

Grado de control de factores de riesgo cardiovascular en una población de pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y 2 de difícil manejo

Francisco J. López-Maldonado,^a Alfredo A. Reza-Albarrán,^{a*} Óscar J. Suárez,^a Antonio R. Villa,^b Aurelio Ríos-Vaca,^a Francisco J. Gómez-Pérez^a y Juan A. Rull^a

^aDepartamento de Endocrinología y Metabolismo y ^bUnidad de Epidemiología Clínica Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México D.F., México

Recibido en su versión modificada: 23 de junio de 2008

Aceptado: 18 de julio de 2008

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la medida en que se alcanzan las metas de control en un grupo de pacientes seleccionados con diabetes tipo 1 o 2.

Métodos: Estudio transversal y descriptivo en el que se incluyeron pacientes atendidos de manera consecutiva en la Consulta Externa de Diabetes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán entre abril y julio de 2005; la población seleccionada era de difícil control metabólico; todos los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 recibían fármacos para controlar la glucemia, incluyendo insulina en 43% de ellos. Analizamos los criterios de control recomendados por la Asociación Americana de Diabéticos, las cifras de colesterol no-HDL y el índice aterogénico.

Resultados: Se incluyeron 530 pacientes: 468 (mujeres 58.8%) tenían diabetes tipo 2, con edad promedio de 58.5 años, y 62 (mujeres 65%) tenían diabetes tipo 1, con edad promedio de 31.2 años. El valor promedio de HbA1c fue de 10.2 ± 2.8 y 9.0 ± 2.4 para diabéticos tipo 1 y tipo 2. Las proporciones de pacientes con diabetes tipos 1 y 2 dentro de las metas de tratamiento fueron de 12.9 y 23.7% para HbA1c ($p=0.02$), 82.2 y 57.2% para presión arterial sistólica y diastólica ($p=0.0001$), 75.8 y 49.3% para triglicéridos ($p=0.0001$), 45.1 y 35.6% para c-LDL ($p=0.16$), 51.6 y 53.4% para c-HDL ($p=0.79$), 56.4 y 43.3% para c-no-HDL ($p=0.03$) y 58.0% versus 55.1% para índice aterogénico ($p=0.66$). La proporción de pacientes que alcanzaron metas de colesterol no-HDL, HbA1c, presión arterial y triglicéridos fue de 6.4% para diabéticos tipo 1 y de 4.4% para diabéticos tipo 2 ($p=0.6$). En el análisis de regresión logística múltiple, las variables asociadas con mayor probabilidad de alcanzar las metas de control fueron el tratamiento con antihipertensivos, el uso de hipolipemiantes, de insulina y el antecedente de enfermedad vascular cerebral.

Conclusiones: Si bien nuestros resultados no pueden ser directamente comparables con los publicados en otras series en poblaciones abiertas, muestran que el grado de control de los factores de riesgo considerados no es aceptable, sobre todo en los niveles de glucemia; es necesario implementar programas que ayuden a cumplir estas metas en pacientes diabéticos.

Palabras clave:

Riesgo cardiovascular, diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipidemia

SUMMARY

Objective: To evaluate the degree of control of metabolic goals in a group of very selected type 1 and 2 diabetic patients.

Methods: A cross-sectional and descriptive study was done. Patients were enrolled consecutively in the Diabetes Clinic in a tertiary-care hospital in México City during the period between april and July 2005. The population at this clinic is very selected as demonstrated by the fact that all type 2 diabetic patients were treated with drugs for diabetic control, including insulin in 43% of them. We used the goals recommended by the American Diabetes Association (ADA) as parameters to analyze and additionally included non-HDL cholesterol and the atherogenic index.

Results: A total of 530 patients were included; 468 (58.8% female) had type 2 diabetes, with an average age of 58.5 years; 62 (65% female) patients had type 1 diabetes, with an average age of 31.2 years. The mean HbA1c values were 10.2 ± 2.8 and 9.0 ± 2.4 in type 1 and type 2 diabetic patients, respectively. The proportion of diabetic type 1 and 2 patients reaching treatment goals were 12.9% and 23.7% for HbA1c ($p=0.02$), 82.2% and 57.2% for both systolic and diastolic blood pressure ($p=0.0001$), 75.8% and 49.3% for triglycerides ($p=0.0001$), 45.1% and 35.6% for LDL-c ($p=0.16$), 51.6% and 53.4% for HDL-c ($p=0.79$), 56.4% and 43.3% for non-HDL cholesterol ($p=0.03$) and 58.0% and 55.1% for atherogenic index ($p=0.66$). The proportion of patients reaching all the optimal treatment goals (non-HDL cholesterol, HbA1c, arterial blood pressure and triglycerides) was 6.4% for type 1 diabetic patients and 4.4% for type 2 patients ($p=0.6$). Factors associated with achieving goal values in a multiple regression analysis were drug treatment for high blood pressure, use of lipid lowering drugs, insulin use and a history of stroke.

Conclusions: Our results are not comparable with other publications of series evaluating the same parameters in open populations. The results show that the degree of control of evaluated risk factors is not good, principally in the case of glucemic control; it is necessary to plan strategies that help to reach these goals in diabetic patients.

Key words:

Cardiovascular risk, diabetes mellitus, high blood pressure, dyslipidemia

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Alfredo A. Reza-Albarrán. Departamento de Endocrinología y Metabolismo, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Vasco de Quiroga 15, Col. Sector XVI, Del. Tlalpan, 14000 México D.F., México. Tels: (55) 5513 3891 y 5407 0900, extensiones 2405 y 2407. Correo electrónico: ali_yasfir@hotmail.com

Introducción

La diabetes mellitus es un problema importante de salud pública; en México es la primera causa de muerte en mujeres y la segunda en hombres.¹ Su impacto en morbilidad y costos económicos es también considerable. Los individuos con diabetes tienen mayor riesgo de complicaciones micro (retinopatía, nefropatía y neuropatía) y macrovasculares (enfermedad arterial coronaria y enfermedad vascular cerebral) y de amputaciones en extremidades inferiores. El control glucémico adecuado reduce el riesgo de complicaciones microvasculares y, en menor grado, de macrovasculares.² Aunque tradicionalmente el tratamiento de la diabetes se ha enfocado en la glucemia para reducir el riesgo de estas complicaciones, existe evidencia de que el control de la presión arterial y de los lípidos séricos también influye.^{3,4} Se ha sugerido que el control de la presión arterial es la intervención con mayor costo-efectividad en diabetes, si bien es aceptado que el control intensivo de la glucemia y de las cifras de colesterol son de gran importancia en la reducción de desenlaces en diabetes mellitus.⁵

La Asociación Americana de Diabetes (ADA) ha establecido metas de tratamiento que incluyen el control de la glucemia, de la presión arterial y de los niveles de lípidos, además de la suspensión del tabaquismo; dichas metas se mencionan en el cuadro I.

Material y métodos

El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" (INCMNSZ) es una institución de tercer nivel de atención médica; el Departamento de Endocrinología y Metabolismo tiene una Consulta Externa de Diabetes en la que se atiende a los pacientes con mayor dificultad en el control glucémico en la institución, donde por lo general son derivados los pacientes de otras consultas, como la de Medicina Interna, cuando no se alcanza un buen control metabólico a pesar del uso de varios medicamentos. El presente trabajo pretende evaluar la medida en que se alcanzan las metas de control en este grupo altamente seleccionado.

Se realizó un estudio transversal y descriptivo de los pacientes subsecuentes con diabetes mellitus tipo 1 o 2, atendidos de manera consecutiva en la Consulta Externa de Diabetes del INCMNSZ entre abril y julio de 2005 (hasta que todos hubiesen sido vistos una vez en ese periodo).

Cuadro I. Metas propuestas por la Asociación Americana de Diabetes en el control de la diabetes

- Hemoglobina glucosilada $\leq 7\%$
- Presión arterial $\leq 130/80$ mmHg
- Cifra de triglicéridos en ayunas ≤ 150 mg/dl
- Cifra de colesterol de baja densidad ≤ 100 mg/dl
- Cifra de colesterol de alta densidad (c-HDL) ≥ 40 mg/dl

Usamos los criterios de control recomendados por la ADA como parámetros de análisis e incluimos adicionalmente el análisis de cifras de colesterol no-HDL (c-noHDL) e índice aterogénico (cociente colesterol total/c-HDL). Para el cálculo de c-LDL se incluyeron solamente a los individuos con cifras de triglicéridos menores a 400 mg/dl y se usó la fórmula de Friedewald.⁶ Para evitar sesgos en el resultado de la evaluación del c-LDL debido al límite mencionado en el valor de triglicéridos, en todos los pacientes se incluyó también el valor del c-no-HDL y del índice aterogénico. Elegimos un punto de corte de 130 mg/dl de c-no-HDL como meta; para el índice aterogénico usamos un valor de 4.5 como adecuado; para ambos sexos el punto de corte de c-HDL fue de 40 mg/dl, de acuerdo con lo recomendado por la ADA.⁷ Todas las muestras séricas fueron obtenidas después de un ayuno de 12 horas. Los valores de presión arterial se adquirieron de la última determinación anotada en el expediente clínico.

En el análisis estadístico utilizamos la *t* de Student para muestras independientes distribuidas en forma normal y la χ^2 para variables categóricas. Se realizó un análisis de diferencia de dos proporciones independientes en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o 2 que alcanzaban metas de control de cada parámetro evaluado. Se realizó análisis de regresión logística múltiple para determinar las variables asociadas con probabilidad de alcanzar las metas de tratamiento; se probó el ajuste del modelo mediante la χ^2 de Hosmer y Lemeshow. Se consideraron como estadísticamente significativos valores de $p < 0.05$. Se utilizó el programa SPSS versión 13.0.

Resultados

Se incluyeron 530 pacientes, de los cuales 468 tenían diabetes tipo 2 y 62 diabetes tipo 1. Las características generales de la población se muestran en el cuadro II. Hubo diferencias significativas en la edad, el índice de masa corporal y la edad al diagnóstico de la enfermedad, entre los pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2.

En el cuadro III pueden observarse los promedios de glucosa, HbA1c, parámetros lipídicos y presión arterial. Los pacientes con diabetes tipo 2 tuvieron niveles de HbA1c significativamente menores que los diabéticos tipo 1, y niveles de triglicéridos, colesterol no-HDL y presión arterial

Cuadro II. Características generales de la población estudiada

Variable	DM tipo 1 (n=62)	DM tipo 2 (n=468)
Hombres/mujeres	22/40	196/272
Edad (años)	31.2 \pm 10.4	58.5 \pm 13.6*
Índice de masa corporal	23.0 \pm 4.1	27.1 \pm 4.6*
Edad al diagnóstico (años)	18.7 \pm 8.2	45.5 \pm 12.3*
Años de evolución de la diabetes mellitus	12.4 \pm 8.3	13.0 \pm 9.2

* $p < 0.001$

Cuadro III. Glucosa, hemoglobina glucosilada, parámetros lipídicos y presión arterial

Variable	DM tipo 1	DM tipo 2	p
Glucosa	178.7±89.1	162.3±70.3	0.096
HbA1c	10.2±2.8	9.0±2.4	0.003
Colesterol	177.4±44.6	184.0±45.7	0.28
Triglicéridos	117.1±77.5	179.6±110.4	0.000
LDL	109.4±39.8	107.7±36.0	0.86
HDL	43.9±15.4	42.2±12.0	0.30
Colesterol no-HDL	130.7±40.4	142.6±43.7	0.043
Índice aterogénico	4.4±1.6	4.7±1.8	0.21
PA sistólica	117.8±16.7	130.1±19.7	0.000
PA diastólica	73.8±11.2	78.5±10	0.001

sistólica y diastólica significativamente mayores que los diabéticos tipo 1.

El cuadro IV indica el porcentaje de pacientes que alcanzaron cada meta de control. La diferencia entre el porcentaje de pacientes que alcanzaron cifras de HbA1c menores o iguales a 7% en diabetes tipo 1 y tipo 2 fue estadísticamente significativa. La proporción de pacientes con diabetes tipo 2 que alcanzaron metas de presión arterial, triglicéridos y c-no-HDL fue significativamente menor que en los tipo 1.

El cuadro V muestra el porcentaje de pacientes que alcanzaron metas combinadas de tratamiento, incluyendo HbA1c, cifras de presión arterial, cifras de c-LDL, triglicéridos y c-HDL. No hubo diferencias entre las proporciones de pacientes con uno u otro tipo de diabetes.

En el cuadro VI se observa el porcentaje de pacientes que alcanzaron valores de índice aterogénico menor a 4.5 y las metas de HbA1c, presión arterial y triglicéridos. El cuadro VII muestra datos semejantes a los incluidos en el cuadro VI, pero sustituyendo el índice aterogénico por los valores del

Cuadro V. Porcentaje de pacientes que alcanzaron metas combinadas de tratamiento (HbA1c, presión arterial y lípidos)

Variable	DM tipo 1	DM tipo 2	p
HbA1c+PA	11.2%	13.2%	0.64
HbA1c+c-LDL	6.4%	10.6%	0.22
HbA1c+PA+c-LDL	6.4%	6.4%	1.00
HbA1c+PA+c-LDL+TG	6.4%	4.2%	0.50
HbA1c+PA+c-LDL+TG+c-HDL	1.6%	2.1%	0.77

Cuadro VII. Porcentaje de pacientes que alcanzaron metas de colesterol no-HDL, HbA1c, presión arterial y triglicéridos

Variable	DM tipo 1	DM tipo 2	p
C-no-HDL+HbA1c	6.4%	10.6%	0.22
C-no-HDL+HbA1c+PA	6.4%	6.8%	0.90
C-no-HDL+HbA1c+PA+triglicéridos	6.4%	4.4%	0.65

Cuadro IV. Porcentajes de pacientes que alcanzaron cada meta de control

Variable	DM tipo 1	DM tipo 2	p
HbA1c	12.9%	23.7%	0.0200
Presión arterial	82.2%	57.2%	0.0001
Triglicéridos	75.8%	49.3%	0.0001
C-LDL	45.1%	35.6%	0.1600
C-HDL	51.6%	53.4%	0.7900
C-no-HDL	56.4%	43.3%	0.0300
Índice aterogénico	58.0%	55.1%	0.6600

Metas: HbA1c≤7.0%, PA sistólica≤130 mmHg, PA diastólica≤80 mmHg, triglicéridos≤150 mg/dl, colesterol de LDL calculado (DM tipo 1, n=61, DM tipo 2, n=547)≤100, colesterol HDL≥40 mg/dl, colesterol no-HDL≤130 mg/dl, índice aterogénico menor a 4.5.

c-no-T-HDL. Tampoco hubo diferencias significativas entre los porcentajes de pacientes con uno u otro tipo de diabetes que alcanzaron dichas metas combinadas de tratamiento.

El cuadro VIII señala la proporción de pacientes que recibían fármacos antihipertensivos, hipolipemiantes y ácido acetilsalicílico. Un mayor porcentaje de pacientes con diabetes tipo 2 tomaba los tres tipos de medicamentos, en comparación con los diabéticos tipo 1.

En el análisis de regresión logística múltiple por método de *step-wise* resultó el siguiente modelo final, asociado con la probabilidad de alcanzar las metas de tratamiento mencionadas en el cuadro V. Las variables asociadas con mayor probabilidad de alcanzar las metas de tratamiento fueron el tratamiento antihipertensivo, el uso de hipolipemiantes y el uso de insulina; esta última variable fue de significancia limítrofe ($p=0.05$ e intervalo de confianza de 0.997-5.353). El antecedente de enfermedad vascular cerebral, por el contrario, fue una variable fuertemente asociada con imposibilidad para alcanzar las metas de control

Cuadro VI. Porcentaje de pacientes que alcanzaron metas de índice aterogénico, HbA1c, presión arterial y triglicéridos

Variable	DM tipo 1	DM tipo 2	p
IA+HbA1c	6.4%	12.8%	0.64
IA+HbA1c+PA	6.4%	6.4%	1.00
IA+HbA1c+PA+triglicéridos	3.2%	4.4%	0.62

Cuadro VIII. Proporción de pacientes que recibían fármacos antihipertensivos, hipolipemiantes y aspirina

Tratamiento	DM tipo 1	DM tipo 2	p
Antihipertensivos	18%	54%	0.000
Hipolipemiantes	33.9%	57.5%	0.000
Aspirina	38.7%	72.2%	0.000

en el tratamiento (cuadro IX). La χ^2 del modelo fue de 0.047. Otras variables incluidas en el modelo y que no manifestaron significancia en la predicción de logro de las metas fueron edad, sexo, tipo de diabetes, tiempo de evolución de la diabetes, edad al diagnóstico de la diabetes, tabaquismo, índice de masa corporal, uso de aspirina, tratamiento con hipoglucemiantes orales (sin combinación con insulina), presencia de albuminuria, retinopatía diabética, cardiopatía isquémica, insuficiencia renal crónica o pie "diabético". La prueba de bondad de ajuste de Hosmer y Lemeshow mostró una χ^2 de 5.23 y una $p=0.51$.

Discusión

La evidencia de que el control glucémico, lipídico y de la presión arterial disminuye las posibilidades de complicaciones crónicas de la diabetes es muy clara. El control glucémico temprano de manera intensiva puede tener efectos a largo plazo; el periodo de excelente control glucémico en el grupo de tratamiento intensivo en el estudio DCCT se asoció a reducción significativa en el riesgo de enfermedad microvascular, incluso tiempo después de la implementación del programa de control intensivo; además, se observó que el efecto del control glucémico se relacionó con disminución del grosor de la pared arterial carotídea.⁸

Encuestas nacionales en Estados Unidos han mostrado que en general el control de los factores de riesgo vascular en diabéticos es pobre.^{9,10} Un estudio reciente evaluó el control de los factores de riesgo vascular en adultos con diabetes mellitus en Estados Unidos a lo largo de casi una década usando datos de dos encuestas nacionales de salud: la Tercera Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (NHANES III), realizada de 1988 a 1994, y la NHANES 1999-2000; solamente se evaluaron metas de HbA1c, presión arterial y niveles de colesterol total; un hallazgo fue que solo 7.3% de los adultos con diabetes en la NHANES 1999-2000 alcanzaba las tres metas recomendadas de tratamiento evaluadas, es decir, cifras de HbA1c menores a 7%, presión arterial menor o igual a 130/80 mmHg y valores de colesterol total menores a 200 mg/dl.¹¹ Otro análisis reciente que evaluó a 439 pacientes con diabetes tipo 2 en Australia encontró que solo 2% de su población alcanzaba la meta combinada de control glucémico, presión arterial y c-LDL;¹² como en la investigación estadounidense, esta encuesta también fue considerada representativa a nivel nacional.

Dado que nuestro estudio evalúa el grado de control de diversos factores de riesgo cardiovascular en un grupo de pacientes diabéticos altamente seleccionados y de difícil control que acuden a consulta específica de una institución de tercer nivel de atención médica en México, los resultados no pueden ser directamente comparables con los de otros que consideran los mismos parámetros en poblaciones abiertas y a nivel nacional, como los previamente mencionados realizados en Estados Unidos y Australia, ni con series de pacientes atendidos en clínicas de primer nivel. En nuestro análisis, 100% de los pacientes con diabetes tipo 2 usaba fármacos para el control de la glucemia, incluyendo

Cuadro IX. Probabilidad de alcanzar las metas de tratamiento de acuerdo con el análisis de regresión logística múltiple

Variable	OR	IC 95%	p
Tratamiento antihipertensivo	2.848	1.101- 7.367	0.031
Tratamiento para dislipidemia	4.576	1.764-11.873	0.002
Enfermedad vascular-cerebral	0.079	0.012- 0.505	0.007
Tratamiento con insulina	2.311	0.997- 5.353	0.051

insulina en 43% de ellos, lo cual demuestra que nuestra población es diferente a la incluida en los estudios extranjeros que han evaluado parámetros semejantes en encuestas a nivel nacional, en los que 25 a 32% de los pacientes incluidos no requería fármacos para el control de la glucosa; además, dichos estudios han considerado solo diabetes tipo 2, mientras que el nuestro incluyó diabéticos tipo 1, que constituyó 12% de la población investigada; además, no se excluyó a ningún paciente de esa consulta; tales datos contrastan significativamente con las características de otras poblaciones en encuestas nacionales, como las mencionadas en Estados Unidos y Australia; así, en la australiana 32% se trataba solo con dieta; en la estadounidense, 25% de los diabéticos tipo 2 no usaba fármacos. Que nuestra población fuera altamente seleccionada y de difícil control metabólico explica tales diferencias.

Decidimos analizar por separado los resultados para cada tipo de diabetes y hacer comparaciones entre los promedios y las proporciones de pacientes que lograban alcanzar metas de control en ambos grupos. Si bien el número de pacientes incluidos en cada tipo es muy diferente, se analizaron por separado para conocer el grado de control en diabetes tipo 2 en nuestra población seleccionada, ya que es la más frecuente y la que representa un importante problema de salud pública.

A pesar de que el porcentaje de pacientes con diabetes tipo 2 que alcanzan una cifra adecuada de HbA1c es casi el doble que en los diabéticos tipo 1, una proporción significativamente menor de dicho grupo logra alcanzar metas de presión arterial, triglicéridos y colesterol no-HDL, lo cual puede reflejar en parte la fisiopatología diferente de ambos tipos de diabetes, específicamente la resistencia a la insulina puede explicar parcialmente tales diferencias entre grupos.

Una serie italiana encontró que 14.7% de 458 pacientes diabéticos tipo 1 evaluados en dos clínicas de diabetes de atención externa tenía una cifra de HbA1c menor a 7%; tal cifra es relativamente semejante a la observada en nuestro subgrupo de diabéticos tipo 1.¹³ Otra serie italiana¹⁴ de diabéticos tipo 2 encontró que 47.7% tenía una cifra de HbA1c mayor a 8%, pero en dicha serie únicamente 16.8% de los pacientes usaba insulina, a diferencia de 43% de nuestra serie, lo cual sugiere que nuestra población es de control más difícil y tiene reserva pancreática más pobre.

Un estudio en clínicas de primer nivel en Tijuana, México, informó que 82.6% de sus pacientes tenía glucemia en ayunas mayor a 120 mg/dl. Otra vez, tal población no es comparable con la nuestra, que es atendida en un centro de

tercer nivel y seguramente con mayor deterioro de la reserva pancreática.¹⁵

A diferencia de estudios previos, incluimos la evaluación de colesterol no asociado a HDL e índice aterogénico, el primero de ellos debido a que es conocido que el cálculo del c-LDL no es confiable en presencia de hipertrigliceridemia moderada a severa; 56 % de los diabéticos tipo 1 tiene una cifra de c-noHDL menor o igual a 130 mg/dl, significativamente mayor que la correspondiente a los diabéticos tipo 2 (43%). Debido a que la mayoría de nuestra población estudiada tenía diabetes tipo 2, el promedio global de pacientes que alcanzó una cifra adecuada de c-no-T-HDL fue menor a 50%. El Tercer Reporte del Programa Nacional de Educación en Colesterol en Estados Unidos sugiere el uso del c-no-T-HDL como una meta en pacientes con enfermedad cardíaca coronaria o sus equivalentes de riesgo, entre los que se incluye diabetes mellitus,¹⁶ sobre todo en pacientes con hipertrigliceridemia que haga poco confiable el cálculo del c-LDL. Analizamos la cifra de c-no-T-HDL debido a que la frecuencia de hipertrigliceridemia es relativamente alta en diabetes mellitus. Decidimos incluir al índice aterogénico por ser una variable fácil de calcular y que brinda información pronóstica independiente. Un análisis que incluyó una población extraordinariamente grande de personas del estudio de las Clínicas de Investigación de Lípidos y del Estudio del Corazón de Framingham concluyó que dicho índice añadía información pronóstica de riesgo cardiovascular a la obtenida solamente con la cifra de colesterol total o con la cifra de c-LDL, pero lo contrario no era cierto, es decir, agregar la información de la cifra de colesterol total o de c-LDL al modelo que incluía al índice aterogénico no mejoraba su capacidad de predicción de riesgo.¹⁷ Un subestudio reciente del *Women's Health Study* que incluyó más de 15 mil mujeres concluyó que el c-no-T-HDL y el índice aterogénico fueron tan buenos o mejores que las mediciones de apolipoproteínas en la predicción de eventos cardiovasculares.¹⁸

Como en otras series, el porcentaje de pacientes que alcanzan cifras de control glucémico es menor que el logrado en los parámetros de lípidos y de presión arterial, lo cual seguramente se debe a la mayor complejidad del manejo de la glucemia que de los valores de las variables lipídicas y de presión arterial. Es justamente la cifra de HbA1c la única variable estudiada que en ambos tipos de diabetes alcanza valores recomendados por debajo de 40% en nuestra serie, lo que disminuye notoriamente las cifras de los porcentajes de pacientes que logran metas combinadas de tratamiento.

Una limitación de nuestro estudio es que la población incluida no es representativa de la población general con diabetes mellitus, lo cual limita, como se ha mencionado, su comparación con otras series; sin embargo, consideramos importante analizar el grado de control de factores de riesgo cardiovascular en una población muy seleccionada de consulta hospitalaria de tercer nivel.

Según nuestro conocimiento, ninguna serie previa con un número de pacientes semejantes al nuestro ha evaluado metas de control que incluyan valores de c-no-T-HDL ni de

índice aterogénico; prácticamente todos los estudios previos que incluyen un número grande de individuos se limitan a valores de HbA1c, presión arterial y niveles de colesterol total.

Las cifras de pacientes que se encuentran recibiendo tratamiento farmacológico para hipertensión arterial y dislipidemia son mayores en diabéticos tipo 2 que en diabéticos tipo 1, probablemente por la mayor prevalencia de dislipidemias y de hipertensión arterial en el grupo de diabéticos tipo 2, debido en parte a la influencia de la resistencia a la insulina en la diabetes tipo 2. Aun así, seguramente la necesidad del uso de fármacos antihipertensivos, hipolipemiantes y ácido acetilsalicílico es más frecuente en nuestra población que la indicación de su tratamiento.

Más de 40% de los pacientes de este grupo muy seleccionado logra las metas de control en presión arterial sistólica y diastólica y en todos los parámetros de lípidos evaluados; sin embargo, solamente 13% de los pacientes con diabetes tipo 1 y 24% de los diabéticos tipo 2 logra la meta de HbA1c, lo cual resulta en cifras relativamente bajas de control adecuado cuando se analizan conjuntos de metas que incluyen todos los factores de riesgo cardiovascular. Incluso de esta forma, los porcentajes de pacientes que logran metas en esta población de difícil control tienden a ser mejores que los informados en series no comparables con la nuestra, que incluyen solamente pacientes con diabetes tipo 2 de la población general y de control más fácil, a juzgar por el hecho de que entre 25 y 32% de los casos no requería fármacos.

Una limitación en nuestro trabajo es que la relación eventos o pacientes-meta es baja debido al porcentaje bajo de pacientes que alcanzaron las metas de control, lo cual condiciona que la aplicación del modelo de regresión logística sea cuestionable y puede hacerlo menos robusto. Sin embargo, la prueba de bondad de ajuste de Hosmer y Lemeshow corroboró que el modelo propuesto ajusta de una manera adecuada en términos de probabilidad entre los valores observados y los esperados.

Es muy probable que parte importante de la explicación de los resultados estribe en el gran tiempo de evolución de la diabetes mellitus (sobre todo en los diabéticos tipo 2), lo que implica muy pobre reserva funcional pancreática, y en el nivel socioeconómico relativamente bajo de la población atendida en nuestra consulta.

Los resultados reflejan que es necesario implementar programas que logren un control metabólico global en pacientes con diabetes mellitus, incluyendo las cifras de glucemia, de presión arterial, de parámetros lipídicos y de suspensión de tabaquismo. Conseguir un control en todos los parámetros seguramente se reflejará en reducción de la morbimortalidad asociada a la diabetes mellitus, primera causa de muerte en mujeres y la segunda en hombres en México.

Referencias

1. Dirección General de Información y Evaluación del Desempeño, Secretaría de Salud. Estadísticas de mortalidad en México: Muertes registradas en el año 2001. *Salud Publica Mex* 2003;44:565-576.
2. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycemia and macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 35): Prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-412.

3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703-713.
4. Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383-393.
5. CDC Diabetes Cost-effectiveness Group. Cost-effectiveness of intensive glycemic control, intensified hypertension control and serum cholesterol level reduction for type 2 diabetes. *JAMA* 2002;287:2542-2551.
6. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502.
7. American Diabetes Association. Standards of medical care 2005. *Diabetes Care* 2005;28(suppl 1):S10.
8. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Intensive diabetes therapy and carotid intima-media thickness in type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2003;348:2294-2303.
9. Harris MI, Eastman RC, Cowie CC, et al. Racial and ethnic differences in glycemic control of adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:403-408.
10. Geiss LS, Rolka DB, Engelgau MM. Elevated blood pressure among US adults with diabetes, 1988-1999. *Am J Prev Med* 2002;22:42-48.
11. Saydah SH, Fradkin J, Cowie CC. Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. *JAMA* 2004;291:335-342.
12. Kemp TM, Barr ELM, Zimmet PZ, et al. Glucose, lipid and blood pressure control in Australian adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1490-1492.
13. Lepore G, Bruttomesso D, Nosari I, et al. Glycaemic control and microvascular complications in a large cohort of Italian type 1 diabetic out-patients. *Diabetes Nutr Metab* 2002;15:232-239.
14. Bruno G, Cavallo-Perin P, Barger G, et al. Glycaemic control and cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: A population-based study. *Diabetes Med* 1998;15:304-307.
15. Peña-Valdivinos A, Jiménez-Cruz A, Leyva-Pacheco R, Bacardi-Gascón M. Metabolism control in diabetic patients at the primary care level in México. *Diabetes Res Clin Pract* 1997;37:179-184.
16. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-2497.
17. Kinoshita B, Glick H, Garland G. Cholesterol and coronary heart disease: Predicting risks by levels and ratios. *Ann Intern Med* 1994;121:641-617.
18. Ridker PM, Rafai N, Cook NR, et al. Non-HDL cholesterol, apolipoproteins A-I and apo B100, standard lipid measures, lipids ratios and CRP as risk factors for cardiovascular disease in women. *JAMA* 2005;294:326-333.

Factores pronósticos y sobrevida de pacientes pediátricos con ependimomas

Enrique López-Aguilar,^{a*} Ana Carolina Sepúlveda-Vildósola,^b Yadira Betanzos-Cabrera,^a Graciela Gascón-Lastiri,^a Liliana Ortiz-Suárez,^a Hugo Rivera-Márquez,^a Fernando Cerecedo-Díaz,^a Volkmar Wanzke-Del Ángel,^a Hermilo De la Cruz-Yáñez,^c Griselda Ramírez-Reyes,^c Diego Arenas-Aranda^d y Georgina Siordia-Reyes^e

Departamentos de ^aOncología Pediátrica, ^bPediatría Médica, ^cCirugía Pediátrica y ^ePatología; ^dUnidad de Investigación en Genética Humana Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, México D.F., México

Recibido en su versión modificada: 25 de julio de 2008

Aceptado: 29 de agosto de 2008

RESUMEN

Antecedentes: El ependimoma es el tercer tumor intracraneano más frecuente en pediatría. Los factores que influyen en el pronóstico son la localización, la edad del paciente, la resección quirúrgica y el tratamiento con radioterapia. Recientemente se ha descrito la presencia de alteraciones cromosómicas en el tumor como factor de mal pronóstico. El objetivo de esta investigación fue determinar la sobrevida de pacientes pediátricos con ependimoma de acuerdo con los diferentes factores pronósticos.

Métodos: Se revisaron los expedientes de pacientes pediátricos con ependimoma de 1996 a 2005. Se determinaron las alteraciones cromosómicas mediante hibridación genómica comparativa. Se calculó la sobrevida de acuerdo con el método Kaplan-Meier y prueba de log rank de acuerdo a cada factor pronóstico. Se calculó el riesgo de morir para cada factor de acuerdo con la razón de momios.

Resultados: Se incluyeron 24 pacientes. La sobrevida global fue de 58.04%. La presencia de alteraciones cromosómicas, particularmente en el cromosoma 21, afectó significativamente la sobrevida. La edad menor a cinco años, la histología anaplásica, la quimioterapia diferente a ifosfamida-carboplatino-etoposido y la resección parcial aumentaron el riesgo de morir.

Conclusiones: Se confirman los factores descritos anteriormente en la literatura, incluyendo alteraciones cromosómicas. Se describe un nuevo desbalance en el cromosoma 21 en 30% de los pacientes.

Palabras clave:

Ependimoma, tumor intracraneano, alteraciones cromosómicas

SUMMARY

Background: Ependymomas constitute the third most common intracranial tumors in children. Risk factors include age, location, extent of surgical excision, and radiation therapy. Recently, chromosomal imbalances have been described.

Objective: Determine global survival of patients with ependymomas according to different prognostic factors.

Methods: We reviewed the medical charts of every pediatric patient with ependymoma from 1996 to 2005. Genomic imbalances were determined using comparative genomic hybridization (CGH). Survival was calculated using the Kaplan and Meier method. We used the Log Rank test for each risk factor. Death risk was calculated by odds ratio (OR).

Results: We included 24 patients. Global survival was 58.04%. The presence of chromosomal imbalances, particularly in chromosome 21, significantly affected survival. Being under 5 years of age, anaplastic histology, chemotherapy other than ICE (ifosfamide-carboplatin-etoposide) and partial resection increased the risk of death.

Conclusions: Known risk factors were confirmed in our study, including chromosomal imbalances. We describe a new chromosomal imbalance in chromosome 21 among 30% of study participants.

Key words:

Ependymomas, survival, prognostic factors, chromosomal imbalances

Introducción

En México, el cáncer ocupa la tercera causa de morbilidad en la población pediátrica. La mayor incidencia es para las leucemias, seguidas del linfoma, y posteriormente los tumores cerebrales. Se estima que anualmente ocurren 17

casos por millón en menores de 15 años,¹ lo que significa aproximadamente 560 nuevos casos por año. Los ependimomas ocupan el tercer lugar en frecuencia entre las neoplasias intracraneanas, y representan entre 8 y 10% de la casuística de series pediátricas internacionales y nacionales.²⁻⁴ Esta tumoración es más frecuente en población pediátrica, y en

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Enrique López-Aguilar. Departamento de Oncología Pediátrica, UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS., Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, Del. Cuauhtémoc, 06725 México D.F., México. Correo electrónico: elopezaguilar@hotmail.com

más de la mitad ocurre en menores de cinco años. La sobrevida a cinco años es de 27 a 58% en las diferentes series a nivel internacional,⁵ y 40 a 70% desarrolla enfermedad progresiva antes de los cinco años posteriores al diagnóstico.⁶

Los ependimomas pueden localizarse en cualquier lugar del sistema ventricular o del canal espinal, aunque el sitio más frecuente es infratentorial, seguido del supratentorial, en una relación 2:1. En niños, estas dos localizaciones constituyen 90% de los casos y 10% se localiza en el neuroeje. Estos últimos rara vez se presentan en niños menores de 12 años.

La resección quirúrgica, seguida de la quimioterapia o radioterapia, son los tratamientos más comunes para estos tumores intracraneales, pero los pacientes frecuentemente recaen. Por el contrario, la recurrencia es rara para los ependimomas localizados en la médula espinal, cuyo tratamiento se basa en la resección quirúrgica total, frecuentemente sin requerir otro procedimiento adicional.⁷

Tradicionalmente se ha estudiado el pronóstico de los pacientes con ependimoma de acuerdo con numerosos factores como la edad de presentación, el sexo, la localización y la histología del tumor, el grado de resección quirúrgica, la dosis de radioterapia o el tipo de quimioterapia administrada.

En 1997, Perilongo y colaboradores⁸ y Rivera-Luna y colaboradores⁹ informaron que el factor de mejor pronóstico para los pacientes pediátricos con ependimoma es la resección quirúrgica completa, encontrando una sobrevida a 10 años de 69.8% para aquellos con resección total *versus* 32.5% para aquellos con resección parcial. Figarella-Branger y colaboradores¹⁰ indicaron, en el año 2000, que la edad menor a cuatro años, la resección parcial del tumor, la localización lateral del tumor, la pérdida de estructuras diferenciadoras, y la combinación de necrosis, proliferación endotelial y un índice mitótico mayor de cinco o el hallazgo de Ki-67 mayor a uno fueron predictivos de mal pronóstico, tanto para la sobrevida global como para la libre de enfermedad. Shu y colaboradores¹¹ confirmaron los hallazgos previos respecto a la edad menor de tres años y la resección parcial del tumor como factores de mal pronóstico, y agregaron la diseminación del tumor a la médula espinal. También encontraron que la administración de radioterapia a una dosis igual o mayor de 54 Gy favorecía el pronóstico de estos pacientes, lo cual ha sido confirmado en otros estudios.⁴ Sin embargo, la relación entre el grado histológico y la agresividad del tumor parece incierta. Tihan y colaboradores encontraron que el grado histológico (II y III de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud) correlaciona con la sobrevida libre de enfermedad, pero no con la sobrevida global. En una revisión de la literatura, encontraron que solamente en nueve de 32 publicaciones se ha mencionado el grado histológico como factor pronóstico.¹² La localización infratentorial está también asociada a mal pronóstico, probablemente debido a mayor dificultad respecto a la accesibilidad quirúrgica.¹³ Por último, la expresión del gen p53 o MIB-1 L1>5% después de resección parcial o MIB-1 L1>15% después de resección completa, también ha sido descrita como indicadora de agresividad del tumor y pobre pronóstico de la enfermedad.¹⁴ En el año 2007, Armas-Pineda y colaborado-

res¹⁵ reseñaron que la sobreexpresión del gen PCAF (que codifica al factor asociado CBP, una histona acetiltransferasa) podría representar un nuevo marcador molecular para tumores malignos del sistema nervioso central, lo que contrasta con los hallazgos de Nishimori y colaboradores,¹⁶ quienes no encontraron mutaciones en el gen PCAF a lo largo del desarrollo de tumores astrocíticos.

El tratamiento actual de estos pacientes incluye la cirugía (radiocirugía cuando está disponible¹⁷) como piedra angular, intentando la mayor resección quirúrgica posible, seguida de quimioterapia y radioterapia. La elección de los agentes quimioterapéuticos ha sido difícil ya que se ha demostrado cierta quimiorresistencia en estos tumores, principalmente secundaria a la sobreexpresión del gen de multidrogorresistencia-1 (MDR-1).¹⁸ Solamente el tratamiento con cisplatino ha demostrado eficacia. Sin embargo, algunos estudios fase II en poblaciones pediátricas^{19,20} se han llevado a cabo con diversas drogas (procarbazona y carboplatino, etopósido y cisplatino, vincristina y ciclofosfamida), con el objeto de retrasar el inicio de la radioterapia en niños menores de tres años y tratar de disminuir los campos de radiación, ya que la irradiación de la fosa posterior conlleva efectos adversos en la cognición, así como aparición de endocrinopatías. Los autores pudieron diferir la radiación sin comprometer la sobrevida global de estos pacientes. El protocolo actual de manejo de los pacientes con ependimoma celular en nuestro hospital es similar al señalado por autores internacionales: inicialmente se realiza cirugía seguida de cisplatino (120 mg/m² día 1) y VP16 (100 mg/m² días 1, 2 y 3) por cuatro cursos, para proseguir con radioterapia hiperfraccionada (54 Gy) y cuatro cursos más de quimioterapia. En ependimomas anaplásicos se continúa el mismo protocolo de manejo, excepto por el esquema de quimioterapia, consistente en ifosfamida-carboplatino-etopósido ICE (ifosfamida a 2 g/m² y VP16 a 100 mg/m² días 1, 2 y 3; y carboplatino a 400 mg/m² día 1).

Más recientemente se ha estudiado la presencia de alteraciones cromosómicas en el tumor como factor pronóstico.²¹ El desarrollo de nuevas técnicas de laboratorio permite un análisis más detallado del material tumoral, lo que ha hecho posible determinar que en tumores cerebrales pediátricos existe un alto grado de desbalance genómico, un elevado número de aberraciones se correlacionan con la biología agresiva del tumor, y que los cambios genéticos no aleatorizados están asociados con tipos particulares de tumor.²² Sin embargo, en ependimomas pediátricos, 40% muestra un perfil cromosómico balanceado.²³

Estudios con hibridación genómica comparativa han permitido establecer anomalías cromosómicas en ependimomas histológicamente idénticos, que explican las diferencias en el comportamiento biológico de estos tumores, lo que sugiere que desde el punto de vista molecular son una colección de diferentes enfermedades. Gilbertson, por ejemplo, demostró que los ependimomas contienen distintos patrones de expresión genética y ganancias y pérdidas cromosómicas dependientes de la localización anatómica del tumor, e independientes de los parámetros clínicos o grado histológico.²⁴ Carter y Korshunov^{25,26} encontraron que en los ependimomas, 30 a 50% de las aberraciones involucra al cromoso-

ma 22, de las cuales la delección 22q es la más frecuente, aunque también ocurre la monosomía 22. Los tumores intracraneales presentaron más frecuentemente ganancias en el cromosoma 1q, los cuales tienden a ocurrir en la fosa posterior en niños, con un comportamiento más agresivo. Los tumores intracraneales también presentaron pérdidas en los cromosomas 6, 9 y 13. Kramer y colaboradores demostraron en una cohorte de pacientes con tumores supratentoriales y de fosa posterior, que una región del cromosoma 6q pudiera estar involucrada en el desarrollo o progresión de los ependimomas en niños.²⁷ Por otro lado, los tumores espinales mostraron ganancias en el cromosoma 7 casi en forma exclusiva, asociadas con otras aberraciones cromosómicas incluyendo frecuentes pérdidas del cromosoma 22q.

Gilhuis²⁸ reportó que los ependimomas mixopapilares difieren a nivel genético de los ependimomas cerebrales y de los ependimomas anaplásicos cerebrales (grados II y III, respectivamente, de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud). Así mismo, concluyó que las alteraciones genéticas extensas y la aneuploidía en dichos tumores por sí mismas no son indicadoras de malignidad.

Existen diferencias respecto a las alteraciones cromosómicas en adultos y niños con ependimoma. Debiec-Rychter demostró que la pérdida alélica del cromosoma 22q fue significativamente más frecuente en ependimomas espinales de adultos que en los ependimomas pediátricos.²⁹ Otros estudios demuestran que la pérdida del cromosoma 22 puede estar asociada en el subgrupo de ependimomas caracterizados por capacidad de proliferación baja.³⁰

Otros hallazgos son pérdidas en los cromosomas 4, 10, 11, 16, 17, 19 y 20, sin embargo, los genes específicos para estas pérdidas y ganancias alélicas son desconocidos en la mayoría.^{23,31} Otros como el NF2, genes no supresores de tumor u oncogenes han sido también identificados en los ependimomas.

El reconocimiento de cambios genéticos específicos de los tipos de tumor puede proveer oportunidades para desarrollar tratamientos más orientados, efectivos y menos tóxicos. El objetivo de nuestro trabajo fue determinar la supervivencia de pacientes pediátricos con ependimomas de acuerdo con los diferentes factores pronósticos.

Material y métodos

Se incluyeron todos los pacientes menores de 17 años de edad, de uno y otro sexo, con diagnóstico histopatológico de ependimoma realizado por el Servicio de Patología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, desde el 1 de enero de 1996 hasta el 31 de diciembre de 2005. Se revisaron los expedientes clínicos y se obtuvieron los siguientes datos: edad, sexo, localización e histología del tumor, tipo de quimioterapia administrada, administración de radioterapia y resección quirúrgica del tumor. Se excluyeron aquellos que no contaban con bloque de parafina para estudio de citogenética.

Se analizaron los bloques de parafina con muestras del tumor al momento del diagnóstico mediante la técnica de

hibridación genómica comparativa³² para detectar alteraciones cromosómicas. Esta técnica fue realizada por un médico genetista cegado a la evolución del paciente.

Se analizó la supervivencia global y libre de enfermedad de los pacientes mediante el método de Kaplan y Meier, y se determinaron diferencias de acuerdo con la prueba de *log rank* según los diferentes factores pronósticos. Se realizó análisis del riesgo de morir conforme cada uno de los factores pronósticos mediante razón de momios.

Resultados

Se incluyeron 24 pacientes: 13 del sexo masculino y 11 del femenino, con una relación masculino:femenino de 1.18:1. La media de edad de la población fue de 7.08 ± 3.72 años; 41.7% fue menor de cinco años; 15 pacientes presentaron la tumoración a nivel infratentorial, ocho a nivel supratentorial y solamente uno a nivel de médula espinal; 15 correspondieron a histología anaplásica y nueve a histología celular.

