova, Luis Daniel Carrillo-Córdova y Carlos Alberto Carrillo-Córdova</i>	67
<b>Bioética</b>	
<b>Importancia de la literatura dentro de las humanidades médicas</b> <i>Jorge Alberto Álvarez-Díaz</i>	71
<b>Biología Molecular y Medicina</b>	
<b>El desarrollo de las extremidades: una nueva visión genómica del desarrollo</b> <i>Fabio Salamanca-Gómez</i>	77
<b>Actividades Académicas</b>	
<b>Sesión solemne de clausura del CXLVI año académico</b> <i>Manuel H. Ruiz-de Chávez</i>	79
<b>In Memoriam</b>	
<b>Doctor Fause Attie (1935-2009)</b> <i>Juan Ramón de la Fuente</i>	83

CONTENIDO. Vol. 146 N.º 2 Marzo-Abril 2010

**Editorial**

**El legado biomédico de Carlos Darwin**

*Emilio García-Procel*

87

**Artículos Originales**

**Estado de funcionalidad de adultos mayores empaques 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*

90

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

*Enrique Corona-Oregón, Carlos Jesús Conde-González, Blanca Lilia Barrón y Miguel Ángel Sánchez-Alemán*

98

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

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

103

**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*

108

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

*Eréndira Ruiz-Galindo, Carlos Martínez-Canseco y Rubén López-Revilla*

112

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

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

118

**Artículo Especial**

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

124

**Artículos de Revisión**

**Melanoma cutáneo**

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

126

**Vías de señalización implicadas en la megacariopoyesis**

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

136

**Ejercicio Clínico-Patológico**

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

*Mariana Monroy-Saint Martín, Alonso Turrent-Carriles, Salomón Jasqui-Remba, José Halabe-Cherem, Raquel Gerson-Cwilich y Alicia Hamui-Sutton*

144

**Caso Clínico**

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

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

147

**Historia y Filosofía de la Medicina**

**Enfermedad, cuerpo y corporeidad: una mirada antropológica**

*Laura Moreno-Altamirano*

150

**Imágenes de Medicina**

**Alteraciones electrocardiográficas en neumotórax izquierdo**

*Raúl Carrillo-Esper, Marco Antonio Garnica-Escamilla y Jorge Raúl Carrillo-Córdova*

157

**Biología Molecular y Medicina**

**Los telómeros y la patología de la piel**

*Fabio Salamanca-Gómez*

160

**In Memoriam**

**Doctor Carlos Canseco González**

*Vesta L. Richardson López-Collada*

162

## CONTENIDO. Vol. 146 N.º 3 Mayo-Junio 2010

**Artículos Originales**

**Percepción de las madres sobre la obesidad de sus hijos**  
*Abraham Zonana-Nacach y María Elena Conde-Gaxiola* 165

**Embarazo en adolescentes migrantes: características sociodemográficas, ginecoobstétricas y neonatales**  
*Coyolxauhqui Arriaga-Romero, Ana María Valles-Medina, Abraham Zonana-Nacach y Rutina Menchaca-Díaz* 169

**Funcionalidad laríngea como predictora de metástasis ganglionares en pacientes con cáncer de laringe**  
*José Francisco Gallegos, Armando Fuentes, César Arroyo, Gabriel Minauro, Martín Hernández y Héctor Arias* 175

**Diabetes tipo 2 de inicio temprano. Experiencia en una institución de tercer nivel de atención médica**  
*Israel Lerman-Garber, Carlos Aguilar-Salinas, Teresa Tusié-Luna, Daniel Velásquez, Marlette Lobato-Valverde, Melannie Osornio-Flores, Francisco J. Gómez-Pérez, Julio Granados-Arreola, Antonio R. Villa, María Luisa Velasco y Juan A. Rull-Rodrigo* 179

**Artículos de Revisión**

**Alteraciones celulares y moleculares no clásicas en el desarrollo del cáncer**  
*Víctor Manuel Valdespino-Gómez y Víctor Edmundo Valdespino-Castillo* 185

**El origen de la variabilidad genética de los virus de la influenza**  
*M.<sup>a</sup> Isabel Salazar, Orestes López-Ortega, Gloria León-Ávila, José Ernesto Ramírez-González y María Eugenia Castro-Mussot* 199

**Ejercicio Clínico-Patológico**

**Lactante de sexo femenino de siete meses de edad con hepatomegalia, hipoglucemia y talla baja**  
*Cecilia Ridaura-Sanz y Pedro Sánchez-Márquez* 207

**Casos Clínicos**

**Enfermedad de Rosai-Dorfman en glándula mamaria. Informe de un caso y revisión de la literatura**  
*Gabriela Picón-Coronel, María Eugenia Palmerín-Bucio, Vasty Méndez-Pérez e Isabel Alvarado-Cabrero* 212

**Ganglioneuroma mediastinal en un adulto. Informe de un caso y revisión de la literatura**  
*Vasty Jael Méndez-Pérez y María Eugenia Palmerín-Bucio* 216

**Historia y Filosofía de la Medicina**

**Historia de la cama de hospital. Investigación en diversos lugares y tiempos**  
*Guillermo Fajardo-Ortiz y Germán Fajardo-Dolci* 219

**Imágenes de Medicina**

**Signo del lóbulo hendido, ¿curiosidad clínica o marcador de cardiopatía isquémica?**  
*Raúl Carrillo-Esper, Jorge Raúl Carrillo-Córdova y Luis Daniel Carrillo-Córdova* 225