Diecinueve pacientes tuvieron resección quirúrgica subtotal y en el resto sólo se realizó biopsia. Diecinueve pacientes recibieron tratamiento a base de ICE, uno con CFA/VP16 y cuatro con CDDP/VP16. Cinco pacientes no recibieron radioterapia por ser menores de tres años, y el resto recibió radioterapia hiperfraccionada: dos a 35 Gy, uno a 38 Gy y el resto a 54 Gy (Cuadro I).

Nueve pacientes presentaron alteraciones genéticas, de los cuales cuatro tuvieron alteraciones en dos cromosomas

Cuadro I. Características generales de los pacientes

		n	%
Edad	Cinco años o menos	10	41.6
	Media: 7.08 ± 3.72		
	Mínima 1, máxima 13		
Sexo	Femenino	11	45.8
	Masculino	13	54.2
Localización	Supratentorial	8	33.3
	Infratentorial	15	62.5
	Médula espinal	1	4.1
Histología	Anaplásica	15	62.5
	Celular	9	37.5
Cirugía	Biopsia	5	20.8
	Subtotal	19	79.2
Quimioterapia	ICE	19	79.2
	CFA/VP16 o CDDP/VP16	5	20.8
Radioterapia	No	5	20.8
	35-54 Gy	19	79.2
Alteraciones cromosómicas	Ausentes	15	62.5
	1q12	3	12.5
	1q22	3	12.5
	21p13	2	8.33
	21p12	1	4.1

ICE=ifosfamida-cisplatino-etopósido

Cuadro II. Alteraciones cromosómicas de los pacientes con ependimoma, determinadas a través de CGH

Paciente	Alteraciones cromosómicas	Histología	Localización	Estado actual
1	1q12 9q12	Anaplásica	Supratentorial	Vivo
2	1q12 1q21.1	Anaplásica	Supratentorial	Falleció
3	1q12 1q21.1	Anaplásica	Supratentorial	Vivo
4	21p12 19q13.4	Anaplásica	Infratentorial	Falleció
5	21p13	Anaplásica	Infratentorial	Falleció
6	21p13	Anaplásica	Infratentorial	Falleció
7	1q22	Anaplásica	Supratentorial	Falleció
8	1q22	Celular	Infratentorial	Vivo
9	1q22	Celular	Infratentorial	Falleció

CGH=hibridación genómica comparativa.

y cinco una sola alteración. Las alteraciones cromosómicas se detallan en el cuadro II.

Diez pacientes han fallecido (41.7%), ocho de los cuales presentaron recaída entre los seis y 36 meses posterior al inicio de tratamiento, y seis alteraciones cromosómicas.

Siete de nueve pacientes con alteraciones cromosómicas tuvieron histología anaplásica, mientras que cuatro de nueve pacientes con alteraciones cromosómicas se presentaron en localización supratentorial, todos con ganancia cromosómica 1q12; los cinco restantes estuvieron en localización infratentorial, tres con pérdida de cromosoma 21p12 y dos con ganancia de cromosoma 1q12.

La sobrevida global para los pacientes con ependimoma es de 58.04% a 145 meses de seguimiento, con una media de sobrevida de 91 meses (IC95%=65-116) (Figura 1).

No se encontraron diferencias significativas al analizar la sobrevida de acuerdo con la edad o sexo del paciente, la localización ni la histología del tumor, el grado de resección quirúrgica, el tipo de quimioterapia administrada ni el tratamiento con radioterapia. Únicamente las alteraciones cromosómicas afectaron la sobrevida en forma significativa, principalmente cuando ocurrieron en el cromosoma 21 (Figuras 2a y 2b).

Cuadro III. Riesgo de mortalidad de acuerdo con los factores pronósticos

	OR	IC 95%	*p
Edad menor de cinco años	3.75	0.674-20.861	0.132
Sexo masculino	1.5	0.290-7.75	0.473
Localización supratentorial	1.167	0.407-3.344	0.561
Histología anaplásica	4.0	0.616-25.96	0.143
Cirugía solo biopsia	2.57	0.342-19.33	0.332
Quimioterapia con CFA/VP16 o CDDP/VP16	2.57	0.342-19.33	0.332
Sin radioterapia	1.629	0.645-4.114	0.332
Alteraciones cromosómicas	5.5	0.912-33.184	0.067

*Prueba exacta de Fisher

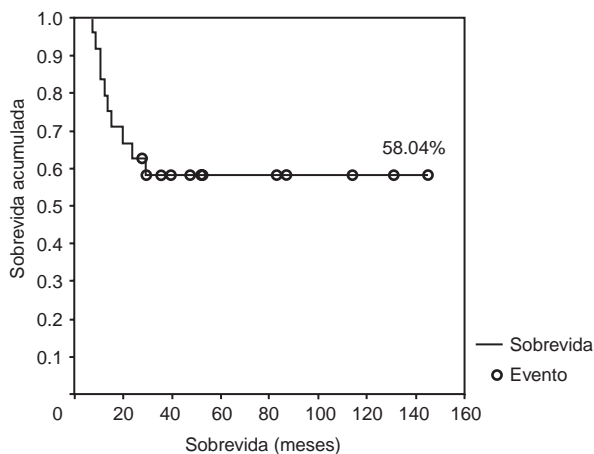


Figura 1. Sobrevida global de pacientes pediátricos con ependimomas.

Los factores que elevaron el riesgo de muerte fueron edad de cinco años o menor, histología anaplásica del tumor, cirugía solo biopsia, tratamiento con quimioterapia a base de CDDP/VP16 o CFA/VP16, y la presencia de alteraciones cromosómicas (Cuadro III). Todos los pacientes con alteraciones en el cromosoma 21 fallecieron.

Discusión

El avance en el tratamiento de los tumores del sistema nervioso central ha sido importante en los últimos años. Sin embargo, no ha sucedido así en los niños con ependimomas. Varios factores se han considerado importantes para el pronóstico de estos pacientes, como la edad al diagnóstico, la histología y el porcentaje de resección.^{11,12}

Presentamos la experiencia en el tratamiento de 24 niños durante un periodo de 10 años en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Cabe resaltar que no constituyen el total de los pacientes tratados en este periodo, sino una muestra de los que contaban con material tumoral para estudio, lo que disminuyó el número de pacientes para el análisis. De hecho, la falta de significancia estadística en la sobrevida de nuestros pacientes para algunos de los factores de riesgo ya ampliamente descritos en la literatura (edad menor a cinco años, localización infratentorial, resección parcial del tumor o administración de radioterapia) pudiera estar explicada por este hecho; no obstante, a pesar de no haber alcanzado significancia estadística, pueden observarse diferencias importantes para estos factores. Por ejemplo, existe una diferencia en sobrevida de 31% a favor de los pacientes mayores de seis años, de casi 9% a favor de aquellos en localización supratentorial *versus* infratentorial, de 22.7% a favor de los que tuvieron resección subtotal de la tumoración, así como para los que recibieron quimioterapia a base de ICE y en quienes recibieron radioterapia. La muestra pequeña también afectó la estimación de riesgo de los factores sociodemográficos y clínicos, como puede observar-

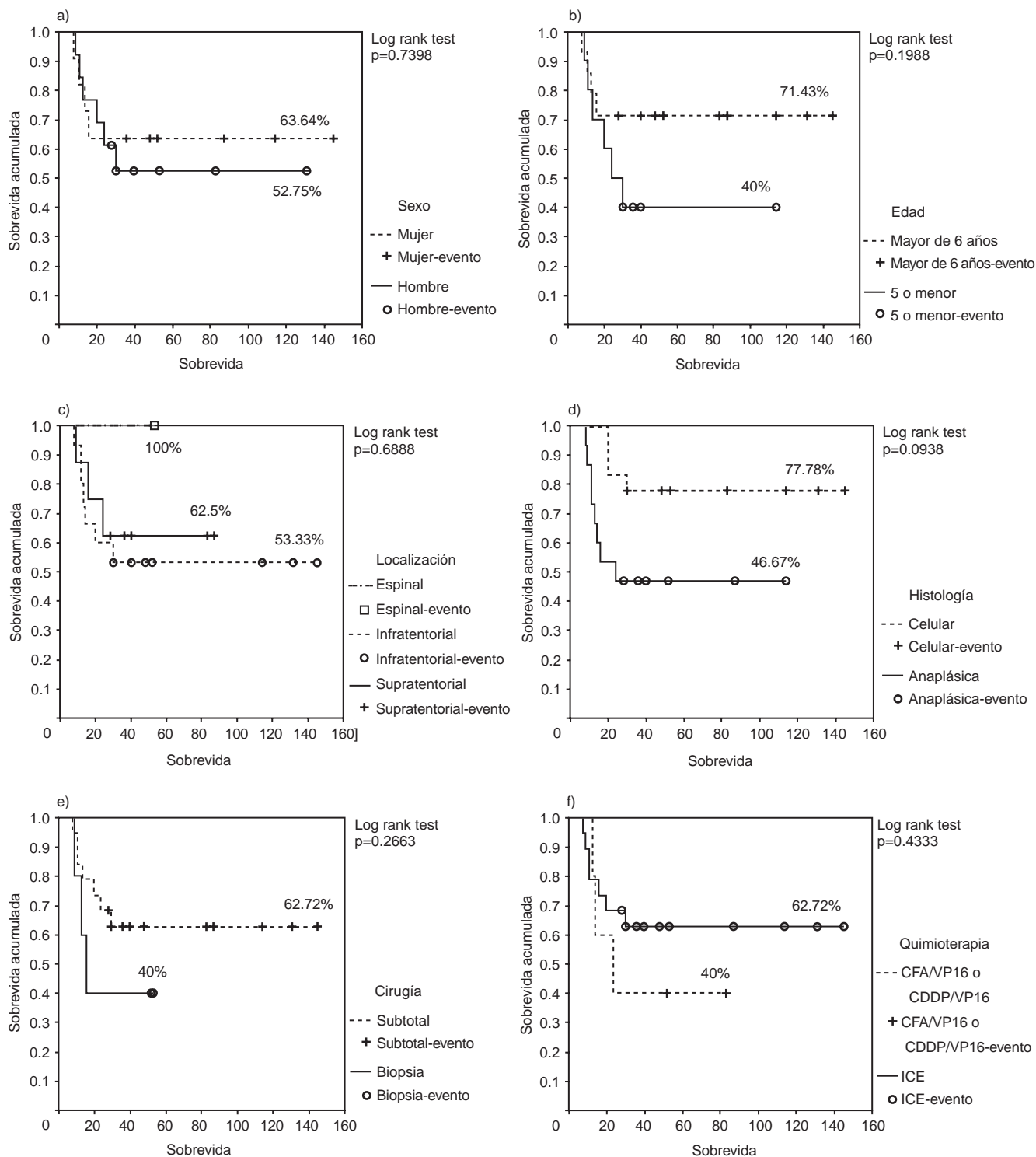


Figura 2a. Sobrevida de los pacientes. a) De acuerdo con el sexo. b) De acuerdo con la edad. c) De acuerdo con la localización del tumor. d) De acuerdo con la histología del tumor. e) De acuerdo con el tipo de cirugía realizada. f) De acuerdo con el tipo de quimioterapia recibida.

se en la amplitud de los intervalos de confianza (que incluyen la unidad). Es necesario ampliar el número de pacientes estudiados para confirmar los hallazgos.

Encontramos que la supervivencia global es de 58% a 10 años. Este porcentaje es semejante a lo reportado en la literatura universal.³² No identificamos diferencias signifi-

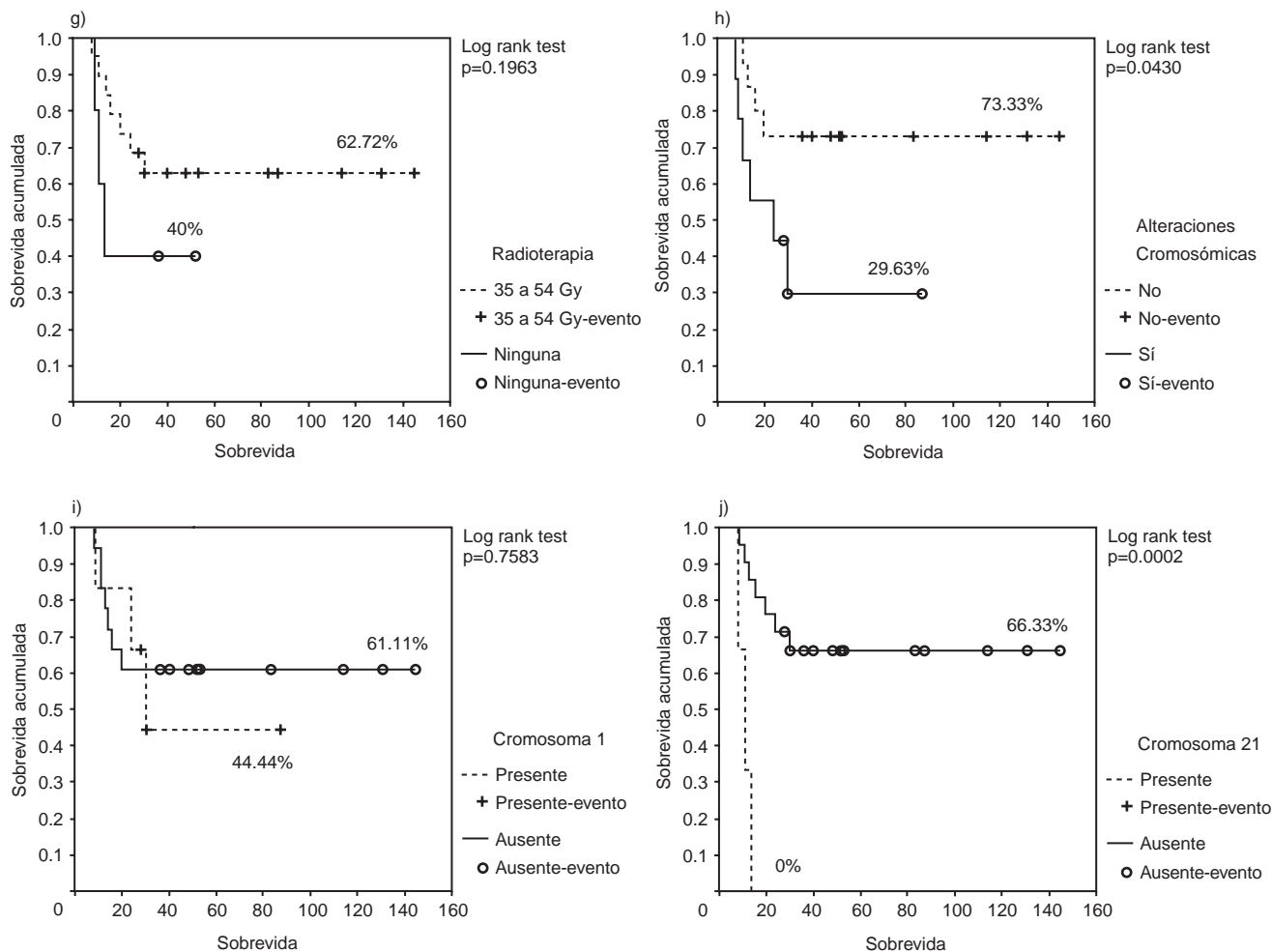


Figura 2b. Sobrevida de los pacientes. g) De acuerdo con la administración de radioterapia. h) De acuerdo con la presencia de alteraciones cromosómicas. i) De acuerdo con alteraciones en cromosoma 1. j) De acuerdo con alteraciones en cromosoma 21.

tivas en la sobrevida de acuerdo con la histología (77% para histología celular *versus* 46% para anaplásica; $p=0.143$), tal como ha sido señalado por otros autores¹² y a diferencia de lo que ha sido informado por Paulino y colaboradores, quienes encontraron una sobrevida de 62% para la histología celular en contraste con 27% para la histología anaplásica ($p=0.03$).³³ Sin embargo, en nuestra muestra, el riesgo relativo para morir al tener histología anaplásica es cuatro veces mayor que para los pacientes con histología celular, y llama la atención que es en los pacientes con histología anaplásica en quienes se presentan más alteraciones cromosómicas (siete de nueve pacientes), principalmente en el cromosoma 1 (cuatro pacientes) y cromosoma 21 (tres pacientes). La mayor prevalencia en alteraciones del cromosoma 1 coincide con lo informado en la literatura, sin embargo, el hallazgo de alteraciones en el cromosoma 21 no ha sido indicado anteriormente. En nuestra población, presentar cualquier alteración cromosómica afectó la sobrevida global de los pacientes en forma significativa, por lo que será necesario considerar este factor al momento del diagnóstico

de los pacientes para diseñar protocolos de tratamiento más agresivos en quienes tengan desbalance cromosómico, particularmente en el cromosoma 21, ya que ninguno de los pacientes que lo presentó sobrevivió. Hirose²¹ describió la asociación de pérdida en el cromosoma 9 con ganancia en 1q; en nuestra muestra encontramos un caso.

A diferencia de lo informado por Biernat,²³ en nuestros pacientes no identificamos relación entre alteraciones cromosómicas y la localización del tumor. Cuatro pacientes con alteraciones cromosómicas tuvieron tumoraciones a nivel supratentorial y cinco a nivel infratentorial. Ninguno de nuestros pacientes presentó desbalance en el cromosoma 6, que ha sido asociado a tumores infratentoriales, y el único paciente con alteraciones en el cromosoma 9 tuvo localización supratentorial, lo cual coincide con lo señalado por Biernat.

Por otro lado, la relación entre histología anaplásica y alteraciones cromosómicas es controversial; otros autores no han encontrado una asociación al respecto.³⁴ Sin embargo, otras series han reseñado que ganancias en el cromosoma 1q podrían ser consideradas marcador potencial de peor

pronóstico,^{13,25} especialmente en aquellos con histología anaplásica. En nuestra muestra cuatro de los seis pacientes con histología anaplásica tuvieron esta alteración.

El hallazgo de alteraciones en el cromosoma 21 en nuestra muestra podría ser relevante en poblaciones latino-americanas y deberá investigarse intencionadamente en niños mexicanos, ya que aunque solo tres pacientes la manifestaron, representa 30% de los pacientes con alteraciones cromosómicas.

Coincidimos con Gilbertson en que es necesario replantear el análisis de riesgo en los pacientes con ependimomas que prediga más fidedignamente el pronóstico, como se ha hecho para otros tumores como el meduloblastoma, incorporando aspectos de biología molecular. En consecuencia, el tratamiento de todos los pacientes con cáncer en la actualidad debe también ser replanteado, considerando todos los factores de mal pronóstico, dejando de lado los protocolos de tratamiento genéricos para cada tipo de tumor y establecer esquemas individualizados.

Referencias

1. Sepúlveda-Vildósola AC, Rivera-Luna R, Medina A, Aguilar M, López-Aguilar E. Epidemiology of central nervous system tumors in children. Report of the Mexican Brain Tumor Study Group. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47:454(PE 003).
2. Coulon RA, Tilk K. Intracranial ependimomas in children. *Child Brain* 1977;3:154-168.
3. Juárez-Ocaña S, González-Miranda G, Mejía-Arangur JM, Rendón-Macias ME, Martínez-García MC, Fajardo-Gutiérrez A. Frequency of cancer in children residing in Mexico City and treated in the hospitals of the Instituto Mexicano del Seguro Social (1996-2001). *BMC Cancer* 2004;4:50.
4. Fajardo-Gutiérrez A, Juárez-Ocaña S, González-Miranda G, Palma-Padilla V, Carreón-Cruz R, Mejía-Arangur JM. General and specific incidence of cancer among children affiliated to the Mexican Institute of Social Security. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2007;45:579-592.
5. Ullrich NJ, Pomeroy SL. Pediatric brain tumors. *Neurol Clin* 2003;21:897-913.
6. Pollack IF, Gerszten PC, Martínez AJ, Lo, Kim-Hung MS, Shultz BB, Albright AL, et al. Intracranial ependimomas of childhood: Long-term outcome and prognostic factors. *Neurosurgery* 1995;37:655-667.
7. Hanbali F, Fourney D, Marmor E, Suki D, Rhines L, Weinberg J, et al. Spinal cord ependymoma: Radical surgical resection and outcome. *Neurosurgery* 2002;51:1162-1174.
8. Perilongo G, Massimino M, Sotti G, Belfontali T, Masiero L, Rigobello L, et al. Analyses of prognostic factors in a retrospective review of 92 children with ependimomas: Italian Pediatric Neuro-oncology Group. *Med Pediatr Oncol* 1997;29:79-85.
9. Rivera-Luna R, Medina-Sanson A, Leal-Leal C, Pantoja-Guillén F, Zapata-Tarrés M, Cárdenas-Cardós R, et al. Brain tumors in children under 1 year of age: Emphasis on the relationship of prognostic factors. *Child Nerv Syst* 2003;19:311-314.
10. Figarella-Branger D, Civatte M, Bouvier-Labit C, Gouvernet J, Gambarelli D, Gentet JC, et al. Prognostic factors in intracranial ependimomas in children. *J Neurosurg* 2000;93:605-613.
11. Shu HK, Sall WF, Maity A, Tochner AZ, Janss AJ, Belasco JB, et al. Childhood intracranial ependimomas: Twenty-year experience from a single institution. *Cancer* 2007;110:432-441.
12. Tihan T, Zhou T, Holmes E, Burger PC, Ozuysal S, Rushing EJ. The prognostic value of histological grading of posterior fossa ependimomas in children: A Children's Oncology Group Study and a review of prognostic factors. *Mod Pathol* 2008;21:165-177.
13. Dyer S, Prebble E, Davison V, Davies P, Ramani P, Ellison D, et al. Genomic imbalances in pediatric intracranial ependimomas define clinically relevant groups. *Am J Pathol* 2002;161:2133-2141.
14. Zamecnik J, Snuderl M, Eckschlagler T, Chanova M, Hladikova M, Tichy M, et al. Pediatric intracranial ependimomas: Prognostic relevance of histological, immunohistochemical and flow cytometric factors. *Mod Pathol* 2003;16:980-991.
15. Armas-Pineda C, Arenas-Huertero F, Pérezpeña-Diazconti M, Chico-Ponce de León F, Sosa-Sáinz G, Lezama P. Expression of PCAF, p300 and Gcn5 and more highly acetylated histone H4 in pediatric tumors. *J Exp Clin Cancer Res* 2007;26:269-276.
16. Nishimori H, Nishikawa R, Fujimaki T, Nakagomi T, Matsutani M, Huang HJ, et al. Analysis of the p300/CBP-Associated Factor (PCAF) gene in astrocytic tumors. *J Neurooncol* 2000;46:17-22.
17. Lo S, Abdulrahman R, DesRosiers P, Fakiris A, Witt T, Worth R, et al. The role of gamma knife radiosurgery in the management of unresectable gross disease or gross residual disease after surgery in ependymoma. *J Neurooncol* 2006;79:51-56.
18. Grill J, Pascal C, Chantal K. Childhood ependimomas: A systematic review of treatment options and strategies. *Paediatr Drugs* 2003;5:533-543.
19. Grundy RG, Wilne SA, Weston CL, Robinson K, Lashford LS, Ironside J, et al. Primary postoperative chemotherapy without radiotherapy for intracranial ependymoma in children: the UKCCSG/SIOP Prospective Study. *Lancet Oncol* 2007;8:696-705.
20. Grill J, Le Deley MC, Gambarelli D, Raquin MA, Couanet D, Pierre-Kahn A. Postoperative chemotherapy without irradiation for ependymoma in children under 5 years of age: A multicenter trial of the French Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol* 2001;19:1288-1296.
21. Hirose Y, Aldape K, Bollen A, James CD, Brat D, Lamborn K, et al. Chromosomal abnormalities subdivide ependymal tumors into clinically relevant groups. *Am J Pathol* 2001;158:1137-1143.
22. Somit R, Ayala AG, Michal D, Ninett A, Frida S, Boleslaw G, et al. Gains and losses of DNA sequences in childhood brain tumors analyzed by comparative genomic hybridization. *Cancer Genet Cytogenet* 2000;121:67-72.
23. Biernat W, Zawrocki A. Molecular alterations in ependimomas. *Folia Neuropathol* 2007;45:155-163.
24. Gilbertson RJ, Taylor MD, Poppleton H, Fuller C, Su, X et al. Distinct origins and subtypes of ependymoma revealed by genomic profiling of human and mouse tissues. Twentieth Schweisguth Prize, Vancouver 2005. Société Internationale D'Oncoologie Pédiatrique & International Society of Paediatric Oncology.
25. Carter M, Nicholson J, Ross F, Crolla J, Allibone R, Balaji V, et al. Genetic abnormalities detected in ependimomas by comparative genomic hybridization. *Br J Cancer* 2002;86:929-939.
26. Korshunov A, Neben K, Wrobel G, Tews B, Benner A, Hahn M, et al. Gene expression patterns in ependimomas correlate with tumor location, grade and patient age. *Am J Pathol* 2003;163:1721-1727.
27. Kramer DL, Parmiter AH, Rorke LB, Sutton LN, Biegel JA. Molecular cytogenetic studies of pediatric ependymoma. *J Neurooncol* 1998;37:25-33.
28. Gilhuis HJ, van der Laak J, Wesseling P, Boerman RH, Beute G, Teepen JL, et al. Inverse correlation between genetic aberrations and malignancy grade in ependymal tumor: A paradox? *J Neurooncol* 2004;66:111-116.
29. Debiec-Rychter M, Biernat W, Zakrzewski K, Krul W, Liberski PP. Loss of chromosome 22 and proliferative potential in ependimomas. *Folia Neuropathol* 2003;41:191-195.
30. Collins VP. Brain tumors: Classification and genes. *J Neurol Psychiatry* 2004;75(Suppl II):ii2-ii11.
31. Biegel JA. Genetics of pediatric central nervous system tumors. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997;19:492-501.
32. DeVries S, Gray JW, Pinkel D, Waldman FM, Sudar D. Comparative genomic hybridization. *Curr Protoc Hum Genet* 2001; Chapter 4: Unit 4.6
33. Paulino AC, Chen-Wen B, Buatti M. Intracranial Ependimomas. *Am J Clin Oncol* 2002;25:117-122.
34. Scheil S, Brüderlein S, Eicker M, Herms J, Herold-Mende CH, et al. Low frequency of chromosomal imbalances in anaplastic ependimomas as detected by comparative genomic hybridization. *Brain Pathol* 2001;11:133-143.

Estudio piloto de dos diferentes estrategias para reforzar conductas de autocuidado y adherencia al tratamiento en pacientes de bajos recursos económicos con diabetes tipo 2

Israel Lerman,^{a*} Alfredo López-Ponce,^a Antonio R. Villa,^b Michelle Escobedo,^b Enrique A. Caballero,^c María Luisa Velasco,^a Francisco Javier Gómez-Pérez^a y Juan Antonio Rull-Rodrigo^a

^aDepartamento de Endocrinología y Metabolismo y ^bUnidad de Epidemiología Clínica, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México D.F., México
^cLatino Diabetes Initiative, Joslin Diabetes Center, Harvard Medical School, Boston, MA, EE.UU.

Recibido en su versión modificada: 20 de junio de 2008

Aceptado: 4 de julio de 2008

RESUMEN

Antecedentes: Es difícil establecer conductas apropiadas de autocuidado y cumplir los objetivos terapéuticos en pacientes con diabetes tipo 2. El objetivo de esta investigación fue evaluar el impacto de dos estrategias de reforzamiento en el autocuidado de la diabetes, variables psicosociales y control glucémico a un año de seguimiento.

Métodos: Se incluyeron 70 pacientes con diabetes tipo 2 asignados en forma aleatoria a tres grupos de estudio: grupo control (GC) que continuó con el programa habitual de tratamiento; un segundo grupo (GCR), que recibió un curso educativo después de seis meses; un tercer grupo (GRT), asignado a recibir llamadas telefónicas mensuales para promover conductas de autocuidado e intentar detectar y solucionar problemas. Se practicaron diversos cuestionarios y análisis de laboratorio al inicio y un año después.

Resultados: Al año de seguimiento, los tres grupos mejoraron en forma significativa sus conocimientos en diabetes. Ambos grupos experimentales mejoraron su adherencia al plan de alimentación ($p=0.06$ y 0.003). El GRT también mejoró su adherencia al tratamiento farmacológico ($p<0.0001$). No se observaron cambios significativos en el control glucémico, prevalencia de depresión o disfunción emocional asociada a la diabetes.

Conclusiones: Las estrategias de reforzamiento mejoran el autocuidado de la diabetes. Se requieren estudios a largo plazo para demostrar el impacto de estos beneficios en la calidad de vida y el logro de los objetivos terapéuticos.

Palabras clave:

Estrategias educativas, diabetes tipo 2

SUMMARY

Long term diabetes self-management behaviors, and strict glycemic control are difficult to achieve in clinical practice.

Objective: Assess two different reinforcement strategies for diabetes self care management, psychological distress and glycemic control in a one year follow up study.

Methods: 70 consecutive type 2 diabetic patients, were recruited and randomly assigned to three study groups. Subjects in the control group (CG) continued with their normal treatment schedule. The second group received a reinforcement course at 6 months (RCG) and in the third group, patients were contacted monthly by phone (PHCG) to promote self-management attitudes and address problems as they arose. A battery of questions and laboratory work-up were obtained at baseline and at one year follow-up.

Results: At one year follow-up, the three groups significantly increased their diabetes-related knowledge. Both experimental groups displayed improved treatment compliance and had better adherence to the recommended meal plan ($p=0.06$ and 0.003). In addition, the PHCG significantly increased ($p<0.0001$) their adherence to pharmacological treatment. No significant differences were observed in glycemic control, prevalence of depression or diabetes related distress.

Conclusions: Follow-up patient reinforcement strategies improve strategic diabetes self-care management behaviors. Further studies are needed to demonstrate the positive impact of these benefits on diabetes related outcomes.

Key words:

Reinforcement strategies, diabetes self-management

Introducción

La diabetes tipo 2 y sus complicaciones son un grave problema de salud en México. La atención del paciente con diabetes debe idealmente ofrecer como resultado la

ausencia de síntomas atribuibles a la enfermedad y la prevención de las complicaciones agudas y tardías de la misma. Las perspectivas actuales resultan alarmantes: la incidencia de la enfermedad va en aumento, se presenta a edades más tempranas, el diagnóstico se establece en forma tardía y el

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Israel Lerman. Departamento de Endocrinología y Metabolismo, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Vasco de Quiroga 15, Col. Sector XVI, Del. Tlalpan, 14000 México D.F., México. Tel.: (55) 5487 0900 extensión 2405. Fax : (55) 5573 7378. Correo electrónico: israelerman@gmail.com

tratamiento es muchas veces inadecuado.¹ Aun cuando los beneficios de mantener un excelente control glucémico son ampliamente reconocidos, es difícil mantener conductas de autocuidado apropiadas y lograr los objetivos terapéuticos en la práctica clínica cotidiana. Por ello es primordial contar con estrategias efectivas que contribuyan a mejorar la adherencia de los pacientes a su plan de tratamiento.²⁻⁴ La educación en diabetes es una herramienta útil para lograr estos objetivos, sin embargo, diversos estudios han demostrado que ofrecerla sin reforzar lo aprendido a través del tiempo, impide mantener los beneficios obtenidos inicialmente.⁵⁻⁷ En nuestra institución, la posibilidad de hacer cursos educativos semestrales de reforzamiento y llamadas telefónicas mensuales de seguimiento se consideran estrategias factibles (particularmente en los pacientes que cursan con mayores dificultades para el logro de los objetivos terapéuticos).

Con estos antecedentes se realizó el presente estudio, con el objetivo de evaluar el impacto de dos estrategias: llamadas telefónicas mensuales y un curso educativo semestral de reforzamiento en el control glucémico, la adherencia al tratamiento, la presencia de depresión y disfunción emocional asociadas a la diabetes, después de un año de seguimiento.

Material y métodos

Sujetos

Se realizó un estudio prospectivo en pacientes con diabetes tipo 2, con edades comprendidas entre los 30 y 75 años de edad, que asistían regularmente a la consulta de Medicina Interna y de la Clínica de Diabetes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán y que pudieran ser contactados en forma telefónica. Se incluyeron 70 pacientes que asistieron a un curso básico intensivo de dos días de educación en diabetes que cubre los aspectos esenciales en el cuidado de la diabetes. Se excluyeron pacientes con diabetes tipo 1 o con causas secundarias de diabetes, pacientes admitidos a hospitalización en los tres meses previos o con enfermedad crónica o incapacitante que les impidiera asistir regularmente a sus citas o afectara su capacidad intelectual. Los pacientes pertenecían a un medio socioeconómico bajo y únicamente 55.1% había completado la educación primaria.

Métodos

Al terminar el curso de educación en diabetes se seleccionaron 70 pacientes en forma consecutiva asignados en forma aleatoria a los tres grupos de estudio. Un grupo control (GC) que continuó con el programa habitual de tratamiento, que consiste en citas regulares con su médico con una frecuencia de tres a cuatro meses, en donde se discuten los resultados de los estudios de laboratorio y del monitoreo de la glucosa, se realiza una evaluación clínica integral y se ajusta el tratamiento; en forma opcional se solicita consulta con un licenciado en nutrición. Los otros dos grupos tuvieron

un abordaje terapéutico similar pero incluyeron además condiciones experimentales. El segundo grupo recibió un curso educativo de reforzamiento en diabetes después de seis meses (GCR). Dicho curso consiste en sesiones grupales de seis a ocho pacientes, con una duración de cinco horas, donde nuevamente se cubren los aspectos básicos del cuidado de la diabetes y prevención de complicaciones. Las sesiones, conducidas por un médico, enfermera educadora en diabetes, licenciado en nutrición y psicología, están enfocadas a reforzar las conductas de autocuidado y resolver problemas que se presentan en la vida cotidiana de los pacientes. Por último, se les motiva a relatar sus experiencias personales y encontrar alternativas para superar sus dificultades para lograr los objetivos terapéuticos y mejorar su calidad de vida. En el tercer grupo, los pacientes fueron contactados mensualmente por vía telefónica por uno de los médicos que participaron en el estudio (GRT); durante cada llamada se realizaron diversas preguntas a cada paciente con objeto de promover las conductas de autocuidado y detectar e intentar solucionar problemas relacionados con el control de la diabetes.

Se realizó una breve historia clínica, un conjunto de cuestionarios y análisis de laboratorio al inicio y después de un año de seguimiento. Las variables a evaluar incluyeron las conductas de autocuidado, adherencia al tratamiento, conocimientos en diabetes, depresión, disfunción emocional asociada a diabetes y control glucémico (HbA1c).

El estudio fue aprobado por un comité de ética y el consentimiento informado fue obtenido de cada participante.

Cuestionarios

Los pacientes completaron una serie de cuestionarios previamente validados en población mexicana o de origen hispano en Estados Unidos.

Adherencia al tratamiento: Para este propósito se incluyeron cuatro preguntas acerca del autocuidado de la diabetes, basándose en el *Self Care Inventory*. Con escalas que van de uno (nunca) a cinco (siempre) para las cuatro áreas específicas: medición de los niveles de glucosa, toma de medicamentos, consumo correcto de las raciones de los alimentos y la realización de ejercicio.⁸ Se consideró como buena adherencia una calificación igual o mayor a cuatro en cada una de las áreas mencionadas.

Depresión: Se evaluó con dos preguntas relacionadas a cómo se había sentido el paciente en las últimas semanas, las cuales han mostrado excelente correlación con evaluaciones más extensas:⁹ ¿Durante las últimas semanas le ha ocurrido con frecuencia sentirse "bajo de pilas", deprimido, sin esperanza? ¿Durante las últimas semanas ha sentido poco interés o placer en hacer las cosas?

Disfunción emocional asociada a diabetes: Se utilizó el cuestionario PAID, el cual evalúa las diferentes áreas que pueden representar un problema para una persona con diabetes. Este instrumento mide la disfunción emocional asociada con la diabetes y ha demostrado ser válido y clínicamente útil en pacientes con diabetes tipo 1 o 2. La puntuación más alta indica mayor disfunción emocional

Cuadro I. Características generales en los tres grupos al inicio del estudio

	GC (n=17)	GCR (n=24)	GRT (n=18)	<i>p</i>
Edad (años)	55.0±10	58.0±11	59.0±9	0.58*
Sexo femenino	59%	63%	83%	0.23**
IMC (kg/m ²)	28.7±6.2	27.8±4.7	26.9±4.5	0.70*
Duración de la diabetes (años)	14.0±4	12.0±7	11.0±8	0.36*

CG=Grupo control, GCR=Grupo que recibió un curso educativo de reforzamiento, GRT=Grupo con llamadas telefónicas mensuales, IMC=Índice de masa corporal.

*Kruskall-Wallis ** χ^2 de Pearson.

asociada a diabetes, y valores superiores a 50 puntos revelan disfunción muy significativa que requiere atención por un especialista.^{10,11}

Conocimientos en diabetes: Se utilizó como base el cuestionario designado para este propósito por la Sociedad Americana de Endocrinólogos Clínicos. Este instrumento consiste en varias secciones que evalúan el conocimiento en las diferentes áreas relacionadas con la diabetes. El cuestionario utiliza opciones múltiples previamente traducidas y validadas en su versión en español.¹²

Análisis estadístico

Los pacientes se sometieron a los mismos estudios al inicio y después de un año de seguimiento.

Para comparar las diferencias en cada uno de los grupos se utilizó un análisis pareado con la prueba de Wilcoxon. Para las comparaciones entre los grupos se utilizó la U de Mann-Whitney y de Kruskal-Wallis para probar las diferencias entre variables continuas y la χ^2 de Pearson para variables categóricas. Para estimar la posibilidad de lograr un buen control glucémico o reducir la disfunción emocional asociada a la diabetes se empleó un análisis de regresión logística para obtener la razón de momios como medida de

asociación. Se practicó un análisis de varianza multivariado por medio de un modelo lineal generalizado y otro de regresión logística múltiple para evaluar el impacto de la edad, el índice de masa corporal y la duración de la diabetes en las diferencias observadas en cada grupo respecto a la adherencia al tratamiento y el control glucémico, después de un año de tratamiento. Todo el análisis estadístico se llevó a cabo en SPSS versión 12.0 (Chicago, Ill).

Resultados

El estudio fue completado por 59 pacientes, 11 se perdieron durante el seguimiento (cinco del GC, dos del GCR y cuatro del GRT). Las características de estos pacientes no difirieron estadísticamente de quienes permanecieron en el estudio. De los pacientes que completaron el estudio, 67.8% era del sexo femenino, la edad media fue de 58±10 años y el índice de masa corporal de 27.8±5 kg/m². La duración promedio de la diabetes fue de 12±8 años y las cifras promedio de HbA1c de 8.6±1.8%. Cerca de una cuarta parte de los pacientes (23.7%) se aplicaba insulina. No se encontraron al inicio del estudio diferencias significativas entre los tres grupos en las diferentes variables clínicas (Cuadro I) y psicosociales. Los pacientes con mayor duración de la diabetes (≥10 años) presentaron cifras significativamente más elevadas de HbA1c y mayor prevalencia de complicaciones asociadas a la diabetes.

La comparación de los resultados obtenidos al inicio y final del estudio en las diferentes variables se presentan en el cuadro II. Al año de seguimiento, los tres grupos mejoraron en forma significativa sus conocimientos en diabetes. En forma adicional, ambos grupos experimentales mejoraron su adherencia al plan de alimentación ($p=0.06$ y 0.003). El GRT también mejoró en forma significativa la adherencia al tratamiento farmacológico ($p<0.0001$).

La mayor adherencia al tratamiento y plan de alimentación no se asoció con mejor calificación en el cuestionario de conocimientos en diabetes. No se encontraron cambios significativos en los valores de HbA1c, depresión o disfun-

Cuadro II. Variables clínicas y psicosociales al inicio y un año después en los tres grupos de estudio

	GC (n=17)			GCR (n=24)			GRT (n=18)		
	Antes	Después	<i>p</i> *	Antes	Después	<i>p</i> *	Antes	Después	<i>p</i> *
HbA1c (%)	9.3±1.9	9.4±2.5	0.89	8.3±1.7	8.8±1.8	0.49	8.5±1.4	8.1±2.1	0.111
Conocimientos en diabetes (media±DE)	36.0±7.0	40.0±5.0	0.002	37.0±8.0	41.0±7.0	0.003	36.0±10.0	42±4	0.022
Tomar la cantidad correcta de tabletas o insulina (%)	94.0	88.2	1.00	79.2	91.7	0.38	72.2	100.0	0.0001
Consumir el plan de alimentación recomendado (%)	35.3	58.8	0.38	33.3	70.8	0.06	16.7	77.8	0.003
Hacer ejercicio regularmente (%)	64.7	41.2	0.42	54.2	66.7	0.64	50.0	77.8	0.26
Depresión (%)	31.3	52.9	0.28	56.5	45.8	0.80	33.3	44.4	1.0
Calificación del PAID (media±DE)	51±19	49±23	0.58	49±29	38±21	0.19	45±23	46±26	0.85

CG=Grupo control, GCR=Grupo que recibió un curso educativo de reforzamiento, GRT=Grupo con llamadas telefónicas mensuales.

*Prueba de Wilcoxon.

ción emocional asociada a la diabetes en ninguno de los grupos. Al comparar los valores de HbA1c al final del año de seguimiento, el grupo que recibió llamadas telefónicas mensuales de reforzamiento presentó una tendencia a cifras más bajas de HbA1c, sin alcanzar significancia estadística (8.1% *versus* 8.8% en el GCR y 9.4% en el GC).

Se practicó un análisis multivariado y otro de regresión logística múltiple para valorar el impacto de la edad, el índice de masa corporal y la duración de la diabetes. En las diferencias en cada uno de los grupos en la adherencia al tratamiento y el control glucémico, solo se logró demostrar una asociación casi significativa (exponencial beta 0.22, $p=0.06$) en el GC *versus* GRT respecto a la adherencia a la práctica de ejercicio, determinada principalmente por el índice de masa corporal. El grupo que recibió llamadas telefónicas mensuales se caracterizó por menor índice de masa corporal y realizar mayor actividad física.

La disfunción emocional severa asociada a la diabetes fue más común en los pacientes más jóvenes (<55 años), con RM=5.1, IC95%=1.6-16.1, $p=0.006$. La presencia de la disfunción emocional no se asoció en forma significativa con el control glucémico, el sexo, la duración de la diabetes o el tipo de estrategia de reforzamiento utilizada.

Discusión

En el presente estudio se logró demostrar cambios favorables en algunas de las conductas de autocuidado en pacientes con diabetes tipo 2 que recibieron estrategias de reforzamiento.

Numerosos factores pueden influir directa o indirectamente en el autocuidado de la diabetes, entre ellos la edad, la complejidad del tratamiento, la duración de la enfermedad, la depresión y, concretamente en nuestra población, las limitaciones económicas que dificultan la adquisición de medicamentos y el consumo de alimentos apropiados.⁴

Diferentes tipos de intervenciones han sido evaluadas para mejorar el autocuidado de la diabetes: programas educativos con materiales orales, escritos o visuales; diferentes técnicas de apoyo psicosocial; y métodos conductuales con reforzamientos positivos al cumplirse los objetivos terapéuticos, entre otros. Con la mayoría se informan resultados muy discretos pero positivos en la adherencia al tratamiento, y algunos también en el logro de los objetivos terapéuticos. Es difícil lograr cambios en pacientes obesos, sedentarios, con malos hábitos de alimentación, más aún cuando coexiste depresión y poco soporte social.^{7,13-19}

En el presente estudio piloto, y por lo mismo constituido por grupos relativamente pequeños (aproximadamente 20 pacientes), exploramos estrategias sencillas y prácticas capaces de ser utilizadas regularmente en nuestra institución, enfocadas a reforzar la educación y mejorar el autocuidado en nuestra población con diabetes. Todos los pacientes recibieron un curso básico de educación en diabetes; después de un año de seguimiento, todos los grupos, incluyendo el control, mejoraron en forma significativa sus conocimientos en la enfermedad. Solo los pacientes que recibieron un curso educativo semestral de reforzamiento o

recibieron llamadas telefónicas mensuales por uno de los médicos, tuvieron mejor adherencia al plan de alimentación. En este último grupo se observó también adherencia significativamente mayor en la toma de medicamentos o aplicación de insulina. Esto difiere de lo reportado en otro estudio, donde agregar llamadas telefónicas automatizadas en forma mensual no fue superior a un curso intensivo educativo en diabetes, probablemente porque este último fue de seis semanas de duración.²⁰

Para evaluar el impacto de la edad, índice de masa corporal y duración de la diabetes en los cambios observados a lo largo de un año en cada grupo, se realizó un análisis multivariado y de regresión logística múltiple. Se demostró una asociación casi significativa exclusivamente en la adherencia al ejercicio. Los pacientes que recibieron llamadas telefónicas tenían menor índice de masa corporal y mayor adherencia a la práctica cotidiana de actividad física. En un estudio previo en nuestra Institución en pacientes con diabetes tipo 2, la depresión resultó ser la variable que en forma más significativa se asoció con menor adherencia al tratamiento.²¹ También demostramos que sin el reforzamiento de los conocimientos y conductas aprendidas se pierde parte de los logros obtenidos inicialmente.²² En el presente estudio no se observaron cambios significativos en la prevalencia de depresión o en la disfunción emocional asociada a la diabetes, lo que traduce que para lograr cambios significativos en estas variables se requieren estrategias más intensas y enfocadas a este propósito. La disfunción emocional asociada a la diabetes predominó en los pacientes más jóvenes. Ésta se asocia habitualmente con pobre control metabólico, hospitalizaciones más frecuentes y eventualmente el desarrollo de complicaciones a largo plazo.^{4,11}

Los beneficios en el autocuidado con las estrategias de reforzamiento no lograron traducirse en beneficios en el control glucémico, probablemente debido al número reducido de pacientes incluidos en cada grupo, a que no se pretendió incidir en el tratamiento de los pacientes por sus médicos y a que los tres grupos al final del estudio presentaron una adherencia al tratamiento farmacológico muy similar (>85%). Los pacientes con mayor duración de la diabetes presentaron cifras significativamente mayores de HbA1c y mayor prevalencia de complicaciones, similar a lo informado en otros estudios.²³

El modelo de atención para las enfermedades crónicas y concretamente para la diabetes está siendo rebasado en nuestro sistema de salud y requiere modificaciones sustanciales. Para lograr los objetivos terapéuticos, además de estrategias de reforzamiento y mejorar las conductas de autocuidado, se necesita del apoyo de un grupo multidisciplinario y asegurar que el paciente tenga los recursos para recibir el tratamiento indicado. Las estrategias educativas que han mostrado mayor posibilidad de éxito integran programas de apoyo en el autocuidado de la diabetes con un seguimiento intensivo y a largo plazo que es llevado a cabo por educadores en diabetes, en forma paralela a la atención médica tradicional. El impacto en los cambios de actitud y en conciencia de la enfermedad puede tardar años para traducirse en beneficios para la salud.²⁴⁻²⁶

Es importante reconocer las barreras que dificultan el apego al tratamiento en cada paciente en forma individual, para desarrollar intervenciones que resulten efectivas a largo plazo.²⁷⁻²⁹ Es primordial ofrecer al paciente con diabetes apoyo educativo, mantener el plan de tratamiento lo más simple posible, supervisar la asistencia a las consultas y reforzar en cada consulta los esfuerzos de cada paciente por adherirse al tratamiento. El apoyo con cursos educativos de reforzamiento o llamadas telefónicas mensuales, particularmente para los pacientes con problemas para alcanzar los objetivos terapéuticos (no es factible ofrecerlo a todos los pacientes), son intervenciones sencillas que pueden contribuir a mejorar el pronóstico y condiciones de salud de los pacientes.

Para concluir, las estrategias de reforzamiento en pacientes con diabetes contribuyen a mejorar conductas de autocuidado, lo cual no necesariamente se refleja en el control glucémico. Se requieren estudios a largo plazo para demostrar el impacto de estos beneficios en la calidad de vida y en el logro de los objetivos terapéuticos.

Referencias

1. **Lerman I, Gómez-Pérez FJ, Quibrera R.** Epidemiology of diabetes in Mexico. En: Ekoe JM, Zimmet P, Williams R, eds. The epidemiology of diabetes. An international perspective. Baffins Lane, Chichester, West Sussex, England: John Wiley and Sons Ltd; 2001. pp. 177-186.
2. **Bennet-Johnson S.** Methodological issues in diabetes research. Measuring adherence. *Diabetes Care* 1992;15:1658-1667.
3. **Kurtz SM.** Adherence to diabetes regimens: Empirical status and clinical applications. *Diabetes Educator* 1990;16:50-56.
4. **Norris SL, Lau J, Smith SJ, Schmid CH, Engelgau MM.** Self-management education for adults with type 2 diabetes: A meta-analysis of the effect on glycemic control. *Diabetes Care* 2002;25:1159-1171.
5. **Clement S.** Diabetes self management education. *Diabetes Care* 1995;18:1204-1214.
6. **Norris SL, Engelgau MM, Venkat-Narayan KM.** Effectiveness of self-management training in type 2 diabetes: A systemic review of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2001;24:561-587.
7. **Hynes RB.** Helping patients follow prescribed treatment: Clinical implications. *JAMA* 2002; 288:2880-2883.
8. **Greco P, La Greca AM, Ireland S, et al.** Assessing adherence in IDDM: A comparison of two methods. *Diabetes* 1990;1:64.
9. **Whooley MA, Avins AL, Mirnada J, Browner WS.** Case finding instruments for depression. Two questions are as good as many. *J Gen Intern Med* 1997;12:439-445.
10. **Lerman I, Barrón C, Calzada LR, et al.** Emotional dysfunction associated to diabetes in Mexican adolescents and young adults with type 1 diabetes. *Salud Publica Mex* 2003;45:13-18.
11. **Polonsky WH, Anderson BJ, Lohrer PA, et al.** Assessment of diabetes related distress. *Diabetes Care* 1995;18:754-760.
12. **Bautista MS, Aguilar-Salinas CA, Lerman I, et al.** Diabetes knowledge and its determinants in a Mexican Population. *Diabetes Educator* 1999;25:3-9.
13. **McDonald HP, Garq AX, Haynes RB.** Interventions to enhance patient adherence to medication prescriptions: Scientific review. *JAMA* 2002;288:2868-2879.
14. **Polonsky WH, Earles J, Smith S, et al.** Integrating medical management with diabetes self-management training: A randomized control trial of the diabetes outpatient intensive treatment program. *Diabetes Care* 2003;26:3048-3053.
15. **Gagliardino JJ, Etchegoyen G.** PENDID-LA Research Group. A model educational program for people with type 2 diabetes: A cooperative Latin-american implementation study (PEDNID-LA). *Diabetes Care* 2001;24:1001-1007.
16. **Domenech MI, Assad D, Mazzei ME, Kronsbein P, Gagliardino JJ.** Evaluation of the effectiveness of an ambulatory teaching/ treatment programme for non-insulin dependent (type 2) diabetic patients. *Acta Diabetol* 1995;32:143-147.
17. **Corkery E, Palmer C, Foley M, Schechter C, Fisher L, Roman S.** Effect of a bicultural community health worker on completion of diabetes education in a Hispanic population. *Diabetes Care* 1997;20:254-257.
18. **Brown S, Garcia A, Kouzekanany K, Hanis C.** Culturally competent diabetes self-management education for Mexican Americans. *Diabetes Care* 2002;25:259-268.
19. **Trento M, Passera P, Borgo E, et al.** A 5-year randomized controlled study of learning, problem solving ability, and quality of life modifications in people with type 2 diabetes managed by group care. *Diabetes Care* 2004;27:670-675.
20. **Lorig K, Ritter PI, Villa F, Piette JD.** Spanish diabetes self-management with and without automated telephone reinforcement. *Diabetes Care* 2008;31:408-414.
21. **Lerman I, Lozano L, Villa AR, et al.** Psychosocial factors associated with poor diabetes self care management in a specialized Center in Mexico City. *Biomed Pharmacother* 2004;58:566-570.
22. **Caballero AE, Yohai F, De Villar N, Monzillo L, Romero A, Lerman I, et al.** The short and long term effect of a non traditional culturally oriented diabetes education program on the metabolic control of Hispanic patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2002;51:A77.
23. **UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.** Intensive blood glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837.
24. **Renders CM, Valk GD, Griffin SJ, Wagner EH, Thom EJ, Assendelft WJJ.** Interventions to improve the management of diabetes in primary care, outpatient and community settings. A systematic review. *Diabetes Care* 2001;24:1821-1833.
25. **Smaldone A, Ganda OP, McMurrich S, et al.** Should group education classes be separated by type of diabetes? *Diabetes Care* 2006;29:1656-1658.
26. **Trento M, Passera P, Tomalino M, et al.** Group visits improve metabolic control in type 2 diabetes: A 2-year follow-up. *Diabetes Care* 2001;24:995-1000.
27. **Venkat-Narayan KM, Gregg EW, Engelgau MM, et al.** Translation research for chronic disease. The case of diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:1794-798.
28. **Wing RR, Goldstein MG, Acton KJ, et al.** Behavioral science in diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:117-123.
29. **Lerman I.** Adherence to treatment: The key for avoiding long term complications of diabetes. *Arch Med Res* 2005;36:300-306.

Bacteremia por *Acinetobacter baumannii* en pacientes en estado crítico*

Guadalupe Aguirre-Ávalos,^{a,c**} Julio César Mijangos-Méndez,^a Martha Luz Zavala-Silva,^b Hilario Coronado-Magaña^a y Gerardo Amaya-Tapia^c

^aServicio de Terapia Intensiva y ^bLaboratorio de Microbiología, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, Jalisco, México

^cInvestigación en Microbiología Médica, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México

Recibido en versión modificada: 22 de septiembre de 2008

— Aceptado: 10 de octubre de 2008

RESUMEN

Objetivo: Determinar la severidad y el comportamiento de las bacteremias por *Acinetobacter baumannii* (BAb).

Métodos: Se revisaron de manera prospectiva todos los *Acinetobacter baumannii* aislados en una unidad de cuidados intensivos.

Resultados: Se identificaron 46 pacientes con BAb y una tasa de BAb de 14 por mil ingresos. A. baumannii se adquirió en la unidad de cuidados intensivos en 85%. El periodo entre el ingreso y la BAb fue de 9±7 días. La BAb se presentó en 31 pacientes y bacteremia polimicrobiana en 15. Las manifestaciones clínicas de los 31 pacientes: choque séptico en 42%, sepsis severa en 42% y sepsis en 16%. Dos o más episodios de BAb ocurrieron en 13%. Se presentó resistencia a imipenem en 17% de los A. baumannii. La mortalidad para los pacientes con BAb fue de 45% y para bacteremia polimicrobiana de 40%. La mortalidad para los pacientes con choque séptico fue de 60%; 70% de los pacientes murió durante las primeras 72 horas seguidas a la BAb.

Conclusiones: La distribución de los casos de BAb se presentó en forma continua con un patrón endémico. Sepsis severa y choque séptico fueron las principales manifestaciones de BAb. Las BAb se asocian con una tasa de mortalidad significativa.

Palabras clave:

Acinetobacter baumannii, bacteremia nosocomial

SUMMARY

Objective: Determine the severity and the course of *Acinetobacter baumannii* blood infections (AbBI).

Methods: We carried out a prospective review of all *Acinetobacter baumannii* (A. baumannii) isolated from the Intensive Care Unit (ICU) of a medical facility.

Results: During the study period, 46 patients were identified with AbBI. The rate of AbBI was 14 per 1,000 admissions. A. baumannii was ICU acquired in 85% of cases studied. The median time frame between ICU admission and acquisition of AbBI was 9±7 days. 31 patients displayed blood infection (BI) by A. baumannii alone and 15 with polymicrobial BI. The clinical manifestation of the 31 patients with AbBI included the following symptoms: 42% presented with septic shock, 42% had severe sepsis and 16% had sepsis. Two or more episodes of AbBI were observed among 13% of patients. Of A. baumannii isolates, 17% were resistant to imipenem. Patient mortality with AbBI alone was 45% and 40% for polymicrobial BI. Patient mortality for septic shock was 60%, 70% died during the first 72 hrs after AbBI.

Conclusions: AbBI displayed an endemic pattern during the study period. Severe sepsis and septic shock were the most common clinical presentations of AbBI. AbBI are associated with a significant increase in the death rate of patient in the ICU studied.

Key words:

Acinetobacter baumannii, nosocomial bacteremia, nosocomial bloodstream infection

Introducción

Los pacientes en estado crítico tienen mayor riesgo de presentar infecciones nosocomiales debido a la severidad de su enfermedad, al tiempo de duración de su condición crítica y a los múltiples procedimientos invasivos que se utilizan para su monitorización, diagnóstico y tratamiento. *Acinetobacter baumannii* es un patógeno emergente nosoco-

mial que ocasiona infecciones severas, brotes y endemidad.^{1,2} De las especies de *Acinetobacter*, *A. baumannii* es la principal especie que se aísla hasta en 92% de las bacteremias nosocomiales.³⁻⁶ La mayoría de los reportes de bacteremia nosocomial por *A. baumannii* (BNAb) son de brotes en unidades de cuidados intensivos de pacientes adultos.^{1,2,7} Los factores de riesgo asociados para adquirir BNAb son frecuentes en los pacientes críticos: inmunosupresión, antecedente

* Parte de este trabajo se presentó en *The 41st Annual Meeting of IDSA, October 9-12, 2003, San Diego, California, USA*, y en *The 44th Annual Meeting of IDSA, October 12-15, 2006, Toronto, Ontario, Canada*.

**Correspondencia y solicitud de sobretiros: Guadalupe Aguirre-Ávalos. Servicio de Terapia Intensiva, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Hospital 278, S.H. 44280 Guadalajara, Jalisco, México. Fax: (33) 3658 6305. Correo electrónico: gaguirre@cencar.udg.mx

de alcoholismo, ingreso no programado, disfunción respiratoria, terapia antibiótica previa, episodios previos de sepsis y procedimientos invasivos.^{1,8,9} En las BNAb se han identificado los sitios de origen en 57 a 67%, que en orden de frecuencia incluyen tracto respiratorio, heridas quirúrgicas, catéteres, tracto urinario y otros sitios.^{3-5,10} Los *A. baumannii* aislados de hemocultivos pueden ser unimicrobianos o formar parte de una bacteremia polimicrobiana. La frecuencia de bacteremia polimicrobiana es de 19 a 49%.^{3,6,11-13} La sepsis es la manifestación clínica más frecuente en BNAb unimicrobiana.^{3,6,8,14,15} La mortalidad en pacientes con infecciones por *A. baumannii* donde se incluyen eventos de bacteremia alcanza 58%.¹⁶ Se observa curso fulminante cuando la bacteremia tiene como sitio de origen una neumonía y los pacientes presentan choque séptico.¹⁷ En 50% de los pacientes con choque séptico, la muerte se presenta en 72 horas del inicio de la bacteremia.¹¹ La capacidad de *A. baumannii* para desarrollar resistencia a los antimicrobianos limita las opciones de tratamiento. Los pacientes con BNAb multidrogorresistente presentan una tasa excesiva de mortalidad atribuida, duración de estancia y costos, al compararse con los pacientes con BNAb sin multidrogorresistencia.^{4,6,14,18}

El objetivo de este estudio prospectivo y de vigilancia fue describir la severidad de las manifestaciones clínicas y el comportamiento de las bacteremias por *A. baumannii* en pacientes en estado crítico.

Material y métodos

El Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", Guadalajara, Jalisco, México, es un hospital universitario de referencia de tercer nivel con 828 camas. El Servicio de Terapia Intensiva de adultos atiende a pacientes médicos, quirúrgicos y de trasplantes en 14 camas. Se incluyeron todos los adultos en estado crítico que a su ingreso o durante su estancia en el Servicio de Terapia Intensiva, presentaron episodios de bacteremia por *A. baumannii* (BAb) entre enero de 2000 y junio de 2005. La captación de los pacientes se realizó de manera prospectiva ante el aislamiento microbiológico del hemocultivo como parte de la vigilancia epidemiológica de las infecciones nosocomiales que se realiza en el servicio.

Las definiciones de la *Society of Critical Care Medicine*, *European Society of Intensive Care Medicine*, *American College of Chest Physicians*, *The American Thoracic Society* y la *Surgical Infection Society*, se utilizaron para clasificar la severidad de las manifestaciones clínicas de bacteremia (sepsis, sepsis severa y choque séptico), considerándose éstas en el primer episodio de bacteremia.^{19,20} Las definiciones del *Center for Disease Control* y de la Norma Oficial Mexicana de Emergencia, para vigilancia epidemiológica, prevención y control de infecciones nosocomiales, se emplearon para clasificar las infecciones nosocomiales y las bacteremias por el lugar donde se adquieren y por su origen.²¹⁻²³ Otras definiciones:

- *Día de la bacteremia*, número de días entre el ingreso al Servicio de Terapia Intensiva y el primer hemocultivo positivo para *A. baumannii*.

- *Bacteremia polimicrobiana*, aislamiento de diferentes especies de bacterias en un cultivo de sangre.²⁴
- *Multidrogorresistencia*, resistencia a cuatro o más clases de agentes antimicrobianos.⁵
- *Pandrogorresistente*, aislamiento de *A. baumannii* resistente a todos los antimicrobianos.²⁵

La extracción de sangre vía vena para los hemocultivos se realizó por personal médico entrenado y con las siguientes indicaciones para realizarlos: fiebre $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$, hipotermia $\leq 35^{\circ}\text{C}$, infección identificada, neutropenia, leucocitosis inexplicada, choque refractario y seguimiento de bacteremia. Los hemocultivos que se obtuvieron vía catéter no fueron considerados. Se utilizaron los medios de cultivo BacT Alert (Organon Teknika Corporation) y BD BACTEC (Becton, Dickinson and Company Sparks Ireland) para el aislamiento de patógenos aerobios y anaerobios. La identificación y sensibilidad antimicrobiana del aislamiento se realizó mediante los sistemas automatizados MicroScan (Baxter Laboratories, West Sacramento, CA, USA) y Sensititre (Aris/USA).

Análisis estadístico

Se determinó la frecuencia de las BAb a través del tiempo. Las variables cuantitativas se presentan con media y desviación estándar. Las variables categóricas de severidad de las manifestaciones de BAb (sepsis, sepsis severa y choque séptico) se compararon con la mortalidad utilizando χ^2 . Se consideró diferencia estadística con $p < 0.05$. Se utilizó el programa Primer of Biostatistics para el análisis estadístico.

Resultados

Durante el periodo de estudio de 5.5 años se ingresaron a Terapia Intensiva 3202 pacientes. A 189 (5.9%) pacientes se les aisló *A. baumannii* y 46 (24%) de éstos presentaron 54 episodios de BAb (40 con un episodio y seis con más de uno). La prevalencia de BAb fue de 14 por 1000 ingresos. La frecuencia de las bacteremias fue variable de año a año, con un incremento significativo de 16 casos en el 2002 ($\chi^2(5) = 15.826$, $p = 0.0074$, $p < 0.01$). La presentación de las BAb durante los cuatrimestres se mantuvo constante de 2001 a 2003, no así en el tercer cuatrimestre de 2004 a 2005, en el que no se presentaron casos.

Las características clínicas de los pacientes con BAb se muestran en el cuadro I. La procedencia de los pacientes se distribuyó de la siguiente manera: urgencias-quirófano, 22; sala general, 12; urgencias, 10; de otro hospital, dos. Los principales motivos de ingreso incluyeron cuidados posquirúrgicos en 21 (46%), apoyo hemodinámico en nueve (19%), apoyo ventilatorio en seis (13%), quemaduras $>45\%$ superficie corporal total o quemadura eléctrica en seis (13%) y deterioro neurológico en cuatro (9%). En los 14 pacientes que ingresaron a Terapia Intensiva después de 48 horas de haber llegado al hospital, el promedio de días de estancia fue de 10 ± 7 , con un mínimo de 3 y un máximo de 27. La enfermedad de base más frecuente fue diabetes mellitus.

Cuadro I. Características de los pacientes con bacteremia por *Acinetobacter baumannii*

Características	Pacientes		Promedio
	n	%	
Sexo, Masculino/femenino	30/16	(65/35)	
Edad (años±DE)			39±16
Tiempo de estancia al ingreso a TI (horas)			
<24	28	61	
24-48	4	9	
≥48	14	30	
Enfermedad de base	12	26	
Diabetes mellitus	4		
Cáncer	2		
Cirrosis	2		
Otras	7		
Diagnósticos			
Quirúrgicos	26	57	
Quemaduras	6	13	
Trauma	3	6	
Otros	11	24	
Estancia en TI (días±DE)			17±12

DE=desviación estándar, TI=terapia intensiva.

Las características de las bacteremias por *A. baumannii* se presentan en el cuadro II. En 85% de los pacientes se identificó la bacteremia después de 48 horas de su ingreso al Servicio de Terapia Intensiva. El sitio de origen probable se determinó en 12 (26%) pacientes. En tres, el aislamiento fue en más de un sitio y en más de una ocasión. Los 22 sitios de aislamiento incluyeron catéteres en nueve (40%), líquido pleural en cinco (23%), herida quirúrgica en tres (14%), líquido cefalorraquídeo en tres (14%) y secreción abdominal en dos (9%). La presentación unimicrobiana de las BAb se observó en 31 (67%). En los 15 (33%) con bacteremias polimicrobianas, los copatógenos aislados que predomina-

Cuadro III. Sensibilidad in vitro de *Acinetobacter baumannii* en hemocultivos

Antimicrobianos	Resistente	Intermedia	Susceptible
	(%)	(%)	(%)
Amikacina	63	28	9
Tobramicina	50	6	44
Gentamicina	57	15	28
Aztreonam	78	9	13
Cefepima	24	29	47
Cefotaxima	91	2	7
Ceftazidima	63	28	9
Ceftriaxona	82	10	8
Ciprofloxacino	78	-	22
Imipenem	17	15	68
Meropenem	24	24	52
Ticarcilina	68	22	10
Trimetoprima/sulfametoxazol	81	-	19

Cuadro II. Características de las bacteremia por *Acinetobacter baumannii*

Características	Pacientes		Promedio
	n	%	
Adquirida			
Nosocomial TI	39	85	
Nosocomial	5	11	
Comunidad	2	4	
Episodios			
Uno	40	87	
Dos o más	6	13	
Presentación del primer episodio (días±DE)			9±7
Sitio de origen			
Primarias	34	74	
Secundarias	12	26	
Presentación			
Unimicrobianas	31	67	
Polimicrobianas	15	33	

DE=desviación estándar, TI=terapia intensiva.

ron fueron *Staphylococcus epidermidis* en cuatro, *Staphylococcus aureus* en cuatro, *Pseudomonas aeruginosa* en dos, *Candida tropicalis* en dos, y otros patógenos en cuatro.

Choque séptico y sepsis severa fueron las principales manifestaciones de las BAb, 21 (46%) y 19 (41%) casos, respectivamente. Las manifestaciones de choque séptico, sepsis severa y sepsis en las BAb unimicrobianas se presentaron en igual proporción ($\chi^2(2)=0.99$, $p=0.609$, no significativa). La respuesta sistémica de choque séptico y sepsis severa fue mayor en bacteremia polimicrobiana, con ocho y seis casos.

De los 54 aislamientos de *A. baumannii*, 37 (68%) fueron sensibles a imipenem, ocho (15%) con resistencia intermedia y nueve (17%) resistentes. De las cepas resistentes a imipenem, ocho con multidrogorresistencia y una con pandrogorresistencia (Cuadro III).

Fallecieron 20 (43%) de los 46 pacientes con BAb, 14 (45%) de 31 con bacteremia unimicrobiana y seis (40%) de 15 con bacteremia polimicrobiana. Las manifestaciones clínicas entre los pacientes que fallecieron fueron: choque séptico en 12 (60%) y sepsis severa en ocho (40%). Al comparar la severidad de las manifestaciones con mortalidad, la diferencia fue significativa ($\chi^2(2)=6.23$, $p=0.044$, $p<0.05$). El tiempo promedio entre la bacteremia y la defunción fue de 5±7 días; 70% de los pacientes falleció en las primeras 72 horas seguidas a presentar bacteremia.

Discusión

En la investigación de bacteremia se debe considerar que el análisis de los pacientes con bacteremia se realiza cuando se conoce el resultado del hemocultivo, ya que no hay pruebas rápidas para el diagnóstico y seguimiento. La prevalencia de las bacteremias tiene relación directa con la indicación clínica para realizar un hemocultivo, la técnica de

obtención, la calidad de los medios de cultivo utilizados, el volumen de la muestra, el número de hemocultivos por paciente y el proceso de los hemocultivos. El no tener indicación clínica no asegura que los pacientes no presenten bacteremia y el tener la indicación no asegura que el resultado del hemocultivo sea positivo.

A partir de los primeros aislamientos de *A. baumannii* en el año 2000, hemos implementado una vigilancia estrecha y permanente de las infecciones por *A. baumannii* como parte de las medidas de control de las infecciones nosocomiales en el Servicio de Terapia Intensiva, observando un patrón endémico, infecciones severas y el aislamiento de cepas con multidrogorresistencia.^{26,27} En México no se tiene ninguna publicación de las infecciones nosocomiales por *A. baumannii* y de su severidad, pese al impacto de estas infecciones emergentes a nivel mundial.

En cuanto a la frecuencia de los aislamientos de *A. baumannii*, éste ocupa el segundo lugar dentro de las bacterias gramnegativas aisladas en el Servicio de Terapia Intensiva y la prevalencia de BAb fue de 14/1000 ingresos en este estudio.

La identificación de la especie de *Acinetobacter* mediante la taxonomía vigente es importante para la correlación de las manifestaciones y pronóstico de los pacientes con BAb. Hacer la diferencia entre colonización de infección en ciertas muestras clínicas es difícil, no así en los hemocultivos. Los estudios de bacteremia proporcionan información de las características clínicas de las infecciones por *A. baumannii*. No realizar vigilancia activa con cultivos a todos los pacientes que ingresan a Terapia Intensiva es una limitante para determinar el porcentaje de pacientes colonizados que presentan BAb.

La incidencia de infecciones por *A. baumannii* tiene una variación estacionaria, posiblemente relacionada a la variación del clima, ya que éste puede afectar también el ambiente hospitalario.^{28,29} Se debe considerar las características y condiciones propias de cada hospital y área, ya que la vigilancia de los aislamientos marca la pauta para determinar si se tiene una variación estacionaria. Las observaciones de este estudio indican que en el segundo cuatrimestre, donde se incluyeron los meses con mayor calor, el número de pacientes con BAb se mantuvo constante, no así en el último cuatrimestre, cuando el clima cambió a ser más frío y no se presentaron casos.

Las manifestaciones clínicas de BAb fueron diferentes a las observadas en otros estudios, donde la sepsis es la más frecuente.^{3,6,8,14,15} En esta serie observamos sepsis severa y choque séptico en igual porcentaje.

Ante la posibilidad de que un paciente esté presentando bacteremia y ante la confirmación de la misma, se debe realizar una evaluación de todos los procedimientos invasivos como sitios probables de origen de la bacteremia, ya que el porcentaje de BAb sin un sitio de origen alcanza 37 a 50%.^{4,5,10,13}

El 37% de los pacientes neuroquirúrgicos con diagnóstico de meningitis nosocomial por *A. baumannii* presenta bacteremia.³⁰ La asociación de meningitis y bacteremia por *A. baumannii* en pacientes neuroquirúrgicos debe ser consi-

derada una complicación secundaria al episodio de bacteremia. El análisis de esta asociación se realiza retrospectivamente cuando se tiene el resultado del hemocultivo, ya que las manifestaciones clínicas predominantes en estos pacientes son las neurológicas. Los *A. baumannii* aislados del líquido cefalorraquídeo en dos de nuestros pacientes no se asociaron con manifestaciones clínicas de meningitis; la obtención del líquido cefalorraquídeo se realizó a través de una ventriculostomía, como parte de la vigilancia de este procedimiento invasivo.

Las opciones terapéuticas en los pacientes críticos que ingresan a las unidades de cuidados intensivos con infecciones nosocomiales son limitadas, debido a que previamente ya recibieron antimicrobianos y los aislamientos presentan porcentajes de resistencia altos.

Los patrones de sensibilidad de *A. baumannii* a los antimicrobianos son diferentes de un hospital a otro. Esta diferencia se da por las clonas que se tienen en cada hospital. Durante el periodo de estudio encontramos *A. baumannii* resistentes a imipenem en 2001 en dos pacientes y en 2002 en seis pacientes (Cuadro III). No contar con la identificación de las clonas es una limitante para saber lo que realmente pasó después de 2002, ya que a partir de este año no observamos cepas de *A. baumannii* resistentes a imipenem. En el 2005, uno de los aislamientos presentó pandrogorresistencia. La diseminación de las cepas en diferentes áreas del hospital contribuye a la rápida emergencia de *A. baumannii* pandrogorresistente.²⁴ El aislamiento de cepas con multidrogorresistencia y pandrogorresistencia limita las opciones de tratamiento.

El porcentaje de mortalidad es menor en pacientes con BAb cuando se encuentran fuera de las unidades de cuidados intensivos y cuando la cepa no presenta multidrogorresistencia.⁴ Por la severidad de la infección, la mortalidad relacionada a neumonía por *A. baumannii* es mayor que la mortalidad relacionada a BAb, 53% versus 34%.¹⁰ Sin embargo, no se puede descartar que los pacientes presenten episodios de bacteremia secundarios a neumonía. Considerando el tiempo, la mortalidad relacionada a BAb en este estudio fue de 70% a las 72 horas de la bacteremia.

Se requiere una vigilancia estrecha de las áreas donde se aísla *A. baumannii* para reforzar las medidas de control de infecciones y así prevenir su diseminación. El conocimiento de las cepas de *A. baumannii* con multidrogorresistencia es determinante en las estrategias de control de infecciones. La identificación de clonas de *A. baumannii* es muy importante para establecer la epidemiología de las infecciones por *A. baumannii*.

Referencias

1. Villegas MV, Hartstein AI. *Acinetobacter* outbreaks, 1977-2000. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24:284-295.
2. Fournier PE, Richet H. The epidemiology and control of *Acinetobacter baumannii* in health care facilities. *Clin Infect Dis* 2006;42:692-699.
3. Seifert H, Strate A, Pulverer G. Nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: Clinical features, epidemiology, and predictors of mortality. *Medicine* 1995;74:340-349.

4. **Siau H, Yuen KY, Ho PL, Wong SS, Woo PC.** Acinetobacter bacteremia in Hong Kong: Prospective study and review. *Clin Infect Dis* 1999;28:26-30.
5. **Wisplinghoff H, Edmond MB, Pfaller MA, Jones RN, Wenzel RP, Seifert H.** Nosocomial bloodstream infections caused by Acinetobacter species in United States hospital: Clinical features, molecular epidemiology, and antimicrobial susceptibility. *Clin Infect Dis* 2000;31:690-697.
6. **Choi SH, Chou EJ, Kwak YG, Kim MY, Jun JB, Kim MN et al.** Clinical characteristics and outcomes of bacteremia caused by Acinetobacter species other than *A. baumannii*: Comparison with *A. baumannii* bacteremia. *J Infect Chemother* 2006;12:380-386.
7. **Basustaoglu AC, Kisa O, Sacilik SC, Ozyurt M, Yildiran ST.** Epidemiological characterization of hospital-acquired Acinetobacter baumannii isolates from a 1500-bed teaching hospital by phenotypic and genotypic methods. *J Hosp Infect* 2001;47:246-249.
8. **García-Garmendia JL, Ortiz-Leyva C, Garnacho-Montero J, Jiménez-Jiménez FJ, Pérez-Paredes C, Barrero-Almodóvar AE, et al.** Risk factors for Acinetobacter baumannii nosocomial bacteremia in critically ill patients: A cohort study. *Clin Infect Dis* 2001;33:939-946.
9. **Villers D, Espaze E, Coste-Burel M, Giauffret F, Ninin E, Nicolas F, et al.** Nosocomial Acinetobacter baumannii infections. Microbiological and clinical epidemiology. *Ann Intern Med* 1998;129:182-189.
10. **Chen HP, Chen TL, Lai CH, Fung CP, Wong WW, Yu KW, et al.** Predictors of mortality in Acinetobacter baumannii bacteremia. *J Microbiol Immunol Infect* 2005; 38:127-136.
11. **Kuo LC, Lai CC, Liao CH, Hsu CK, Chang YL, Chang CY, et al.** Multidrug-resistant Acinetobacter baumannii bacteraemia: Clinical features, antimicrobial therapy and outcome. *Clin Microbiol Infect* 2007;13:196-198.
12. **Blot S, Vandewoude K, Colardyn F.** Nosocomial bacteremia involving Acinetobacter baumannii in critically ill patients: A matched cohort study. *Intensive Care Med* 2003;294:471-475.
13. **Cisneros JM, Reyes MJ, Pachón J, Becerril B, Caballero FJ, García-Garmendia JL, et al.** Bacteremia due to Acinetobacter baumannii: Epidemiology, clinical findings, and prognostic features. *Clin Infect Dis* 1996;22:1026-1032.
14. **Vallés J, León C, Álvarez-Lerma F.** Nosocomial bacteremia in critically ill patients: A multicenter study evaluating epidemiology and Prognosis. *Clin Infect Dis* 1997;24:387-395.
15. **Wisplinghoff H, Perbix W, Seifert H.** Risk factors for nosocomial bloodstream infections due to Acinetobacter baumannii: A case-control study of adult burn patients. *Clin Infect Dis* 1999;28:59-66.
16. **García-Garmendia JL, Ortiz-Leyva C, Garnacho-Montero J, Jiménez-Jiménez FJ, Monterrubio-Villar J, Gili-Miner M.** Mortality and the increase in length of stay attributable to the acquisition of Acinetobacter in critically ill patients. *Crit Care Med* 1999;27:1794-1799.
17. **Wang JT, McDonald LC, Chang SC, Ho M.** Community-acquired Acinetobacter baumannii bacteremia in adult patients in Taiwan. *J Clin Microbiol* 2002;40:1526-1529.
18. **Nan-Yao L, Hsin-Chun L, Nai-Ying K, Chia-Ming C, Hsin-I S, Chi-Jung W, et al.** Clinical and economic impact of multidrug resistance in nosocomial Acinetobacter baumannii bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:713-719.
19. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20:864-874.
20. **Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al.** 2001 SCCM/ESICM/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003;31:1250-1256.
21. **Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM.** CDC definitions for nosocomial infections 1988. *Am J Infect Control* 1988;16:128-140.
22. **Horan TC, Gaynes RP.** Surveillance of nosocomial infections. En: *Hospital Epidemiology and Infection Control*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. pp. 1659-1702.
23. Norma Oficial Mexicana de Emergencia NOM-EM-002-SSA2-2003, para la vigilancia epidemiológica, prevención y control de las infecciones nosocomiales. Disponible en <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/em002ssa203.html>
24. **Šulgajić V, Čobeljić M, Janković S, Mirović V, Markivić-Denić L, Romić P, et al.** Nosocomial bloodstream infections in ICU and non-ICU patients. *Am J Infect Control* 2005;33:333-340.
25. **Hsueh PR, Teng LJ, Chen CY, Chen WH, Yu CJ, Ho SW, et al.** Pandrug-resistant Acinetobacter baumannii causing nosocomial infections in a university hospital, Taiwan. *Emerg Infect Dis* 2002;8:827-832.
26. **Aguirre-Ávalos G, Quintero-Rojas MV, Corona-García V, Zavala-Silva ML, Coronado-Magaña H, Rodríguez-Hinojosa, et al.** Multidrug-resistant Acinetobacter baumannii infections from critically ill patients. Abstract. En: The 41st Annual Meeting of IDSA, October 9-12, 2003, San Diego, California, USA.
27. **Aguirre-Ávalos G, Mijangos-Méndez JC, Dueñez-Estrella BJ, Vázquez-Díaz JO, Gutiérrez-Sierra JA, Robles-Ramírez K, et al.** Severity of Acinetobacter baumannii blood infections in critically ill patients. Abstract. En: The 44th Annual Meeting of IDSA, October 12-15, 2006, Toronto, Ontario, Canada.
28. **McDonald LC, Banerjee SN, Jarvis WR, and the National Nosocomial Infections Surveillance System.** Seasonal variation of Acinetobacter Infections: 1987-1996. *Clin Infect Dis* 1999;29:1133-1137.
29. **Fillaux J, Dubuoix A, Conil JM, Laguerre J, Marty N.** Retrospective analysis of multidrug-resistant Acinetobacter baumannii strains isolated during a 4-year period in a university hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006;27:647-653.
30. **Jiménez-Mejías ME, Pachón J, Becerril B, Palomino-Nicas J, Rodríguez-Cobacho A, Revuelta M.** Treatment of multidrug-resistant Acinetobacter baumannii meningitis with ampicillin/sulbactam. *Clin Infect Dis* 1997;24:932-935.

Supervivencia en relación con la edad en cáncer pulmonar de células no pequeñas

Alberto Serrano-Olvera^{a,b*} y Raquel Gerson^c

^aDepartamento de Oncología Médica, Centro Médico ABC, México D.F., ^bSubdirección de Investigación Clínica, Instituto Nacional de Cancerología, México D.F., México

^cCentro de Cáncer, Centro Médico ABC, México D.F., México

Recibido en versión modificada: 19 de septiembre de 2008

Aceptado: 10 de octubre de 2008

RESUMEN

SUMMARY

Antecedentes: El cáncer pulmonar es la principal causa de muerte por cáncer en el mundo; el de células no pequeñas (NSCLC por sus siglas en inglés) representa 70% de los casos. El comportamiento clínico y la supervivencia pueden variar en función de la edad.

Objetivo: Determinar el comportamiento epidemiológico y supervivencia global en NSCLC en relación con la edad.

Métodos: Estudio retrospectivo del periodo de enero de 1993 a diciembre de 2007, en pacientes con NSCLC confirmado. Se designaron tres grupos: 1, edad menor o igual a 49 años; 2, 50 a 69 años de edad; 3, 70 años o más. Analizamos edad, ECOG (escala para medir calidad de vida del Eastern Cooperative Oncologic Group), comorbilidad, historia familiar, tabaquismo, etapa clínica, sitios metastásicos, tipo histológico, tratamiento, supervivencia global. Para el análisis se emplearon métodos descriptivos y las pruebas de Kruskal-Wallis, ANOVA, χ^2 , t de Student y Kaplan-Meier.

Resultados: Se estudiaron 183 pacientes, 23 (12.6%) del grupo 1, 108 (59%) del grupo 2 y 52 (28.4%) del grupo 3. Mediana de edad: 43.2, 61.2 y 75.6 años, respectivamente ($p < 0.05$). Las mujeres predominaron en el grupo 1 ($p = 0.036$). Comorbilidad: 17.4, 55.5 y 76.9% ($p = 0.000$). Tabaquismo positivo: 52.5, 87 y 69.2% ($p = 0.009$). Síntomas: tos (38.9, 25 y 43.6%), dolor torácico (33.3, 41.3, 30.8%) y disnea (33.3, 16.3, 38.5%), $p > 0.05$. El adenocarcinoma fue el tipo más frecuente (78.2, 63.9 y 54.5%). Etapa IIIB (17.4, 23.1, 23.1%) y etapa IV (52.2, 44.4, 50%). Supervivencia global en etapas I y II: 21 meses versus 18 meses en la etapa IIIA ($p > 0.05$); en las etapas IIIB a IV fue 11, 8.5 y 4 meses, respectivamente ($p = 0.034$).

Conclusiones: Los jóvenes cursan con enfermedad más agresiva y los mayores de 70 años tienen mayor frecuencia de comorbilidad y ECOG 2. La supervivencia es mayor entre los jóvenes.

Palabras clave:

Cáncer pulmonar de células no pequeñas, adenocarcinoma pulmonar

Background: Worldwide, lung cancer is the leading cause of death due to cancer. Non small cell lung cancer (NSCLC) constitutes 70% of cases. Clinical course and survival differ depending of age at diagnosis.

Objective: Determine the epidemiology and survival rate of NSCLC associated with age of onset of the disease.

Patients and methods: We carried out a retrospective study between January 1993- January 2007 and included patients with confirmed NSCLC. Three groups were included: group 1: < 49 yrs, group 2: 50-69 yrs, group 3: > 70 yrs. Age, ECOG, comorbidity, family background, smoking, clinical stage, histology, metastatic sites, treatment and overall survival were analyzed. Statistical analysis was done using descriptive methods, Kruskal-Wallis, ANOVA, χ^2 , Student's T-test and Kaplan-Meier tests.

Results: 183 patients, 23 (12.6%) < 49 years, 108 (59%) from group 2 and 52 cases (28.4%) > 70 yrs. Median age was: 43.2, 61.2 and 75.6 yrs ($p < 0.05$), respectively. The majority were women (56.4%) in group 1, $p = 0.036$. Comorbidity: 17.4%, 55.5% and 76.9%, $p = 0.000$. 52.5% smokers, 87% and 62.9%, $p = 0.009$. Symptoms included: cough (38.9%, 25%, 43.6%), thoracic pain (33.3%, 41.3%, 30.8%) and dyspnea (33.3%, 16.3%, 38.5%), $p > 0.05$. Adenocarcinoma was the most frequent type (78.2%, 63.9% and 54.5%). Stage IIIB was observed among 17.4% of patients studied, 23.1%, 23.1% and stage IV 52.2%, 44.4%, 50%, respectively. Median overall survival in stages I and II was 21 months, 18 months in stage IIIA ($p > 0.05$). Stages IIIB-IV the median overall survival was 11, 8.5 and 4 months respectively ($p = 0.034$).

Conclusions: Younger patients displayed a more aggressive disease course yet also displayed a higher survival rate. Patients over 70 years have a higher incidence of comorbidity and ECOG 2.

Key words:

Lung cancer, age, prognosis, survival

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Alberto Serrano-Olvera. Departamento de Oncología Médica, Centro Médico ABC, Torre Médica II, Edificio Donald Mckenzie, Sur 136 número 116-c, Col. Las Américas, Del. Álvaro Obregón, México D.F., México. Tel.: (55) 5272 2521. Correo electrónico: serranoolvera@yahoo.com.mx

Introducción

En el año 2002 se registraron más de 1 300 000 casos nuevos de cáncer pulmonar en el mundo, la mayoría en hombres (965 241), de los que fallecieron 1 178 888 en el mismo año.¹ El Registro Histopatológico de Neoplasias en México de 2003 detectó 4609 muertes en hombres y 2141 en mujeres a causa de neoplasias originadas a nivel pulmonar.² Un estudio reciente mostró que Baja California, Sonora, Chihuahua, Sinaloa, Nuevo León y Tamaulipas tienen el más alto índice de mortalidad anual ajustado por edad.³

En México, la mayoría de los casos con cáncer se atiende en instituciones gubernamentales —Instituto Mexicano del Seguro Social, Secretaría de Salud, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado— y cerca de 4% es atendido en el ámbito privado. Un análisis de tendencias de la mortalidad por cáncer pulmonar reportó que ésta aumentó —91% entre hombres y 47.9% en mujeres— en el periodo de 1970 a 1999.⁴ Recientemente se ha informado que el cáncer pulmonar induce 11.5% de las muertes por cáncer en México, con tasa de 6.5 por 100 mil habitantes.³

El cáncer de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) representa la mayor parte de los casos. En este grupo se integran diferentes variedades histológicas —cada una con características clínicas diferentes—, sin embargo, el acercamiento terapéutico depende de la etapa clínica y no necesariamente de la variedad histológica. Los factores considerados con potencial para determinar el pronóstico de estos pacientes son la etapa clínica al diagnóstico y el estado físico funcional, no obstante, diversos estudios han detectado diferencias en el comportamiento clínico y la supervivencia entre sujetos jóvenes y mayores de edad, fumadores y no fumadores, varones y mujeres, así como en las distintas estirpes histológicas.