**Bioética**

**Donación de embriones en países desarrollados**  
*Jorge Alberto Álvarez-Díaz* 228

**Biología Molecular y Medicina**

**Conversión de las células pancreáticas alfa en células beta**  
*Fabio Salamanca-Gómez* 242

**Actividades Académicas**

**Apertura del CXLVII Año Académico de la Academia Nacional de Medicina de México. Mensaje Inaugural**  
*Manuel H. Ruiz-de Chávez* 244

**In Memoriam**

**Semblanza del doctor Manuel Peláez Cebrian**  
*César Gutiérrez-Samperio* 247

**José Humberto Mateos Gómez (1928-2009)**  
*Fernando Rueda-Franco* 249

## CONTENIDO. Vol. 146 N.º 4 Julio-Agosto 2010

### Artículo Especial

- Píldora de emergencia: las repercusiones del fallo de la Suprema Corte en el ámbito médico**  
*José Ramón Cossío-Díaz* 251

### Artículos Originales

- Comparación de las trayectorias escolares como complemento en la evaluación de los cambios curriculares**  
*M.ª Dolores Brito-Orta, Juana Inés Grimaldo-Avilés y Juan Antonio Moreno-Tapia* 257

- Pérdida de dientes y variables del estado periodontal asociadas en hombres policías adultos**  
*Mirna Minaya-Sánchez, Carlo Eduardo Medina-Solís, Juan Fernando Casanova-Rosado, Alejandro José Casanova-Rosado, M.ª de Lourdes Márquez-Corona, Horacio Islas-Granillo y Arturo José Islas-Márquez* 264

- Patrones de resistencia antimicrobiana y etiología en infecciones urinarias no complicadas**  
*Venice Chávez-Valencia, Selma Gallegos-Nava y C. Alejandro Arce-Salinas* 269

- Penoscopia y citología uretral en hombres con parejas que presentan lesiones cervicales por virus del papiloma humano**  
*América Alarcón-Herrera, Abraham Cervantes-Sánchez, Teresa Meneses-Miranda, Manuel Castillejos-López, Horacio Astudillo-de la Vega y Martha Lilia Tena-Suck* 274

### Artículo de Revisión

- Ácidos grasos trans de la dieta y sus implicaciones metabólicas**  
*María Guadalupe Castro-Martínez, Victoria Eugenia Bolado-García, María Victoria Landa-Anell, María Gabriela Liceaga-Cravioto, Juan Soto-González y Juan Carlos López-Alvarenga* 281

### Ejercicio Clínico-Patológico

- Hombre de 63 años con dolor abdominal y fibrilación auricular**  
*Connie Zuratzi Deneken-Hernández, María Teresa Villanueva Gómez-Crespo, Andrea Portilla-Demichelis, Ariel Shuchleib-Cung, Sara Cherem-Arana, Héctor Murrieta-González y José Halabe-Cherem* 289

### Caso Clínico

- Obstrucción nasal crónica. Encefalocele nasoetmoidal en paciente adulto**  
*Jorge Arturo Santos-Franco, Julio Dávila-Romero, Carlos Rangel-Morales, Miguel Sandoval-Balanzario y Ángel Aguirre-Lee* 291

### Historia y Filosofía de la Medicina

- Homenaje al doctor Manuel Carpio, en el CL aniversario de su fallecimiento**  
*Fermín Athié-Gallo* 294

### Biología Molecular y Medicina

- Lo inesperado: insuficiencia renal crónica, parasitismo y ventaja selectiva**  
*Fabio Salamanca-Gómez* 298

**CONTENIDO. Vol. 146 N.º 5 Septiembre-Octubre 2010****Editorial**

- La Academia Nacional de Medicina de México ante el consumo de sustancias psicoactivas y los trastornos derivados de su abuso** 301

**Artículos Originales**

- Perfil comparativo de medicamentos en el Hospital Infantil de México y el Instituto Mexicano del Seguro social** 304  
*Luis Jasso-Gutiérrez y José Ignacio Santos-Preciado*

- Cirugía del agujero macular idiopático** 311  
*Arturo Santos, Juan C. Altamirano-Vallejo, Sonia M. Cisneros-Gómez, Alfonso Teramoto-Sera, Yael Ileana Morales-Martínez y Enrique Roig Melo-Granados*

- Cobertura de vacunación contra la influenza estacional en trabajadores de cuatro hospitales de Guerrero, México** 318  
*Sergio Paredes-Solís, José Legorreta-Soberanis, Crisantema Leyva-Alvarado, Heberta Vargas-Millán, Miguel Flores-Moreno y Neil Andersson*

**Artículos de Revisión**

- Cáncer y obesidad** 326  
*Karla Sánchez-Lara, Laura Morales-Graf, Dan Green, Ricardo Sosa-Sánchez y Nahum Méndez-Sánchez*

- Modelos de crisis de ausencia en roedores** 332  
*José R. Eguibar y M.ª del Carmen Cortés*

**Casos Clínicos**

- Isquemia miocárdica que semeja síndrome de Brugada** 339  
*Cuahtémoc Acoltzin-Vidal, Luis Virgen-Carrillo y Germán Burgos-Cabrera*

- Enfermedad de moyamoya. Presentación de un caso** 342  
*José Luis Gutiérrez-Morales, Rogelio Domínguez-Moreno, Mario Morales-Esponda, Natalia Lorena Rossiere-Echazarreta, Arturo Espinoza-Castilla y Leoncio Miguel Rodríguez-Guzmán*

**Ejercicio Clínico-Patológico**

- Hombre de 27 años de edad con dolor abdominal, abdomen agudo y laparotomía negativa** 346  
*José Halabe-Cherem, Ariel Shuchleib-Cung, Andrea Portilla-Demichelis, Sara Cherem-Arana y Pamela Garcíadiego-Fossas*

**Historia y Filosofía de la Medicina**

- La enfermedad pericárdica: de la antigüedad al ultrasonido** 348  
*Marcelo Zylberman y Pablo Young*

**Biología Molecular y Medicina**

- Envejecimiento: dieta y longevidad** 354  
*Fabio Salamanca-Gómez*

**Actividades Académicas**

- Academia Nacional de Medicina de México Sesión solemne de recepción de nuevos académicos** 356  
*Manuel H. Ruiz-de Chávez*

**In memoriam**

- Doctor Rafael Álvarez Alva** 358  
*Lázaro Benavides-Vázquez*

**Cartas al editor**

## CONTENIDO. Vol. 146 N.º 6 Noviembre-Diciembre 2010

### Editorial

#### Nueva época de la Gaceta Médica de México

*Manuel H. Ruiz-de Chávez y David Kershenobich Stalnikowitz*

365

### Artículos Originales

#### Abordaje endonasal endoscópico transesfenoidal en adenomas hipofisarios productores de hormona de crecimiento. Resultados preliminares

*Carlos Raúl Rangel-Morales, Jorge Arturo Santos-Franco, Miguel Antonio Sandoval-Balanzario, Rafael Saavedra-Andrade, Francisco Velázquez-Chávez y Julio César Dávila-Romero*

367

#### Evaluación de factores prenatales, perinatales y posnatales para hemorragia intraventricular en prematuros menores de 33 semanas de edad gestacional

*Angélica María Caro-López, Juan Carlos Barrera-de León, Heriberto Domínguez-Sánchez, Ruth Alejandrina-Castillo Sánchez y Martha Alicia Higareda-Almaraz*

376

### Simposio

#### Problemas globales de salud de impacto local

*Juan Ramón de la Fuente*

383

#### La situación actual de los accidentes en el mundo

*José Valente Aguilar-Zinser*

384

#### La obesidad como enfermedad, la obesidad como problema social

*Mabel Gracia Arnaiz*

389

#### Obesidad en México: epidemiología y políticas de salud para su control y prevención

*Simón Barquera Cervera, Ismael Campos-Nonato, Rosalba Rojas M. y Juan Rivera D.*

397

#### La situación actual del VIH/SIDA en el mundo

*Samuel Ponce de León Rosales y Mauricio Rodríguez-Álvarez*

408

#### Avance y retos de la prevención y el control del SIDA en México

*José Antonio Izazola Licea, Carlos Magis-Rodríguez, Enrique Bravo García, Raúl Ortiz Mondragón, Pilar Rivera Reyes y Carlos García de León*

411

#### La situación actual de las zoonosis más frecuentes en el mundo

*Ricardo Flores Castro*

423

#### La situación actual de las zoonosis más frecuentes en México

*Juan Garza Ramos*

430

#### Situación actual de la influenza A(H1N1) en el mundo

*Miguel Betancourt-Cravioto y Pablo A. Kuri-Morales*

437

#### Conclusiones del simposio

*Pablo A. Kuri Morales*

441

### Ejercicio Clínico-Patológico

#### Atención obstétrica en embarazo de alto riesgo por antecedente de aortoplastia con Stent. Comunicación de un caso

*Leonardo Ramírez Arreola y Jesús Carlos Briones Garduño*

442

### Biología Celular y Medicina

#### Chagas: una enfermedad centenaria

*Fabio Salamanca-Gómez*

447

## Índice de secciones del volumen 146

**Editorial**

<b>El legado biomédico de Carlos Darwin.</b> <i>Emilio García-Procel</i>	<b>87</b>
<b>La Academia Nacional de Medicina de México ante el consumo de sustancias psicoactivas y los trastornos derivados de su abuso.</b>	<b>301</b>
<b>Nueva época de la Gaceta Médica de México.</b> <i>Manuel H. Ruiz-de Chávez y David Kershenovich Stalnikowicz</i>	<b>365</b>