Un estudio en la universidad de Birmingham⁵ en 562 pacientes fumadores con NSCLC y 168 no fumadores, detectó que el índice de supervivencia a cinco años fue de 64% versus 56%, respectivamente ($p=0.031$); además, en el grupo de no fumadores se observó mayor proporción de mujeres jóvenes con síntomas al diagnóstico y tumores pobremente diferenciados. Se ha señalado que el grupo de no fumadores guarda características genéticas distintas a las identificadas entre los fumadores con cáncer pulmonar.⁶ Por otra parte, el estado físico funcional ha sido reconocido como factor pronóstico de supervivencia; los pacientes con puntuación 0-1 en ECOG (escala para medir calidad de vida del *Eastern Cooperative Oncologic Group*) tienen mejores expectativas en comparación con quienes tienen ECOG 2: 9 meses versus 4.5 meses, respectivamente.^{7,8} También los pacientes con ECOG 2 tienen similares índices de respuesta y expectativas de supervivencia cuando son tratados con quimioterapia, no obstante, la frecuencia de toxicidad hematológica es mayor en aquellos con peor estado físico funcional.⁹

La edad del paciente al momento del diagnóstico ha sido evaluada como elemento pronóstico: se ha informado que los pacientes con edad avanzada cursan con menor expectativa de supervivencia, aún en etapas tempranas, cuando

se comparan con los de menor edad;¹⁰ sin embargo, esta observación no ha sido confirmada en otras investigaciones.⁹⁻¹² Desde hace poco más de 30 años se han notado algunos aspectos distintos en el comportamiento clínico epidemiológico entre los pacientes más jóvenes afectados por esta enfermedad.¹³ Los estudios primarios acerca del comportamiento clínico y supervivencia en los más jóvenes encontraron que la mayoría de ellos fumaba (48 a 87%), tenía antecedentes familiares de neoplasia (57%) y etapas avanzadas (III y IV), además se reconoció un patrón virulento y limitada supervivencia a pesar de detectar tempranamente la enfermedad.¹⁴⁻¹⁶

El objetivo de este estudio fue definir y comparar las características clínicas, el comportamiento epidemiológico y la supervivencia global, en pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas, en relación con la edad al momento del diagnóstico.

Material y métodos

Este estudio incluyó a los pacientes con diagnóstico confirmado, citológica o histológicamente, de cáncer pulmonar de células no pequeñas atendidos al menos en una sola ocasión o tratados por nuestro grupo entre el 1 de enero de 1993 y el 31 de diciembre de 2007. Otros criterios de inclusión fueron pacientes de cualquier edad, sin distinción de sexo. Se excluyeron los casos con diagnóstico de nódulo pulmonar solitario, carcinoma de primario desconocido y neoplasias primarias distintas al carcinoma pulmonar.

Cada caso se valoró en forma retrospectiva y a partir de los registros clínicos se obtuvieron los datos de sexo, edad al diagnóstico, historia familiar de neoplasias, comorbilidad, tabaquismo, ECOG, variedad histológica (de acuerdo con la clasificación internacional de la Organización Mundial de la Salud), etapa clínica (conforme la clasificación TNM de *American Joint Committee on Cancer*), sintomatología, tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y la realización del diagnóstico, sitios de metástasis al diagnóstico, tratamiento empleado por etapa clínica, tipo de quimioterapia utilizada. Además, se evaluó la supervivencia global, considerada como el tiempo de vida transcurrido desde el diagnóstico del cáncer pulmonar hasta la fecha de la muerte o de la última visita. Se realizó un comparativo de la supervivencia global entre los pacientes diagnosticados y tratados de 1993 a 1999, y los atendidos y tratados entre 2000 y 2007.

Las variables en estudio fueron analizadas y comparadas en tres grupos etarios que se crearon arbitrariamente con la intención de determinar el comportamiento clínico y la supervivencia global de acuerdo con la edad del paciente al momento del diagnóstico. Los grupos construidos fueron <49 años, de 50 a 69 años y >70 años.

Para analizar las variables del estudio se utilizaron los métodos de la estadística descriptiva (mediana, promedio, desviación estándar) y de acuerdo con el tipo de variable se emplearon las pruebas de χ^2 , Kruskal-Wallis, ANOVA, t de Student. La supervivencia se analizó a través del método de Kaplan-Meier.

Resultados

En el periodo de estudio se atendieron y trataron 224 casos de cáncer pulmonar, de ellos 41 (18.3%) tuvieron diagnóstico histológico compatible con carcinoma de células pequeñas y 183 (81.7%) de células no pequeñas, los cuales son el foco de este estudio.

De los 183 pacientes con NSCLC, 23 (12.6%) fueron diagnosticados en edad igual o menor a 49 años, 108 (59%) entre 50 y 69 años, y 52 (28.4%) fueron mayores de 70 años. La edad promedio en cada grupo etario fue 43.2 ± 5.7 , 61.2 ± 5.4 y 75.6 ± 4.2 años, respectivamente, $p < 0.05$. En el cuadro I se muestran las características clínicas generales de cada grupo. Respecto al sexo se apreció que el cáncer

Cuadro I. Características generales de las poblaciones analizadas

	Grupo 1 (<49 años)		Grupo 2 (50-69 años)		Grupo 3 (>70 años)		p
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Número de pacientes	23	(12.6)	108	(59.0)	52	(28.4)	
Edad (años)							
Promedio	43.2	± 5.7	61.2	± 5.4	75.6	± 4.2	0.000
Mediana	45		62		75.5		
Rango	31-49		50-69		70-84		
Sexo							
Masculino	10	(43.5)	77	(71.3)	33	(63.5)	0.036
Femenino	13	(56.5)	31	(28.7)	19	(36.5)	
Historia familiar de neoplasia							
Positiva	11	(47.8)	46	(42.6)	20	(38.5)	0.640
Negativa	9	(39.1)	51	(47.2)	27	(51.9)	
No conocida	3	(13.1)	11	(10.2)	5	(9.6)	
Neoplasias en la familia							
Número de familiares	10		79		34		
Estómago	3	(13.0)	6	(6.2)			
Mama	1	(7.7)	15	(15.5)	5	(14.2)	
Pulmón	1	(7.7)	10	(10.3)	4	(11.8)	
Colon			8	(8.2)			
Leucemia			7	(7.6)	6	(17.7)	
Hepatocarcinoma			6	(6.2)	4	(11.8)	
Próstata			3	(3.1)	4	(11.8)	
Otras	8	(61.5)	25	(31.6)	10	(29.4)	
Comorbilidad							
Sí	5	(21.7)	60	(55.5)	40	(76.9)	0.000
No	14	(60.8)	40	(37.0)	9	(17.3)	
No conocida	4	(17.4)	8	(7.4)	3	(5.7)	
Patología asociada							
Hipertensión arterial	2	(10.0)	16	(16.0)	13	(26.5)	
Cardiopatía isquémica			11	(11.0)	12	(24.5)	
Diabetes mellitus			8	(8.0)	6	(12.2)	
Disritmia			3	(3.0)	1	(2.0)	
Segunda neoplasia primaria	1	(5.0)	12	(12.0)	4	(8.0)	
Neurológicas			1	(1.0)			
Vasculares			7	(7.0)	7	(10.2)	
Metabólicas			11	(11.0)	3	(6.0)	
Otras	2	(10.0)	11	(11.0)	14	(24.0)	
Número de patologías asociadas							
Una	5	(100.0)	30	(50.0)	24	(60.0)	0.248
Dos			23	(38.3)	11	(27.5)	
Tres o más			7	(11.6)	3	(12.5)	
Tabaquismo							
Sí	12	(52.2)	87	(80.5)	36	(69.2)	0.009
No	8	(34.8)	13	(12.0)	13	(25.0)	
No registrado	3	(13.0)	8	(7.4)	3	(5.7)	

Cuadro II. Características del cáncer al diagnóstico

	Grupo 1 (<49 años)		Grupo 2 (50-69 años)		Grupo 3 (>70 años)		p
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Número de pacientes	23	(12.6)	108	(59.0)	52	(28.4)	
ECOG							
0	4	(17.4)	12	(11.1)	3	(5.4)	0.039
1	9	(39.1)	37	(34.2)	10	(18.2)	
2	5	(21.7)	25	(23.1)	22	(40.0)	
3			1	(2.1)	1	(1.8)	
No registrado	5	(21.7)	33	(30.5)	19	(34.5)	
Sintomatología al diagnóstico							
Asintomático	2	(11.1)	17	(15.7)	1	(1.9)	0.044
Sintomático	16	(69.5)	75	(69.4)	39	(75.0)	
No registrada	5	(21.7)	16	(14.8)	12	(23.1)	
Síntomas relacionados							
Tos	7	(38.9)	25	(25.0)	17	(43.6)	0.150
Dolor	6	(33.3)	38	(41.3)	12	(30.8)	
Disnea	6	(33.3)	15	(16.3)	15	(38.5)	
Hemoptisis			8	(8.7)	3	(7.7)	
Debilidad	2	(11.1)	3	(3.3)	3	(7.7)	
Pérdida de peso			5	(5.4)	5	(12.8)	
Neumonía			6	(6.5)	3	(7.7)	
Síndrome vena cava superior	1	(6.2)	1	(1.1)			
Déficit neurológico	2	(12.5)	9	(9.8)	3	(7.7)	
Otros	1	(6.2)	9	(9.8)	6	(15.4)	
Variedad histológica							
Adenocarcinoma	18	(78.2)	69	(63.9)	29	(54.5)	0.173
Epidermoide	1	(4.3)	19	(17.6)	8	(15.4)	
Células grandes			4	(3.7)	3	(5.7)	
Indiferenciado	1	(4.3)	10	(9.2)	7	(13.4)	
Otros NSCLC*	3	(13.0)	2	(1.8)	1	(1.9)	
No conocida			4	(3.7)	6	(11.5)	
Etapa clínica al diagnóstico							
Etapa I			4	(3.7)	1	(1.9)	0.080
Etapa II	2	(8.6)	12	(11.1)	3	(5.7)	
Etapa IIIA	3	(13.0)	17	(15.7)	7	(13.4)	
Etapa IIIB	4	(17.4)	25	(23.1)	12	(23.1)	
Etapa IV	12	(52.2)	48	(44.4)	26	(50.0)	
No conocida	2	(8.6)	2	(1.8)	3	(5.7)	
Sitios de metástasis							
Hueso	7	(53.8)	29	(59.2)	9	(34.6)	0.138
Sistema nervioso central	5	(41.6)	9	(18.4)	6	(23.1)	
Hígado	4	(33.3)	12	(24.5)	3	(11.5)	
Pulmón contralateral	2	(17.4)	5	(10.2)	5	(19.2)	
Ganglios supraclaviculares			5	(10.2)	5	(19.2)	
Suprarrenal			11	(22.4)			
Otros	1	(8.3)	6	(12.5)	2	(7.7)	
Número de sitios metastáticos							
1	7	(58.3)	27	(56.2)	21	(80.7)	0.154
2	4	(33.3)	12	(25.0)	4	(15.4)	
3	1	(8.3)	8	(16.3)			
No conocido			1	(2.0)			

NSCLC= cáncer pulmonar de células no pequeñas.

*Incluye carcinoma de células claras (dos casos), adenoescamoso (un caso), adenoideo quístico (un caso), mucoepidermoide (un caso) y carcinoma anaplásico (un caso).

Cuadro III. Tratamiento utilizado

	Grupo 1 (<49 años)		Grupo 2 (50-69 años)		Grupo 3 (>70 años)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Tratamiento en etapa I-III A						
Cirugía sola	1	(20.0)	11	(33.3)	3	(27.3)
Cirugía-quimioterapia adyuvante			1	(3.0)	2	(18.2)
Cirugía-radioterapia adyuvante			1	(3.0)		
Cirugía-QT/RT adyuvante					1	(9.1)
Quimioterapia primaria			6	(18.2)		
Quimioterapia-cirugía	1	(20.0)				
Radioterapia sola			1	(3.0)		
Quimioterapia-RT	2	(40.0)	6	(18.2)	1	(9.1)
No conocido	1	(20.0)	6	(18.2)	5	(45.4)
Quimioterapia en etapas clínicas IIIB y IV						
Primera línea	12	(75.0)	61	(83.5)	26	(64.8)
Segunda línea	10	(83.3)	33	(54.1)	11	(42.3)
Tercera línea	5	(41.6)	9	(14.7)	1	(3.8)
Cuarta línea	2	(16.6)	5	(8.2)		
Quinta línea			1	(1.6)		
Primera línea de quimioterapia						
Taxano+análogo de platino	8	(66.6)	32	(52.4)	6	(23.1)
Gemcitabina+análogo de platino			9	(14.7)	7	(26.9)
Otra combinación	1	(8.3)	14	(22.9)	3	(11.5)
Monodroga	2	(16.6)	2	(3.3)	9	(34.6)
Inhibidor de EGFR	1	(8.3)	4	(6.6)	1	(3.8)
Segunda línea de quimioterapia						
Taxano+análogo de platino	1	(10.0)	3	(9.1)	1	(9.1)
Gemcitabina+análogo de platino			3	(9.1)		
Otra combinación	3	(30.0)	12	(36.4)	3	(27.3)
Monodroga	3	(30.0)	6	(18.2)	1	(9.1)
Inhibidor de EGFR	3	(30.0)	8	(24.2)	6	(54.5)
Tercera línea de quimioterapia						
Taxano+análogo de platino						
Gemcitabina+análogo de platino						
Otra combinación			6	(9.8)		
Monodroga	5	(41.6)	3	(4.9)		
Inhibidor de EGFR	2	(16.6)	1	(1.6)	1	(3.8)

pulmonar predominó en los hombres de edad intermedia y en los mayores de 70 años, 71.3 y 63.5%, respectivamente, mientras que en el primer grupo las mujeres fueron la mayoría (56.5%), $p=0.036$. En relación con la historia familiar neoplásica, se observó mayor frecuencia de familiares con historia positiva en los grupos 1 y 2 (47.8 y 42.6%) en comparación con los del grupo 3 (39.4%), sin embargo, no hubo diferencia estadística, $p=0.640$. Las neoplasias primarias detectadas en los familiares difirieron entre los grupos: en los menores de 49 años, el cáncer gástrico ocupó el primer lugar (tres casos, 13%), mientras que en los de edad intermedia se observó mayor frecuencia de cáncer de mama (15 casos, 15.5%) y pulmonar (10 casos, 10.3%); en tanto que en los mayores de 70 años predominó la leucemia (10 casos, 17.2%), cáncer mamario (cinco casos, 14.2%), pulmonar y hepatocarcinoma (cuatro casos, 11.8%). Los familiares de primer grado fueron la mayoría en los grupos 1 y 2 (81.8 y 55.7%, respectivamente), mientras que en el grupo 3 predominaron los de segundo grado (69.7%).

La asociación del NSCLC con otras enfermedades crónicas —comorbilidad— se observó en 17.4% de los menores de 49 años, en 55.5% de edad intermedia y en 76.9% en los mayores de 70 años ($p=0.000$). En cada grupo, las patologías asociadas más frecuentes fueron hipertensión arterial sistémica (10, 17 y 26.5%), cardiopatía isquémica (0, 10 y 24%) y diabetes mellitus no insulino dependiente (0, 8 y 12.2%); la comorbilidad tuvo diferencia estadística entre los pacientes de los grupos 2 y 3 ($p=0.000$), sin embargo, no se observó una asociación con la historia de tabaquismo ($p>0.05$). Además, un paciente en el primer grupo, 12 en el segundo y cuatro en el tercero, tuvieron otras neoplasias primarias antes del diagnóstico de NSCLC; las más frecuentes fueron cáncer de cabeza y cuello (tres casos), mamario (tres casos), pulmonar de células pequeñas (dos casos) y prostático (dos casos). También se notó mayor número de patologías asociadas en los grupos 2 y 3, sin diferencia estadística ($p=0.248$). El hábito de fumar estuvo presente en la mayor parte de los casos en los tres grupos, 52.5, 87 y 69.2%,

respectivamente, $p=0.009$. El promedio de cigarrillos fumados al día fue de 20 en los pacientes de los grupos 1 y 2, mientras que de 15 en los del grupo 3 ($p>0.05$). La proporción de hombres no fumadores fue pequeña en el grupo de edad intermedia y en los mayores de 70 años (2.6 y 12.2%), $p=0.000$; mientras que en la subpoblación femenina de los tres grupos no se observó diferencia en relación al hábito tabáquico ($p>0.05$).

En el cuadro II se muestran las características de los pacientes con NSCLC al momento del diagnóstico. En relación con el estado físico funcional, se observó menor proporción de pacientes con ECOG 0 en el grupo 3 (17.4, 11.1 y 5.4%, respectivamente), así como mayor proporción con ECOG 2 en los mayores de 70 años (21.7, 23.1 y 40%), $p=0.039$. En los tres grupos, la mayor parte de los casos desarrolló síntomas relacionados con la neoplasia, 69.5, 69.4 y 75%, respectivamente ($p=0.044$). La sintomatología comúnmente referida fue tos (38.9, 25 y 43.6%), dolor torácico (33.3, 41.3, 30.8%) y disnea (33.3, 16.3, 38.5%), si bien no se detectó diferencia estadística ($p=0.150$). La mediana de tiempo entre el inicio de la sintomatología y la realización de diagnóstico fue similar en todos los grupos (2.4, 2.8 y 3.2 meses, respectivamente, $p>0.05$).

La variedad histológica más común fue adenocarcinoma, pero predominó en los menores de 49 años (78.2, 63.9 y 54.5%); el carcinoma epidermoide fue la segunda variedad (4.3, 17.6 y 15.4%) y el carcinoma indiferenciado, la tercera (4.3, 9.2 y 13.4%); otras estirpes fueron infrecuentes, como el carcinoma de células grandes y adenoescamoso.

Para el total estudiado, las etapas clínicas predominantes fueron la IIIB en 41 pacientes (22.4%) y IV en 86 (46.7%), en tanto que la etapa I fue la menos común (2.7%) al igual que la II (9.3%). La distribución de etapas clínicas fue similar en los tres grupos, donde IIIB y IV fueron las más detectadas; sin embargo, hubo tendencia a ser más comunes en los pacientes mayores de 70 años ($p=0.080$).

Entre los pacientes con etapa IV se observó que los sitios de metástasis más observados al momento del diagnóstico fueron a nivel óseo (53.8, 59.2, 34.6%, respectivamente), hepático (33.3, 24.5 y 11.5%), encéfalo (41.6, 18.4, 23.1%) y pulmón contralateral (17.4, 10.2, 19.2%); en el grupo 1 se observó mayor incidencia de metástasis a hígado y encéfalo, mientras que en los pacientes de edad intermedia, la diseminación ósea y a las glándulas suprarrenales; en los mayores de 70 años predominaron las metástasis al pulmón contralateral y a los ganglios supraclaviculares ($p=0.138$). La proporción de pacientes en etapa IV con más de dos sitios de metástasis al diagnóstico fue mayor en los grupos de jóvenes y edad intermedia que en relación a los del grupo de mayores de 70 años (41.6, 41.6, 15.4%, respectivamente), sin embargo, no hubo diferencia estadística ($p=0.154$).

En el cuadro III se muestran las modalidades terapéuticas utilizadas en cada etapa clínica: para las etapas I a IIIA la cirugía sola se realizó en 20, 33.3, 27.3% de los grupos; en los menores de 49 años predominó la quimiorradioterapia (40%), en los de edad intermedia la quimioterapia sola o seguida de radioterapia (18.2%) y en los pacientes del grupo 3, la cirugía sola o seguida de quimioterapia adyuvante

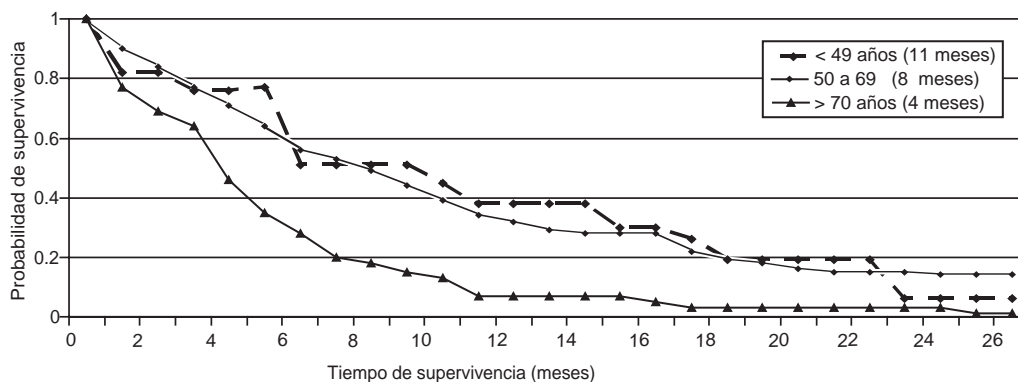
(18.2%); en este último grupo no se identificó la terapia empleada en 45.4% de los casos. En cambio, la quimioterapia sola fue la única terapia en los casos con etapa IIIB y IV en los tres grupos; sin embargo, no todos los casos fueron tratados, 75% de los menores de 49 años, 83.4% de los de 50 a 69 años y 64.8% de los mayores de 70 años recibieron una primera línea de quimioterapia; 62.5, 54.1 y 42.3%, respectivamente, fueron tratados con una segunda línea, mientras que 31.2, 14.7 y 3.8% recibieron una tercera línea. La primera línea de tratamiento más utilizada fue la combinación de un taxano y un análogo del platino en los pacientes de los grupos 1 y 2 (66.6 y 52.4%), mientras que la combinación de gemcitabina y un análogo del platino lo fue entre los mayores de 70 años como primera o segunda línea (23.1 y 26.9%, respectivamente); el uso de agente único también fue una forma frecuente de terapia principalmente en los pacientes de edad mayor (34.6%). La segunda línea de tratamiento utilizada fue heterogénea, incluso dentro de cada grupo, la combinación de distintos antineoplásicos, la administración de una monodroga o el uso de un inhibidor de la tirocina cinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico fueron las formas principales de tratamiento; el inhibidor de la tirocina cinasa fue usual entre los pacientes mayores de 70 años.

Ya que pocos pacientes se diagnosticaron con etapas tempranas (I y II), éstos se analizaron en conjunto y se compara su supervivencia con la observada en los enfermos con etapa localmente avanzada (IIIA). La mediana de supervivencia global en etapas I y II fue de 21 meses (rango 2 a 78), mientras que en la etapa IIIA fue de 18 meses (rango 3 a 73), sin embargo, la diferencia no fue significativa ($p>0.234$). Ante la mayor frecuencia de etapas IIIB y IV fue factible realizar una comparación de la supervivencia global de acuerdo con los grupos de edad designados: entre los menores de 49 años se observó mediana de 11 meses (rango 3 a 24), en tanto que en los de edad intermedia fue de 8.5 meses (rango 2 a 96) y solo de cuatro meses en los mayores de 70 años (rango 1 a 25), $p=0.034$. En la figura 1 se presentan las curvas de supervivencia global, de acuerdo con el método de Kaplan-Meier, observadas en los pacientes con etapas IIIB y IV por grupo de edad. Finalmente, en este estudio se analizó la supervivencia global en los pacientes con etapas IIIB y IV tratados con quimioterapia de primera línea entre 1993 y 1999 (38 pacientes) y se comparó con la subpoblación de pacientes tratados entre 2000 y 2007 (73 pacientes): la mediana de supervivencia global fue de 5.5 meses (rango 2 a 96) en comparación con 8 meses (rango 1 a 54), respectivamente, sin embargo, no hubo diferencia estadística ($p>0.927$).

Discusión

Nuestro estudio ha establecido que la población de pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas que se atiende en nuestro hospital comparte diversas características clínicas y de pronóstico con las reportadas en otros ensayos, entre ellas:

1. La edad que con mayor frecuencia se ve afectada es entre los 50 y 69 años.



Pacientes en riesgo

<49 años	13	13	13	12	12	11	8	8	8	8	7	6	6	6	6	5	5	4	3	3	3	3	3	1			
50-69 años	67	67	61	56	50	44	41	38	34	31	27	25	23	21	20	18	18	16	14	13	12	11	11	10	10	10	10
>70 años	29	25	25	18	14	11	11	8	7	6	5	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2	1	

Figura 1. Curva de supervivencia global por grupo de edad. Etapas IIIB y IV.

- En el grupo de menores de 49 años este cáncer predomina en las mujeres.
- Aquellos en edad intermedia y mayores de 70 años tienen mayor frecuencia de comorbilidad.
- La proporción de pacientes fumadores es mayor en edad intermedia y en los mayores de 70 años.
- Entre los varones, los no fumadores son pocos.
- En pacientes con etapas IIIB y IV, la supervivencia global es mayor para los jóvenes.
- La supervivencia global de los pacientes con etapas IIIB y IV ha mejorado a partir del año 2000.

Además, en este estudio notamos una tendencia a tener peor estado físico entre los mayores de 70 años, así como mayor frecuencia de etapas IIIB y IV.

El comportamiento del NSCLC en la totalidad de los pacientes incluidos en este estudio, fue similar al descrito por autores mexicanos. En 1994, el grupo de neumología del Hospital General de México¹⁷ detalló las características clínicas observadas en 923 pacientes con cáncer broncogénico atendidos entre 1971 y 1990; se detectó predominio de la neoplasia en los hombres (66.2 *versus* 33.8%) de 60 a 69 años; respecto del tabaquismo, 59% de los hombres fumaba y 7% no, mientras que en las mujeres 12% lo hacía y 22% no. También se notó que el carcinoma epidermoide era la histología más común (34.2%) —posiblemente en relación con el cambio en la clasificación histológica en 1999 y luego en el 2001—, seguido del adenocarcinoma (28.4%), el carcinoma de células pequeñas ocupó el tercer lugar (13.2%) y el carcinoide representó 1.1%. Además, 92.6% de los casos fue detectado en etapa III, mientras que la etapa II se identificó en 2.4 y 3.3% fue catalogado como etapa I.

El Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias reseñó su experiencia en 845 pacientes con cáncer pulmonar evaluados entre 1997 y 2000;¹⁸ en ese análisis se documentó que el adenocarcinoma era la estirpe más común (68.3%) seguido del carcinoma epidermoide (20.7%) y otras histolo-

gías (11%); la edad media de presentación fue 60 años; no se informó la supervivencia. Por otra parte, en 1993, el grupo de investigadores del Instituto Nacional de Cancerología realizó un análisis comparativo del comportamiento del cáncer pulmonar diagnosticado en 48 pacientes menores de 40 años y lo comparó con un grupo de 33 personas mayores de 55 años;¹⁹ en el grupo <40 años, 50% fue del sexo masculino *versus* 73% en grupo control, el adenocarcinoma fue el tipo más frecuente en ambos (54% *versus* 42.4%), el carcinoma epidermoide prevaleció en el grupo de mayores de 55 años (8% *versus* 36.3%) y el de células pequeñas en el grupo de jóvenes (22% *versus* 14.7%). Entre los menores de 40 años se detectó etapa III en 8.3% y IV en 91.7%, mientras que en el grupo control estas etapas se observaron en 18.2 y 69.1%, respectivamente; la proporción de no fumadores fue mayor en el grupo de pacientes jóvenes, 54.2% *versus* 21.2%. En relación a la supervivencia, 97.9% de los menores de 40 años vivió menos de seis meses, mientras que en el grupo de mayores de 55 años 39% vivió más de seis meses. En la literatura internacional publicada en inglés, la categoría de pacientes jóvenes no es homogénea; la mayoría de los informes ha señalado sus observaciones en menores de 40 años;^{13-16,19-34} no obstante, otros estudios han analizado poblaciones menores de 50 años,³⁵⁻³⁹ pacientes menores de 45 años,⁴⁰⁻⁴⁶ así como menores de 36⁴⁷ y 30 años.⁴⁸ Trece reportes no comparan las observaciones obtenidas acerca de las características clínicas del cáncer y la supervivencia entre los pacientes jóvenes y grupos de mayor edad,^{15,16,20,22-24,28,31,33,34,47,48} además, solo cinco de los informes registran sus resultados en pacientes con NSCLC;^{29,30,36,45,47} los demás generaron sus observaciones en pacientes con NSCLC, cáncer de células pequeñas e incluso otras variedades histológicas menos comunes, como el carcinoide pulmonar. Finalmente, cinco estudios evaluaron el pronóstico de los pacientes con enfermedad en etapas tempranas tratados con cirugía,^{15,16,22,25,38} mientras que uno informó los resultados obtenidos del tratamiento con radioterapia en etapa temprana.³⁶

En general, a partir de los análisis comparativos se obtienen algunas apreciaciones comunes sobre el comportamiento del cáncer pulmonar en jóvenes:

1. Afecta con mayor frecuencia a las mujeres.
2. La variedad prevalente es el adenocarcinoma.
3. Una importante proporción de los pacientes son fumadores, aunque ésta es menor en comparación con los de mayor edad.
4. Tos, dolor, disnea y hemoptisis son los síntomas principales.
5. Los estadios IIIB y IV constituyen la mayoría.
6. La supervivencia global entre los jóvenes es mayor que la detectada en los grupos comparativos.^{19,25,27,29,30,32,37,40,42}

Solo en un trabajo⁴⁹ los grupos etarios fueron similares a los intervalos designados en nuestro estudio. En aquel se agruparon 364 sujetos de 40 a 50 años, 872 entre 51 y 69 años y 209 pacientes mayores de 70 años; en el análisis se incluyeron todas las variedades histológicas del carcinoma pulmonar. El carcinoma epidermoide fue el tipo más frecuente entre los mayores de 70 años (71%), en quienes la disnea fue el síntoma principal; también se observó que en ese grupo 44% tenía comorbilidad —principalmente enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia cardiaca congestiva y diabetes mellitas—; por otra parte, en todos los grupos estudiados, la mayoría se detectó en etapas tempranas, pero la clasificación utilizada durante la estadificación fue distinta a la actualmente empleada. En ese reporte no se proporcionaron datos acerca de la supervivencia para cada grupo.

Nuestro estudio posee características que lo fortalecen, en él se incorporó el criterio terapéutico de un solo grupo oncológico, por lo que la indicación de las formas de tratamiento resultan homogéneas. Otra característica importante es que el análisis se enfoca únicamente al cáncer pulmonar de células no pequeñas, a diferencia de otros donde se han incluido poblaciones heterogéneas. Además, realizamos un extenso examen de las características clínicas por grupos de edad que permite un mejor entendimiento del comportamiento clínico del NSCLC; finalmente, incluye un análisis de supervivencia global de acuerdo con dos momentos cronológicos distintos (1993 a 1999 y 2000 a 2007), que permite confirmar la mejoría en la supervivencia para los pacientes con etapas IIIB y IV tratados con alguna primera línea de quimioterapia. Sin embargo, nuestro estudio tiene limitaciones inherentes a su carácter retrospectivo: comparado con otros estudios internacionales y nacionales, se incluye un pequeño número de pacientes principalmente en el grupo de menores de 49 años; también fueron pocos los pacientes en las etapas I y II.

Ninguno de los pacientes incluidos en el grupo de menos de 49 años tuvo estudio genético; en años recientes se ha informado que esta población presenta con mayor frecuencia alteraciones genéticas inducidas tempranamente por el tabaquismo, causantes de un riesgo aumentado para el desarrollo del cáncer pulmonar. Entre dichas anomalías genéticas se ha señalado que los portadores de estados de hipermetilación del promotor RASSF1A son principalmente jóvenes

que iniciaron el consumo de tabaco a los 19 años; además, dicha hipermetilación se asocia con pobre pronóstico del cáncer pulmonar (índice de riesgo 2.14, IC95%=1.22-9.11, $p=0.02$).⁵⁰ Por otra parte, las mutaciones de polimorfismos de nucleótido único en CYP 1-A2 (1545T>C, -1642>A, -740T>G), CYP2A6 (-47 A>G), MDR1 3435>G, NAT1 (1088>A, 1095 A>C), GSTT A2 S112T, GST113 V224I y MTHFR A222V, aumentan el riesgo de desarrollar la neoplasia;⁵¹ no obstante, también se han identificado algunos genes protectores como EPHX1 (His113Tyr) y GPX1 (Pro200Leu).⁵²

Nuestros resultados permiten proponer algunos objetivos de la terapia del cáncer pulmonar de células no pequeñas en función de la edad del paciente al momento del diagnóstico, entre ellos:

1. En los pacientes menores de 49 años de edad con enfermedad en etapa avanzada, aun con limitadas expectativas de supervivencia, se deben considerar todas las opciones farmacológicas disponibles y aceptadas — como primera, segunda o tercera línea—, así como explorar la eficacia de los agentes biológicos con el objetivo de prolongar el tiempo libre de progresión.
2. Para los mayores de 70 años, la terapia debe ser seleccionada con base en el estado físico funcional y no en la edad; en los casos con pobre estado físico funcional, los esfuerzos deben ser enfocados para obtener mayor calidad de vida dando prioridad al uso de anti-neoplásicos poco tóxicos.
3. Se requiere la aprobación consensada de un método de detección para pacientes con alto riesgo, que permita la identificación de lesiones en etapas tempranas con la finalidad de mejorar la supervivencia y optimar los recursos en el tratamiento.
4. Es indispensable la formación de grupos multidisciplinarios que atiendan de forma integral las necesidades de los pacientes afectados por esta neoplasia y que trabajen conjuntamente para elaborar guías de detección temprana, diagnóstico oportuno y tratamiento integral.

Debe señalarse que la actividad más importante de los grupos multidisciplinarios —en instituciones gubernamentales o privadas— es la orientada a la prevención del cáncer a través de informar a la población general y los grupos de sujetos fumadores “sanos” sobre el daño producido por el tabaquismo y su alto riesgo para el desarrollo de cáncer, no solo pulmonar.

Referencias

1. International Agency for Cancer Research. Globocan 2002. Disponible en <http://www.dep.iarc.fr/globocan/globocan.html>
2. Dirección General de Epidemiología. Registro histopatológico de neoplasias en México 2003. México: Secretaría de Salud; 2004. Disponible en <http://www.dgepi.salud.gob.mx/diveent/rhnm-01.htm>
3. Ruiz-Godoy L, Rizo-Ríos P, Sánchez-Cervantes F, Osornio-Vargas A, García-Cuellar C, Meneses-García A. Mortality due to lung cancer in Mexico. *Lung Cancer* 2007;58:184-190.
4. Malvezzi M, Bosetti C, Chatenoud L, Rodríguez T, Levi F, Negri E, et al. Trends in cancer mortality in Mexico, 1970-1999. *Ann Oncol* 2004;17:12-1718.
5. Bryant AS, Cerfolio RJ. Differences in outcomes between younger and older patients with non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2008;85:1735-1739.
6. Subramanian J, Govindan R. Lung cancer in never smokers: A review. *J Clin Oncol* 2007;25:561-570.

7. **Cheong KA, Chrystal K, Harper PG.** The management of PS2 patients with advanced non-small cell lung cancer. *Int J Clin Pract* 2006;60:1493-1496.
8. **Govindan R, Garfield DH.** Treatment approaches in patients with advanced non-small cell lung cancer and poor performance status. *Semin Oncol* 2004;31 (6 Suppl 11):27-31.
9. **Gridelli C, Langer C, Maione P, Rossi A, Schild SE.** Lung cancer in the elderly. *J Clin Oncol* 2007;25:1898-1907.
10. **Mery CM, Pappas AN, Bueno R, Colson YL, Linden P, Sugarbaker DJ, et al.** Similar long-term survival of elderly patients with non-small cell lung cancer treated with lobectomy or wedge resection within the surveillance, epidemiology and end results database. *Chest* 2005;128:237-245.
11. **Montella M, Gridelli C, Crispo A, Scognamiglio F, Ruffolo P, Gatani T, et al.** Has lung cancer in the elderly different characteristics at presentation? *Oncol Rep* 2002;9:1093-1096.
12. **Roviaro GC, Varoli F, Zannini P, Fascianella A, Pezzuoli G.** Lung cancer in the young. *Chest* 1985;87:456-459.
13. **Putnam JS.** Lung cancer in young adults. *JAMA* 1977;238:35-36.
14. **DeCaro L, Benfield JR.** Lung cancer in young persons. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982;83:372-376.
15. **Pemberton JH, Nagorney DM, Gilmore JC, Taylor WF, Bernatz PE.** Bronchogenic carcinoma in patients younger than 40 years. *Ann Thorac Surg* 1983;36:509-515.
16. **Larrieu AJ, Jamieson WR, Nelems JM, Fowler R, Yamamoto B, Leriche J, et al.** Carcinoma of the lung in patients under 40 years of age. *Am J Surg* 1985;149:602-605.
17. **Ramírez E, Cicero R, Zúñiga G, Novelo V, Navarro F, Casanova JM.** Bronchogenic carcinoma at the Hospital General de México. A study of two decades. *Salud Publica Mex* 1995;37:155-161.
18. **Medina-Flores F, Salazar-Flores M, Garcia-Sancho MC, Franco F.** Epidemiología descriptiva del cáncer pulmonar en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, México, 1997-2000. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 2002;15:149-152.
19. **Green LS, Fortoul TI, Ponciano G, Robles C, Rivero O.** Bronchogenic cancer in patients under 40 years old. The experience of a Latin American country. *Chest* 1993;104:1477-1481.
20. **Antkowiak JG, Regal AM, Takita H.** Bronchogenic carcinoma in patients under age 40. *Ann Thoracic Surg* 1989;47:391-393.
21. **Feliu J, González-Barón M, Berrocal A, Barón Saura JM, Artal A, Garrido P, et al.** Lung cancer in patients under 40 years of age: A different problem? *Med Clin* 1991;97:373-376.
22. **Sugio K, Ishida T, Kaneko S, Yokoyama H, Sugimachi K.** Surgically resected lung cancer in young adults. *Ann Thorac Surg* 1992;53:127-131.
23. **Icard P, Regnard JF, de Napoli S, Rojas-Miranda A, Darteville P, Levasseur P.** Primary lung cancer in young patients: A study of 82 surgically treated patients. *Ann Thorac Surg* 1992;54:99-103.
24. **Rocha MP, Fraire AE, Guntupalli KK, Greenberg SD.** Lung cancer in the young. *Cancer Detect Prev* 1994;18:349-355.
25. **Shimono T, Hayashi T, Kimura M, Yada I, Namikawa S, Yuasa H, et al.** Surgical treatment of primary lung cancer in patients less than 40 years of age. *J Clin Oncol* 1994;12:981-985.
26. **Bhattacharya K, Deb AR, Dastidar AG, Roy A, Saha S, Sur P.** Bronchogenic carcinoma in young adults. *J Indian Med Assoc* 1996;94:18-20.
27. **Sekine I, Nishiwaki Y, Yokose T, Nagai K, Suzuki K, Kodama T.** Young lung cancer patients in Japan: Different characteristics between the sexes. *Ann Thorac Surg* 1999;67:1451-1455.
28. **Whooley BP, Urschel JD, Antkowiak JG, Takita H.** Bronchogenic carcinoma in young patients. *J Surg Oncol* 1999;71:29-31.
29. **Kuo CW, Chen YM, Chao YJ, Tsai CM, Perng RP.** Non-small cell lung cancer in very young and very old patients. *Chest* 2000;117: 354-357.
30. **Liu NS, Spitz MR, Kemp BL, Cooksley C, Fossella FV, Lee JS, et al.** Adenocarcinoma of the lung in young patients: The M.D. Anderson experience. *Cancer* 2000;88:1837-1841.
31. **Skarin AT, Herbst RS, Leong TL, Bialek A, Sugarbaker D.** Lung cancer in patients under age 40. *Lung Cancer* 2001;32:255-264.
32. **Maruyama R, Yoshino I, Yohena T, Uehara T, Kanematsu T, Kitajima M, et al.** Lung cancer in patients younger than 40 years of age. *J Surg Oncol* 2001;77:208-212.
33. **Tian DL, Liu HX, Zhang L, Yin HN, Hu YX, Zhao HR, et al.** Surgery for young patients with lung cancer. *Lung Cancer* 2003;42:215-220.
34. **Deesomchok A, Dechayonbancha N, Thongprasert R.** Lung cancer in Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital: Comparison of the clinical manifestations between the young and old age groups. *J Med Assoc Thai* 2005;88:1236-1241.
35. **Tsugane S, Watanabe S, Sugimura H, Arimoto H, Shimosato Y, Suemasu K.** Smoking, occupation and family history in lung cancer patients under fifty years of age. *Jpn J Clin Oncol* 1987;17:309-317.
36. **Herbert SH, Currant WJ Jr, Rossenthal SA, Stafford PM, McKeena WG, Huges EN, et al.** Adverse influence of younger age on outcome in patients with non-small cell lung carcinoma treated with radiation therapy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;24:37-42.
37. **Ramalingam S, Pawlish K, Gadgeel S, Demers R, Kalemkerian GP.** Lung cancer in young patients: Analysis of a surveillance, epidemiology and end results database. *J Clin Oncol* 1998;16:651-657.
38. **Minami H, Yoshimura M, Matsuoka H, Toshihiko S, Tsubota N.** Lung cancer treated surgically in patients <50 years of age. *Chest* 2001;120:32-36.
39. **Radzikowska E, Roszkowski K, Glaz P.** Lung cancer in patients under 50 years old. *Lung Cancer* 2001;33:203-211.
40. **Capewell S, Wathen CG, Sankaran R, Sudlow MF.** Lung cancer in young patients. *Respir Med* 1992;86:499-502.
41. **Bourke W, Milstein D, Giura R, Donghi M, Luisetti M, Rubin AH, et al.** Lung cancer in young adults. *Chest* 1992;102:1723-1729.
42. **Awadh-Behbehani N, Al-Humood K, Ayed A, Memon A, Ali A.** Comparison between young and old patients with bronchogenic carcinoma. *Acta Oncol* 2000;39:995-999.
43. **Corneri MM, Fergusson W, Kolbe J, Christmas TI.** Characteristics of patients with lung cancer under the age of 45 years: A case-control study. *Respirology* 2001;6:293-296.
44. **Yazgan S, Güirsoy S, Yaldiz S, Basok O.** Outcome of surgery for lung cancer in young and elderly patients. *Surg Today* 2005;35:823-827.
45. **Mauri D, Pentheroudakis G, Bafaloukos D, Pectasides D, Samantas E, Efstathiou E, et al.** Non-small cell lung cancer in the young: a retrospective analysis of diagnosis, management and outcome data. *Anticancer Res* 2006;26:3175-3181.
46. **Kreuzer M, Kreienbrock L, Müller KM, Gerken M, Wichmann E.** Histologic types of lung carcinoma and age at onset. *Cancer* 1999;85:1958-1965.
47. **Türüt H, Tastepe I, Kaya S, Sirmali M, Gezer S, Oz G, et al.** Surgical results and prognosis of patients with primary bronchogenic carcinoma aged less than 36 years. *Respirology* 2007;12:707-711.
48. **Whooley BP, Urschel JD, Antkowiak JG, Takita H.** Bronchogenic carcinoma in patients age 30 and younger. *Ann Thoracic Cardiovasc Surg* 2000;6:86-88.
49. **DeMaría LC Jr, Cohen HJ.** Characteristics of lung cancer in elderly patients. *J Gerontol* 1987;42:540-545.
50. **Kim DH, Kim JS, Ji YI, Shim YM, Han J, Park J.** Hypermethylation of RASSF1A promoter is associated with the age at starting smoking and a poor prognosis in non-small cell lung cancer. *Cancer Res* 2003;63:3743-3746.
51. **Gemignani F, Landi S, Szeszenia-Dabrowska N, Zaridze D, Lissowska J, Rudnai P, et al.** Development of lung cancer before the age of 50: The role of xenobiotic metabolizing genes. *Carcinogenesis* 2007;28:1287-1293.
52. **Rosenberger A, Illig T, Korb K, Klopp N, Zietemann V, Wölke G, et al.** Do genetic factors protect for early onset lung cancer? A case control study before the age of 50 years. *BMC Cancer* 2008;8:60.

Postura ante la educación en médicos con funciones docentes. Alcances de dos diferentes estrategias educativas

Jorge Loría-Castellanos,^{a*} Doris Beatriz Rivera-Ibarra^b y Guadalupe Márquez-Ávila^a

^aHospital General Regional 25 y ^bCentro de Investigación Educativa y Formación Docente
Centro Médico La Raza, IMSS, México D.F., México

Recibido en versión modificada: 3 de octubre de 2008

Aceptado: 17 de octubre de 2008

RESUMEN

Objetivo: Comparar el alcance de una estrategia educativa promotora de la participación con el de una tradicional, sobre el desarrollo de postura ante la educación en médicos docentes.

Métodos: Estudio cuasiexperimental en el que se empleó un instrumento validado de 72 enunciados que abordan aspectos del quehacer docente en forma de duplas excluyentes a través de tres indicadores. Los grupos naturales se conformaron por siete médicos con actividades docentes cada uno, inscritos en dos diplomados en docencia: uno abordado de forma tradicional y otro con una estrategia promotora de la participación. Los instrumentos fueron aplicados previo consentimiento. El análisis estadístico utilizado fue no paramétrico.

Resultados: La U de Mann-Whitney inicial no mostró diferencias entre los grupos; la misma prueba tras las intervenciones tuvo diferencia significativa ($p \leq 0.018$) a favor del grupo intervenido, principalmente en el indicador de consecuencia. La prueba de Wilcoxon mostró que todo el grupo intervenido incrementó significativamente ($p \leq 0.018$) en los tres indicadores; situación no encontrada en el grupo comparativo.