**Artículos Originales**

<b>Prevalencia de depresión posnatal en mujeres atendidas en hospitales públicos de Durango, México.</b> <i>Cosme Alvarado-Esquivel, Antonio Sifuentes-Álvarez, Sergio Estrada-Martínez, Carlos Salas-Martínez, Ana Berthina Hernández-Alvarado, Sara Guadalupe Ortiz-Rocha, Claudia Rosalba García-López, Alejandro Torres-Castorena y Francisco Sandoval-Herrera</i>	<b>1</b>
<b>El mutante de mielina <i>taiep</i> como un modelo de crisis de ausencia.</b> <i>José R. Eguibar y M.<sup>a</sup> del Carmen Cortés</i>	<b>11</b>
<b>Identificación de la caja RH híbrida en el fenotipo Rh negativo de sujetos del valle de México.</b> <i>Héctor Alfredo Baptista-González, Fany Rosenfeld-Mann, Rocío Trueba-Gómez, Elba Reyes-Maldonado y Luis A. Jiménez-Zamudio</i>	<b>19</b>
<b>Experiencias de acoso en estudiantes del área de la salud de la ciudad de México.</b> <i>Luis Ortiz-Hernández, María Sandra Compeán-Dardón, Georgina Gallardo-Hernández, Silvia Tamez-González, Diana Pérez-Salgado y Elizabeth Verde-Flota</i>	<b>25</b>
<b>Niveles de <math>\beta 2</math> microglobulina y proteína C reactiva ultrasensible como marcadores de actividad histológica en pacientes con colitis ulcerativa crónica idiopática.</b> <i>Jesús K. Yamamoto-Furusho, Jesús Camacho-Escobedo, Félix Téllez-Ávila y Rafael Barreto</i>	<b>31</b>
<b>Estado de funcionalidad de adultos mayores empacadores en tiendas de autoservicio.</b> <i>Zoila Margarita Gómez-Lomelí, Julio César Dávalos-Guzmán, Alfredo de Jesús Celis-de la Rosa y María de Jesús Orozco-Valerio</i>	<b>90</b>
<b>Virus del herpes simplex tipo 1: un posible agente de transmisión sexual en población universitaria.</b> <i>Enrique Corona-Oregón, Carlos Jesús Conde-González, Blanca Lilia Barrón y Miguel Ángel Sánchez-Alemán</i>	<b>98</b>
<b>Procedimientos realizados por residentes de la especialidad de urgencias en una sede de México.</b> <i>Jorge Loria-Castellanos, Guadalupe Márquez-Ávila y Miguel Ángel Valladares-Aranda</i>	<b>103</b>
<b>Interfase neurología-psiquiatría en pacientes hospitalizados por patologías del sistema nervioso central.</b> <i>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</i>	<b>108</b>
<b>Caracterización fenotípica de <i>Staphylococcus epidermidis</i> aislado de pacientes con endoftalmítis.</b> <i>Eréndira Ruiz-Galindo, Carlos Martínez-Canseco y Rubén López-Revilla</i>	<b>112</b>
<b>Sobrevida de los pacientes con astrocitoma de alto grado que expresan el antígeno Ki67, atendidos en un hospital de pediatría.</b> <i>Enrique López-Aguilar, Ana Carolina Sepúlveda Vildósola, Ana Paulina Rioscovián-Soto, Graciela Gascón-Lastiri, Federico Rojas-Puentes, Georgina Siordia-Reyes, Jaime Diegopérez-Ramírez, Hermilo De la Cruz-Yáñez y Carolina Barrientos-Salcedo</i>	<b>118</b>
<b>Percepción de las madres sobre la obesidad de sus hijos.</b> <i>Abraham Zonana-Nacach y María Elena Conde-Gaxiola</i>	<b>165</b>
<b>Embarazo en adolescentes migrantes: características sociodemográficas, ginecoobstétricas y neonatales.</b> <i>Coyolxauhqui Arriaga-Romero, Ana María Valles-Medina, Abraham Zonana-Nacach y Rutina Menchaca-Díaz</i>	<b>169</b>
<b>Funcionalidad laríngea como predictora de metástasis ganglionares en pacientes con cáncer de laringe.</b> <i>José Francisco Gallegos, Armando Fuentes, César Arroyo, Gabriel Minauro, Martín Hernández y Héctor Arias</i>	<b>175</b>
<b>Diabetes tipo 2 de inicio temprano.</b> <i>Experiencia en una institución de tercer nivel de atención médica.</i> <i>Israel Lerman-Garber, Carlos Aguilar-Salinas, Teresa Tusié-Luna, Daniel Velásquez, Marlette Lobato-Valverde, Melannie Osornio-Flores, Francisco J. Gómez-Pérez, Julio Granados-Arreola, Antonio R. Villa, María Luisa Velasco y Juan A. Rull-Rodrigo</i>	<b>179</b>
<b>Comparación de las trayectorias escolares como complemento en la evaluación de los cambios curriculares.</b> <i>M.<sup>a</sup> Dolores Brito-Orta, Juana Inés Grimaldo-Avilés y Juan Antonio Moreno-Tapia</i>	<b>257</b>

<b>Pérdida de dientes y variables del estado periodontal asociadas en hombres policías adultos.</b> <i>Mirna Minaya-Sánchez, Carlo Eduardo Medina-Solís, Juan Fernando Casanova-Rosado, Alejandro José Casanova-Rosado, M.<sup>a</sup> de Lourdes Márquez-Corona, Horacio Islas-Granillo y Arturo José Islas-Márquez</i>	264
<b>Patrones de resistencia antimicrobiana y etiología en infecciones urinarias no complicadas.</b> <i>Venice Chávez-Valencia, Selma Gallegos-Nava y C. Alejandro Arce-Salinas</i>	269
<b>Penoscopia y citología uretral en hombres con parejas que presentan lesiones cervicales por virus del papiloma humano.</b> <i>América Alarcón-Herrera, Abraham Cervantes-Sánchez, Teresa Meneses-Miranda, Manuel Castillejos-López, Horacio Astudillo-de la Vega y Martha Lilia Tena-Suck</i>	274
<b>Perfil comparativo de medicamentos en el Hospital Infantil de México y el Instituto Mexicano del Seguro social.</b> <i>Luis Jasso-Gutiérrez y José Ignacio Santos-Preciado</i>	304
<b>Cirugía del agujero macular idiopático.</b> <i>Arturo Santos, Juan C. Altamirano-Vallejo, Sonia M. Cisneros-Gómez, Alfonso Teramoto-Sera, Yael Ileana Morales-Martínez y Enrique Roig Melo-Granados</i>	311
<b>Cobertura de vacunación contra la influenza estacional en trabajadores de cuatro hospitales de Guerrero, México.</b> <i>Sergio Paredes-Solís, José Legorreta-Soberanis, Crisantema Leyva-Alvarado, Heberta Vargas-Millán, Miguel Flores-Moreno y Neil Andersson</i>	318
<b>Abordaje endonasal endoscópico transesfenoidal en adenomas hipofisarios productores de hormona de crecimiento.</b> <i>Resultados preliminares. Carlos Raúl Rangel-Morales, Jorge Arturo Santos-Franco, Miguel Antonio Sandoval-Balanzario, Rafael Saavedra-Andrade, Francisco Velázquez-Chávez y Julio César Dávila-Romero</i>	367
<b>Evaluación de factores prenatales, perinatales y posnatales para hemorragia intraventricular en prematuros menores de 33 semanas de edad gestacional.</b> <i>Angélica María Caro-López, Juan Carlos Barrera-de León, Heriberto Domínguez-Sánchez, Ruth Alejandrina-Castillo Sánchez y Martha Alicia Hígareda-Almaraz</i>	376
 <b>Simposio</b>	
<b>Problemas globales de salud de impacto local.</b> <i>Juan Ramón de la Fuente</i>	383
<b>La situación actual de los accidentes en el mundo.</b> <i>José Valente Aguilar-Zinser</i>	384
<b>La obesidad como enfermedad, la obesidad como problema social.</b> <i>Mabel Gracia Arnaiz</i>	389
<b>Obesidad en México: epidemiología y políticas de salud para su control y prevención.</b> <i>Simón Barquera Cervera, Ismael Campos-Nonato, Rosalba Rojas M. y Juan Rivera D.</i>	397
<b>La situación actual del VIH/SIDA en el mundo.</b> <i>Samuel Ponce de León Rosales y Mauricio Rodríguez-Álvarez</i>	408
<b>Avance y retos de la prevención y el control del SIDA en México.</b> <i>José Antonio Izazola Licea, Carlos Magis Rodríguez, Enrique Bravo García, Raúl Ortiz Mondragón, Pilar Rivera Reyes y Carlos García de León</i>	411
<b>La situación actual de las zoonosis más frecuentes en el mundo.</b> <i>Ricardo Flores Castro</i>	423
<b>La situación actual de las zoonosis más frecuentes en México.</b> <i>Juan Garza Ramos</i>	430
<b>Situación actual de la influenza A(H1N1) en el mundo.</b> <i>Miguel Betancourt-Cravioto y Pablo A. Kuri-Morales</i>	437
<b>Conclusiones del simposio.</b> <i>Pablo A. Kuri Morales</i>	397
 <b>Artículos de Revisión</b>	
<b>Estudio epidemiológico de casos y autocontroles: una aproximación conceptual y metodológica.</b> <i>Jorge Martín-Rodríguez, Cidronio Albavera-Hernández y Eduardo Salazar-Martínez</i>	37
<b>La epidemia de SIDA en México al 2008.</b> <i>Marcelo De Luca, Carlos Magis-Rodríguez, Enrique Bravo-García, Pilar Rivera-Reyes, Raúl Ortiz-Mondragón y Cecilia Gayet</i>	45
<b>Alteraciones celulares y moleculares no clásicas en el desarrollo del cáncer.</b> <i>Víctor Manuel Valdespino-Gómez y Víctor Edmundo Valdespino-Castillo</i>	185
<b>El origen de la variabilidad genética de los virus de la influenza.</b> <i>M.<sup>a</sup> Isabel Salazar, Orestes López-Ortega, Gloria León-Ávila, José Ernesto Ramírez-González y María Eugenia Castro-Mussot</i>	199
<b>Ácidos grasos trans de la dieta y sus implicaciones metabólicas.</b> <i>María Guadalupe Castro-Martínez, Victoria Eugenia Bolado-García, María Victoria Landa-Anell, María Gabriela Liceaga-Cravioto, Juan Soto-González y Juan Carlos López-Alvarenga</i>	281