Conclusiones: Una estrategia promotora de la participación alcanza mejores logros en el desarrollo de una postura ante la educación.

Palabras claves:

Investigación educativa, postura, profesores

SUMMARY

Objective: Compare the outreach of a promotional educational strategy that focuses on active participation and compare it with a more traditional approach to medical training.

Methods: A quasi-experimental design was approved by the research committee. We compared the outreach of two different approaches to medical training. We administered a validated instrument that included 72 items that analyze statements used to measure educational tasks in the form of duplets through 3 indicators.

A group that included seven physicians that were actively participating in teaching activities was stratified according to teaching approaches. One of the approaches was a traditional one and the other included a promotional strategy aimed at increasing participation. All participants signed informed consent before answering the research instruments. Statistical analysis was done using non-parametric tests.

Results: Mann-Whitney results did not show differences among the group in the preliminary analysis. A second analysis with the same test after the interventions found significant differences ($p < 0.018$) in favor of those subjects that had participated in the promotional approach mainly in the indicator measuring "consequence". The Wilcoxon test showed that all participants in the promotional approach increased significantly ($p < 0.018$) in 3 main indicators as compared with the control group.

Conclusions: A promotional strategy aimed at increasing physician participation constitutes a more profitable approach when compared with traditional teaching methods.

Key words:

Educational research, approaches, academic

Introducción

La educación debería ser la piedra angular que impulse el desarrollo y progreso de los individuos y de la sociedad en pleno; en este sentido, las actividades académicas tendrían que orientarse en proporcionar de manera sistematizada las herramientas y recursos que permitan a los hombres mejorar su calidad de vida.

No obstante, las condiciones socioeconómicas actuales han desvirtuado estas ideas al favorecer la reproducción de sistemas donde se enfatiza el individualismo, la competencia, el consumismo y el utilitarismo materialista.¹ Bajo este contexto, en nuestras instituciones académicas ha predominado el llamado enfoque pasivo-receptivo de la educación, en el cual lo que se privilegia son las habilidades de recuerdo y la copia acrítica por parte de los alumnos,

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Jorge Loría-Castellanos. Del Cabo 21, Col. Ampliación Fresnos, 53250 Naucalpan, Estado de México. Correo electrónico: jlorigac@hotmail.com

limitándose el papel de los profesores a la mera transmisión de conceptos. Esta situación ha sido común en los diversos niveles académicos y dentro del ámbito médico no ha sido diferente, manifestándose en una creciente tendencia a la superespecialización, fragmentación y mecanización de la práctica médica.¹⁻⁶

Diferentes autores han descrito que los docentes bajo esta corriente pasivo-receptiva suelen elegir de forma irreflexiva algunas de las innumerables posibilidades de abordar el proceso educativo, elección que está más en relación con los recursos, temas conocidos y los costos, que con las posibles repercusiones que en los alumnos y la sociedad se puedan desarrollar; de forma que “hacen las cosas como las suelen hacer, como las saben hacer, como las han hecho siempre y como las pueden controlar”, sin cuestionar la trascendencia real de sus acciones, lo que se traduce en la implementación de estrategias educativas tradicionales que generan un pobre desarrollo de aptitudes cognitivas complejas (aptitudes clínicas, lectura crítica, etcétera).⁷⁻¹⁹

Pretendiendo superar estas limitantes, en los últimos 20 años se ha desarrollado la llamada teoría de la elaboración del conocimiento, la cual ubica al alumno como protagonista profesional del proceso educativo, además de dirigir los esfuerzos al desarrollo del aprendizaje y las capacidades para promover y orientar la reflexión y la crítica por parte del profesor y del alumno basadas en los aspectos metodológicos del conocimiento, con el fin de formar un profesional incluyente, cuestionador y transformador de su realidad.^{5,6}

Dentro de esta teoría, un punto crucial lo constituye el concepto de postura, considerada como la mayor o menor solidez con la que se ha desarrollado un punto de vista dirigido hacia lo participativo en el quehacer educativo, y que revela una forma de concebir y llevar a cabo la práctica docente, que busca proveer a las acciones de consistencia, dirección y sentido donde las implicaciones afectivas son “un efecto” que a su vez aporta la energía, la pasión, indispensable para la acción. La importancia de este concepto reside en que si los profesores conciben el aprendizaje como consumo de información, proyectarán la enseñanza como transmisión de la misma y enfocarán su docencia con base en estrategias centradas en el profesor (pasivo-receptivas). Por el contrario, los que reflexionan el aprendizaje como el desarrollo y cambio en las ideas de los estudiantes (postura), desarrollan una enseñanza que ayuda a los estudiantes y a él mismo a ampliar y cambiar sus concepciones, y enfocan su docencia en estrategias centradas en el estudiante (enfoque participativo).⁵⁻¹²

En un estudio previo realizado en médicos adscritos a un servicio de urgencias¹⁹ en el que se construyó un instrumento para evaluar la postura ante la educación en médicos adscritos con formación docente, se determinó que el único factor que parece influir en el desarrollo de una postura ante la educación es la formación docente previa, lo que nos hace preguntarnos si el enfoque en que se lleva a cabo esta formación puede tener repercusión, de forma que nos planteamos comparar los alcances en el desarrollo de la postura de dos estrategias educativas desarrolladas bajo enfoques educativos diferentes.

Material y métodos

Estudio cuasiexperimental aprobado por el Comité Local de Investigación, en el que se explora el alcance de dos estrategias educativas con enfoques diferentes (tradicional *versus* promotora de la participación) sobre el desarrollo de una postura ante la educación de médicos con funciones docentes.

Instrumento de medición

El instrumento para evaluar la postura y cuyo proceso de construcción y validación se reseña en un artículo previo,¹⁹ constó en su versión final de 72 enunciados que abordaron aspectos del quehacer docente expresados en forma de duplas excluyentes (postura pasiva contra participativa) al enfrentar situaciones reales del proceso educativo aterrizadas en la actividad asistencial diaria de la relación alumno-profesor, y que se respondían de acuerdo con una escala de Likert de seis puntos. Mencionaremos que la consistencia del instrumento conforme la prueba de Kuder-Richardson resultó de 0.87 y la correlación de Spearman contra el Instrumento CIE (Conceptos e Ideas acerca de la Educación), de uso regular en los Centros de Investigación Educativa y Formación Docente del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) para evaluar el desarrollo de postura en categorías tanto médicas como no médicas, fue de 0.70.⁹ Los indicadores utilizados para abordar la postura fueron:

- Acuerdo indiscriminado*: tendencia a contestar de acuerdo sin distinción de los dos enfoques propuestos (participativo *versus* pasivo). Se obtiene al contar el número de enunciados cuyas respuestas se encuentran en las opciones uno a tres. La indiscriminación tiene una connotación negativa respecto a la postura, cuanto más se acerca a 100% mayor es la confusión y la indiscriminación.
- Enfoque más popular*: predominio de algún enfoque (participativo *versus* pasivo) en cuanto al número de respuestas concordantes.
- Consecuencia*: principal indicador del desarrollo de una postura. Se refiere al grado de distinción de los enfoques (participativo *versus* pasivo) expresada en el acuerdo y el desacuerdo consistente con su opuesto. Su escala de medición es de 0 a 100%. Se obtiene al contar el número de duplas concordantes con el enfoque participativo y discordantes con su opuesto en cada dupla.

Población

Se trabajó con dos grupos naturales constituidos por médicos con actividades docentes a nivel de pre y posgrado, adscritos a diferentes unidades del (IMSS). El grupo intervenido estuvo conformado por los siete asistentes (tres especialistas en urgencias, tres en medicina familiar y uno en pediatría) que cursaron la versión semipresencial del Diplomado Metodológico en Docencia Nivel 1 del IMSS. El grupo comparativo se constituyó por siete médicos (especialistas en urgencias tres, medicina familiar dos y pediatría dos)

inscritos a un diplomado en docencia con estrategias tradicionales. Ambos cursos se diseñaron de forma ajena al estudio.

El instrumento fue aplicado previa información y consentimiento el mismo día, durante la primera sesión de cada uno de los diplomados.

Estrategias educativas

Posterior a las evaluaciones iniciales se realizaron 20 sesiones semanales de cuatro horas de duración cada una, en las que se tocaron temas diversos de docencia, psicología, pedagogía y sociología.

La estrategia tradicional consistió en el abordaje de los temas a través de sesiones magistrales, discusión dirigida y talleres de análisis y producción.

Para la estrategia promotora de la participación se entregaban guías estructuradas con una semana de anticipación que se les solicitaba a los alumnos respondieran en casa; el día de las sesiones se trabajaba en pequeños grupos en los que se favorecía un debate en el que los participantes confrontaban sus propias ideas con las del resto de los alumnos, generando un proceso de reflexión y crítica.

La evaluación posterior se realizó al final en la sesión 20 de cada uno de los diplomados, procediéndose a realizar el análisis estadístico no paramétrico correspondiente.

Análisis estadístico

En virtud de que las variables a analizar no presentaban una distribución normal se optó por un análisis estadístico no paramétrico, en el que se incluyó U de Mann-Whitney, para comparación entre los grupos durante las evaluaciones iniciales y las posintervención, así como la prueba de Wilcoxon, para evaluar el avance intragrupal antes y después de cada estrategia. El análisis estadístico lo realizaron investigadores ajenos a los que realizaron las estrategias educativas.

Resultados

Al comparar los grupos en las mediciones iniciales no se observaron diferencias estadísticamente significativas en

ningún indicador. Las mediciones posintervención muestran un avance significativo en los indicadores de consecuencia ($p=0.018$), enfoque más popular participativo ($p=0.018$) y acuerdo indiscriminado ($p=0.1$) en el grupo experimental, situación que no se presentó en el grupo comparativo ($p=ns$). Aunque solo dos alumnos del grupo intervenido alcanzaron el nivel considerado como de postura dentro del indicador de consecuencia (>50), los siete docentes incluidos en este grupo incrementaron de forma significativa sus valores en el mismo indicador (Cuadro I).

Dentro del grupo comparativo, un alumno disminuyó sus valores, uno permaneció sin cambios y cinco lo incrementaron, aunque este aumento no fue significativo estadísticamente; ninguno de estos alumnos alcanzó a desarrollar postura. Al realizar las comparaciones entre grupos encontramos diferencia significativa a favor de la estrategia promotora de la participación, siendo mayor en el indicador de consecuencia ($p=0.01$).

No se encontraron diferencias en las medianas de los indicadores de postura al comparar las diferentes especialidades.

Discusión

Aunque se ha reconocido que la evaluación en general y del proceso docente en particular son cruciales dentro del proceso educativo, al momento la mayoría de estas evaluaciones únicamente establecen el grado en que tanto alumnos, docente o instituciones cumplen o no la calendarización de los programas académicos o los aspectos administrativos, sin profundizar en el impacto real de su práctica.²⁰⁻²³

Es deseable que la evaluación de los profesores trascienda esta situación y se convierta en un elemento de utilización cotidiana en los centros de formación médica y para ello será necesario desarrollar herramientas que permitan poner en práctica sistemas más ágiles.²⁴

El hecho de que la totalidad de ambos grupos se hayan constituido en su totalidad por médicos con funciones docentes a diferentes niveles, tiene importantes implicaciones si partimos de que estos médicos son los responsables directos de llevar a buen puerto la formación de los futuros profesionales de la salud, tanto a nivel de pre como de posgrado.

De forma inicial, ambos grupos eran prácticamente iguales en los tres indicadores evaluados, traduciendo ca-

Cuadro I. Medianas en los indicadores de postura en dos grupos de médicos con funciones docentes. Antes y después de las estrategias educativas

	Consecuencia			Acuerdo indiscriminado			Enfoque más popular participativo		
	Grupo experimental	Grupo comparativo	+p	Grupo experimental	Grupo comparativo	+p	Grupo experimental	Grupo comparativo	+p
Antes	16	19	ns	74	69	ns	19	20	ns
Después	35	16	0.01	40	48	0.02	85	31	0.1
*p	0.018	ns		0.018	ns		0.1	ns	

*Pares igualados de Wilcoxon, +U de Mann-Whitney, ns=no significativo.

rencia de postura como la concebimos, esto no es de extrañar si reconocemos, como lo han demostrado otros estudios,^{6,7,21-24} que prácticamente en todos los diferentes niveles académicos en que nos hemos involucrado tanto como alumnos o profesores, hemos desarrollado nuestro proceso bajo un sustento arraigadamente pasivo, no siendo la excepción el área de la salud.

Si consideramos que esta área es un componente clave para llevar a cabo la práctica educativa en los diversos grados académicos, pues son las acciones que realizan los alumnos de forma conjunta con los médicos adscritos-docentes durante la atención diaria de los pacientes, llama la atención esta ausencia inicial de postura ante la educación, ya que su traducción como un enfoque pasivo limita el desarrollo de procesos cognitivos complejos.¹⁸⁻²⁴

En un estudio previo¹⁹ se había determinado que el único factor que parece influir en el desarrollo de una postura ante la educación en los médicos adscritos es la formación docente previa, más allá de esto, los resultados encontrados en esta investigación nos orientan a que esta formación se debe dar bajo estrategias apegadas a una corriente promotora de la participación con la que se favorezca un proceso educativo reflexivo y crítico que trascienda no solo en los aspectos académicos, sino principalmente a los asistenciales, profesionales, humanos y consecuentemente, sociales; de lo contrario corremos el riesgo de que la formación quede nuevamente truncada a una acumulación de grados, sin garantizar una trascendencia real a nivel educativo y menos aún social.^{20,21}

Si aspiramos a elevar la calidad de la educación y generar profesionistas reflexivos, críticos y autocríticos, pareciera que en este momento las características de nuestro personal no podrán dar cuenta de ello. Una alternativa podría ser entonces la redefinición del papel de los docentes de cara a la nueva realidad y necesidades de los individuos, instituciones y el país, siendo el desarrollo de postura un punto crucial, ya que con ello se podrían generar ambientes y procesos educativos reflexivos que favorezcan la participación, de manera que el alumno llegue a ser capaz de generar experiencias cada vez más ricas y diversificadas. He ahí el reto.

Referencias

1. **Viniegra-Velázquez L.** El camino de la crítica. En: Materiales para una crítica de la educación. México: IMSS; 2000. p. 1-48.

2. **McLaren P.** La vida en las escuelas. Una introducción a la pedagogía crítica en los fundamentos de la educación. México: Siglo XXI; 2003. p. 313.
3. **Rué-Domingo J.** La acción docente en el centro y en el aula. Madrid: Síntesis; 2001. p. 238.
4. **Giroux H.** Teoría y resistencia. México: Siglo XXI; 2003. p. 311.
5. **Viniegra-Velázquez L.** La investigación en la educación. 2ª edición. México: IMSS; 2000. p. 333.
6. **Viniegra-Velázquez L.** La crítica: Aptitud olvidada por la educación. 2ª edición. México: IMSS; 2003. p. 228.
7. **Viniegra-Velázquez L.** Las enfermedades crónicas y la educación. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2006;44:47-59.
8. **Nolla-Cao N.** Instrumento para la evaluación y certificación del diseño curricular. Educ Med Sup 2004;18(3). Disponible en http://bvs.sld.cu/revistas/ems/vol18_3_04/ems06304.htm
9. **Aguilar-Mejía E, Viniegra-Velázquez L.** El concepto de postura. Más allá de la medición de actitudes. En: Viniegra-Velázquez L, editor. La investigación en la educación: Papel de la teoría y de la observación. 2ª edición. México: IMSS; 2000. pp. 201-226.
10. **Viniegra-Velázquez L, Aguilar-Mejía E, González-Cobos R.** Instrumentos de observación del desarrollo de una postura. En: Viniegra-Velázquez L, Aguilar-Mejía E, editores. Hacia otra concepción del currículo. Un camino alternativo para la formación de investigadores. México: IMSS; 1999. p. 175-192.
11. **Jiménez R JL, Viniegra-Velázquez L.** Teoría y práctica en la especialización médica. Rev Invest Clin 1996;48:179-184.
12. **Núñez-Wong M, Espinosa-Alarcón PA.** Desarrollo de postura ante la educación en profesores de personal de salud. Rev Med IMSS 2003;41:289-298.
13. **Pérez-Rodríguez BA, Viniegra-Velázquez L.** La formación de profesores de medicina. Comparación de dos estrategias educativas en el aprendizaje de la lectura crítica de la información. Rev Invest Clin 2003;55:282-288.
14. **Vázquez-Martínez D, Márquez-Serrano M, Viniegra-Velázquez L.** Encuesta de profesionalismo de los profesores de medicina en México. Rev Invest Clin 1998;50:73-77.
15. **Insfran-Sánchez M, Viniegra-Velázquez L.** La formación de profesores en el área de la salud. Papel de la discusión en pequeños grupos para el desarrollo de la aptitud para la lectura crítica. Rev Invest Clin 2004;56:466-476.
16. **Viniegra-Velázquez L.** Una nueva estrategia para la educación médica de posgrado. Parte II. Rev Invest Clin 1990;42:240-244.
17. **Espinosa-Alarcón P, Viniegra-Velázquez L.** Efecto de una estrategia educativa sobre la lectura crítica de estudiantes de medicina. Rev Invest Clin 1994;46:447-456.
18. **Sabido SC, Viniegra-Velázquez L, Espinosa-Alarcón P.** Evaluación de una estrategia educativa para desarrollar la lectura crítica en médicos de primer nivel de atención. Rev Med IMSS 1997;35:49-53.
19. **Loría-Castellanos J, Rivera-Ibarra DB.** Postura ante la educación en médicos adscritos a un servicio de urgencias Rev Med IMSS 2006;44:S142-S147.
20. **Rodríguez-Cárdenas M, Márquez-Borroto P, Romero-Marín RE, Castellanos-Oñate C.** Caracterización de la preparación del docente en el análisis de un problema de salud Rev Cubana Educ Med Super 2003;17:14-24.
21. **Díaz-Velís-Martínez E.** Metodología docente para preparar al estudiante de medicina en su atención integral a la familia. Rev Cubana Educ Med Super 2002;16(4). Disponible en http://bvs.sld.cu/revistas/ems/vol16_4_02/ems04402.htm
22. **Flores-Echavarría R, Sánchez-Flores A, Coronado-Herrera M, Amador-Campos JC.** La formación médica en México y los procesos en búsqueda de garantizar la calidad de los egresados. Rev Fac Med UNAM 2001;44:75-80.
23. **Viniegra-Velázquez L.** La formación de especialistas en el Instituto Mexicano del Seguro Social. Hacia un nuevo sistema de evaluación. Rev Med IMSS 2005;43:141-153.
24. **Garza-Pérez P, Viniegra-Velázquez L.** Intervención educativa en el desarrollo de una postura ante la educación. Rev Med IMSS 2000;38:235-241.

Fundamentos para el tratamiento de la espondilitis anquilosante y su efecto en la reumatología mexicana

Rubén Burgos-Vargas,^{a*} Carlos Abud-Mendoza,^b Efraín Díaz-Jouanen,^c Mario A. Garza-Elizondo,^d Gabriel Medrano-Ramírez,^e Javier Orozco-Alcalá,^f César Pacheco-Tena,^g Carlos Pineda-Villaseñor,^h Juan Carlos-Pozos,ⁱ Francisco Ramos-Niembro,^j Manuel Robles-San Román^k y Ernesto Santana-Sahagún^l

^aHospital General de México y Universidad Nacional Autónoma de México, México D.F.

^bHospital Central y Universidad de San Luis Potosí, S.L.P., México

^cHospital Ángeles Lomas y Universidad Nacional Autónoma de México, México D.F.

^dHospital Universitario "Dr. J.E. González," Universidad Autónoma de Nuevo León, N.L., México

^eHospital General de México, México D.F. ^fUniversidad de Guadalajara, Jalisco, México

^gUniversidad Autónoma de Chihuahua, Hospital Central Universitario de Chihuahua, Chihuahua, México

^hInstituto Nacional de Rehabilitación, México D.F., México, ⁱAbbott Laboratories de México, México D.F., México

^jUniversidad Veracruzana, Veracruz, México, ^kCentro Médico de Toluca, México

^lHospital Regional Zona 20, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado CALI, Tijuana, B.C., México

Recibido en versión modificada: 25 de abril de 2008

Aceptado: 13 de junio de 2008

RESUMEN

Esta revisión trata de los fundamentos sobre los que descansa el tratamiento actual de la espondilitis anquilosante, enfatizando la participación y la opinión de la comunidad reumatológica nacional. En la temática se incluye la repercusión de la enfermedad —aspectos epidemiológicos, laborales, económicos, estado de salud y calidad de vida—, propuestas para la identificación de la espondiloartritis axial como la forma más precoz de la espondilitis anquilosante y el análisis de la literatura que dio origen a las recomendaciones terapéuticas actuales. Con relación al último punto, se abordan las recomendaciones ASAS/EULAR para el tratamiento de la espondilitis anquilosante y el nivel de concordancia con la opinión del reumatólogo mexicano y de otros países. Finalmente, se analizan las recomendaciones para iniciar bloqueadores del factor de necrosis tumoral en pacientes con espondilitis anquilosante.

Palabras clave:

Espondilitis anquilosante, espondiloartropatías, reumatología

SUMMARY

We describe the guidelines for the current treatment of ankylosing spondylitis with an emphasis on the role and outlook of the Mexican rheumatologic community. The topics we analyze include: epidemiological as well as professional, financial, health status, and quality of life aspects. We propose to acknowledge that axial spondyloarthritis is the earliest form of ankylosing spondylitis. Finally we carry out a review of the literature supporting current therapeutic recommendations. Regarding the latter, we approached the ASAS/EULAR recommendations for the treatment of ankylosing spondylitis and their level of agreement with Mexican and other countries' rheumatologists. Finally, we analyzed the recommendations to start tumor necrosis alpha blockers among patients with ankylosing spondylitis.

Key words:

Ankylosing spondylitis, spondyloarthritis, anti-TNF, Mexican rheumatology

Introducción

La espondilitis anquilosante es una enfermedad crónica de origen desconocido asociada significativamente al antígeno de histocompatibilidad HLA-B27 que afecta las entesis y la membrana sinovial de la columna vertebral, las sacroiliacas y las articulaciones de las extremidades, principalmente las inferiores.¹ Además, se puede acompañar de

uveítis anterior no granulomatosa, inflamación aguda o crónica inespecífica de la mucosa o submucosa del íleon, yeyuno o colon, trastornos del ritmo cardíaco y valvulopatía aórtica. Las manifestaciones clínicas e histopatológicas resultan de dos fenómenos estrechamente relacionados: inflamación y proliferación osteocartilaginosa. La identificación de cada uno de ellos es determinante en la terapéutica, ya que hipotéticamente el control sostenido de la inflamación

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Rubén Burgos-Vargas. Servicio de Reumatología, Hospital General de México, Dr. Balmis 148, Col. Doctores, Del. Cuauhtémoc, 06720 México D.F., México. Tels.: (55) 5004 3849, 2789 2000, extensiones 1352 y 1353. Correo electrónico: burgosv@prodigy.net.mx

reduce el riesgo de alteraciones estructurales irreversibles. Las repercusiones de la enfermedad abarcan diversos aspectos. El paciente sufre dolor crónico, diversos grados de discapacidad, trastornos de la imagen corporal y graves repercusiones en su relación con otras personas, en su desarrollo personal y profesional y en general en su calidad de vida.

Esta revisión incluye los aspectos de la enfermedad con mayor impacto y el estado de la terapéutica actual en nuestro país, con el propósito de que el lector conozca las tendencias en la detección y el tratamiento precoces.

Aspectos epidemiológicos, socioeconómicos y terapéuticos

La incidencia anual ajustada por sexo se encuentra entre 1.55 y 6.6 (hombres 2.4 a 11.7; mujeres 0.5 a 8.2) y la prevalencia entre 0.23 y 1.8 (hombres 0.4 a 2.7; mujeres 0.04 a 1) por 100 000 habitantes en países europeos.² La incidencia y la prevalencia de la espondilitis anquilosante en la población general dependen de la prevalencia del antígeno HLA-B27. Así, se estima que entre 0.5 y 1.0% de los portadores de este marcador en cualquier país tienen la enfermedad. Dado que la prevalencia del antígeno HLA-B27 en la población mexicana es de 5%^{3,4} y que conocemos la incidencia y prevalencia en Europa, estimamos que en México podría haber 4160 a 93 600 enfermos con espondilitis anquilosante. Esta enfermedad afecta con mayor frecuencia al sexo masculino y la edad de presentación más frecuente se encuentra entre los 25 y 30 años; en la población mexicana, el inicio de los síntomas se ubica entre los 15 y 25 años de edad.^{5,6}

Alrededor de 30% de los pacientes con espondilitis anquilosante beneficiarios del Instituto Mexicano del Seguro Social se encuentra permanentemente discapacitado.⁷ El promedio de días de trabajo perdidos por el grupo de enfermos que sigue trabajando es de 69±63 días, mientras que entre los que no lo hacen la cifra alcanza 11 días laborales, lo que equivale a 58±104 días por paciente incapacitado.⁸ En total, el número de días de trabajo perdidos por año y por paciente es de 72, lo que equivale a 31% de los días laborables en un año.⁷ Los índices del estado de salud y la calidad de vida incluyendo pacientes con espondilitis anquilosante juvenil son menores que en la población general.⁹⁻¹¹

Por otro lado, los costos médicos directos anuales esperados por paciente ascienden a 2289 dólares americanos; de éstos, 1710 dólares corresponden a la estimación del costo directo institucional anual y 579 dólares al gasto de bolsillo anual.¹² El costo por cada paciente incapacitado es de alrededor de 1510 dólares.⁷

El tratamiento de la espondilitis anquilosante ha variado a través de los años. En alguna época incluyó la radioterapia dirigida a la columna lumbar y las articulaciones sacroiliacas con cierto grado de eficacia, pero con un incremento notable en el número de neoplasias, principalmente leucemias, a mediano y largo plazo.^{13,14} El tratamiento estándar actual consiste en el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

y AINE inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX2);¹⁵⁻¹⁷ y aunque su efecto es solo paliativo, existen indicios de que celecoxib podría disminuir el deterioro radiográfico.¹⁸ La sulfasalazina forma parte del tratamiento estándar, pero su efecto probablemente se limita a la mejoría de la artritis y entesitis periféricas en algunos pacientes.¹⁹ Ninguno de los modificadores del curso de la artritis reumatoide —sales de oro, antimaláricos, metotrexate y leflunomida— son eficaces. Finalmente, la introducción de los bloqueadores del factor de necrosis tumoral (antiTNF) en el esquema terapéutico de la espondilitis anquilosante representa un avance importante en el control de la actividad inflamatoria y probablemente en la evolución de la enfermedad.²⁰⁻³⁵

Al respecto, el uso de infliximab, etanercept y adalimumab constituye el pilar del tratamiento y muchos de los esfuerzos en la investigación se encuentran dirigidos a la detección precoz de la enfermedad, en la etapa en la que aún no se encuentran alteraciones estructurales, específicamente sacroiliítis radiográfica. Específicamente, el porcentaje de enfermos que alcanza una reducción >50% en la puntuación del *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI) es >70% cuando el tiempo de evolución es <10 años y apenas de 30% en pacientes con >20 años.^{36,37}

Diagnóstico

El diagnóstico de las espondilitis anquilosante consta de parámetros clínicos y alteraciones radiográficas en las articulaciones sacroiliacas (Cuadro I).³⁸ Desafortunadamente, el tiempo de evolución de los síntomas al momento de establecer el diagnóstico en la mayoría de los enfermos es de ocho a 10 años cuando la manifestación principal es lumbalgia;³⁹ en la población mexicana, el tiempo de evolución promedio es tres años menor,⁵ posiblemente por la alta frecuencia con que nuestros pacientes tienen artritis y entesitis periférica como manifestaciones iniciales.

En este sentido, Rudwaleit y colaboradores⁴⁰ han propuesto la categoría clínica “espondiloartritis axial” para englobar

Cuadro I. Criterios diagnósticos de New York modificados para la clasificación de la espondilitis anquilosante³⁸

1. Criterios clínicos
 - Dolor en la parte baja de la espalda y rigidez por más de tres meses que mejora con el ejercicio y no se alivia con el reposo
 - Reducción de los movimientos de la columna lumbar en los planos sagital y frontal
 - Reducción de la expansión torácica respecto a valores normales por edad y sexo
2. Criterios radiográficos
 - Espondilitis anquilosante definida si el criterio radiográfico se asocia a por lo menos un criterio clínico
 - Espondilitis anquilosante probable si:
 - a) Hay tres criterios clínicos
 - b) Existe el criterio radiográfico, pero no se encuentra ningún criterio clínico

tanto a la espondilitis anquilosante como a la espondiloartritis axial indiferenciada con manifestaciones axiales predominantes. Conceptualmente, la espondiloartritis axial corresponde a la etapa más temprana de la espondilitis anquilosante y específicamente a la forma que potencialmente tiene mejor respuesta al tratamiento con antiTNF. Lo mismo aplica para las espondiloartritis indiferenciadas.⁴¹ Para lograr esto, Rudwaleit y colaboradores⁴² redefinieron los criterios para la identificación de pacientes con dolor lumbar inflamatorio⁴³ (Cuadro II), con lo que mejoraron las propiedades de clasificación y diagnóstico en pacientes con dolor lumbar crónico. Respecto a las pruebas diagnósticas, recientemente se ha recomendado la búsqueda de HLA-B27, la demostración de edema (inflamación) sacroiliaco en estudios de resonancia magnética⁴⁰ y sacroiliítis de bajo grado en estudios radiográficos,⁴⁴ para identificar al grupo de sujetos con riesgo alto para el desarrollo de espondilitis anquilosante.

En resumen, el diagnóstico precoz de espondilitis anquilosante se apoya en la identificación de pacientes con espondiloartritis axial indiferenciada a través de la aplicación de criterios clínicos con mayor sensibilidad, especificidad y valores como prueba diagnóstica, la determinación de HLA-B27, y la identificación de inflamación o cambios radiográficos precoces en la resonancia magnética y radiología convencional.

Recomendaciones terapéuticas

A lo largo de los años, el tratamiento de la espondilitis anquilosante se ha apoyado en la opinión del médico tratante y apenas recientemente en resultados de ensayos clínicos. Las indicaciones y el esquema de aplicación de cada una de las medidas terapéuticas han sido variables. En la mayoría de las ocasiones, el tratamiento se prescribe de acuerdo con las necesidades del paciente y no de acuerdo a un esquema fijo.

A través de una revisión sistemática de la literatura para categorizar las pruebas de eficacia y seguridad, estimar la efectividad, efectividad/costo y finalmente la fuerza de recomendación de cada uno de los métodos terapéuticos existentes, el grupo *Assessment of Spondyloarthritis International Society* (ASAS) publicó las recomendaciones ASAS/*European League Against Rheumatism* (EULAR) para el

tratamiento de la espondilitis anquilosante, con el propósito de proveer al clínico de una serie de recomendaciones terapéuticas basadas en evidencias.^{45,46}

La revisión abarcó el periodo de enero de 1966 a diciembre de 2004 y las bases de datos Medline, Embase, CINAHL, PEDro y Cochrane. Se buscaron dos elementos, espondilitis anquilosante y revisiones sistemáticas/metanálisis, ensayos controlados y aleatorizados/ensayo controlado, ensayo no controlado, estudio de cohorte, estudio de casos y testigos, estudio cruzado y evaluación económica. Se incluyeron estudios que especificaron las medidas de desenlace. Se clasificó la evidencia de acuerdo con la propuesta de Shekelle y colaboradores.⁴⁷ Para las estimaciones de eficacia y costo/eficacia se utilizaron los descriptores "alivio del dolor" por arriba de 50% y "mejoría de la función" por arriba de 20%; en algunas ocasiones, el porcentaje de pacientes con ASAS 20 y el número de pacientes necesario para tratar (NNT). En los estudios de evaluación económica se identificó el diseño del estudio, el comparador, la perspectiva, el horizonte, los descuentos, los costos totales y la eficacia. Asimismo, el análisis se complementó con la opinión del grupo de expertos acerca de cada uno de los métodos.

Inicialmente se consideraron 318 de 4100 artículos; finalmente se evaluaron 35 ensayos clínicos aleatorizados, cinco revisiones sistemáticas y cuatro evaluaciones económicas. Además, se identificaron 73 estudios relacionados con tratamientos no farmacológicos, 55 con AINE o COX2, 62 con medicamentos convencionales para artritis reumatoide, ocho con bisfosfonatos, seis con talidomida, 15 con glucocorticoides, 64 con agentes biológicos y 55 con reemplazo de cadera o cirugía de la columna vertebral.

Se calculó el nivel de eficacia y grado de recomendación de cada una de las medidas terapéuticas (Cuadro III). De acuerdo con el grado de recomendación de todas las pruebas y la calificación promedio de las escalas numéricas (0=no recomendada, 10=totamente recomendada) de los expertos, las medidas terapéuticas más recomendables son etanercept e infliximab, AINE, el reemplazo de cadera, los ejercicios en casa, la educación y la fisioterapia. Los menos recomendables son metotrexato, talidomida y metilprednisolona intravenosa. Respecto a la eficacia de cada una de las medidas terapéuticas utilizadas con mayor frecuencia, el tamaño del efecto de mayor valor es el de los bloqueadores

Cuadro II. Criterios para identificar el dolor lumbar inflamatorio

Prueba de tamizaje⁴² Edad al inicio <40 años Duración ≥3 meses Aparición insidiosa Mejoría con el ejercicio Rigidez matutina	Criterios para personas <50 años con dolor lumbar crónico⁴³ Rigidez matutina >30 minutos Mejoría con el ejercicio, no con el reposo Despertar en la segunda mitad de la noche Dolor glúteo alternante
Estudio inicial Sensibilidad 95%; especificidad 76%	Para clasificación, dos presentes Sensibilidad 70%; especificidad 81%; razón de verosimilitud positiva 3.7
Estudios posteriores Sensibilidad 23%; especificidad 38%; probabilidad posprueba 12.4%	Para diagnóstico, tres o más presentes Sensibilidad 34%; especificidad 97%; razón de verosimilitud positiva 12.4

Cuadro III. Medidas terapéuticas utilizadas con mayor frecuencia: nivel de eficacia y grado de recomendación⁴⁶

Medicamento	Nivel de eficacia*		Recomendación	
			Grado [†]	Grado [‡]
Fisioterapia	Ib	+	A	7.95 (0.37)
Ejercicio en casa	Ia	+	B	8.86 (0.27)
Educación	-	-	NE	8.18 (0.38)
Terapia cognitiva	-	-	NE	4.77 (0.58)
AINE	Ib	+	A	9.14 (0.24)
AINE-COX2	Ib	+	A	7.82 (0.38)
Sulfasalazina	Ia	±	A	6.11 (0.72)
Metotrexato	Ib	-	A	3.14 (0.46)
Pamidronato	III	+	C	4.29 (0.38)
Talidomida	III	+	C	3.48 (0.39)
Metilprednisolona (IV)	IV	+	D	3.90 (0.45)
Infliximab	Ib	+	A	9.48 (0.20)
Etanercept	Ib	+	A	9.48 (0.20)
Adalimumab	III	+	C	7.24 (0.56)
Reemplazo de cadera	IV	+	D	9.05 (0.28)
Cirugía de la columna	IV	+	D	7.23 (0.35)

*Categorización de las pruebas: Ia, metaanálisis de estudios clínicos aleatorizados; Ib, estudio clínico aleatorizado; IIa, estudio clínico controlado sin aleatorización; IIb, estudio clínico cuasiexperimental; III, estudios descriptivos no experimentales (estudios comparativos, de correlación y de casos y controles); IV, reportes de comités de expertos u opinión o experiencia clínica de autoridades respetables, +=de ayuda, ±=indeterminado, -=no ayuda.

†Grado de recomendación de acuerdo a eficacia: A=pruebas en la categoría I, B=pruebas en la categoría II o pruebas extrapoladas de la categoría I, C=pruebas en la categoría III o pruebas extrapoladas de las categorías I o II; D=pruebas en la categoría IV o pruebas extrapoladas de las categorías II o III, NE=no evaluado. Las cifras corresponden al promedio (desviación estándar).

‡Grado de recomendación de acuerdo a todas las pruebas y a la calificación promedio (desviación estándar) de las escalas numéricas (0 a 10, donde 0=no recomendada, 10=totalmente recomendada) de expertos en el tratamiento de la espondilitis anquilosante.

AINE=antiinflamatorios no esteroideos, AINE-COX2=antiinflamatorios no esteroideos inhibidores de la ciclooxigenasa 2, IV=intravenosa.

del TNF, especialmente infliximab, seguido por los ejercicios en casa (Cuadro IV). Respecto a sulfasalazina, metotrexato y leflunomida, el tamaño del efecto no resultó significativo. El NNT solamente pudo ser calculado con datos de la terapia con bloqueadores del TNF α ; los resultados señalan que con menos de tres pacientes es posible detectar diferencias significativas en la eficacia de infliximab y etanercept.

El periodo entre enero de 2005 y diciembre de 2006 fue analizado por nuestro grupo (GENTE, Grupo de Estudio de Nuevas Terapias en Enfermedades Reumáticas) de acuerdo con la metodología del grupo ASAS. De 735 artículos, incluimos 33 en la evaluación. De acuerdo con la jerarquía de la evidencia y fuerza de recomendación complementamos la información anotada en el cuadro IV de la siguiente forma: fisioterapia, estudios Ib/III, fuerza de recomendación A/D; sulfasalazina, estudios Ib, fuerza de recomendación A; etanercept, estudios IIa/Ib, fuerza de recomendación B/A; y adalimumab, estudios Ib/III, fuerza de recomendación A/C.

Las recomendaciones ASAS/EULAR para el tratamiento de la espondilitis anquilosante se apoyan en los resultados del análisis de la literatura y la opinión de los expertos (Cuadro V). Dichas recomendaciones incluyen aspectos relacionados con las características del paciente y la propia enfermedad, la evaluación de las manifestaciones clínicas con instrumentos apropiados, las medidas terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas, incluyendo la educación, fisioterapia y rehabilitación y afiliación a grupos de enfermos, el uso de medicamentos —analgésicos, AINE, COX2, glucocorticoides, sulfasalazina y especialmente antiTNF α — y finalmente procedimientos quirúrgicos. La interacción de estos elementos se aprecia en la figura 1.

El primer paso es establecer el diagnóstico e individualizar la prescripción de acuerdo con las características clínicas del paciente, deseos y expectativas, estado general y pronóstico. La mayoría de los pacientes espera la curación de la enfermedad o por lo menos alivio rápido y significativo de los síntomas y signos, pero la eficacia y eficiencia de

Cuadro IV. Eficacia de cada una de las intervenciones utilizadas en el tratamiento de la espondilitis anquilosante, tamaño del efecto (ES) y número necesario a tratar (NNT)⁴⁶

Intervención	Categoría	Estudios		ES	ES	ES	NNT
		n	Duración (sem)	Dolor en la columna (IC95%)	Dolor periférico (IC95%)	Función (IC95%)	(IC95%) (ASAS 20)
Fisioterapia	Ib	1	16	ns	-	1.14 (0.55-1.73)	-
Ejercicio en casa	IIA	1	8	1.99 (1.30-2.67)	-	0.80 (0.23-1.38)	-
AINE	Ib	4	6	1.11 (0.96-1.26)	0.62 (0.26 a 0.97)	0.62 (0.47-0.76)	-
AINE-COX2	Ib	3	6	1.05 (0.88-1.22)	-	0.63 (0.47-0.80)	-
Sulfasalazina	Ia	6	26-52	ns	ns	ns	-
Metotrexate	Ib	2	24	ns	-	ns	-
Leflunomida	Ib	1		ns	-	ns	ns
Bloqueadores del TNF α							
Etanercept	Ib	4	6-24	2.25 (1.92-2.59)	0.56 (0.07-1.04) [†]	2.11 (1.81-2.41)	2.7 (2.2-3.4)
Infliximab	Ib	2	12-24	0.90 (0.66-1.14)	0.66 (0.17-1.14) [†]	0.93 (0.69-1.17)	2.3 (1.8-2.4)
Infliximab	Ib	6	6-24	1.36 (1.16-1.55)	0.61 (0.27-0.95) [†]	1.39 (1.20-1.57)	2.6 (2.2-3.0)

n=número de estudios incluidos, ES=tamaño del efecto comparado con placebo, NNT=número necesario para tratar y alcanzar respuesta ASAS 20, —no disponible, ns=no significativo, ASAS 20=ankylosing spondylitis assessment, definición de respuesta clínica al tratamiento

Cuadro V. Recomendaciones ASAS/EULAR para el tratamiento de la espondilitis anquilosante⁴⁶

- Ajustar el tratamiento de acuerdo a:
 - Las manifestaciones actuales de la enfermedad (axial, periférica, entésica, extraarticular)
 - El nivel de los síntomas, hallazgos clínicos e indicadores pronósticos actuales
 - Actividad de la enfermedad/inflamación
 - Dolor
 - Función, discapacidad, desventajas
 - Daño estructural, afección coxofemoral, deformidad de la columna vertebral
 - El estado general del paciente (edad, sexo, comorbilidad, tratamiento concomitante)
 - El deseo y las expectativas del paciente
- Evaluación de la enfermedad: historia del paciente (por ejemplo: cuestionarios), parámetros clínicos, pruebas de laboratorio y estudios de imagen, de acuerdo con la presentación y al conjunto de medidas de ASAS. Individualizar la periodicidad de los estudios.
- El tratamiento óptimo requiere la combinación de medidas farmacológicas y no farmacológicas.
- Medidas no farmacológicas: educación y ejercicio constante. Considerar a la terapia física, individual o grupal. Las asociaciones de pacientes y grupos de autoayuda pueden ser útiles.
- Se recomienda los AINE como el tratamiento medicamentoso de primera línea en pacientes con dolor y rigidez. En paciente con riesgo de problemas gastrointestinales se puede usar AINE en combinación con gastroprotectores o inhibidores selectivos de la COX2.
- Analgésicos —paracetamol y opiodes— para el control del dolor en pacientes con respuesta insuficiente a AINE o cuando éstos se encuentren contraindicados o no sean tolerados.
- Considerar las inyecciones de corticosteroides en los sitios de inflamación musculoesquelética. No existen pruebas que apoyen el uso de glucocorticoides sistémicos.
- La eficacia de sulfasalazina y metotrexate como tratamiento de la afección del esqueleto axial no ha sido comprobada. Se puede considerar el uso de sulfasalazina para el tratamiento de la artritis periférica
- La terapia con antiTNF α debe emplearse en pacientes con actividad inflamatoria alta y persistente a pesar de los tratamientos convencionales y de acuerdo a las recomendaciones de ASAS. No existen pruebas para el uso obligatorio de modificadores del curso de la enfermedad antes o durante la administración de antiTNF α en pacientes con afección axial.
- Considerar el reemplazo total de la cadera en pacientes con dolor o discapacidad refractaria y daño estructural, independientemente de la edad en los estudios radiográficos. Las cirugías de la columna vertebral, por ejemplo: la osteotomía correctiva y los procedimientos de estabilización, pueden ser de valor en algunos pacientes.

cualquiera de las medidas terapéuticas depende de la etapa de la enfermedad. Es importante que el paciente conozca el origen y la naturaleza de la enfermedad, las diferencias entre los síntomas y signos reversibles y los no reversibles, su

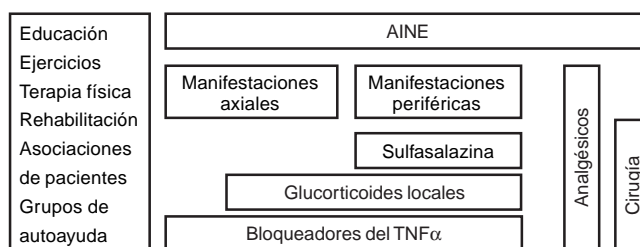


Figura 1. Esquema del tratamiento de la espondilitis anquilosante tomando como plataforma las recomendaciones ASAS/EULAR. Mientras que los métodos terapéuticos no farmacológicos, específicamente educación, fisioterapia, rehabilitación y cirugía y el uso de analgésicos se recomiendan en cualquier momento de la evolución de la enfermedad e independientemente de los síntomas y signos predominantes, el tratamiento con glucocorticoides y sulfasalazina requiere de la distinción de síntomas axiales (espondilitis y sacroiliítis) y periféricos (artritis y entesitis). El tratamiento con AINE y AINE-COX2 así como el empleo de bloqueadores del TNF α está indicado para el tratamiento de las manifestaciones axiales y las periféricas (modificado de la ref. 46).

evolución y, en especial, qué esperar de cada una de las posibilidades terapéuticas. Se debe considerar la edad del paciente, el tiempo de evolución de la enfermedad, la afección del esqueleto axial o sitios periféricos, la presencia de manifestaciones extraarticulares, el grado de actividad inflamatoria y el daño estructural, la comorbilidad, el nivel socioeconómico y el tipo de cobertura médica. La respuesta al tratamiento, la accesibilidad y el apego terapéutico dependen de las características del paciente y del estado de la enfermedad.