<b>Cáncer y obesidad.</b> Karla Sánchez-Lara, Laura Morales-Graf, Dan Green, Ricardo Sosa-Sánchez y Nahum Méndez-Sánchez	326
<b>Modelos de crisis de ausencia en roedores.</b> José R. Eguibar y M. <sup>a</sup> del Carmen Cortés	332
<b>Ejercicio Clínico-Patológico</b>	
<b>Mujer de 72 años de edad con astenia, adinamia, anorexia, obstrucción intestinal y anemia.</b> María del Rosario Sánchez-Navarro, Marcela Elizabeth Núñez-Martínez, Pedro Álvarez-Sánchez, Luis Carlos Moreno-López y Enrique Gómez-Morales	51
<b>Hombre de 27 años de edad con expectoración hemoptoica y pérdida de peso de dos meses de evolución.</b> Mariana Monroy-Saint Martin, Alonso Turrent-Carriles, Salomón Jasquí-Remba, José Halabe-Cherem, Raquel Gerson-Cwilich y Alicia Hamui-Sutton	144
<b>Lactante de sexo femenino de siete meses de edad con hepatomegalia, hipoglucemia y talla baja.</b> Cecilia Ridaura-Sanz y Pedro Sánchez-Márquez	207
<b>Hombre de 63 años con dolor abdominal y fibrilación auricular.</b> Connie Zuratzi Deneken-Hernández, María Teresa Villanueva Gómez-Crespo, Andrea Portilla-Demichelis, Ariel Shuchleib-Cung, Sara Cherem-Arana, Héctor Murrieta-González y José Halabe-Cherem	289
<b>Hombre de 27 años de edad con dolor abdominal, abdomen agudo y laparotomía negativa.</b> José Halabe-Cherem, Ariel Shuchleib-Cung, Andrea Portilla-Demichelis, Sara Cherem-Arana y Pamela Garcíadiego-Fossas	346
<b>Atención obstétrica en embarazo de alto riesgo por antecedente de aortoplastia con Stent. Comunicación de un caso.</b> Leonardo Ramírez Arreola y Jesús Carlos Briones Garduño	442
<b>Casos Clínicos</b>	
<b>Infarto agudo talámico bilateral en paciente joven con foramen oval permeable.</b> Venice Chávez-Valencia y Elizabeth Soto-Cabrera	55
<b>Perineuroma de tejidos blandos en pared abdominal.</b> Hallazgos anatomopatológicos y revisión de la literatura. Neyda Cecilia Chávez-Bravo y María Eugenia Palmerín-Bucio	147
<b>Enfermedad de Rosai-Dorfman en glándula mamaria. Informe de un caso y revisión de la literatura.</b> Gabriela Picón-Coronel, María Eugenia Palmerín-Bucio, Vasty Méndez-Pérez e Isabel Alvarado-Cabrero	212
<b>Ganglioneuroma mediastinal en un adulto. Informe de un caso y revisión de la literatura.</b> Vasty Jael Méndez-Pérez y María Eugenia Palmerín-Bucio	216
<b>Obstrucción nasal crónica. Encefalocele nasoetmoidal en paciente adulto.</b> Jorge Arturo Santos-Franco, Julio Dávila-Romero, Carlos Rangel-Morales, Miguel Sandoval-Balanzario y Ángel Aguirre-Lee	291
<b>Isquemia miocárdica que semeja síndrome de Brugada.</b> Cuauhtémoc Acoltzin-Vidal, Luis Virgen-Carrillo y Germán Burgos-Cabrera	339
<b>Enfermedad de moyamoya. Presentación de un caso.</b> José Luis Gutiérrez-Morales, Rogelio Domínguez-Moreno, Mario Morales-Esponda, Natalia Lorena Rossiere-Echazarreta, Arturo Espinoza-Castilla y Leoncio Miguel Rodríguez-Guzmán	342
<b>Imágenes de Medicina</b>	
<b>Endocarditis de Libman-Sacks.</b> Raúl Carrillo-Esper, Jorge Raúl Carrillo-Córdova, Luis Daniel Carrillo-Córdova y Carlos Alberto Carrillo-Córdova	67
<b>Alteraciones electrocardiográficas en neumotórax izquierdo.</b> Raúl Carrillo-Esper, Marco Antonio Garnica-Escamilla y Jorge Raúl Carrillo-Córdova	157
<b>Signo del lóbulo hendido, ¿curiosidad clínica o marcador de cardiopatía isquémica?.</b> Raúl Carrillo-Esper, Jorge Raúl Carrillo-Córdova y Luis Daniel Carrillo-Córdova	225
<b>Biología Molecular y Medicina</b>	
<b>El desarrollo de las extremidades: una nueva visión genómica del desarrollo.</b> Fabio Salamanca-Gómez	77
<b>Los telómeros y la patología de la piel.</b> Fabio Salamanca-Gómez	160
<b>Conversión de las células pancreáticas alfa en células beta.</b> Fabio Salamanca-Gómez	242
<b>Lo inesperado: insuficiencia renal crónica, parasitismo y ventaja selectiva.</b> Fabio Salamanca-Gómez	298

<b>Envejecimiento: dieta y longevidad.</b> <i>Fabio Salamanca-Gómez</i>	<b>354</b>
<b>Chagas: una enfermedad centenaria.</b> <i>Fabio Salamanca-Gómez</i>	<b>447</b>
<b>Bioética</b>	
<b>Importancia de la literatura dentro de las humanidades médicas.</b> <i>Jorge Alberto Álvarez-Díaz</i>	<b>71</b>
<b>Donación de embriones en países desarrollados.</b> <i>Jorge Alberto Álvarez-Díaz</i>	<b>228</b>
<b>Historia y Filosofía de la Medicina</b>	
<b>Herminia Franco Espinoza (1891-1988). Primera mujer médica de Puebla y veterana de la Revolución Mexicana.</b> <i>Carlos Ortiz-Hidalgo</i>	<b>59</b>
<b>Enfermedad, cuerpo y corporeidad: una mirada antropológica.</b> <i>Laura Moreno-Altamirano</i>	<b>150</b>
<b>Historia de la cama de hospital. Investigación en diversos lugares y tiempos.</b> <i>Guillermo Fajardo-Ortiz y Germán Fajardo-Dolci</i>	<b>219</b>
<b>Homenaje al doctor Manuel Carpio, en el CL aniversario de su fallecimiento.</b> <i>Fermín Athié-Gallo</i>	<b>294</b>
<b>La enfermedad pericárdica: de la antigüedad al ultrasonido.</b> <i>Marcelo Zylberman y Pablo Young</i>	<b>348</b>
<b>Actividades Académicas</b>	
<b>Sesión solemne de clausura del CXLVI año académico.</b> <i>Manuel H. Ruiz-de Chávez</i>	<b>79</b>
<b>Apertura del CXLVII Año Académico de la Academia Nacional de Medicina de México.</b> <i>Mensaje Inaugural. Manuel H. Ruiz-de Chávez</i>	<b>244</b>
<b>Academia Nacional de Medicina de México Sesión solemne de recepción de nuevos académicos.</b> <i>Manuel H. Ruiz-de Chávez</i>	<b>356</b>
<b>In Memoriam</b>	
<b>Doctor Fause Attie (1935-2009).</b> <i>Juan Ramón de la Fuente</i>	<b>83</b>
<b>Doctor Carlos Canseco González.</b> <i>Vesta L. Richardson López-Collada</i>	<b>162</b>
<b>Semblanza del doctor Manuel Peláez Cebrian.</b> <i>César Gutiérrez-Samperio</i>	<b>247</b>
<b>José Humberto Mateos Gómez (1928-2009).</b> <i>Fernando Rueda-Franco</i>	<b>249</b>
<b>Doctor Rafael Álvarez Alva.</b> <i>Lázaro Benavides-Vázquez</i>	<b>358</b>
<b>Artículos Especiales</b>	
<b>La Academia Nacional de Medicina de México ante la salud reproductiva y los derechos de la mujer.</b>	<b>124</b>
<b>Píldora de emergencia: las repercusiones del fallo de la Suprema Corte en el ámbito médico.</b> <i>José Ramón Cossío-Díaz</i>	<b>251</b>
<b>Artículos de Revisión</b>	
<b>Melanoma cutáneo.</b> <i>Alberto de la Fuente-García y Jorge Ocampo-Candiani</i>	<b>126</b>
<b>Vías de señalización implicadas en la megacariopoyesis.</b> <i>Adriana Elizabeth González-Villalva, Carlos Iván Falcón-Rodríguez y Teresa Imelda Fortoul-van der Goes</i>	<b>136</b>

## Índice de autores del volumen 146

<b>A</b>		Dávila-Romero JC	(6):367	<b>K</b>	
Aguilar-Jiménez JR	(2):91	De la Cruz-Yáñez H	(2):118	Kershenobich Stalnikowitz D	(6):365
Acoltzin-Vidal C	(5):339	de la Fuente JR	(1):83, (6):383	Kuri-Morales PA	(6):437, (6):441
Aguilar-Salinas C	(3):179	De Luca M	(1):45		
Aguilar-Venegas LC	(2):108	Deneken-Hernández CZ	(4):289	<b>L</b>	
Aguilar-Zinser JV	(6):384	Diegopérez-Ramírez J	(2):118	Landa-Anell MV	(4):281
Aguirre-Lee A	(4):291	Dolores-Velasco F	(2):108	Legorreta-Soberanis J	(5):318
Alarcón-Herrera A	(4):274	Domínguez-Moreno R	(5):342	León-Ávila G	(3):199
Albavera-Hernández C	(1):37	Domínguez-Sánchez H	(6):376	Lerman-Garber I	(3):179
Alejandrina-Castillo Sánchez R	(6):376			Leyva-Alvarado C	(5):318
Altamirano-Vallejo JC	(5):311	<b>E</b>		Liceaga-Cravioto MG	(4):281
Alvarado-Cabrero I	(3):212	Eguibar JR	(1):11, (5):332	Lobato-Valverde M	(3):179
Alvarado-Esquivel C	(1):1	Espinoza-Castilla A	(5):342	López-Aguilar E	(2):118
Álvarez-Díaz JA	(1):71, (3):228	Estrada-Martínez S	(1):1	López-Alvarenga JC	(4):281
Álvarez-Sánchez P	(1):51			López-Ortega O	(3):199
Andersson N	(5):318	<b>F</b>		López-Revilla R	(2):112
Arce-Salinas CA	(4):269	Fajardo-Dolci G	(3):219	Loria-Castellanos J	(2):103
Arias H	(3):175	Fajardo-Ortiz G	(3):219		
Arriaga-Romero C	(3):169	Falcón-Rodríguez CI	(2):136	<b>M</b>	
Arroyo C	(3):175	Flores Castro R	(6):423	Magis-Rodríguez C	(1):45, (6):411
Astudillo-de la Vega H	(4):274	Flores-Moreno M	(5):318	Márquez-Ávila G	(2):103
Athié-Gallo F	(4):294	Flores-Reynoso S	(2):108	Márquez-Corona ML	(4):264
		Fortoul-van der Goes TI	(2):136	Martínez-Canseco C	(2):112
<b>B</b>		Fuentes A	(3):175	Martín-Rodríguez J	(1):37
Baptista-González HA	(1):19	<b>G</b>		Medina-Solís CE	(4):264
Barquera Cervera S	(6):397	Gallardo-Hernández G	(1):25	Menchaca-Díaz R	(3):169
Barrera-de León JC	(6):376	Gallegos JF	(3):175	Méndez-Pérez V	(3):212
Barreto R	(1):31	Gallegos-Nava S	(4):269	Méndez-Pérez VJ	(3):216
Barrientos-Salcedo C	(2):118	García de León C	(6):411	Méndez-Sánchez N	(5):326
Barrón BL	(2):98	García-Adriado P	(5):346	Meneses-Miranda T	(4):274
Benavides-Vázquez L	(5):358	García-López CR	(1):1	Minauro G	(3):175
Betancourt-Cravioto M	(6):437	García-Procel E	(2):87	Minaya-Sánchez M	(4):264
Bolado-García VE	(4):281	Garnica-Escamilla MA	(2):157	Monroy-Saint Martin M	(2):144
Bravo-García E	(1):45, (6):411	Garza Ramos J	(6):430	Morales-Esponda M	(5):342
Briones Garduño JC	(6):442	Gascón-Lastiri G	(2):118	Morales-Graf L	(5):326
Brito-Orta MD	(4):257	Gayet C	(1):45	Morales-Martínez YI	(5):311
Burgos-Cabrera G	(5):339	Gerson-Cwilich R	(2):144	Moreno-Altamirano L	(2):150
		Gómez-Lomelí ZM	(2):90	Moreno-López LC	(1):51
<b>C</b>		Gómez-Morales E	(1):51	Moreno-Tapia JA	(4):257
Calero-Moscoso C	(2):108	Gómez-Pérez FJ	(3):179	Murrieta-González H	(4):289
Camacho-Escobedo J	(1):31	González-Villalva AE	(2):136		
Campos-Nonato I	(6):397	Gracia Arnaiz M	(6):389	<b>N</b>	
Caro-López AM	(6):376	Granados-Arreola J	(3):179	Nente-Chávez F	(2):108
Carrillo-Córdova CA	(1):67	Green D	(5):326	Núñez-Martínez ME	(1):51
Carrillo-Córdova JR	(1):67, (2):157, (3):225	Grimaldo-Avilés JI	(4):257		
Carrillo-Córdova LD	(1):67, (3):225	Gutiérrez-Morales JL	(5):342	<b>O</b>	
Carrillo-Esper R	(1):67, (2):157, (3):225	Gutiérrez-Samperio C	(3):247	Ocampo-Candiani J	(2):126
Casanova-Rosado AJ	(4):264			Orozco-Valerio MJ	(2):90
Casanova-Rosado JF	(4):264	<b>H</b>		Ortiz Mondragón R	(6):411
Castillejos-López M	(4):274	Halabe-Cherem J	(2):144, (4):289, (5):346	Ortiz-Hernández L	(1):25
Castro-Martínez MG	(4):281	Hamui-Sutton A	(2):144	Ortiz-Hidalgo C	(1):59
Castro-Mussot ME	(3):199	Hernández M	(3):175	Ortiz-Mondragón R	(1):45
Celis-de la Rosa AJ	(2):90	Hernández-Alvarado AB	(1):1	Ortiz-Rocha SG	(1):1
Cervantes-Sánchez A	(4):274	Higareda-Almaraz MA	(6):376	Osornio-Flores M	(3):179
Chávez-Bravo NC	(2):147			<b>P</b>	
Chávez-Valencia V	(1):55, (4):269	<b>I</b>		Palmerín-Bucio ME	(2):147, (3):212, (3):216
Cherem-Arana S	(4):289, (5):346	Islas-Granillo H	(4):264	Paredes-Solís S	(5):318
Cisneros-Gómez SM	(5):311	Islas-Márquez AJ	(4):264	Pérez-Salgado D	(1):25
Compeán-Dardón MS	(1):25	Izazola Licea JA	(6):411	Picón-Coronel G	(3):212
Conde-Gaxiola ME	(3):165			Ponce de León Rosales S	(6):408
Conde-González CJ	(2):98	<b>J</b>		Portilla-Demichelis A	(4):289, (5):346
Corona-Oregón E	(2):98	Jasqui-Remba S	(2):144		
Cortés MC	(1):11, (5):332	Jasso-Gutiérrez L	(5):304	<b>R</b>	
Cossío-Díaz JR	(4):251	Jiménez-Zamudio LA	(1):19	R. Villa A	(3):179
<b>D</b>					
Dávalos-Guzmán JC	(2):90				
Dávila-Romero J	(4):291				