La dosificación de AINE obedece a la intensidad de las molestias y el tiempo necesario para demostrar su eficacia es de por lo menos cuatro a seis semanas. Aunque la mayoría de los enfermos con espondilitis anquilosante utiliza este tipo de medicamentos de acuerdo con la presencia e intensidad de las molestias, existen datos que indican que el uso continuo y no solo esporádico de inhibidores de la COX2 interfiere con el deterioro radiográfico de la columna vertebral.¹⁸ La selección de AINE o COX2 está sujeta a la probabilidad de eventos adversos.

Es posible que sulfasalazina solamente reduzca la intensidad del dolor y la inflamación en articulaciones y entesis periférica; no existen pruebas de que mejore los síntomas en el esqueleto axial ni que modifique el curso de la enfermedad.

En enfermos que no responden al tratamiento con AINE, específicamente aquellos con actividad inflamatoria persistente, se pueden utilizar glucocorticoides por vía intravenosa, intralesional (intrarticular o alrededor de las entesis) y oral. Aunque ninguna de estas modalidades está plenamente recomendada por ASAS/EULAR, la administración intralesional de glucocorticoides y su empleo por vía oral mejoran considerablemente a la mayoría de los enfermos.

El tratamiento con los bloqueadores del TNF α , infliximab, etanercept y adalimumab representa el más importante avance terapéutico. Infliximab y adalimumab son anticuer-

pos inhibitorios del TNF α , y etanercept es un análogo del receptor soluble del TNF α . Infiximab es un anticuerpo monoclonal quimérico que posee una región constante compuesta por inmunoglobulina (Ig) G1- κ y un sitio de unión constituido por un anticuerpo de origen murino. Se une al TNF α soluble y al TNF α unido a la membrana celular, de tal forma que impide su unión a su receptor. A diferencia del infliximab, el adalimumab es un anticuerpo monoclonal recombinante IgG1 totalmente humano (producido por un linfocito B humano con genes humanos) que posee los mismos mecanismos de acción. Comparado con etanercept, adalimumab no inhibe al TNF β (linfotóxina) sino que es específico del TNF α . El etanercept es una proteína dimérica de fusión del dominio extracelular soluble del receptor 2 (p75) del TNF α y el dominio Fc de la IgG1 humana.

La eficacia y seguridad de los bloqueadores del TNF α a corto, mediano y largo plazo se han demostrado en informes de casos, estudios abiertos, estudios controlados con placebo y extensiones abiertas en los que se han evaluado parámetros clínicos, estudios de imagen, histopatología, citocinas y moléculas.²⁰⁻³⁵ Las pruebas de eficacia de los bloqueadores del TNF α —tamaño del efecto, NNT y grado de recomendación de acuerdo a todas las pruebas y a la calificación de expertos— son las de mayor peso entre las diferentes medidas terapéuticas empleadas en esta enfermedad.

Los procedimientos quirúrgicos van desde la tenotomía y capsulotomía para contrarrestar la contractura de las articulaciones hasta la reducción de la deformidad de la columna vertebral y el reemplazo articular. Aunque en el análisis de eficacia solo se encontró información acerca de la cirugía de la columna vertebral, la mayoría de los procedimientos puede mejorar el estado del paciente.

La fisioterapia y los ejercicios de rehabilitación, específicamente los que se llevan a cabo en casa, son eficaces en esta enfermedad. Ambas modalidades deben programarse de acuerdo con el estado clínico del paciente y las posibilidades de apego al tratamiento que éste tiene.

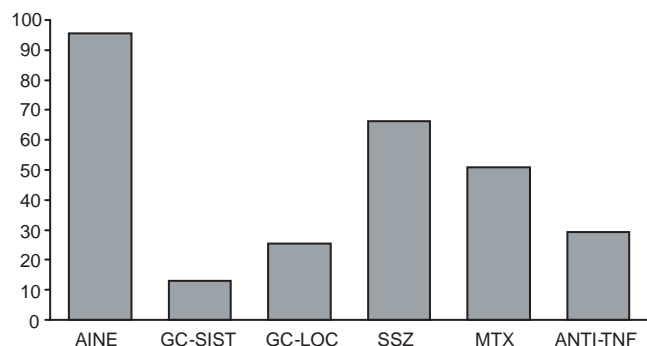


Figura 2. Patrón de las prescripciones del reumatólogo mexicano para pacientes con espondilitis anquilosante.⁴⁸ AINE=antiinflamatorios no esteroides, GC-SIST=glucocorticoides sistémicos, GC-LOC=glucocorticoides locales, SSZ=sulfasalazina, MTX=metotrexato, antiTNF=bloqueadores del TNF α .

Perfil de las prescripciones del reumatólogo en México

Una encuesta diseñada para determinar el grado de concordancia de las guías ASAS/EULAR con la opinión de 107 de 354 reumatólogos certificados por el Consejo Mexicano de Reumatología reveló que la mayoría usa AINE, casi la mitad metotrexato y un poco menos de la tercera parte bloqueadores del TNF α (Figura 2).⁴⁸ Dos terceras partes de los encuestados eran hombres; las edades promedio y los años en la práctica clínica como reumatólogos fueron de 45.3 \pm 9.4 años y 14 \pm 8.9 años; y el promedio de enfermos con espondilitis anquilosante vistos por mes fue de 15.25 \pm 15.3.

Utilidad de las recomendaciones ASAS/EULAR

Las recomendaciones ASAS/EULAR para el tratamiento de la espondilitis anquilosante pueden ser implementadas en el manejo cotidiano de esta enfermedad. En parte, la confirmación de su utilidad y validación requiere el cálculo del nivel de concordancia del médico tratante y las guías en diferentes poblaciones.

Concordancia con la opinión del reumatólogo en México

Las recomendaciones ASAS/EULAR para el tratamiento de la espondilitis anquilosante han sido evaluadas en dos ocasiones en México. El primer estudio se llevó por medio de la encuesta mencionada arriba. El segundo fue desarrollado por el grupo GENTE.

Primer estudio. El análisis de las respuestas mostró acuerdo de >78% de los participantes con la evaluación global de las 10 recomendaciones ASAS/EULAR; >75% estuvo de acuerdo con cada una de las recomendaciones y un poco menos con la sexta (73.9%) y la séptima (69.0%) (Figura 3A). Por otro lado, el promedio del acuerdo con cada uno de los 10 elementos medidos a través de una escala numérica del 0 (ningún acuerdo) al 10 (acuerdo absoluto) fue mayor de 8 (8.1-9.8). El promedio para el conjunto de las 10 recomendaciones fue 8.85 \pm 0.98 (Figura 3B).

En general, los comentarios más importantes se refirieron a lo inadecuado de incluir más de un enunciado en algunas de las recomendaciones y a la pertinencia de algunas de ellas. La mayoría de los reumatólogos en desacuerdo con la recomendación 2 (Cuadro V) trataba un número menor de pacientes sin afección del esqueleto axial ($p=0.001$) y utilizaba bloqueadores del TNF α con mayor frecuencia ($p=0.03$). Los reumatólogos con más tiempo en la práctica clínica discreparon con mayor frecuencia con la recomendación número 3 ($p=0.01$), los que tenían práctica clínica privada con la 5 ($p=0.01$) y los que no tenían ninguna actividad hospitalaria o universitaria con la 10 ($p=0.05$). El desacuerdo con la recomendación 7 se asoció a mayor uso de glucocorticoides sistémicos ($p=0.006$) o locales ($p=0.004$).

Segundo estudio. Utilizando la técnica Delphi, el grupo GENTE determinó que el nivel de concordancia con cada una de las recomendaciones ASAS/EULAR fue superior a 75%.

Concordancia con la opinión de reumatólogos en otros países

En una encuesta reciente,⁴⁹ 1507 reumatólogos de 10 países —la mayoría europeos— respondieron a cuestionarios que evaluaron la concordancia conceptual del reumatólogo con las recomendaciones ASAS/EULAR, el nivel de aplicación de dichas recomendaciones en la consulta cotidiana y las barreras que potencialmente interfieren con su aplicación. El nivel promedio de concordancia del grupo con la totalidad de las recomendaciones fue de 8.9 ± 0.9 ; el nivel de concordancia en más de 80% de todos los reumatólogos fue ≥ 7 . Como era de esperar, se encontraron diferencias entre los países, por ejemplo el nivel de concordancia en la República Checa fue de 9.4 ± 0.5 y en Bélgica de 8.5 ± 1.4 . Asimismo, se encontraron diferencias entre el nivel de concordancia conceptual y el nivel de aplicación de las recomendaciones; la más notoria se refirió a la recomendación 9 —uso de antiTNF α — en el Reino Unido y la República Checa, países donde se encuentran barreras financieras y administrativas. Así, una de las conclusiones del estudio se refiere a las desigualdades en el acceso a antiTNF α en Europa.

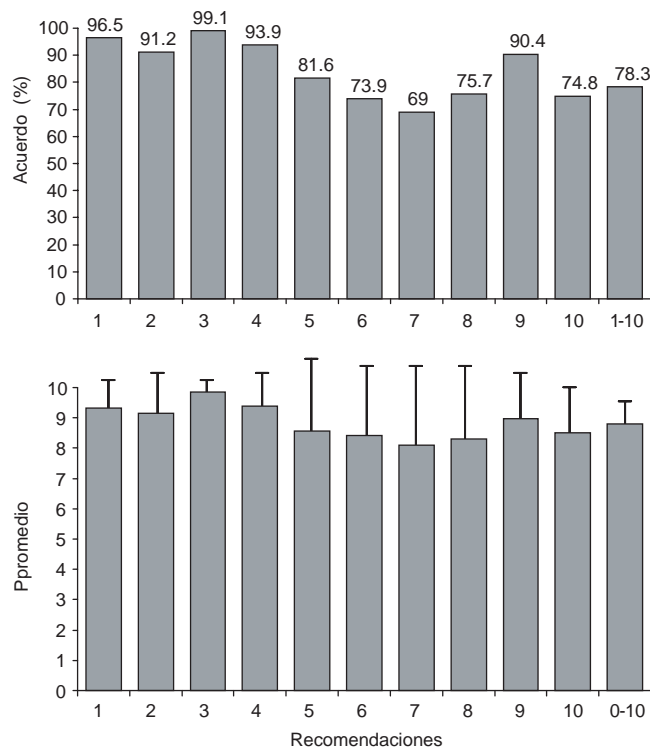


Figura 3. Porcentaje de acuerdo con (panel superior) y promedio (SD) de la calificación otorgada (panel inferior) a cada una y la totalidad de las recomendaciones ASAS/EULAR por parte de reumatólogos mexicanos.⁴⁸

Recomendaciones para iniciar antiTNF α

Basado en las recomendaciones de ASAS, el Colegio Mexicano de Reumatología emitió la contraparte que define el perfil del candidato a antiTNF α en nuestro país (Cuadro VI).⁵⁰ Los puntos más importantes se refieren a la confirmación del diagnóstico de espondilitis anquilosante, a la presencia de actividad inflamatoria y a la falta de respuesta al tratamiento estándar. Además, se incluyen las contraindicaciones y la forma de evaluación de la eficacia de estos compuestos.

Recientemente, el grupo ASAS publicó los resultados de un estudio para determinar la proporción e identificar las características de los pacientes con espondilitis anquilosante considerados por el reumatólogo tratante como candidatos a antiTNF α en el contexto de las recomendaciones de ASAS para el inicio de dichos medicamentos.⁵¹⁻⁵³ En el estudio participaron reumatólogos de 10 países (incluyendo México) que reunieron datos de 1207 pacientes. El reumatólogo —que para entonces desconocía las recomendacio-

Cuadro VI. Formato de prescripción de los medicamentos utilizados con mayor frecuencia en la espondilitis anquilosante

Medicamento*	Dosis habitual
AINE	
Diclofenaco	100-200 mg/día
Indometacina	75-150 mg/día
Naproxeno	500-1000 mg/día
Ibuprofeno	1600-1800 mg/día
Meloxicam	7.5-15 mg/día
Ketoprofeno	200-400 mg/día
Fenilbutazona	200-400 mg/día
AINE-COX2	
Celecoxib	200-400 mg/día
Etoricoxib	90-120 mg/día
Sulfasalazina	1500-3000 mg/día
Bloqueadores del TNFα	
Infliximab	5 mg/kg; semanas 0, 2 y 6 (dosis de carga); luego, cada 6 a 8 semanas (dosis de sostenimiento)
Etanercept	25 mg/dos veces por semana o 50 mg/una vez por semana
Adalimumab	40 mg/dos veces por mes
Glucocorticoides[†]	
Prednisona	5-15 mg/día
Deflazacort	6-18 mg/día
Metilprednisolona	500-1000 mg/día

*Con excepción de los bloqueadores del TNF α y la metilprednisolona, la administración de los medicamentos enlistados es por la vía oral. Infliximab y metilprednisolona se administran por vía intravenosa; etanercept y adalimumab por subcutánea.

[†]Se refiere a la administración oral o intravenosa, ninguna de las cuales ha sido recomendada por ASAS/EULAR; dada la utilidad en ciertos casos, decidimos incluirlos en este cuadro.

AINE=antiinflamatorios no esteroideos, AINE-COX2=antiinflamatorios no esteroideos inhibidores de la ciclooxigenasa 2, TNF=factor de necrosis tumoral.

nes de ASAS para iniciar antiTNF α en pacientes con espondilitis anquilosante—determinó si el paciente era candidato o no a antiTNF α independientemente de la evaluación clínica realizada por un segundo observador. En total, 49.3% de los pacientes (desde 37.2% en Canadá hasta 78.3% en Australia) fue clasificado como candidato a antiTNF α . De los 128 pacientes procedentes de México, 41.4% fue considerado candidato a antiTNF α .

En general, los candidatos a antiTNF α tuvieron mayor grado de actividad (BASDAI y dolor nocturno), niveles mayores de velocidad de sedimentación globular o proteína C reactiva, mayor puntuación del *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* (BASFI), mayor frecuencia de afección coxofemoral y menor expansión del tórax. Sorprendentemente, 40% de los pacientes clasificados como candidatos a antiTNF α no cumplió con los parámetros que se refieren al uso previo de dos AINE o BASDAI >4 en las recomendaciones ASAS para iniciar antiTNF α . Así, la prescripción de antiTNF α a pacientes con espondilitis anquilosante está determinada por parámetros de actividad, independientemente de que una proporción considerable no reúna las recomendaciones ASAS para el inicio de antiTNF α .

En conclusión, la espondilitis anquilosante es una enfermedad con graves repercusiones en un segmento de la población. El tratamiento de la enfermedad se basa en las evidencias derivadas de estudios clínicos de diversos tipos y en la opinión de expertos en el área. Actualmente el tratamiento con antiTNF α ofrece la mejor alternativa terapéutica, especialmente en casos con síntomas de aparición reciente, por lo que la identificación de enfermos en las etapas más precoces de la enfermedad es una de las tareas más importantes en la actualidad. Por otro lado, se han hecho propuestas para iniciar antiTNF α en espondilitis anquilosante y se ha probado su congruencia en diversas poblaciones. La información proveniente de nuestro país indica que el nivel de congruencia entre las acciones de los reumatólogos mexicanos y los de otros países es elevado. Potencialmente, el enfermo con espondilitis anquilosante en México podría beneficiarse de la misma forma que el paciente de países desarrollados si la infraestructura fuera similar.

Agradecimientos

Los autores de este artículo —conformados en el grupo GENTE (Grupo de Estudio de Nuevas Terapias en Enfermedades Reumáticas)— agradecen el apoyo irrestricto de la Abbott Laboratories de México, S.A. de C.V.

Referencias

1. **Braun J, Sieper J.** Ankylosing spondylitis. *Lancet* 2007;369:1379-1390.
2. **Akkoc N, Khan MA.** Epidemiology of ankylosing spondylitis and related spondyloarthropathies. En: Weisman MH, van der Heijde D, Reveille JD, editors. *Ankylosing spondylitis and the spondyloarthropathies*. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2006. pp. 117-131.
3. **Fraga A, Gorodezky C, Lavalle C, Castro-Escobar LE, Magaña L, Escobar-Gutiérrez A.** HLA-B27 in Mexican patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1979;22:302.

4. **Arellano J, Vallejo M, Jiménez J, Mintz G, Kretschmer RR.** HLA-B27 and ankylosing spondylitis in the Mexican mestizo population. *Tissue Antigens* 1984;23:112-116.
5. **Burgos-Vargas R, Naranjo A, Castillo J, Katona G.** Ankylosing spondylitis in the Mexican mestizo: Patterns of disease according to age at onset. *J Rheumatol* 1989;16:186-191.
6. **Burgos-Vargas R, Granados Arriola J.** Ankylosing spondylitis and related diseases in the Mexican mestizo. En: Khan MA, editor. *Seronegative spondyloarthropathies*. Spine: State of the Art Reviews 4:665-678, Philadelphia: Hanley & Belfus; 1990.
7. **Ramos-Remus C, Macías MA, Suárez-Almazor ME, Prieto RE, Gutiérrez-Ureña S.** Labor status and working days losts in a consecutive sample of 103 patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1997;40(supl):S263.
8. **Morales-Romero J, Villa-Manzano R, Celis A, Gámez-Navaj J, González-López L.** Incapacidad e invalidez para el trabajo en espondilitis anquilosante: Parte II, costo estimado en días laborales perdidos. *Reumatol Clin* 2008;4(supl 1):5-6.
9. **Peláez-Ballestas I, Burgos-Vargas R, Vázquez-Mellado J, Hernández-Garduño A, Bernard A, Garza M, et al.** Medición del estado de salud (sf-36) en enfermedades reumáticas: Estudio multicéntrico. *Reumatol Clin* 2006;2(supl 1):60.
10. **Julián-Santiago F, Peláez-Ballestas I, Hernández-Garduño A, Carvajal-Arroyo LA, Terán L, Garza M, et al.** Evaluación de la calidad de vida de pacientes en una cohorte de pacientes con espondilitis anquilosante. *Reumatol Clin* 2007;3(supl 1):42.
11. **Duarte-Salazar C, Guzmán-Vázquez S, Soto-Molina H, Cháidez-Rosales P, Ilizaliturri-Sánchez V, Nieves-Silva J, et al.** Disability impact on quality of life in Mexican adults with juvenile idiopathic arthritis and juvenile ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:922-927.
12. **Mould-Quevedo J, Peláez-Ballestas I, Vázquez-Mellado J, Terán-Estrada L, Esquivel-Valerio J, Ventura L;** Grupo REUMAIMPACT. El costo de las principales enfermedades reumáticas inflamatorias desde la perspectiva del paciente en México. *Gac Med Mex* (en prensa).
13. **Darby SC, Doll R, Gill SK, Smith PG.** Long term mortality after a single treatment course with X-rays in patients treated for ankylosing spondylitis. *Br J Cancer* 1987;55:179-190.
14. **Weiss HA, Darby SC, Fearn T, Doll R.** Leukemia mortality after X-ray treatment for ankylosing spondylitis. *Radioter Res* 1995;142:1-11.
15. **Elyan M, Khan MA.** The role of nonsteroidal anti-inflammatory medications and exercise in the treatment of ankylosing spondylitis. *Curr Rheumatol Rep* 2006;8:255-259.
16. **van der Heijde D, Baraf HS, Ramos-Remus C, Calin A, Weaver AL, Schiff M, et al.** Evaluation of the efficacy of etoricoxib in ankylosing spondylitis: Results of a 52-week randomized controlled study. *Arthritis Rheum* 2005;52:1205-1215.
17. **Gossec L, van der Heijde D, Melian A, Krupa DA, James MK, Cavanaugh PF, et al.** Efficacy of cyclo-oxygenase-2 inhibition by etoricoxib and naproxen on the axial manifestations of ankylosing spondylitis in the presence of peripheral arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1563-1567.
18. **Wanders A, Heijde D, Landewé R, Béhier JM, Calin A, Olivieri I, et al.** Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:1756-1765.
19. **Chen J, Liu C.** Is sulfasalazine effective in ankylosing spondylitis? A systematic review of randomized controlled trials. *J Rheum* 2006;33:722-731.
20. **Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Burmester G, et al.** Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: A randomized controlled multicentre trial. *Lancet* 2002;359:1187-1193.
21. **Breban M, Vignon E, Claudepierre P, Devauchelle V, Wendling D, Lespessailles E, et al.** Efficacy of infliximab in refractory ankylosing spondylitis: Results of a six-month open-label study. *Rheumatology* 2002;41:1280-1285.
22. **Gorman JD, Sack KE, Davis JC Jr.** Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. *N Engl J Med* 2002;346:1349-1356.
23. **Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Burmester G, et al.** Long term efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis: An open, observational, extension study of a three-month, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:2224-2233.
24. **Davis JC Jr, Van der Heijde D, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg DO, et al.** Enbrel Ankylosing Spondylitis Study Group. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: A randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:3230-3236.
25. **Davis J Jr, Webb A, Lund S, Sack K.** Results from an open-label extension study of etanercept in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2004;51:302-304.
26. **Kruthof E, Baeten D, van den Bosch F, Mielants H, Veys EM, De Keyser F.** Histological evidence that infliximab treatment leads to down regulation of inflammation and tissue remodeling of the synovial membrane in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis* 2005;64:529-536.

27. **Van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, DeWoody K, Williamson P, et al.** Ankylosing Spondylitis Study for the Evaluation of Recombinant Infliximab Therapy Study Group. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: Results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum* 2005;52:582-591.
28. **Baraliakos X, Brandt J, Listing J, Haibel H, Sorensen H, Rudwaleit M, et al.** Outcome of patients with active ankylosing spondylitis after two years of therapy with etanercept: Clinical and magnetic resonance imaging data. *Arthritis Rheum* 2005;52:856-863.
29. **Davis JC, Van der Heijde DM, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg D, et al.** Sustained durability and tolerability of etanercept in ankylosing spondylitis for 96 weeks. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1557-1562.
30. **Kruithof E, De Rycke L, Roth J, Mielants H, Van den Bosch F, De Keyser F, et al.** Immunomodulatory effects of etanercept on peripheral joint synovitis in the spondylarthropathies. *Arthritis Rheum* 2005;52:3898-909.
31. **Haibel H, Rudwaleit M, Brandt HC, Grozdanovic Z, Listing J, Kupper H, et al.** Adalimumab reduces spinal symptoms in active ankylosing spondylitis: Clinical and magnetic resonance imaging results of a fifty-two-week open-label trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:678-681.
32. **Braun J, Landewe R, Hermann KG, Han J, Yan S, Williamson P, et al.** ASSERT Study Group. Major reduction in spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum* 2006;54:1646-1652.
33. **van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, Sieper J, Dijkmans BA, Braun J, et al.** ATLAS Study Group. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:2136-2146.
34. **Schett G, Landewé R, van der Heijde D.** Tumour necrosis factor blockers and structural remodeling in ankylosing spondylitis: what is reality and what is what is fiction? *Ann Rheum Dis* 2007;66:709-711.
35. **Baraliakos X, Listing J, Brandt J, Haibel H, Rudwaleit M, Sieper J, et al.** Radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis after 4 yrs of treatment with the anti-TNF-alpha antibody infliximab. *Rheumatology* 2007;46(9):1450-1453.
36. **Rudwaleit M, Listing J, Brandt J, Braun J, Sieper J.** Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumour necrosis factor alpha blockers in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:665-670.
37. **Burgos-Vargas R, Rojas-Serrano J.** Predictors of response to tumor necrosis factor-alpha blockers in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2005;32:1637-1640.
38. **van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A.** Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984;27:361-368.
39. **Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D, van der Linden S, Braun J.** Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2003;23:61-66.
40. **Rudwaleit M, van der Heijde D, Khan MA, Braun J, Sieper J.** How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Ann Rheum Dis* 2004;63:535-543.
41. **Burgos-Vargas R.** Undifferentiated spondyloarthritis: A global perspective. *Curr Rheumatol Rep* 2007;9:361-366.
42. **Rudwaleit M, Metter A, Listing J, Sieper J, Braun J.** Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: A reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis Rheum* 2006;54:569-578.
43. **Calin A, Porta J, Fries JF, Schurman DJ.** Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. *JAMA* 1977;237:2613-2614.
44. **Huerta-Sil G, Casasola-Vargas JC, Londoño JD, Rivas-Ruiz R, Chávez J, Pacheco-Tena C, et al.** Low grade radiographic sacroiliitis as prognostic factor in patients with undifferentiated spondyloarthritis fulfilling diagnostic criteria for ankylosing spondylitis throughout follow up. *Ann Rheum Dis* 2006;65:642-646.
45. **Zochling J, van der Heijde D, Dougados M, Braun J.** Current evidence for the management of ankylosing spondylitis: A systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:423-432.
46. **Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, Collantes E, Davis JC Jr, Dijkmans B, et al.** 'ASessment in AS' International Working Group; European League Against Rheumatism. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:442-452.
47. **Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J.** Clinical guidelines: Developing guidelines. *BMJ* 1999;318:593-596.
48. **Simón JA, Burgos-Vargas R.** Agreement of Mexican rheumatologists with the ASessment in Ankylosing Spondylitis International Working Group and the European League Against Rheumatism recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1535-1536.
49. **Gossec L, Dougados M, Phillips C, Hammoudeh M, de Vlam K, Pavelka K, et al.** Dissemination and evaluation of the ASAS/EULAR recommendations for the management of Ankylosing Spondylitis: Results of a study among 1507 rheumatologists. *Ann Rheum Dis* 2007 Nov 29 [Epub ahead of print]
50. **Comité Mexicano del Consenso de Biológicos.** Colegio Mexicano de Reumatología. Guías y recomendaciones del Colegio Mexicano de Reumatología para el uso de agentes biológicos en enfermos reumáticos. *Reumatol Clin* 2006;2:78-89.
51. **Pham T, Landewé R, van der Linden S, Dougados M, Sieper J, Braun J, et al.** An international study on starting tumour necrosis factor-blocking agents in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1620-1625.
52. **Braun J, Pham T, Sieper J, Davis J, van der Linden S, Dougados M, et al.** ASAS Working Group. International ASAS consensus statement for the use of anti-tumour necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:817-824.
53. **Braun J, Davis J, Dougados M, Sieper J, van der Linden S, van der Heijde D.** ASAS Working Group. First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:316-320.

Linfangiogénesis en el cáncer y su papel en la diseminación metastásica

María Dolores Utrera-Barillas,^{a*} Marta Elena Castro-Manreza,^a Margarita Gutiérrez-Rodríguez^b y Luis Benítez-Bribiesca^a

^aUnidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas y ^bUnidad de Investigación Médica en Bioquímica, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, México D.F., México

Recibido en su versión modificada: 30 de julio de 2008

Aceptado: 8 de agosto de 2008

RESUMEN

Es bien sabido que existen diferentes patrones de metástasis dependiendo del tipo tumoral. Por ejemplo, la diseminación metastásica de los carcinomas es vía linfática preferencialmente, las células neoplásicas llegan a los ganglios linfáticos regionales a través de vasos linfáticos aferentes preexistentes o capilares linfáticos de nueva formación; en cambio, en los sarcomas la vía principal es a través de los vasos sanguíneos. Estos patrones metastásicos han sido utilizados durante muchos años por los clínicos y cirujanos para la etapificación y resección tumoral, particularmente en cáncer de mama. Recientemente este conocimiento ha sido aplicado para la detección y resección del ganglio centinela. El sistema linfático drena el líquido intersticial de los tejidos y lo reincorpora al sistema sanguíneo; además, forma parte de la defensa inmune del huésped y en condiciones patológicas induce diferentes tipos de linfedema y participa en la invasión y metástasis. El estudio de la linfangiogénesis permaneció alejado por muchas décadas y no es sino hasta los últimos años que se han descrito mecanismos biomoleculares y marcadores específicos, los cuales actualmente se están utilizando para estudiar el proceso de diseminación tumoral y metástasis. Existe una tendencia hacia la aplicación clínica de este conocimiento molecular en la clínica para estimar el significado pronóstico de los tumores, así como para desarrollar estrategias terapéuticas específicas.

Palabras clave:

Linfangiogénesis, cáncer, metástasis

SUMMARY

It is well-known that there are different tumor-type-dependent metastatic patterns. For example, in carcinomas metastatic spread is preferentially via the lymphatic system by which they reach regional lymph nodes through pre-existent afferent lymph vessels and/or newly formed lymph capillaries; while in sarcomas the favored pathway is through blood vessels. These metastatic patterns have been used for many years by clinicians and surgeons for staging and tumor resection, particularly in the case of breast cancer. Recently this knowledge has been applied to detection and resection of sentinel lymph nodes. The lymphatic system drains the interstitial fluid from tissues and reincorporates it into the blood flow; in addition, it forms part of the host's immune defense and in pathological conditions, induces different types of lymph edema and participates in tumor invasion and metastasis. Although, the study of lymphangiogenesis was stagnated for several decades, it was not until a few years ago that biomolecular mechanisms were discovered and many specific markers are now in use to study the process of tumor dissemination and metastasis. There is a tendency to utilize molecular knowledge in clinical settings for grading and estimating prognostic significance of tumors as well as to develop specific therapeutic strategies.

Key words:

Lymphangiogenesis, cancer, metastasis

Introducción

El sistema linfático tiene un papel esencial en el balance oncológico en los vertebrados superiores, quienes poseen un sistema cardiovascular complejo.¹ El oxígeno, los nutrientes y las hormonas son transportados a los tejidos a través de los vasos sanguíneos y capilares. La presión sanguínea a este nivel causa que volúmenes pequeños de plasma pasen continuamente de los capilares al espacio

intersticial. El sistema linfático complementa las funciones del sistema vascular sanguíneo mediante la recolección del líquido intersticial por los capilares linfáticos, para reincorporarlo a la circulación sanguínea a través de los conductos linfáticos colectores. De esta manera, el sistema linfático regula el balance de los líquidos tisulares y facilita el transporte de proteínas intersticiales; además, en el intestino es responsable de la absorción de las grasas en forma de quilo.² La linfa en su recorrido a través de estos vasos es filtrada por

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: María Dolores Utrera-Barillas. Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, Del. Cuauhtémoc, 06725 México D.F., México. Tel. y fax: (55) 2454 6476. Correo electrónico: dolores.utrer@imss.gob.mx

los ganglios linfáticos, donde los linfocitos, macrófagos y células presentadoras de antígenos dan inicio a la respuesta inmune específica.

Las observaciones clínicas y patológicas muestran que la ruta de diseminación de células neoplásicas en tumores sólidos tiene lugar primordialmente a través de los vasos linfáticos hacia los grupos ganglionares de relevo próximo. En el cáncer de mama, por citar un ejemplo, la identificación de metástasis en los ganglios linfáticos axilares es uno de los indicadores pronósticos de mayor relevancia para esta patología.^{3,4} Se sabe que una neoplasia es capaz de inducir una red propia de vasos linfáticos que conecta con la red ya existente, siendo la linfangiogénesis un proceso involucrado en la carcinogénesis.

Antecedentes históricos

En 1627, Gaspar Asellius describió por vez primera los vasos linfáticos del intestino y mesenterio como vasos quilosos,⁵ prácticamente al mismo tiempo en que William Harvey describía la circulación sanguínea.⁶ Sin embargo, la relación con el cáncer ocurrió con las primeras observaciones, alrededor de 1700, cuando el cirujano LeDran observó que una vez que la masa tumoral invade los ganglios linfáticos regionales de pacientes con cáncer de mama, la sobrevida es menor que cuando la neoplasia está localizada.⁶ Por esos años surgió la teoría de la linfa, que suponía que el cáncer se originaba a partir de ella.⁷ En 1786, Hunter explicó que los tumores, aunque eran producto de las secreciones linfáticas, eran estructuralmente comparables a la formación de órganos normales.⁷ Entre 1829 y 1856 se propusieron algunas teorías sobre la metástasis, entre ellas, la de Récaimer y von Helmsbach-Meckel, en la cual reconocieron que el medio de transporte del cáncer es a través de los vasos linfáticos.⁷ Por ello, en 1889 Halsted diseñó la mastectomía radical para pacientes con cáncer de mama, a las que resecaba los ganglios linfáticos axilares.⁸ Sus resultados fueron satisfactorios en cuanto a sobrevida, pero las complicaciones, como el linfedema del brazo afectado y la calidad de vida de estas pacientes, hicieron abandonar ese procedimiento.

El estudio funcional de los vasos linfáticos se inició con las descripciones de Starling (1909) sobre las fuerzas intravasculares, hidrostáticas tisulares y oncóticas que gobiernan el intercambio del líquido transcapilar y la formación de la linfa.⁹ Starling reconoció claramente que el edema representa un desequilibrio entre la presión intravascular y el tejido. En esa misma época, Sabin aportó información sobre el origen y desarrollo del sistema linfático.⁹

A fines de los años cincuenta surgió la linfografía, que permitió la visualización de los vasos linfáticos y su drenaje en el sujeto vivo. Esta técnica fue usada ampliamente para la localización de metástasis en ganglios regionales de tumores sólidos.⁶ Mas adelante, cuando el examen microscópico se usó rutinariamente para el diagnóstico de las neoplasias malignas, fue posible visualizar la invasión de las células malignas a los vasos linfáticos peritumorales que con

frecuencia formaban microtrombos. A este fenómeno se le conoce como permeación linfática y se toma como indicativo de diseminación aunque el cáncer aparezca limitado, por ejemplo, en el cáncer *in situ* del cérvix, de la mama o de la próstata.³ Si bien la identificación de los vasos linfáticos en estas circunstancias es sencilla por medio de la microscopía óptica, su diferenciación más fina requiere el uso de microscopía electrónica, método complejo y no siempre accesible. Afortunadamente, con el advenimiento de las técnicas modernas biomoleculares ha sido posible encontrar marcadores específicos tanto de vasos sanguíneos como linfáticos.¹⁰⁻¹⁴ Ello ha permitido realizar estudios para definir su papel preciso en el proceso de la carcinogénesis.^{10,5-22}

Desarrollo, estructura y función del sistema linfático

La arquitectura tan compleja de los vertebrados requiere un transporte de gases, líquidos, nutrientes, moléculas de señalamiento y células circulantes entre los tejidos y órganos, que se lleva a cabo por las dos grandes redes vasculares: los vasos sanguíneos y los vasos linfáticos, constituidos ambos por células endoteliales. El sistema sanguíneo y el sistema linfático están interconectados a través del conducto torácico y la gran vena linfática, las cuales drenan la linfa a la circulación sanguínea.¹⁹

Durante la embriogénesis, los hemangioblastos proliferan y se diferencian para formar el plexo capilar, que finalmente da lugar al sistema vascular sanguíneo. Una subpoblación de células endoteliales de la vena embrionaria está comprometida al linaje linfático y a partir de la vena cardinal anterior surge un brote para formar la primera estructura linfática —el saco linfático— a partir del cual se desarrollará la red linfática^{18,23} (Figura 1).

Los vasos linfáticos forman una red unidireccional de capilares, tubos precolectores y tubos colectores. Los capilares linfáticos son estructuras tubulares que terminan ciegamente; se localizan dentro del estrato superficial de la dermis, se observan colapsados parcial o totalmente y poseen una luz más ancha e irregular que los capilares sanguíneos. Poseen una membrana basal incompleta, no están recubiertos por pericitos y sus células endoteliales se adhieren a la colágena intersticial por filamentos de anclaje, constituidos de fibras elásticas. El incremento de la presión intersticial causa que las uniones intercelulares se abran, permitiendo el paso de la linfa.²

Después de recolectar la linfa, la transportan a los vasos precolectores que se localizan en las capas profundas de la dermis y se caracterizan por válvulas, membrana basal incompleta y células de músculo liso dentro de su estructura. Una vez que entran al tejido subcutáneo, su arquitectura se vuelve más compleja, esto es, incrementa el número de válvulas y de células de músculo liso, su pared es más gruesa y presentan una membrana basal continua. Estos ductos son los llamados “tubos colectores” que transportan la linfa a los ganglios linfáticos. Los conductos aferentes de los ganglios linfáticos se dividen en sinusoides corticales

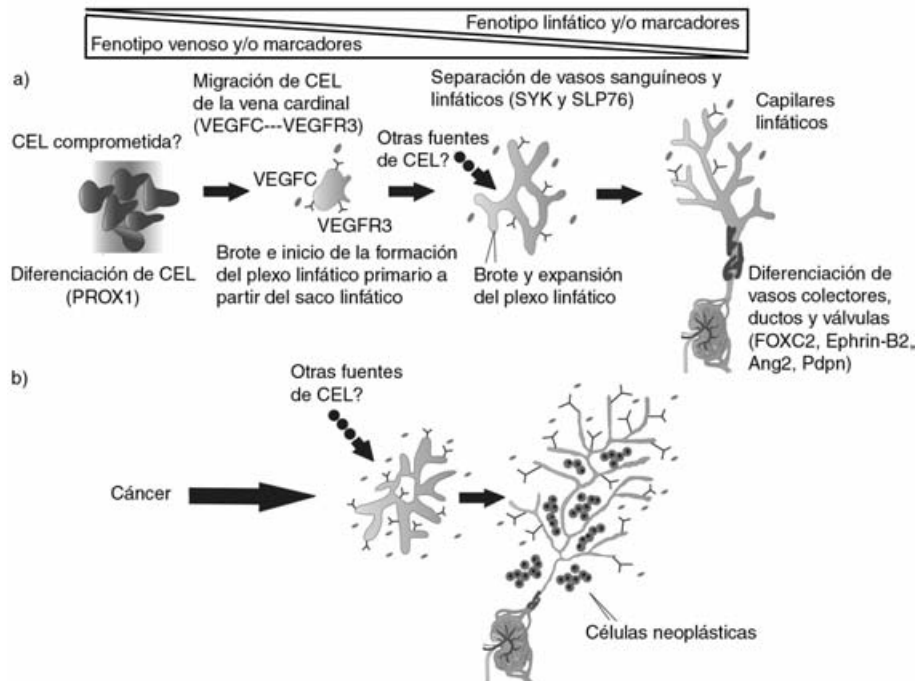


Figura 1. Desarrollo de los vasos linfáticos. a) Las CEL adquieren su fenotipo progresivamente durante la formación de la red linfática. La expresión del factor de transcripción PROX1 define la primera célula endotelial linfática dentro de la vena embrionaria, además de otros marcadores que se van expresando progresivamente (entre ellos LYVE1). Este *switch* al fenotipo linfático es acompañado por una expresión baja de los marcadores sanguíneos (entre ellos CD31 y CD34). El saco linfático continúa bifurcándose con nuevos brotes hasta formar la red linfática. La cinasa de tirosina SYK y la proteína adaptadora SLP76 son necesarias para separar los vasos linfáticos de los sanguíneos. La formación del saco linfático y el proceso de brotes endoteliales conducen a la formación del plexo linfático, el cual se expandirá y remodelará para formar la red linfática constituida de capilares, vasos linfáticos colectores y conductos linfáticos. La unión de VEGFC con VEGFR3 conduce a la traducción de señales en las CEL. El factor de transcripción FOXC2, la glicoproteína Pdpn, el ligando EphrinB2 y la Ang2 están involucrados en la regulación de la diferenciación tardía. b) En el cáncer, entre uno de los varios eventos, se ha descrito un incremento del receptor VEGFR3 y su ligando VEGFC, lo cual se traduce en una linfangiogénesis anormal. Tomado y modificado de Adams y Alitalo.¹⁸

antes de pasar por debajo de la cápsula del ganglio; la linfa, que es transportada en ellos, pasa a través de un filtro celular retículoendotelial. Los antígenos son procesados por las células presentadoras de antígenos y los epítomos son mostrados a los linfocitos que se encuentran en estos órganos, disparándose la respuesta inmune. La linfa continúa a través de sinusoides medulares a la región hilar del ganglio linfático, para después pasar a los conductos eferentes y finalmente ser vertida a la circulación venosa.¹⁶

Durante el desarrollo y cicatrización de heridas, la angiogénesis precede generalmente a la linfangiogénesis, implicando la existencia de dos mecanismos distintos espacial y temporalmente coordinados. Aunque las células endoteliales sanguíneas (CES) y las células endoteliales linfáti-

cas (CEL) comparten muchas características, tales como la forma plana, la polaridad basal apical y la expresión de ciertos marcadores endoteliales, sus diferencias en cuanto a funcionalidad y arquitectura requieren una especialización y, por lo tanto, de productos génicos específicos. Se ha reportado que aproximadamente 2% de los genes transcritos son expresados diferencialmente entre las células endoteliales linfáticas y sanguíneas.²⁴

Las CEL expresan niveles altos de genes implicados en el metabolismo, secreción y transporte de proteínas. Sobresalen los genes que codifican para proteínas que controlan el transporte y fusión vesicular, entre ellas, miembros de la familia de Syntaxinas, reb GTPasa y ATPasa.²⁵ Estos resultados sugieren que los vasos linfáticos, además de llevar a

cabo el transporte intercelular, tienen la capacidad para remover selectivamente moléculas del intersticio y así controlar la composición de la linfa y del fluido intersticial.²⁵

Mecanismos moleculares de la linfangiogénesis

El desarrollo vascular del sistema sanguíneo y del sistema linfático es un ejemplo de la fina coordinación entre proliferación, diferenciación, migración, adhesión a la matriz extracelular y señalización, durante la morfogénesis celular. La hemangiogénesis (generación de vasos sanguíneos) está ampliamente estudiada en comparación a la linfangiogénesis (generación de vasos linfáticos). Ambos sistemas comparten varios mecanismos, pero son regulados en forma diferente. Tal es el caso de la familia de genes que codifican para factores de crecimiento del endotelio vascular (VEGF, *vascular endothelial growth factors*) y sus respectivos receptores (VEGFR, *vascular endothelial growth factor receptors*). La respuesta celular a VEGF es regulada por varios mecanismos, entre los cuales están la unión de un ligando a diferentes receptores, grados de afinidad entre los diferentes ligandos de un receptor, la expresión de isoformas, correceptores, estimuladores e inhibidores.^{26,27}

La familia VEGF consiste de siete integrantes: VEGFA, VEGFB, VEGFC, VEGFD, VEGFE, VEGFF y factor de crecimiento placentario (PIGF, *placental growth factor*).²⁷ Todos tienen diferentes propiedades físicas y biológicas y actúan de manera autocrina a través de diferentes receptores con actividad de tirosina cinasa como: VEGFR1 (Flt-1), VEGFR2 (Flk-1) y VEGFR3 (Flt-4). Dos miembros de la familia VEGF: VEGFC y VEGFD, son los factores de crecimiento principales en el desarrollo de la linfangiogénesis vía activación de VEGFR3 y en menor grado a través del VEGFR2^{18,28,29} (Figura 2).

El VEGFC se sintetiza como una proteína precursora procesada proteolíticamente.¹ En el humano, ambas formas, la total y la madura, se unen a VEGFR3 (receptor principal del señalamiento linfático) con alta afinidad; en cambio, su unión a VEGFR2 depende del grado de procesamiento proteolítico.^{1,22,30} La unión VEGFC/VEGFR3 induce mitogénesis, migración y supervivencia de las CEL^{15,31-34} (Figura 2). El VEGFC tiene efecto sinérgico sobre VEGFA durante la inducción de la angiogénesis,^{16,35} es quimiotáctico para macrófagos y es inducido por citocinas proinflamatorias.³⁶⁻⁴⁰

El VEGFD presenta homología estructural de 48% con VEGFC. Se ha observado que durante el desarrollo embrionario, los ratones deficientes en VEGFD presentan un defecto importante de vasos linfáticos.⁴¹ Por otro lado, cuando se administra exógenamente VEGFD a embriones VEGFC -/- se restablece el brote de las CEL.⁴¹ Éstas son algunas de las evidencias que lo sitúan como un factor con potencial linfangiogénico sutil y redundante.

Otras proteínas tales como FGF2 (*fibroblast growth factor-2*), PDGFBB (*platelet derived growth factor-BB*) y HGF (*hepatocyte growth factor*) también estimulan el crecimiento linfático.⁴²⁻⁴⁴

Otras moléculas que participan en la regulación de la linfangiogénesis

Entre ellas se encuentran correceptores; factores de transcripción PROX1 (*prospero related homeobox-1*) y FOXC2; las angiopoyetinas (Angs) y sus receptores Tie; las proteínas podoplanina (Pdpn), SYK, SLP76, EphrinB2 y las metaloproteinasas de matriz (MMP, *matrix metalloproteinases*).

La identificación reciente de correceptores, entre ellos, las neuropilinas (Nrp) y las integrinas $\beta 1$ y $\beta 9$ muestran que la vía de señalamiento linfangiogénica es más compleja de lo que se había pensado. Existen dos isoformas de neuropilinas, la Nrp1 y la Nrp2. Nrp1 actúa como un correceptor

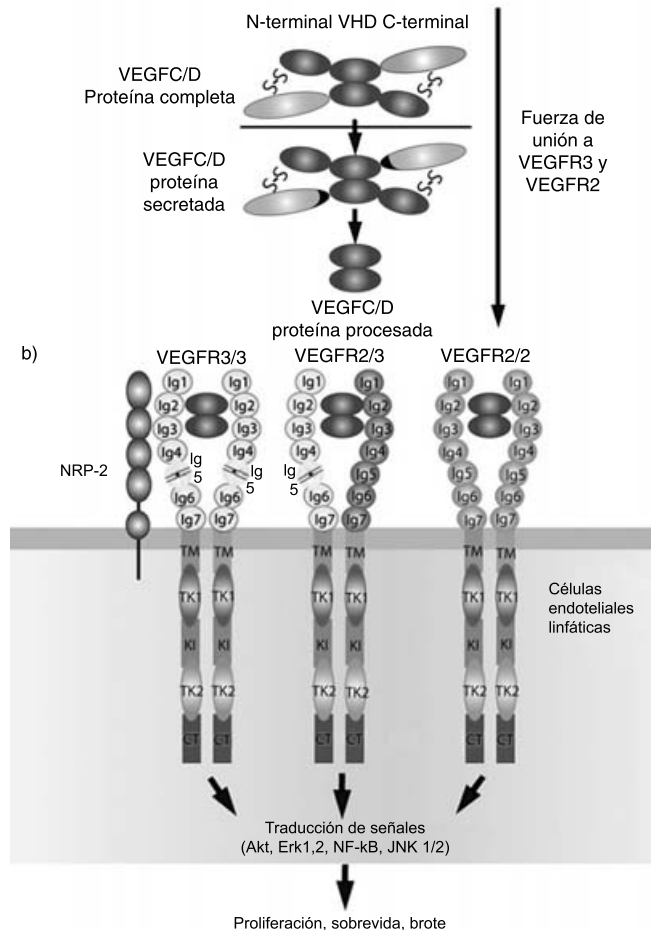


Figura 2. Vía de señalización VEGFC/VEGFR3 en la regulación del crecimiento de vasos linfáticos. a) VEGFC y VEGFD son activadas por convertasas intracelulares; una proteólisis extracelular posterior genera homodímeros formando la proteína totalmente madura. VHD=dominio homólogo a VEGF (*VEGF homology domain*). b) La unión ligando-receptor conduce a la formación de homodímeros o heterodímeros de los receptores VEGFR2 y VEGFR3 que conlleva a la traducción de señales para que la célula endotelial linfática proliferare, sobreviva y se inicie el proceso de brote. Tomado y modificado de Alitalo y colaboradores.¹

incrementando la interacción VEGFA-VEGFR2 y Nrp2 participa en la interacción de VEGFC-VEGFR3^{19,45-47} (Figura 2).

Respecto a las integrinas, existen estudios en animales de experimentación que demuestran que la integrina $\alpha 9\beta 1$ se puede unir a VEGFC y VEGFD, su delección origina un fenotipo linfático anormal.⁴⁸ En cambio, la integrina $\beta 1$ al unirse a la fibronectina o colágena, interactúa con VEGFR3 induciendo su capacidad tirosina cinasa.⁴⁹

Factor de transcripción PROX1. Se requiere para el programa de diferenciación a vaso linfático. PROX1 mantiene la diferenciación del endotelio linfático en tejido adulto, por lo que es un marcador potencial para el endotelio linfático. PROX1 y VEGFC son esenciales para los procesos de desarrollo iniciales¹ (Figura 1).

FOXC2. Factor de transcripción involucrado en definir el fenotipo de los capilares linfáticos *versus* los vasos linfáticos colectores. En los adultos se expresa abundantemente tanto en los vasos linfáticos como en las válvulas linfáticas. El desarrollo temprano de los vasos linfáticos procede normalmente en ausencia de FOXC2, pero en etapas posteriores, el desarrollo de los vasos linfáticos es anormal. Los vasos linfáticos colectores en los ratones FOXC2 *-/-* pierden las válvulas, mientras los capilares linfáticos adquieren recubrimientos ectópicos de componentes de lámina basal y de células de músculo liso.^{22,50,51}

Angiopoyetinas y receptores Tie. Se conoce poco de su función sobre la vasculatura linfática. Los receptores de las Angs, Tie1 y Tie2 son expresados en las células endoteliales. Ang1 induce el crecimiento linfático en tejidos adultos.⁵²

Podoplanina. Originalmente identificada como T1 α /E11 es una sialomucoproteína transmembranal expresada a niveles altos en el endotelio de la mayoría de los vasos linfáticos. Se le sugiere un papel estructural o de unión a quimiocinas.¹¹

SYK y SLP76. SYK es una cinasa de tirosina y SLP76 es una proteína adaptadora. Están involucradas en controlar la separación de los sistemas vasculares linfático y sanguíneo. Ratones con mutaciones en estas moléculas desarrollan comunicaciones linfático-venosas anormales y desviaciones arteriovenosas.⁵³⁻⁵⁵

EphrinB2 y su receptor. Son reguladores del desarrollo vascular sanguíneo y linfático. La delección de EphrinB2 origina una falta de remodelación del plexo capilar primario y de válvulas.⁵⁶

Otras proteínas importantes en el desarrollo de los sistemas linfático y sanguíneo son algunos miembros de las MMP. Se sabe que activan a citocinas latentes así como a otras MMP y pueden liberar factores de crecimiento unidos a matriz extracelular, tales como VEGFA y FGF, que inducen la linfangiogénesis o angiogénesis, además de degradar proteínas de matriz extracelular que facilitan la invasión endotelial.⁵⁷

Marcadores del endotelio linfático

Con el descubrimiento de los marcadores linfáticos se está tratando de establecer la importancia diagnóstica de los

vasos linfáticos. Entre las diversas funciones de estos marcadores están los receptores de superficie celular, proteínas transmembranales y factores de transcripción.

El primer marcador descrito para el endotelio linfático fue el VEGFR3. Se expresa sobre el endotelio venoso en el desarrollo temprano, antes del primer brote linfático y es exclusivo del endotelio linfático en el tejido adulto,¹⁰ pero tiene el inconveniente de reexpresarse sobre el endotelio capilar sanguíneo en algunos tejidos tumorales, lo que complica su utilidad como marcador linfático.⁵⁸ PROX1 es un marcador que mantiene la diferenciación del endotelio linfático en el tejido adulto.^{12,23} Podoplanina es un marcador por excelencia,¹¹ en su detección se ha utilizado ampliamente el anticuerpo comercial D2-40.^{14,59} Sin embargo, tanto PROX1 como podoplanina se encuentran en varios sitios no vasculares, incluyendo epitelios y tejido conjuntivo.²² El marcador más empleado desde finales de la década de 1990 es la proteína LYVE1 (*lymphatic vessel endothelial hyaluronan receptor-1*),¹³ es homóloga a CD44 y receptor endotelial para el ácido hialurónico (un mucopolisacárido abundante de matriz extracelular), por ello se considera que está involucrada en el transporte del mismo.² En la carcinogénesis probablemente está implicada en la diseminación de células tumorales a los ganglios linfáticos. Existen evidencias que en respuesta a citocinas inflamatorias como TNF α e IL1 se abate su expresión.^{22,60} LYVE1 es un marcador específico de capilares linfáticos en una variedad de tejidos;¹³ sin embargo, también se expresa en sinusoides sanguíneos de hígado normal⁶¹ y no se ha detectado en tubos colectores linfáticos.¹ Los ratones LYVE1 *-/-* no muestran un fenotipo obvio.

Todos los marcadores anteriormente descritos se han empleado en los estudios de linfangiogénesis tumoral; no obstante, es importante resaltar que ninguno es absolutamente específico para identificar los vasos linfáticos, lo que hace necesario probar más de un marcador para su mejor detección y cuantificación. A pesar de ello, estos marcadores han permitido aislar exitosamente CEL de canales linfáticos y a partir de ellas se han podido obtener cultivos primarios.⁶² Su selección se realiza utilizando anticuerpos contra podoplanina, VEGFR3 o LYVE1 o por selección negativa mediante anticuerpos contra CD34.⁶³

Linfangiogénesis y cáncer

La detección de la diseminación de las células neoplásicas a los ganglios linfáticos regionales y en particular la del ganglio centinela (definido como el primer ganglio que recibe el drenaje linfático del tumor primario), es un factor central para la etapificación y seguimiento clínico.⁶⁴⁻⁶⁸ En modelos animales se demostró que el ganglio centinela presenta una reorganización en la vascularización tanto linfática como sanguínea y linfangiogénesis antes de la presencia de células neoplásicas metastásicas.⁶⁹ En pacientes con cáncer de mama se ha observado que el incremento de la linfangiogénesis en el ganglio centinela está asociado con metástasis a otros ganglios vecinos.^{70,71}

Por ahora no se ha logrado definir si la metástasis es dependiente de la formación e invasión de vasos linfáticos nuevos (linfangiogénesis tumoral), o si es el tumor el que rodea a los vasos linfáticos normales en este proceso de diseminación de los tumores. La linfangiogénesis durante el proceso de carcinogénesis parece ser indicadora de progresión y de mal pronóstico. Existen estudios en cánceres sólidos como el de mama y cérvix, que comprueban la buena correlación clinicopatológica. Además, los estudios en animales han establecido que la inducción artificial de la linfangiogénesis en xenotransplantes de tumores humanos pueden ser suficientes para promover las metástasis a ganglios linfáticos.^{72,73}

La información generada hasta el momento puntualiza que tanto la linfangiogénesis como la hemangiogénesis podrían ser útiles como blancos terapéuticos; sin embargo, aunque algunos principios que rigen a la angiogénesis tumoral son aplicables a la linfangiogénesis tumoral, se ha visto que un tumor angiogénico no necesariamente induce linfangiogénesis.¹⁶ En resumen, la linfangiogénesis asociada a una neoplasia es un proceso vascular distinto a la angiogénesis, a pesar de que se inician por estímulos fisiológicos similares.⁷⁴

Se ha demostrado que los factores secretados por las células neoplásicas activan o atraen a las células endoteliales linfáticas, promoviendo la interacción entre ambos tipos celulares, lo que facilita la entrada de las células tumorales a los vasos linfáticos. Diversos trabajos indican que estas interacciones están mediadas por factores de crecimiento,²⁸ quimiocinas,⁷⁵⁻⁷⁸ moléculas de la matriz extracelular⁷⁹ y moléculas de adhesión.⁸⁰

Los estudios inmunohistoquímicos y de PCR⁸¹ empleados para evaluar marcadores específicos del endotelio linfático, han demostrado ser útiles para predecir metástasis a ganglios linfáticos regionales en varias neoplasias como cáncer de mama,⁸²⁻⁸⁴ colon,⁸⁵⁻⁸⁷ próstata,⁸⁸ vejiga,⁸⁹ cérvix,^{90,91} tiroides,⁹² cáncer oral^{93,94} y gástrico.⁹⁵ En ellos se ha reportado una correlación directa entre densidad alta de vasos linfáticos (DVL) e invasión linfovascular (ILV) con las metástasis a ganglios linfáticos. Estos resultados difieren a los encontrados por otros investigadores.⁹⁶ Las áreas con mayor linfangiogénesis se han observado alrededor de la neoplasia en algunos tumores como cáncer de mama,⁹⁷ cervical,^{98,99} prostático,^{100,101} endometrial¹⁰² y melanoma.¹⁰³ Algunos autores sugieren que las células neoplásicas se diseminan a través de los vasos linfáticos preexistentes que proliferan debido a la influencia del microambiente tumoral. Tal parece que los vasos linfáticos intratumorales son disfuncionales debido a la presión generada por las células neoplásicas en proliferación.^{97,104} Por el contrario, otros investigadores sugieren que ciertas neoplasias se diseminan a través de vasos linfáticos de neoformación pues encuentran una asociación entre la densidad de vasos linfáticos intratumorales y las metástasis a ganglios linfáticos en carcinoma papilar de tiroides bien diferenciado,¹⁰⁵ carcinoma de laringe¹⁰⁶ y carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello.¹⁰⁷

Varios estudios han demostrado una correlación positiva entre la síntesis de los factores de crecimiento VEGFC o

VEGFD e intravasación,^{76,108-110} metástasis a ganglios linfáticos,^{41,81} linfangiogénesis,^{37,92,108,111} migración celular¹⁴ y peor curso clínico.^{85,93,102,112} La sobreexpresión de su receptor VEGFR3 está asociada a una sobrevida menor en cáncer de colon¹¹² y gástrico,¹¹³ así como una correlación directa con la progresión del cáncer cervical⁹⁰ y de próstata.¹¹⁴ La coexpresión de VEGFC-VEGFR3 también se ha identificado como factor pronóstico en cáncer de pulmón.¹¹⁵

Actualmente se acepta que la metástasis está regulada tanto por cambios genéticos y epigenéticos en las células malignas, como por la respuesta de las células estromales del microambiente.^{57,116,117} Inicialmente se creía que el infiltrado de leucocitos en el desarrollo de los tumores era un intento del hospedero para erradicar las células malignas. Ciertamente los leucocitos tienen este potencial, pero aún se desconoce bajo qué mecanismos estas células en lugar de apoyar al hospedero favorecen a las células neoplásicas.¹¹⁶ Las células inflamatorias del sistema inmune innato son la fuente principal de factores de crecimiento y citocinas liberadas al microambiente celular; la exposición crónica a estas moléculas puede inducir la invasión de células neoplásicas, angiogénesis y linfangiogénesis.¹¹⁶

Otros grupos de investigación, incluyendo el nuestro, han encontrado una asociación directa entre DVL y el grado de inflamación¹¹⁸ (manuscrito en preparación). Entre las citocinas proinflamatorias que inducen la expresión de VEGFC están IL6, IL1 β , IL1 α y TNF α .^{37-40,57,60} Condiciones hipóxicas o la presencia de especies reactivas de oxígeno generadas durante la inflamación inducen la expresión de VEGFA, la cual estimula directamente la linfangiogénesis o indirectamente a través de la síntesis de VEGFC.⁵⁷

Por otra parte, las células neoplásicas también sintetizan factores quimiotácticos para poblaciones específicas de leucocitos, entre ellos, células cebadas, neutrófilos, linfocitos y macrófagos. A los macrófagos que se encuentran cercanos a la neoplasia se les ha denominado "macrófagos asociados al tumor" (MAT). A través de la vía de señalización EGF-EGFR se induce la quimiotaxis de células tumorales o estromales, por una parte, las células estromales son fuente de EGF, entre ellas, los macrófagos y, por la otra, las células neoplásicas poseen el receptor EGFR.¹¹⁹ Otro mediador inflamatorio estudiado es COX2, el cual induce la expresión de VEGFC en cáncer de mama¹²⁰ y gástrico,¹²¹ y como consecuencia linfangiogénesis. En un modelo animal se describió que al inhibir a COX2 se reduce la metástasis a ganglios linfáticos vía reducción de la linfangiogénesis.¹²² Nuestro grupo está estudiando la interacción de los MAT y células cebadas con la linfangiogénesis y angiogénesis en el cáncer cervicouterino y ha encontrado asociaciones temporales a través de su evolución (manuscrito en preparación).

Las CEL participan activamente en la formación de metástasis secretando quimiocinas, tales como CCL21 o CCL1, cuyos receptores CCR7 y CCR8, respectivamente, expresan algunas células tumorales.^{75,123,124} A CXCR4 y su ligando CCL12 se les ha asociado con metástasis a ganglios linfáticos en cáncer esofágico,¹²⁵ de colon¹²⁶ y carcinoma hepatocelular.¹²⁷

El incremento de superficie de contacto entre las células tumorales invasoras y el endotelio linfático hiperplásico, el aumento de permeabilidad vascular¹⁶ y la presión baja del líquido linfático,¹²⁸ son otros factores que podrían explicar el papel de la linfangiogénesis en el desarrollo del cáncer.

Se han propuesto alternativas para inhibir la linfangiogénesis y en consecuencia las metástasis de tumores sólidos, entre ellas, el empleo de anticuerpos específicos contra VEGFR3,^{129,130} contra PIGF α ¹³¹ y VEGFA.¹³² En líneas celulares y animales de experimentación se ha reportado que la sobreexpresión de endostatina inhibe la metástasis a ganglios linfáticos.¹³³ Recientemente se silenció el VEGFC con su RNA de interferencia (iRNA) específico y se obtuvo expresión reducida de VEGFC a nivel de proteína y transcrito, e incremento de la quimiosensibilidad a la epirubicina en células de cáncer de mama¹³⁴ y de cáncer gástrico.¹³⁵

Implicaciones clínicas

A partir de estudios clínicos, desde el siglo XIX fue posible deducir el papel que los linfáticos desempeñaban en la diseminación de los cánceres epiteliales, particularmente el de mama. Lo más evidente era la presencia de ganglios linfáticos axilares voluminosos en pacientes con neoplasias malignas de la mama. Esto condujo a Halsted a diseñar la mastectomía radical con vaciamiento axilar; a esta técnica siguieron otras más agresivas que se conocieron como mastectomías suprarradicales. Es cierto que después de esas intervenciones quirúrgicas no mejoró significativamente la sobrevivencia de las enfermas, pero sirvió para constatar que las metástasis a ganglios linfáticos del llamado primer relevo eran muy frecuentes y que su vía de diseminación no era sanguínea sino linfática. Otra neoplasia que ayudó a cimentar la observación de diseminación linfática de cánceres sólidos fue el melanoma de extremidades inferiores, cuyo primario frecuentemente estaba oculto (en la planta o subungueal) y el primer signo aparecía en los ganglios de la ingle aumentados de volumen y endurecidos. En otros cánceres como los de cuello ocurría el mismo fenómeno, ya que en los cánceres laríngeos y tiroideos se encontraban involucrados los ganglios de la cadena yugular. En esos casos también se diseñaron intervenciones quirúrgicas agresivas, como la cirugía radical de cuello.

Con el desarrollo y aplicación rutinaria de la patología quirúrgica, todas las piezas extirpadas fueron disecadas cuidadosamente para extraer los ganglios y estudiarlos microscópicamente. Con estas técnicas fue posible determinar el número, nivel y etapa de afectación ganglionar, dato que los clínicos y cirujanos todavía usan para etapificar la neoplasia.

Con todos estos datos morfológicos, resultaba evidente que la diseminación de esas neoplasias tenía que ocurrir por vía de los vasos linfáticos, aunque también era claro que las metástasis a otros órganos distantes serían por la vía sanguínea. Ya por los años sesenta del siglo pasado surgió la linfangiografía, que permitió localizar ganglios afectados intrapélvicos y paraaórticos (técnica por mucho tiempo olvi-

dada y antecedente de la actual para la búsqueda del ganglio centinela). Ante todos estos datos clínicos y morfológicos se dedujo que la terapéutica lógica era detectar tempranamente los ganglios afectados y resecaarlos en su totalidad, para detener la diseminación subsecuente.

Las intervenciones quirúrgicas eran muy mutilantes y poco efectivas. El estudio microscópico de las neoplasias permitió la observación puntual de los vasos linfáticos dilatados y frecuentemente con émbolos neoplásicos, lo que se conoce como permeación linfática. Pero dado que los vasos linfáticos no siempre están invadidos ni dilatados era difícil cuantificarlos y determinar su localización alrededor del tumor. Éste fue el primer dato microscópico que tuvo correlación con la diseminación neoplásica y con su curso clínico, particularmente en cánceres como el de próstata y mama.

En la época moderna y con el auxilio de las técnicas moleculares, el estudio de la angiogénesis neoplásica cobró importancia desde los estudios pioneros de Folkman. Sorprende que los investigadores se olvidaran del papel de los vasos linfáticos, probablemente porque al no tener contacto con la clínica, ignoraban los antecedentes clinicopatológicos sobre este tema. Fue hasta recientemente que se inició sistemáticamente el estudio de vasos linfáticos por medio de marcadores biomoleculares para tratar de encontrar alguna correlación con la progresión y pronóstico de la neoplasia. Los numerosos factores de crecimiento y sus receptores, así como algunas citocinas que regulan y marcan el crecimiento de los vasos linfáticos ya se describieron ampliamente en la sección anterior, pero su aplicación y significado en la clínica todavía no están claros.

Por medio de técnicas inmunohistoquímicas, usando los marcadores específicos, se ha estudiado la localización de los vasos linfáticos en un intento por entender mejor su participación en la diseminación neoplásica. Todavía no hay consenso del significado de los linfáticos intratumorales y los peritumorales. También se especula si los linfáticos del estroma son inducidos a proliferar por factores de crecimiento secretados por las células malignas.¹³⁶ De cualquier manera, los estudios histopatológicos rutinarios ya incluyen la valoración, tanto de la neohemangiogénesis como de la neolinfangiogénesis. En general se considera que el aumento de vasos linfáticos, que no es paralelo al de los sanguíneos, se asocia con mayor actividad neoplásica.

Perspectivas terapéuticas

Para pensar y diseñar estrategias terapéuticas específicas contra la linfangiogénesis neoplásica, es necesario entender precisamente sus mecanismos biomoleculares. Por el momento persisten muchas interrogantes para las cuales todavía no hay respuestas. Por ejemplo, se precisa conocer cuáles son los efectores de la linfangiogénesis para poderlos inhibir específicamente. Sería lógico pensar que así como se ha probado clínicamente para el caso de la neoangiogénesis (solo parcialmente), la detención del crecimiento de vasos linfáticos podría detener la diseminación de la neoplasia.¹³⁷ Sin embargo, hay que recordar que los antiangiogénicos no

tuvieron el resultado esperado y quizá la terapéutica antilinfangiogénesis acarrearía otros problemas dado su papel en la respuesta inmune y en la homeostasis del líquido intersticial. Existiría el peligro de limitar la respuesta inmune y, por otro lado, la interrupción del drenaje linfático acarrearía el aumento de presión intratumoral y con ello limitaría el acceso a drogas oncolíticas por la compresión de los capilares sanguíneos.^{138,139}

Es evidente, ante estas interrogantes, que se requiere esclarecer muchos de los aspectos todavía oscuros de la neolinfangiogénesis tumoral antes de intentar una terapéutica antilinfangiogénica. De cualquier manera, es innegable que el estudio biomolecular de la linfangiogénesis ya ha rendido algunos frutos para entender mejor la fisiopatología de la diseminación neoplásica y ha extendido su uso como marcador pronóstico de algunos cánceres.

Agradecimientos

Al Instituto Mexicano del Seguro Social, a través de la Coordinación de Investigación Médica en Salud, así como al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (No. 51212-M) por su apoyo económico.

Referencias

- Alitalo K, Tammela T, Petrova TV. Lymphangiogenesis in development and human disease. *Nature* 2005;438:946-953.
- Pepper MS, Skobe M. Lymphatic endothelium: morphological, molecular and functional properties. *J Cell Biol* 2003;163:209-213.
- Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi U. Consensus Conference Committee. Proceedings of the consensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast. *Cancer* 2002;94:2542-2551.
- Ito M, Moriya T, Ishida T, Usami S, Kasajima A, Sasano H, et al. Significance of pathological evaluation for lymphatic vessel invasion in invasive breast cancer. *Breast Cancer* 2007;14:381-387.
- Brown P. Lymphatic system: Unlocking the drains. *Nature* 2005;436:456-458.
- Shayan R, Achen MG, Stacker SA. Lymphatic vessels in cancer metastasis: Bridging the gaps. *Carcinogenesis* 2006;27:1729-1738.
- Triolo Va. Nineteenth century foundations of cancer research advances in tumor pathology, nomenclature, and theories of oncogenesis. *Cancer Res* 1965;25:75-106.
- Halsted WS. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894. *Ann Surg* 1894;20:497-555.
- Barcroft H. Review lecture. Bayliss-Stirling Memorial Lecture 1976. Lymph formation by secretion or filtration? *J Physiol* 1976;260:1-20.
- Kaipainen A, Korhonen J, Mustonen T, van Hinsbergh VW, Fang GH, Dumont D, et al. Expression of the fms-like tyrosine kinase 4 gene becomes restricted to lymphatic endothelium during development. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:3566-3570.
- Breiteneder-Geleff S, Soleiman A, Kowalski H, Horvat R, Amann G, Kriehuber E, et al. Angiosarcomas express mixed endothelial phenotypes of blood and lymphatic capillaries: Podoplanin as a specific marker for lymphatic endothelium. *Am J Pathol* 1999;154:385-394.
- Petrova TV, Mäkinen T, Mäkelä TP, Saarela J, Virtanen I, Ferrell RE, et al. Lymphatic endothelial reprogramming of vascular endothelial cells by the Prox-1 homeobox transcription factor. *EMBO J* 2002;21:4593-4599.
- Banerji S, Ni J, Wang SX, Clasper S, Su J, Tammi R, et al. LYVE-1, a new homologue of the CD44 glycoprotein, is a lymph-specific receptor for hyaluronan. *J Cell Biol* 1999;144:789-801.
- Kahn HJ, Bailey D, Marks A. Monoclonal antibody D2-40, a new marker of lymphatic endothelium, reacts with Kaposi's sarcoma and a subset of angiosarcomas. *Mod Pathol* 2002;15:434-440.
- Jeltsch M, Kaipainen A, Joukov V, Meng X, Lakso M, Rauvala H, et al. Hyperplasia of lymphatic vessels in VEGF-C transgenic mice. *Science* 1997;276:1423-1425.
- Stacker SA, Achen MG, Jussila L, Baldwin ME, Alitalo K. Lymphangiogenesis and cancer metastasis. *Nat Rev Cancer* 2002;2:573-583.
- Yuan L, Moyon D, Pardanaud L, Bréant C, Karkkainen MJ, Alitalo K, et al. Abnormal lymphatic vessel development in neuropilin 2 mutant mice. *Development* 2002;129:4797-4806.
- Adams RH, Alitalo K. Molecular regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007;8:464-478.
- Karpanen T, Alitalo K. Molecular biology and pathology of lymphangiogenesis. *Annu Rev Pathol* 2008;3:367-397.
- Stacker SA, Farnsworth RH, Karnezis T, Shayan R, Smith DP, Paavonen K, et al. Molecular pathways for lymphangiogenesis and their role in human disease. *Novartis Found Symp* 2007;281:38-43.
- Benest AV, Harper SJ, Ylä-Herttuala S, Alitalo K, Bates DO. VEGF-C induced angiogenesis preferentially occurs at a distance from lymphangiogenesis. *Cardiovasc Res* 2008;78:315-323.
- Witte MH, Jones K, Wilting J, Dictor M, Selg M, McHale N, et al. Structure function relationships in the lymphatic system and implications for cancer biology. *Cancer Metastasis Rev* 2006;25:159-184.
- Oliver G. Lymphatic vasculature development. *Nat Rev Immunol* 2004;4:35-45.
- Hirakawa S, Hong YK, Harvey N, Schacht V, Matsuda K, Libermann T, et al. Identification of vascular lineage-specific genes by transcriptional profiling of isolated blood vascular and lymphatic endothelial cells. *Am J Pathol* 2003;162:575-586.
- Podgrabska S, Braun P, Velasco P, Kloos B, Pepper MS, Skobe M. Molecular characterization of lymphatic endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:16069-16074.
- Shibuya M. Differential roles of vascular endothelial growth factor receptor-1 and receptor-2 in angiogenesis. *J Biochem Mol Biol* 2006;39:469-478.
- Roy H, Bhardwaj S, Ylä-Herttuala S. Biology of vascular endothelial growth factors. *FEBS Lett* 2006;580:2879-2887.
- McCole BK, Stacker SA, Achen MG. Molecular regulation of the VEGF family-inducers of angiogenesis and lymphangiogenesis. *APMIS* 2004;112:463-480.
- Goldman J, Rutkowski JM, Shields JD, Pasquier MC, Cui Y, Schmökel HG, et al. Cooperative and redundant roles of VEGFR-2 and VEGFR-3 signaling in adult lymphangiogenesis. *FASEB J* 2007;21:1003-1012.
- Wirzenius M, Tammela T, Uutela M, He Y, Odoriso T, Zambruno G, et al. Distinct vascular endothelial growth factor signals for lymphatic vessel enlargement and sprouting. *J Exp Med* 2007;204:1431-1440.
- Dias S, Choy M, Alitalo K, Rafii S. Vascular endothelial growth factor (VEGF)-C signaling through FLT-4 (VEGFR-3) mediates leukemic cell proliferation, survival, and resistance to chemotherapy. *Blood* 2002;99:2179-2184.
- Su JL, Yen CJ, Chen PS, Chuang SE, Hong CC, Kuo IH, et al. The role of the VEGF-C/VEGFR-3 axis in cancer progression. *Br J Cancer* 2007;96:541-545.
- Su JL, Yang PC, Shih JY, Yang CY, Wei LH, Hsieh CY, et al. The VEGF-C/Flt-4 axis promotes invasion and metastasis of cancer cells. *Cancer Cell* 2006;9:209-223.
- Mäkinen T, Veikkola T, Mustjoki S, Karpanen T, Catimel B, Nice EC, et al. Isolated lymphatic endothelial cells transduce growth, survival and migratory signals via the VEGF-C/D receptor VEGFR-3. *EMBO J* 2001;20:4762-4773.
- Nagy JA, Vasile E, Feng D, Sundberg C, Brown LF, Detmar MJ, et al. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor induces lymphangiogenesis as well as angiogenesis. *J Exp Med* 2002;196:1497-1506.
- Ogawa E, Takenaka K, Yanagihara K, Kurozumi M, Manabe T, Wada H, et al. Clinical significance of VEGF-C status in tumour cells and stromal macrophages in non-small cell lung cancer patients. *Br J Cancer* 2004;91:498-503.
- Schoppmann SF, Fenzl A, Nagy K, Unger S, Bayer G, Geleff S, et al. VEGF-C expressing tumor-associated macrophages in lymph node positive breast cancer: impact on lymphangiogenesis and survival. *Surgery* 2006;139:839-846.
- Cursiefen C, Chen L, Borges LP, Jackson D, Cao J, Radziejewski C, et al. VEGF-A stimulates lymphangiogenesis and hemangiogenesis in inflammatory neovascularization via macrophage recruitment. *J Clin Invest* 2004;113:1040-1050.
- Maruyama K, Ii M, Cursiefen C, Jackson DG, Keino H, Tomita M, et al. Inflammation-induced lymphangiogenesis in the cornea arises from CD11b-positive macrophages. *J Clin Invest* 2005;115:2363-2372.
- Kerjaschki D. The crucial role of macrophages in lymphangiogenesis. *J Clin Invest* 2005;115:2316-2319.
- Baldwin ME, Halford MM, Roufail S, Williams RA, Hibbs ML, Grail D, et al. Vascular endothelial growth factor D is dispensable for development of the lymphatic system. *Mol Cell Biol* 2005;25:2441-2449.
- Matsuo M, Yamada S, Koizumi K, Sakurai H, Saiki I. Tumour-derived fibroblast growth factor-2 exerts lymphangiogenic effects through Akt/mTOR/p70S6kinase pathway in rat lymphatic endothelial cells. *Eur J Cancer* 2007;43:1748-1754.
- Cao Y. Direct role of PDGF-BB in lymphangiogenesis and lymphatic metastasis. *Cell Cycle* 2005;4:228-230.
- Cao R, Björndahl MA, Gallego MI, Chen S, Religa P, Hansen AJ, et al. Hepatocyte growth factor is a lymphangiogenic factor with an indirect mechanism of action. *Blood* 2006;107:3531-3536.
- Yang H, Li M, Chai H, Yan S, Zhang R, Yao Q, Chen C. Expression and regulation of neuropilins and VEGF receptors by TNF-alpha in human endothelial cells. *J Surg Res* 2004;122:249-255.

46. **Chen C, Li M, Chai H, Yang H, Fisher WE, Yao Q.** Roles of neuropilins in neuronal development, angiogenesis, and cancers. *World J Surg* 2005;29:271-275.
47. **Kärpänen T, Heckman CA, Keskitalo S, Jeltsch M, Ollila H, Neufeld G, et al.** Functional interaction of VEGF-C and VEGF-D with neuropilin receptors. *FASEB J* 2006;20:1462-1472.
48. **Vlahakis NE, Young BA, Atakilit A, Sheppard D.** The lymphangiogenic vascular endothelial growth factors VEGF-C and -D are ligands for the integrin $\alpha 9\beta 1$. *J Biol Chem* 2005;280:4544-4552.
49. **Wang JF, Zhang XF, Groopman JE.** Stimulation of beta 1 integrin induces tyrosine phosphorylation of vascular endothelial growth factor receptor-3 and modulates cell migration. *J Biol Chem* 2001;276:41950-1957.
50. **Petrova TV, Karpanen T, Norrmén C, Mellor R, Tamakoshi T, Finegold D, et al.** Defective valves and abnormal mural cell recruitment underlie lymphatic vascular failure in lymphedema distichiasis. *Nat Med* 2004;10:974-981.
51. **Seo S, Fujita H, Nakano A, Kang M, Duarte A, Kume T.** The forkhead transcription factors, Foxc1 and Foxc2, are required for arterial specification and lymphatic sprouting during vascular development. *Dev Biol* 2006;294:458-470.
52. **Saharinen P, Kerkelä K, Ekman N, Marron N, Brindle N, Lee GM, et al.** Multiple angiopoietin recombinant proteins activate the Tie1 receptor tyrosine kinase and promote its interaction with Tie2. *J Cell Biol* 2005;169:239-243.
53. **Sebzda E, Hibbard C, Sweeney S, Abtahian F, Bezman N, Clemens G, et al.** Syk and Slp-76 mutant mice reveal a cell-autonomous hematopoietic cell contribution to vascular development. *Dev Cell* 2006;11:349-361.
54. **Kreuger J, Nilsson I, Kerjaschki D, Petrova T, Alitalo K, Claesson-Welsh L.** Early lymph vessel development from embryonic stem cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:1073-1078.
55. **Abtahian F, Guerriero A, Sebzda E, Lu MM, Zhou R, Mocsai A, et al.** Regulation of blood and lymphatic vascular separation by signaling proteins SLP-76 and Syk. *Science* 2003;299:247-251.
56. **Mäkinen T, Adams RH, Bailey J, Lu Q, Ziemiecki A, Alitalo K, et al.** PDZ interaction site in ephrinB2 is required for the remodeling of lymphatic vasculature. *Genes Dev* 2005;19:397-410.
57. **Wong SY, Hynes RO.** Tumor-lymphatic interactions in an activated stromal microenvironment. *J Cell Biochem* 2007;101:840-850.
58. **Longatto Filho A, Martins A, Costa SM, Schmitt FC.** VEGFR-3 expression in breast cancer tissue is not restricted to lymphatic vessels. *Pathol Res Pract* 2005;201:93-99.
59. **Evangelou E, Kyzas PA, Trikalinos TA.** Comparison of the diagnostic accuracy of lymphatic endothelium markers: Bayesian approach. *Mod Pathol* 2005;18:1490-1497.
60. **Johnson LA, Prevo R, Clasper S, Jackson DG.** Inflammation-induced uptake and degradation of the lymphatic endothelial hyaluronan receptor LYVE-1. *J Biol Chem* 2007;282:33671-33680.
61. **Mouta-Carreira C, Nasser SM, di Tomaso E, Padera TP, Boucher Y, Tomarev SI, et al.** LYVE-1 is not restricted to the lymph vessels: expression in normal liver blood sinusoids and down-regulation in human liver cancer and cirrhosis. *Cancer Res* 2001;61:8079-8084.
62. **Yong C, Bridenbaugh EA, Zawieja DC, Swartz MA.** Microarray analysis of VEGF-C responsive genes in human lymphatic endothelial cells. *Lymphat Res Biol* 2005;3:183-207.
63. **Garrafa E, Trainini L, Benetti A, Saba E, Fezzardi L, Lorusso B, et al.** Isolation, purification, and heterogeneity of human lymphatic endothelial cells from different tissues. *Lymphology* 2005;38:159-166.
64. **Albertini JJ, Cruse CW, Rapaport D, Wells K, Ross M, DeConti R, et al.** Intraoperative radio-lympho-scintigraphy improves sentinel lymph node identification for patients with melanoma. *Ann Surg* 1996;223:217-224.
65. **Cody HS, Borgen PI, Tan LK.** Redefining prognosis in node-negative breast cancer: can sentinel lymph node biopsy raise the threshold for systemic adjuvant therapy? *Ann Surg Oncol* 2004;11:227S-230S.
66. **Mamounas EP, Brown A, Anderson S, Smith R, Julian T, Miller B, et al.** Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2005;23:2694-2702.
67. **Barroso-Bravo S, Zarco-Espinosa G, Alvarado-Cabrero I, Valenzuela-Flores G, Pichardo-Romero P, Rodríguez-Cuevas S.** Mapeo linfático y linfadenectomía del ganglio centinela para evitar la disección axilar en mujeres con cáncer temprano de mama. *Cir Ciruj* 2005;73:437-441.
68. **Takeuchi H, Kitajima M, Kitagawa Y.** Sentinel lymph node as a target of molecular diagnosis of lymphatic micrometastasis and local immunoresponse to malignant cells. *Cancer Sci* 2008 Mar;99:441-450.
69. **Qian CN, Berghuis B, Tsarfaty G, Bruch M, Kort EJ, Ditlev J, et al.** Preparing the "soil": the primary tumor induces vasculature reorganization in the sentinel lymph node before the arrival of metastatic cancer cells. *Cancer Res* 2006;66:10365-10376.
70. **Van den Eynden GG, Vandenbergh MK, van Dam PJ, Colpaert CG, van Dam P, Dirix LY, et al.** Increased sentinel lymph node lymphangiogenesis is associated with nonsentinel axillary lymph node involvement in breast cancer patients with a positive sentinel node. *Clin Cancer Res* 2007;13:5391-5397.
71. **Hirakawa S, Brown LF, Kodama S, Paavonen K, Alitalo K, Detmar M.** VEGF-C-induced lymphangiogenesis in sentinel lymph nodes promotes tumor metastasis to distant sites. *Blood* 2007;109:1010-1017.
72. **Skobe M, Hawighorst T, Jackson DG, Prevo R, Janes L, Velasco P, et al.** Induction of tumor lymphangiogenesis by VEGF-C promotes breast cancer metastasis. *Nat Med* 2001;7:192-198.
73. **Mandriota SJ, Jussila L, Jeltsch M, Compagni A, Baetens D, Prevo R, et al.** Vascular endothelial growth factor-C-mediated lymphangiogenesis promotes tumour metastasis. *EMBO J* 2001;20:672-682.
74. **Eichten A, Hyun WC, Coussens LM.** Distinctive features of angiogenesis and lymphangiogenesis determine their functionality during de novo tumor development. *Cancer Res* 2007;67:5211-5220.
75. **Shields JD, Emmett MS, Dunn DB, Joory KD, Sage LM, Rigby H, et al.** Chemokine-mediated migration of melanoma cells towards lymphatics: a mechanism contributing to metastasis. *Oncogene* 2007;26:2997-3005.
76. **Fukunaga S, Maeda K, Noda E, Inoue T, Wada K, Hirakawa K.** Association between expression of vascular endothelial growth factor C, chemokine receptor CXCR4 and lymph node metastasis in colorectal cancer. *Oncology* 2006;71:204-211.
77. **Mashino K, Sadanaga N, Yamaguchi H, Tanaka F, Ohta M, Shibuta K, et al.** Expression of chemokine receptor CCR7 is associated with lymph node metastasis of gastric carcinoma. *Cancer Res* 2002;62:2937-2941.
78. **Takanami I.** Overexpression of CCR7 mRNA in nonsmall cell lung cancer: correlation with lymph node metastasis. *Int J Cancer* 2003;105:186-189.
79. **Ji RC.** Lymphatic endothelial cells, lymphangiogenesis, and extracellular matrix. *Lymphat Res Biol* 2006;4:83-100.
80. **Dua RS, Gui GP, Isacke CM.** Endothelial adhesion molecules in breast cancer invasion into the vascular and lymphatic systems. *Eur J Surg Oncol* 2005;31:824-832.
81. **Lu Y, Yang Q, Du Y, Feng G, Yang C.** Expression analysis of lymphangiogenic factors in human colorectal cancer with quantitative RT-PCR. *Cancer Invest* 2007;25:393-396.
82. **Bono P, Wasenius VM, Heikkilä P, Lundin J, Jackson DG, Joensuu H.** High LYVE-1-positive lymphatic vessel numbers are associated with poor outcome in breast cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10:7144-149.
83. **Yu M, Tang Z, Alousi S, Berk RS, Miller F, Kosir MA.** Expression patterns of lymphangiogenic and angiogenic factors in a model of breast ductal carcinoma in situ. *Am J Surg* 2007;194:594-599.
84. **van Iterson V, Leidenius M, von Smitten K, Bono P, Heikkilä P.** VEGF-D in association with VEGFR-3 promotes nodal metastasis in human invasive lobular breast cancer. *Am J Clin Pathol* 2007;128:759-766.
85. **Saad RS, Kordunsky L, Liu YL, Denning KL, Kandil HA, Silverman JF.** Lymphatic microvessel density as prognostic marker in colorectal cancer. *Mod Pathol* 2006;19:1317-1323.
86. **Duff SE, Jeziorska M, Kumar S, Haboubi N, Sherlock D, O'Dwyer ST, et al.** Lymphatic vessel density, microvessel density and lymphangiogenic growth factor expression in colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2007;9:793-800.
87. **Chen W, Shen W, Chen M, Cai G, Liu X.** Study on the relationship between lymphatic vessel density and distal intramural spread of rectal cancer. *Eur Surg Res* 2007;39:332-339.
88. **Brakenhielm E, Burton JB, Johnson M, Chavarría N, Morizono K, Chen I, et al.** Modulating metastasis by a lymphangiogenic switch in prostate cancer. *Int J Cancer* 2007;121:2153-2161.
89. **Zu X, Tang Z, Li Y, Gao N, Ding J, Qi L.** Vascular endothelial growth factor-C expression in bladder transitional cell cancer and its relationship to lymph node metastasis. *BJU Int* 2006;98:1090-1093.
90. **Van Trappen PO, Steele D, Lowe DG, Baithun S, Beasley N, Thiele W, et al.** Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF)-C and VEGF-D, and their receptor VEGFR-3, during different stages of cervical carcinogenesis. *J Pathol* 2003;201:544-554.
91. **Longatto-Filho A, Pinheiro C, Pereira SM, Etlinger D, Moreira MA, Jubá LF, et al.** Lymphatic vessel density and epithelial D2-40 immunoreactivity in pre-invasive and invasive lesions of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2007;107:45-51.
92. **de la Torre NG, Buley I, Wass JA, Turner HE.** Angiogenesis and lymphangiogenesis in thyroid proliferative lesions: Relationship to type and tumour behaviour. *Endocr Relat Cancer* 2006;13:931-944.
93. **Yuan P, Temam S, El-Naggar A, Zhou X, Liu DD, Lee JJ, et al.** Overexpression of podoplanin in oral cancer and its association with poor clinical outcome. *Cancer* 2006;107:563-569.
94. **Miyahara M, Tanuma J, Sugihara K, Semba I.** Tumor lymphangiogenesis correlates with lymph node metastasis and clinicopathologic parameters in oral squamous cell carcinoma. *Cancer* 2007;110:1287-1294.
95. **Nakamura Y, Yasuoka H, Tsujimoto M, Kurozumi K, Nakahara M, Nakao K, et al.** Importance of lymph vessels in gastric cancer: A prognostic indicator in general and a predictor for lymph node metastasis in early stage cancer. *J Clin Pathol* 2006;59:77-82.
96. **van der Schaft DW, Pauwels P, Hulsmans S, Zimmermann M, van de Pol-Franse LV, Griffioen AW.** Absence of lymphangiogenesis in ductal breast cancer at the primary tumor site. *Cancer Lett* 2007;254:128-136.