Ramírez Arreola L	(6):442	Salamanca-Gómez F	(1):77, (2):160, (3):242,	Torres-Castorena A	(1):1
Ramírez-Abascal M	(2):108		(4):298, (5):354, (6):447	Trueba-Gómez R	(1):19
Ramírez-Bermúdez J	(2):108	Salas-Martínez C	(1):1	Turrent-Carriles A	(2):144
Ramírez-González JE	(3):199	Salazar MI	(3):199	Tusié-Luna T	(3):179
Ramos-Tisnado R	(2):108	Salazar-Martínez E	(1):37		
Rangel-Morales C	(4):291	Sánchez-Alemán MA	(2):98	<b>V</b>	
Rangel-Morales CR	(6):367	Sánchez-Lara K	(5):326	Valdespino-Castillo VE	(3):185
Reyes-Maldonado E	(1):19	Sánchez-Márquez P	(3):207	Valdespino-Gómez VM	(3):185
Richardson López-Collada VL	(2):162	Sánchez-Navarro MR	(1):51	Valladares-Aranda MA	(2):103
Ridaura-Sanz C	(3):207	Sandoval-Balanzario M	(4):291	Valles-Medina AM	(3):169
Rioscovián-Soto AP	(2):118	Sandoval-Balanzario MA	(6):367	Vargas-Millán H	(5):318
Rivera D. J	(6):397	Sandoval-Herrera F	(1):1	Velasco ML	(3):179
Rivera Reyes P	(1):45, (6):411	Santos A	(5):311	Velásquez D	(3):179
Rodríguez-Álvarez M	(6):408	Santos-Franco JA	(4):291, (6):367	Velázquez-Chávez F	(6):367
Rodríguez-Guzmán LM	(5):342	Santos-Preciado JI	(5):304	Verde-Flota E	(1):25
Roig Melo-Granados E	(5):311	Sepúlveda Vildósola AC	(2):118	Villanueva Gómez-Crespo MT	(4):289
Rojas M. R	(6):397	Shuchleib-Cung A	(4):289, (5):346	Virgen-Carrillo L	(5):339
Rojas-Puentes F	(2):118	Sifuentes-Álvarez A	(1):1		
Rosenfeld-Mann F	(1):19	Siordia-Reyes G	(2):118	<b>Y</b>	
Rossiere-Echazarreta NL	(5):342	Sosa-Sánchez R	(5):326	Yamamoto-Furusho JK	(1):31
Rueda-Franco F	(3):249	Soto-Cabrera E	(1):55	Young P	(5):348
Ruiz de-Chávez MH	(1):79, (3):244, (5):356,	Soto-González J	(4):281		
	(6):365			<b>Z</b>	
Ruiz-Galindo E	(2):112	<b>T</b>		Zonana-Nacach A	(3):165, (3):169
Rull-Rodrigo JA	(3):179	Támez-González S	(1):25	Zylberman M	(5):348
<b>S</b>		Téllez-Ávila F	(1):31		
Saavedra-Andrade R	(6):367	Tena-Suck ML	(4):274		
		Teramoto-Sera A	(5):311		