97. Schoppmann SF, Birner P, Studer P, Breiteneder-Geleff S. Lymphatic microvessel density and lymphovascular invasion assessed by anti-podoplanin immunostaining in human breast cancer. *Anticancer Res* 2001;21:2351-2355.
98. Schoppmann SF, Birner P, Stöckl J, Kalt R, Ullrich R, Caucig C, et al. Tumor-associated macrophages express lymphatic endothelial growth factors and are related to peritumoral lymphangiogenesis. *Am J Pathol* 2002;161:947-956.
99. Van Trappen PO, Steele D, Lowe DG, Baithun S, Beasley N, Thiele W, et al. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF)-C and VEGF-D, and their receptor VEGFR-3, during different stages of cervical carcinogenesis. *J Pathol* 2003;201:544-554.
100. Roma AA, Magi-Galluzzi C, Kral MA, Jin TT, Klein EA, Zhou M. Peritumoral lymphatic invasion is associated with regional lymph node metastases in prostate adenocarcinoma. *Mod Pathol* 2006;19(3):392-398.
101. Zeng Y, Opekin K, Horvath LG, Sutherland RL, Williams ED. Lymphatic vessel density and lymph node metastasis in prostate cancer. *Prostate* 2005;65:222-230.
102. Stefansson IM, Salvesen HB, Akslen LA. Vascular proliferation is important for clinical progress of endometrial cancer. *Cancer Res* 2006;66:3303-3309.
103. Dadras SS, Lange-Asschenfeldt B, Velasco P, Nguyen L, Vora A, Muzikansky A, et al. Tumor lymphangiogenesis predicts melanoma metastasis to sentinel lymph nodes. *Mod Pathol* 2005;18:1232-1242.
104. Padera TP, Kadambi A, di Tomaso E, Carreira CM, Brown EB, Boucher Y, et al. Lymphatic metastasis in the absence of functional intratumor lymphatics. *Science* 2002;296:1883-1886.
105. Hall FT, Freeman JL, Asa SL, Jackson DG, Beasley NJ. Intratumoral lymphatics and lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129:716-19.
106. Audet N, Beasley NJ, MacMillan C, Jackson DG, Gullane PJ, Kamel-Reid S. Lymphatic vessel density, nodal metastases, and prognosis in patients with head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;131:1065-1070.
107. Maula SM, Luukka M, Grénman R, Jackson D, Jalkanen S, Ristamäki R. Intratumoral lymphatics are essential for the metastatic spread and prognosis in squamous cell carcinomas of the head and neck region. *Cancer Res* 2003;63:1920-1926.
108. Aishima S, Nishihara Y, Iguchi T, Taguchi K, Taketomi A, Maehara Y, et al. Lymphatic spread is related to VEGF-C expression and D2-40-positive myofibroblasts in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Mod Pathol* 2008;21:256-264.
109. Ishikawa Y, Aida S, Tamai S, Akasaka Y, Kiguchi H, Akishima-Fukasawa Y, et al. Significance of lymphatic invasion and proliferation on regional lymph node metastasis in renal cell carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2007;128:198-207.
110. Siriwardena BS, Kudo Y, Ogawa I, Udagama MN, Tilakaratne WM, Takata T. VEGF-C is associated with lymphatic status and invasion in oral cancer. *J Clin Pathol* 2008;61:103-108.
111. Wong SY, Haack H, Crowley D, Barry M, Bronson RT, Hynes RO. Tumor-secreted vascular endothelial growth factor-C is necessary for prostate cancer lymphangiogenesis, but lymphangiogenesis is unnecessary for lymph node metastasis. *Cancer Res* 2005;65:9789-9798.
112. Witte D, Thomas A, Ali N, Carlson N, Younes M. Expression of the vascular endothelial growth factor receptor-3 (VEGFR-3) and its ligand VEGF-C in human colorectal adenocarcinoma. *Anticancer Res* 2002;22:1463-1466.
113. Jüttner S, Wissmann C, Jöns T, Vieth M, Hertel J, Gretschel S, et al. Vascular endothelial growth factor-D and its receptor VEGFR-3: two novel independent prognostic markers in gastric adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:228-240.
114. Jennbacken K, Vallbo C, Wang W, Damber JE. Expression of vascular endothelial growth factor C (VEGF-C) and VEGF receptor-3 in human prostate cancer is associated with regional lymph node metastasis. *Prostate* 2005;65:110-116.
115. Saintigny P, Kambouchner M, Ly M, Gomes N, Sainte-Catherine O, Vassy R, et al. Vascular endothelial growth factor-C and its receptor VEGFR-3 in non-small-cell lung cancer: concurrent expression in cancer cells from primary tumour and metastatic lymph node. *Lung Cancer* 2007;58:205-213.
116. Denardo DG, Johansson M, Coussens LM. Immune cells as mediators of solid tumor metastasis. *Cancer Metastasis Rev* 2008;27:11-18.
117. Prendergast GC, Jaffee EM. Cancer immunologists and cancer biologists: Why we didn't talk then but need to now. *Cancer Res* 2007;67:3500-3504.
118. Kaneko I, Tanaka S, Oka S, Kawamura T, Hiyama T, Ito M, et al. Lymphatic vessel density at the site of deepest penetration as a predictor of lymph node metastasis in submucosal colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2007;50:13-21.
119. Condeelis J, Pollard JW. Macrophages: obligate partners for tumor cell migration, invasion, and metastasis. *Cell* 2006;124:263-266.
120. Zhang XH, Huang DP, Guo GL, Chen GR, Zhang HX, Wan L, et al. Coexpression of VEGF-C and COX-2 and its association with lymphangiogenesis in human breast cancer. *BMC Cancer* 2008;8:4.
121. Da MX, Wu XT, Wang J, Guo TK, Zhao ZG, Luo T, et al. Expression of cyclooxygenase-2 and vascular endothelial growth factor-C correlates with lymphangiogenesis and lymphatic invasion in human gastric cancer. *Arch Med Res* 2008;39:92-99.
122. Iwata C, Kano MR, Komuro A, Oka M, Kiyono K, Johansson E, et al. Inhibition of cyclooxygenase-2 suppresses lymph node metastasis via reduction of lymphangiogenesis. *Cancer Res* 2007;67:10181-10189.
123. Koizumi K, Kozawa Y, Ohashi Y, Nakamura ES, Aozuka Y, Sakurai H, et al. CCL21 promotes the migration and adhesion of highly lymph node metastatic human non-small cell lung cancer Lu-99 in vitro. *Oncol Rep* 2007;17:1511-1516.
124. Wong SY, Hynes RO. Lymphatic or hematogenous dissemination: how does a metastatic tumor cell decide? *Cell Cycle* 2006;5:812-817.
125. Kaifi JT, Yekebas EF, Schurr P, Obonyo D, Wachowiak R, Busch P, et al. Tumor-cell homing to lymph nodes and bone marrow and CXCR4 expression in esophageal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005 Dec;97:1840-1847.
126. Schimanski CC, Schwald S, Simiantonaki N, Jayasinghe C, Gönner U, Wilsberg V, et al. Effect of chemokine receptors CXCR4 and CCR7 on the metastatic behavior of human colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11:1743-1750.
127. Schimanski CC, Bahre R, Gockel I, Müller A, Frerichs K, Hörner V, et al. Dissemination of hepatocellular carcinoma is mediated via chemokine receptor CXCR4. *Br J Cancer* 2006;95:210-217.
128. Sleeman JP. The lymph node as a bridgehead in the metastatic dissemination of tumors. *Recent Results Cancer Res* 2000;157:55-81.
129. He Y, Kozaki K, Karpanen T, Koshikawa K, Yla-Herttuala S, Takahashi T, et al. Suppression of tumor lymphangiogenesis and lymph node metastasis by blocking vascular endothelial growth factor receptor 3 signaling. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:819-825.
130. Zehnder-Fjällman AH, Marty C, Halin C, Hohn A, Schibli R, Ballmer-Hofer K, et al. Evaluation of anti-VEGFR-3 specific scFv antibodies as potential therapeutic and diagnostic tools for tumor lymph-angiogenesis. *Oncol Rep* 2007;18:933-941.
131. Fischer C, Jonckx B, Mazzone M, Zacchigna S, Loges S, Pattarini L, et al. Anti-PIGF inhibits growth of VEGF(R)-inhibitor-resistant tumors without affecting healthy vessels. *Cell* 2007;131:463-475.
132. Sundlisaeter E, Dicko A, Sakariassen P, Sondenaa K, Enger P, Bjerkvig R. Lymphangiogenesis in colorectal cancer: prognostic and therapeutic aspects. *Int J Cancer* 2007;121:1401-1409.
133. Brideau G, Mäkinen MJ, Elamaa H, Tu H, Nilsson G, Alitalo K, et al. Endostatin overexpression inhibits lymphangiogenesis and lymph node metastasis in mice. *Cancer Res* 2007;67:11528-11535.
134. Sun P, Gao J, Liu YL, Wei LW, Wu LP, Liu ZY. RNA interference (RNAi)-mediated vascular endothelial growth factor-C (VEGF-C) reduction interferes with lymphangiogenesis and enhances Epirubicin sensitivity of breast cancer cells. *Mol Cell Biochem* 2008;308:161-168.
135. He XW, Liu T, Chen YX, Cheng DJ, Li XR, Xiao Y, et al. Calcium carbonate nanoparticle delivering vascular endothelial growth factor-C siRNA effectively inhibits lymphangiogenesis and growth of gastric cancer in vivo. *Cancer Gene Ther* 2008;15:193-202.
136. Schoppmann SF, Horvat R, Birner P. Lymphatic vessels and lymphangiogenesis in female cancer: mechanisms, clinical impact and possible implications for anti-lymphangiogenic therapies. *Oncol Rep* 2002;9:455-460.
137. Detmar M. Tumor angiogenesis. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2000;5:20-23.
138. Boucher Y, Baxter LT, Jain RK. Interstitial pressure gradients in tissue-isolated and subcutaneous tumors: implications for therapy. *Cancer Res* 1990;50:4478-4484.
139. Carmeliet P, Jain RK. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature* 2000;407:249-257.

Colitis ulcerativa y colangitis esclerosante asociadas a elastosis perforante. Presentación de un caso

Rodrigo Roldán-Marín,^{a*} Fernando de la Barreda-Becerril,^b Sonia Toussaint-Caire^c y Eduardo Piñeiro-Acosta^b

^aDivisión de Consulta Externa y ^cDivisión de Dermatología, Hospital General Dr. Manuel Gea González México D. F., México

^bHospital Ángeles Lomas, México D. F., México

RESUMEN

La eliminación transepidérmica es un mecanismo mediante el cual material extracelular o fibras alteradas de la dermis se eliminan a través de la epidermis. La elastosis perforante es un padecimiento raro caracterizado por eliminación transepidérmica de fibras elásticas alteradas. Clínicamente se manifiesta como pápulas queratósicas del color de la piel, que pueden confluir formando placas de aspecto arciforme o serpiginoso. Predomina en pacientes masculinos y menores de 30 años. Se presenta, hasta nuestro conocimiento, el primer caso de un paciente masculino con colitis ulcerativa crónica inespecífica y colangitis esclerosante asociadas a elastosis perforante.

Palabras clave:

Eliminación transepidérmica, elastosis perforante, colangitis esclerosante, colitis ulcerativa

SUMMARY

Transepidermal elimination is a mechanism by which altered dermal extracellular material is discharged thru the epidermis. Perforating elastosis is a rare disease characterized by the transepidermal elimination of abnormal elastic fibers. Clinically it manifests as skin-colored keratotic papules that may coalesce and form arcuate or serpiginous plaques. It affects mostly males, predominantly younger than 30-years-old. We present a case of a male patient with inflammatory bowel disease and sclerosing cholangitis associated with perforating elastosis. To our knowledge, this is the first description of inflammatory bowel disease associated with perforating elastosis.

Key words:

Transepidermal elimination, perforating elastosis, sclerosing cholangitis, inflammatory bowel disease

Introducción

Las fibras elásticas son el principal componente del tejido conectivo de la dermis que brindan resistencia y elasticidad a la piel.¹ Los trastornos perforantes adquiridos son un grupo de enfermedades que se caracterizan por la eliminación transepidérmica de componentes anormales de la dermis a través de la epidermis. La elastosis perforante es el único trastorno perforante en el que se eliminan fibras elásticas.²

La elastosis perforante serpiginosa fue descrita por primera vez en 1953 por Lutz,³ quien la denominó queratosis folicular serpiginosa. En 1955, Miescher describió los hallazgos histopatológicos y recalzó la presencia de fibras elásticas densas que se eliminaban a través de un canal transepidérmico. En el mismo año, Beening y Ruitter describieron por primera vez la asociación de la enfermedad con el síndrome de Down. Fue en 1958 que Dammert y Putkonen

acuñaron el término de elastosis perforante serpiginosa, como se le conoce hasta ahora.

La elastosis perforante serpiginosa ha sido descrita en todas las razas y alrededor de 90% de los pacientes es menor de 30 años, pero el rango de edad varía desde los cinco hasta los 89 años. Aproximadamente 75% de los afectados son del sexo masculino.⁴ Existen tres subgrupos de pacientes con elastosis perforante. En uno, cerca de 40% de los pacientes con elastosis perforante tiene algún trastorno genético subyacente como trisomía 21 (síndrome de Down), síndrome de Marfán, de Ehlers-Danlos, de Rothmund-Thompson o pseudoxantoma elástico.⁴ En otro subgrupo, la elastosis perforante serpiginosa puede asociarse a enfermedades adquiridas como diabetes mellitus,⁵ insuficiencia renal crónica⁶ o morfea.⁷ Hay un tercer subgrupo que presenta elastosis perforante como consecuencia de la administración de D-penicilamina como tratamiento para la enfermedad de Wilson,⁸⁻¹⁵ cistinuria o artritis reumatoide.^{16,17}

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Rodrigo Roldán-Marín. División de Consulta Externa, Hospital General Manuel Gea González, Calz. de Tlalpan 4800, Col. Sección XVI, Del. Tlalpan, 14080 México D.F., México. Tel.: (55) 4000 3000, extensiones 3033 y 3034. Correo electrónico: roroderm@yahoo.com

Hasta la fecha solo hay dos reportes de foliculitis perforante asociada con colangitis esclerosante.^{18,19} En la revisión bibliográfica no se encontraron informes de asociación entre elastosis perforante y colitis ulcerativa crónica inespecífica.

Caso clínico

Hombre de 29 años de edad sin antecedentes heredofamiliares de importancia. Niega tabaquismo, etilismo, antecedentes alérgicos y transfusionales. Inició su padecimiento aproximadamente cinco años atrás con pérdida de peso, astenia, adinamia, anorexia, dolor y distensión abdominal importante, así como diarrea crónica. En el estudio panendoscópico se encontró enfermedad inflamatoria intestinal severa. En los exámenes de laboratorio se evidenció anemia normocrómica, alteración en las pruebas de funcionamiento hepático y presencia de anticuerpos antinucleares positivos. Se practicó colangiorresonancia, donde se identificaron imágenes sugestivas de colangitis esclerosante primaria. Se corroboró el diagnóstico de colangitis esclerosante primaria mediante colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE), intentando colocación de prótesis biliar y realizando además biopsia hepática. Se inició manejo con esteroides, inmunosupresores, ácido ursodesoxicólico y mesalazina con respuesta satisfactoria. El paciente ha tenido un curso crónico de sus enfermedades presentado remisiones totales intermitentes y recaídas importantes. Actualmente está en tratamiento con 200 mg/día de azatioprina, 9 mg/día de deflazacort, 500 mg/día de ácido ursodeoxicólico y 1 mg cada 12 horas de colchicina. Veinte días antes de este informe, presentó recaída de su padecimiento de base y asociado a esto, una dermatosis que le ocasionaba prurito intenso por lo que se solicitó la valoración por parte de Dermatología. Clínicamente se manifiesta como una dermatosis diseminada, bilateral, con tendencia a la simetría. Afecta las cuatro extremidades con predominio



Figura 1. Múltiples pápulas queratósicas con costra hemática en la superficie.

en codos, rodillas y dorso de pies. Está caracterizada por múltiples pápulas queratósicas, bien delimitadas, de 3 a 6 mm, de color rosado o del color de la piel, con costra hemática en la superficie (Figura 1). Se tomó biopsia en sacabocado de 4 mm de una de las lesiones. El estudio histopatológico reveló epidermis con una invaginación que en su porción más inferior muestra un canal a través del cual se observan fibras elásticas dispuestas en forma perpendicular que se intercalan entre los queratinocitos y se eliminan hacia la superficie junto con células inflamatorias como neutrófilos y linfocitos (Figura 2). La tinción de Verhoeff-Van Gieson confirmó que el material eliminado en forma transepidérmica eran fibras elásticas (Figura 2).

Discusión

Las dermatosis perforantes forman parte de un grupo de enfermedades cutáneas que se distinguen por la eliminación de componentes de la dermis a través de la epidermis. Actualmente se reconocen cuatro trastornos en este grupo: colagenosis reactiva perforante, elastosis perforante serpiginosa, foliculitis perforante y enfermedad de Kyrle. Ocurren como consecuencia de anomalías en la colágena, las fibras elásticas o del queratinocito; y pueden ser primarias o secundarias (adquiridas).^{1,4} Las secundarias o adquiridas acontecen en asociación con enfermedades crónicas como insuficiencia renal, diabetes mellitus, hepatitis crónica activa o hipotiroidismo.

La elastosis perforante serpiginosa es un trastorno raro, de eliminación transepidérmica, en el que las fibras elásticas

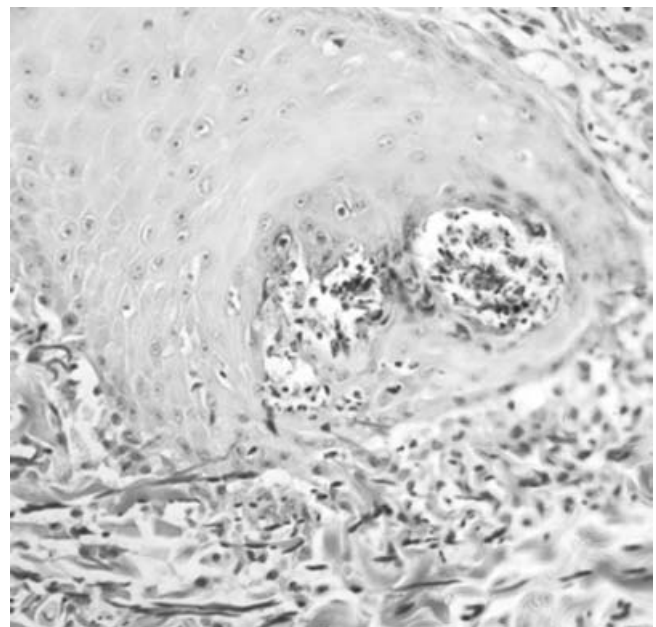


Figura 2. Invaginación epidérmica que en su porción más inferior muestra un canal. La tinción de Verhoeff-Van Gieson evidencia que el material de eliminación corresponde a fibras elásticas.

anormales de la dermis papilar son expulsadas a través de un canal epidérmico.²⁰ Sucede en todas las razas y afecta predominantemente al sexo masculino. Predomina en la segunda década de la vida, pero existen informes de casos que van de los cinco a los 89 años de edad.⁴

Hasta la fecha se ignora su etiopatogenia, sin embargo, se han propuesto diversas hipótesis tratando de explicarla. Una de las más aceptadas es que la irritación focal (bioquímica o mecánica) induce en la dermis la formación de canales foliculares o epidérmicos a través de los cuales se elimina el agente irritante.¹ Según una clasificación se reconocen tres tipos de acuerdo con su origen: tipo I o idiopático, tipo II o reactivo y tipo III o asociado a fármacos.²⁰ La forma reactiva se asocia con enfermedades del tejido conectivo como síndrome de Ehlers-Danlos, síndrome de Marfán, osteogénesis imperfecta, pseudoxantoma elástico o síndrome de Down.²⁰⁻²⁴ En la tipo III o asociada a fármacos, el agente causal es la D-penicilamina. Este medicamento es un agente quelante del cobre, cuyo déficit produce alteración en la enzima lisil-oxidasa. Esta enzima, dependiente de cobre, es crítica para la formación de enlaces cruzados en la síntesis de fibras elásticas y de colágeno.⁸

Desde el punto de vista clínico se caracteriza por ser una dermatosis simétrica, bilateral, que afecta principalmente cuello, tronco y extremidades. Se manifiesta por pápulas queratóticas, del color de la piel, que miden 2 a 5 mm, algunas con escama o costra en la superficie y que confluyen formando placas de aspecto arciforme o serpiginoso.^{1,4} Las lesiones pueden ser asintomáticas o acompañarse de prurito. Tiene una evolución persistente y al resolverse las lesiones dejan máculas hipercrómicas residuales o cicatrices.

Los diagnósticos diferenciales incluyen pseudoxantoma elástico, colagenosis reactiva perforante, folliculitis perforante, poroqueratosis de Mibelli, calcinosis cutis y granuloma anular. Sin embargo, el estudio histológico de las lesiones permite hacer un diagnóstico definitivo. Los hallazgos histológicos característicos de la elastosis perforante son aumento en el número de fibras elásticas en la dermis papilar y reticular y la presencia de un canal estrecho folicular o transepidérmico, en el que se observan fibras elásticas eosinofílicas degeneradas, así como detritos celulares, neutrófilos, basófilos y células inflamatorias. La epidermis se hace hiperplásica y engloba las fibras elásticas anormales.^{1,4} La tinción de Verhoeff-Van Gieson es positiva y muestra fibras elásticas, siendo expulsadas a través del canal.²⁵

Diversas modalidades de tratamiento han sido descritas sin mucho beneficio a largo plazo. En algunos casos la enfermedad se resuelve de manera espontánea. Se ha intentado la electrodesecación y curetaje,²⁶ la aplicación tópica de tazaroteno,²⁷ tretinoína,^{26,27} calcipotriol,²⁶ ácido glicólico o salicílico, esteroides tópicos o intraslesionales, radiación con luz ultravioleta B de banda angosta (*narrow-band UVB*), crioterapia^{28,29} e isotretinoína oral.^{26,27}

La importancia del caso presentado es la rara asociación con colangitis esclerosante, pues hasta la fecha solo existen dos reportes de trastornos perforantes en pacientes con colangitis esclerosante.^{18,19} Además, éste sería el primer caso de elastosis perforante asociada a colitis ulcerativa

crónica inespecífica (CUCI), pues no hay descripciones previas de esta asociación. Otro aspecto importante a resaltar es la buena respuesta que tuvo al tratamiento tópico con tretinoína una vez al día por la noche durante 15 días. Sin embargo, no es posible determinar si la mejoría clínica fue secundaria al tratamiento dermatológico, o si se presentó de manera espontánea; o bien, como parte de la evolución natural de su enfermedad de base, que como ya hemos mencionado cursa con múltiples exacerbaciones y remisiones. Además, la resolución de la dermatosis pudiera estar relacionada con la remisión de la exacerbación de los padecimientos de base, pues se dio tratamiento simultáneo para la dermatosis y para la agudización de la colangitis esclerosante y la colitis ulcerativa crónica inespecífica.

Referencias

- Lewis KG, Bercovitch L, Dill SW, Robinson-Bostom L. Acquired disorders of elastic tissue: Part I. Increased elastic tissue and solar elastotic syndromes. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:1-21.
- Fujimoto N, Akagi A, Tajima S, Ishibashi A, Nombra K, Matsushita A, et al. Expression of the 67-kDa elastin receptor in perforating skin disorders. *Br J Dermatol* 2002;146:74-79.
- Lutz W. Keratosis follicularis serpiginosa. *Dermatologica* 1953;106:318.
- Mehregan AH. Elastosis perforans serpiginosa: A review of the literature and report of 11 cases. *Arch Dermatol* 1968;97:381-393.
- Wong KC, Fryer JA, Li M, Crosland G. Acquired perforating dermatosis in diabetes mellitus: An unusual case. *Australas J Dermatol* 1999;40:108-110.
- Schamroth JM, Kellen P, Grieve TP. Elastosis perforans serpiginosa in a patient with renal disease. *Arch Dermatol* 1986;122:82-84.
- Barr RJ, Siegel JM, Graham JH. Elastosis perforans serpiginosa associated with morphea. An example of "perforating morphea". *J Am Acad Dermatol* 1980;3:19-22.
- Iozumi K, Nakagawa H, Tamaki K. Penicillamine-induced degenerative dermatoses: Report of a case and brief review of such dermatoses. *J Dermatol* 1997;24:458-465.
- Pass F, Goldfischer F, Sternlieb I, Scheinberg IH. Elastosis perforans serpiginosa during penicillamine therapy for Wilson's disease. *Arch Dermatol* 1973;108:713-715.
- Kirsch N, Hukill PB. Elastosis perforans serpiginosa induced by penicillamine. *Arch Dermatol* 1977;113:630-635.
- Price RG, Prentice RS. Penicillamine-induced elastosis perforans serpiginosa. Tip of the iceberg? *Am J Dermatopathol* 1986;8:314-320.
- Ratnavel RC, Norris PG. Penicillamine-induced elastosis perforans serpiginosa treated successfully with isotretinoin. *Dermatology* 1994;189:81-83.
- Deguti MM, Mucemic M, Cancado EL, Tietge UJ. Elastosis perforans serpiginosa secondary to D-penicillamine treatment in a Wilson's disease patient. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2153-2154.
- Reymond JL, Stoebner P, Zambelli P, Beani JC, Amblard P. Penicillamine induced elastosis perforans serpiginosa: An ultrastructural study of two cases. *J Cutan Pathol* 1982;9:352-357.
- Bardach H, Gebhart W, Niebauer G. "Lumpy-bumpy" elastic fibers in the skin and lungs of a patient with a penicillamine-induced elastosis perforans serpiginosa. *J Cutan Pathol* 1979;6:243-252.
- Sahn EE, Maize JC, Garen PD, Mullins SC, Silver RM. D-penicillamine-induced elastosis perforans serpiginosa in a child with juvenile rheumatoid arthritis. Report of a case and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1989;20:979-988.
- Essigman WK. Multiple side effects of penicillamine therapy in one patient with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1982;41:617-620.
- Kahana M, Trau H, Dolev E, Schewach-Millet M, Gilon E. Perforating folliculitis in association with primary sclerosing cholangitis. *Am J Dermatopathol* 1985;7:271-276.
- Mahajan S, Koranne RV, Sardana K, Mendiratta V, Damani A. Perforating folliculitis with jaundice in an Indian male: A rare case with sclerosing cholangitis. *Br J Dermatol* 2004;150:614-616.
- Barrezaeta-Chea S, Luis-Montoya P, Vega-Memije ME. Elastosis perforans serpiginosa: Reporte de un caso asociado con síndrome de Down y revisión de la bibliografía. *Dermatología Rev Mex* 2005;49:211-214.
- Newman JS, Fung MA. Elastosis perforans serpiginosa in a patient with trisomy 21. *Dermatol Online J* 2006;12:5.

22. **De Pasquale R, Nasca MR, Musumeci ML, Micali G.** Elastosis perforans serpiginosa in an adult with Down's syndrome: Report of a case with symmetrical localized involvement. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002;16:387-389.
23. **Jan V, Saugier J, Arbeille B, Maurage C, Callens A, Lorette G.** Elastosis perforans serpiginosa with vitamin A deficiency in a child with trisomy 21. *Ann Dermatol Venereol* 1996;123:188-190.
24. **Scherbenske JM, Benson PM, Rotchford JP, James WD.** Cutaneous and ocular manifestations of Down syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:933-938.
25. **Patterson JW.** The perforating disorders. *J Am Acad Dermatol* 1984;10:561-581.
26. **Mehta RK, Burrows NP, Payne CM, Mendelsohn SS, Pope FM, Rytina E.** Elastosis perforans serpiginosa and associated disorders. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:521-524.
27. **Outland JD, Brown TS, Callen JP.** Tazarotene is an effective therapy for elastosis perforans serpiginosa. *Arch Dermatol* 2002;138:169-171.
28. **Tuyp EJ, mcleod WA.** Elastosis perforans serpiginosa: Treatment with liquid nitrogen. *Int J Dermatol* 1990;29:655-656.
29. **Rosenblum GA.** Liquid nitrogen cryotherapy in a case of elastosis perforans serpiginosa. *J Am Acad Dermatol* 1983;8:718-721.

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

Lactante de 1 mes y 20 días de edad con palidez generalizada y Petequias diseminadas

M. Rosario Guillén-Orozco,^a María Rosa Flores-Márquez,^a Gonzalo Vázquez-Camacho,^a
L. Fernando Becerra-Árcega,^{b,c} Claudia Ma. Martínez-Zurita,^{b,c} Diana C. Gómez-Guzmán,^{b,c,*}
Citlaltepētī Salinas-Lara,^c Martha Tena-Suck,^d Francisco J. García-Vázquez,^e y J. Eduardo Farfán-Morales^e

^aDepartamento de Anatomía Patológica, Unidad Médica de Alta Especialidad, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS, Guadalajara, Jalisco, México

^bUnidad Académica de Medicina, Universidad Autónoma de Nayarit, Nayarit, México

^cDepartamento de Neuropatología y ^dLaboratorio de Patología Experimental, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, México D.F., México

^eDepartamento de Patología, Instituto Nacional de Pediatría, México D.F., México

Presentación del caso

Lactante de sexo femenino de un mes y 20 días de edad, producto de la gesta III, nacida por parto eutócico, con peso al nacer de 2400 g, alimentada al seno materno y con esquema de vacunación completo para su edad. Procedente de estado de Nayarit, hija de madre de 24 años de edad dedicada al hogar; el antecedente de importancia para el padecimiento referido es que la madre, a los cinco meses de gestación recibió aciclovir durante cinco días por herpes Zoster.

La paciente fue enviada al Servicio de Urgencias Pediátricas de su Unidad de Medicina Familiar con diagnóstico de anemia severa y púrpura trombocitopénica. Desde su nacimiento presentaba palidez generalizada y Petequias en todo el cuerpo. El día previo a su ingreso presentó fiebre de 38°C, por lo que fue llevada a médico particular, quien le prescribió amikacina y ampicilina y la envió al hospital de especialidades.

Al ingreso al hospital pesaba 4300 g, su talla era de 50 cm, su temperatura de 37.2°C, frecuencia respiratoria de 48 por minuto y su frecuencia cardiaca de 166 por minuto. Presentaba palidez de tegumentos, buen estado de hidratación, fontanelas normotensas; se mostraba activa y reactiva a estímulos neurosensoriales. En el tronco se observaban múltiples Petequias de color púrpura, de diversos tamaños, en su mayoría de 5 mm de diámetro. En el área cardiorábrica se auscultó soplo sistólico multifocal, ambos campos pulmonares con disminución de ruidos respiratorios, tos seca, sin cianosis ni vómito y escasa producción de secre-

ciones, por lo que se solicitó telerradiografía de tórax que mostró infiltrados alveolares difusos. El abdomen estaba distendido, con ruidos peristálticos presentes; a la palpación se encontró esplenomegalia, a 6 cm por debajo del reborde costal izquierdo, así como hepatomegalia de 6.5 cm por debajo del reborde costal derecho; se percibió olor fétido a distancia, evacuaciones de color verdoso, sin moco ni sangre y llenado capilar de tres segundos. Los resultados de los estudios de laboratorio se muestran en el cuadro I.

Durante la hospitalización, la paciente presentó datos de dificultad respiratoria progresiva, descompensación hemodinámica y aumento en el número de Petequias; por las manifestaciones cardiorrespiratorias se decidió iniciar maniobras de reanimación cardiopulmonar avanzadas por cinco minutos, sin obtener respuesta favorable.

Cuadro I. Estudios de laboratorio

Biometría hemática	
Eritrocitos	1.5 mg/dl
Hemoglobina	4.0 mg/dl
Hematócrito	13.0 mg/dl
Leucocitos	14.5 mg/dl
Linfocitos	64.9 mg/dl
Plaquetas	30 000 mg/dl
Química sanguínea	
Glucosa	94 mg/dl
TP	25

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Diana Cristina Gómez-Guzmán. Departamento de Neuropatología, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, Av. Insurgentes Sur 3871, Col. La Joya, Del. Tlalpan, México D.F., México. Tel.: (55) 5606 3822, extensiones 2008 y 2011. Correo electrónico: rdgomez72@hotmail.com

Hallazgos histopatológicos

Entre los hallazgos macroscópicos más relevantes a la necropsia se describen pulmones con peso normal, pleura lisa grisácea; al corte, el parénquima fue homogéneo con áreas congestivas de color café oscuro y de consistencia ahulada. En intestino delgado se observó serosa lisa con palidez generalizada, pared con un espesor de 0.3 cm, al corte permeable con salida de escaso material biliar; la mucosa se observó congestiva y pálida, con pliegues conservados al igual que el colon; el mesenterio presentó múltiples nodulaciones hiperplásicas, hígado con un peso de 180 g y bazo de 80 g con congestión y sin otra patología macroscópica aparente.

Los hallazgos microscópicos fueron los siguientes: en el hígado, esteatosis microvacuolar de 40% y necrosis centrolobulillar difusa. Al igual que en este órgano, en la piel, el bazo, el timo, los riñones, los ganglios mesentéricos y la médula ósea se presentó infiltración difusa por células de tamaño medio, con núcleos indentados (en grano de café), de cromatina fina, nucléolo inconspicuo (células de Langerhans) (Figura 1). La vesícula biliar con datos de autólisis y bazo con hemofagocitosis e infartos esplénicos; en ganglio mesentérico, hiperplasia linforreticular; en el pulmón, pleuritis, hemorragia intraalveolar focal y formación de membranas hialinas; en los riñones, los glomerulos mostraban

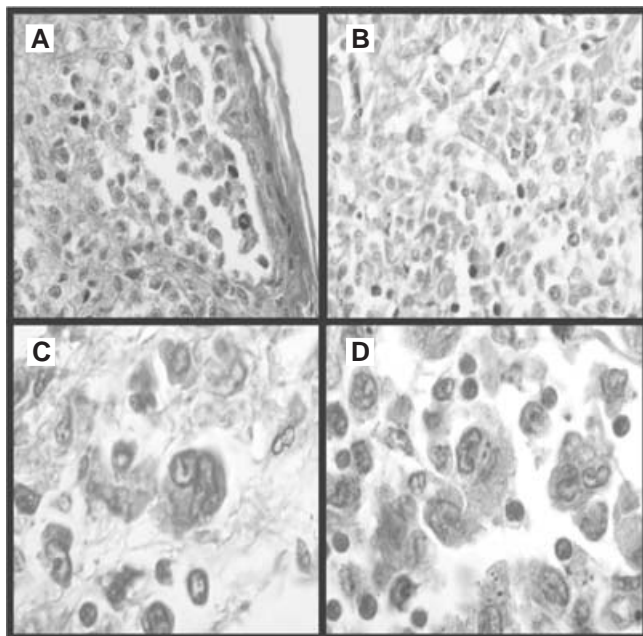


Figura 1. Microfotografías que muestran: A) Infiltración de células de Langerhans en la dermis superficial y los estratos de la epidermis. Tinción de hematoxilina y eosina (400X). B) Infiltración del brazo por células de Langerhans, obsérvese los núcleos con escotaduras nucleares. Tinción de hematoxilina y eosina (400X). C y D) Células de Langerhans con pleomorfismo, atipias, y escotaduras nucleares. Tinción de hematoxilina y eosina (1000X).

congestión difusa, túbulos con vacuolización y exfacelacion de las células, así como pérdida de los núcleos hacia la luz tubular; la corteza suprarrenal y el estómago con signos de autólisis; en la médula ósea se observó celularidad de 100%; asimismo, las tres series hematopoyéticas se hallaban repletadas y sustituidas por células de tamaño medio, con escaso citoplasma; el cerebro mostró congestión focal, edema difuso, aumento de los espacios perineurales, retracción y degeneración eosinofílica de las neuronas y el cerebelo, eosinofilia de las neuronas de la capa de Purkinje y congestión vascular focal. Para la confirmación del diagnóstico inmunológico de base se solicitaron marcadores de inmunohistoquímica para CD1a y S100, los cuales resultaron positivos.

Los diagnósticos finales de la necropsia fueron histiocitosis de células de Langerhans variante Letterer-Siwe, con afección a múltiples órganos con datos morfológicos de choque (séptico por historia clínica), necrosis centrolobulillar hepática, necrosis tubular aguda, daño alveolar difuso. Además, en ambos pulmones se encontró hemorragia pulmonar multifocal y pleuritis aguda. En el bazo se observaron múltiples infartos esplénicos, así como hemofagocitosis en médula ósea, bazo e hígado. En el cerebro se corroboró edema cerebral y herniación de las amígdalas cerebelosas. Finalmente, la causa de la muerte fue falla orgánica múltiple e hipoxia tisular severa secundaria a dificultad respiratoria.

Discusión

El caso clínico es el de una paciente con afección multisistémica, lesiones graves a hígado, bazo, médula ósea y riñones, así como manifestaciones hematológicas de púrpura trombocitopénica, hemofagocitosis y anemia hemolítica, que aunadas a infiltración congénita por células de Langerhans congénita llevó a una infección neumónica, misma que ocasionó síndrome séptico que generó daño alveolar difuso, necrosis tubular aguda y necrosis centrolobulillar causante de la muerte. El diagnóstico, tal como se documenta en la literatura, corresponde a granulomatosis de Langerhans de la variedad Letterer-Siwe.

La granulomatosis de Langerhans, conocida también como histiocitosis de células de Langerhans o histiocitosis X y antiguamente como reticuloendoteliosis, es una lesión proliferativa no neoplásica secundaria posiblemente a defectos de la inmunorregulación, cuya etiología aún no es clara pero que se apoya en tres hipótesis:

- Proliferación de células de Langerhans como respuesta a un agente externo, quizás infeccioso.
- Estímulo anormal del sistema inmune, originado en un subgrupo de linfocitos T (hipótesis más aceptada).
- Proliferación neoplásica de las células de Langerhans.¹

Se han identificado también como antecedentes epidemiológicos de interés, la exposición de los padres a diversos solventes, historia familiar de tumores benignos, infecciones urinarias durante el embarazo, transfusiones sanguíneas posnatales, infecciones perinatales y antecedentes familia-

res positivos de enfermedades tiroideas, desconociéndose hasta el momento el significado de estos hallazgos.^{2,3} Se incluye además la etiología viral (adenovirus, citomegalovirus, virus Epstein-Barr, herpes virus tipo VI y parvovirus) y la neoplásica, sin embargo, ninguna ha sido comprobada.⁴

Esta enfermedad suele afectar a niños y adultos de todas las edades; la edad promedio de diagnóstico es de 1.8 años, con un rango entre 0.1 y 14.6 años; 76% se presenta antes de los 10 años. La frecuencia es mayor en varones (4:1) entre las formas limitadas, equilibrando esta relación en caso de formas crónicas progresivas y agudas de la enfermedad.^{5,6} La histiocitosis representa un grupo de enfermedades caracterizadas por aumento patológico de células de linaje monocítico/macrófago.

El término histiocitosis X fue creado por Lichtestein para designar el espectro de tres enfermedades:⁷

1. Granuloma eosinófilo, variedad que afecta principalmente a las personas adultas; es la más benigna, presenta solo lesiones líticas óseas únicas que se localizan especialmente en los huesos del cráneo y puede ser focal o multifocal.
2. Síndrome de Hand Schuller-Christian, denominado también granuloma eosinófilo multifocal y multisistémico, sin disfunción grave de órganos, afecta en diferentes grados a varios tejidos blandos, se caracteriza por la tríada exoftalmos, diabetes insípida y granuloma o lesiones líticas óseas.⁵
3. El síndrome de Letterer-Siwe es una forma diseminada en la que existe afectación visceral y hematopoyética, es de mal pronóstico, aguda o subaguda, multifocal y multistémica, con disfunción grave de órganos infiltrados pulmonares y con mínima o ninguna afectación ósea.⁸⁻¹⁰ En la mayoría de los casos se manifiesta antes de los dos años de edad, por un cuadro que semeja infección sistémica o tumor maligno, y suele acompañarse de fiebre, adenopatías y hepatoesplenomegalia; se han publicado casos congénitos y familiares de este síndrome.¹¹ Las manifestaciones cutáneas son muy frecuentes y pueden ser las primeras de la enfermedad. En aproximadamente 50 % de los casos aparecen pápulas rosado-amarillentas descamativas, con tendencia a la formación de costras en su superficie, localizadas característicamente en áreas seboreicas en el tronco, cara y piel cabelluda. Cuando predomina la púrpura secundaria a la trombocitopenia, la leucopenia y anemia se consideran signos de pronóstico muy desfavorable.¹² En niños de raza negra, las lesiones aparecen hipopigmentadas¹³ y no es raro el compromiso de las mucosas.¹¹ Los exámenes histológicos revelan la proliferación, en piel y vísceras, de células de la serie reticulohistiocitaria, con actividad mitótica variable.¹⁴

Estos tres procesos tienen como características inmunohistoquímicas la presencia de la proteína S100 (característica de las células de Langerhans) y del antígeno de superficie CD1, por lo que algunos autores la han definido como un histiocito de la zona T dependiente de los órganos linfoides.¹¹⁻¹⁵ Los gránulos de Birbeck en el citoplasma de la célula constituyen la única propiedad específica descrita hasta ahora y

Cuadro II. Clasificaciones de las histiocitosis

Clasificación anterior	Clasificación actual
1. Granuloma eosinófilo	1.-HCL crónica focal
2. Hand-Schuller-Christian	2.-HCL crónica diseminada
3. Letterer-Siwe	3.-HCL aguda diseminada

HCL=histiocitosis de células de Langerhans

recientemente se utiliza el anticuerpo O10 para detectar el antígeno CD1 en tejidos procesados en parafina.^{15,16}

El cuadro II muestra los nombres actuales de estas enfermedades. La actual clasificación de las histiocitosis agrupa las diferentes manifestaciones en tres grupos según bases histopatológicas:

- Clase I o histiocitosis de células de Langerhans (HCL) incluye las formas cuyo denominador común es la proliferación de células de Langerhans, con características fenotípicas manifestadas por positividad S100 y expresión de Cda, así como por presencia de gránulos de Birbeck detectables por microscopía electrónica.
- Clase II agrupa los síndromes hemofagocíticos asociados a infección, las linfocitosis hemofagocíticas y linfocitosis eritroglucocíticas familiares.
- Clase III define las formas malignas que incluyen la histiocitosis maligna, leucemia monocítica aguda y linfomas histiocíticos, cuya base es una población clonal, autónoma e incontrolada de células neoplásicas.

Aunque la incidencia del síndrome de Letterer-Siwe por granulomatosis de Langerhans es menor a dos a cinco casos por millón de habitantes al año, es una entidad clinicopatológica bien definida, y su diagnóstico depende principalmente de que sea considerado en neonatos cuya única manifestación clínica inicial es la púrpura, como en el caso presentado.

Es importante que desde el diagnóstico de embarazo el médico de primer contacto informe a la madre de los riesgos y posibles consecuencias de una infección viral, particularmente por herpes. Aunque en el caso que nos ocupa es difícil establecer una relación causa-efecto con la infección viral, la asociación de algunas infecciones con factores potencialmente etiopatogénicos (la proliferación de células de Langerhans como respuesta a un agente externo posiblemente infeccioso) ha sido documentada en algunos casos.

Referencias

1. **Ladisch S.** Síndromes de histiocitosis en la infancia. En: Behrman R, Kliegman R, Arvin A, editores. *Nelson Tratado de Pediatría*. 15ª ed. México: McGraw-Hill-Interamericana; 1997. pp. 2487-2490.
2. **McClain KL.** Langerhans cell histiocytosis (histiocytosis X, eosinophilic granuloma). UpToDate 2002. Disponible en http://uptodateol.com/patients/content/topic.do?topicKey=-Xssku2zKz_1D.N
3. **Nicholson HS, Egeler RM, Nesbit ME.** The epidemiology of Langerhans cell histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998;12:379-384.
4. **Sarch E.** La histiocitosis. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 2001;17:151-163.
5. **Bello A.** Síndromes de disfunción de macrófagos. *Síndromes histiocíticos*. En: *Síndromes hematológicos en pediatría*. 1ª ed. México: McGraw-Hill-Interamericana; 1998. pp. 106-112.

6. **Ammar A, Tewfik T, Bond M, Schols M.** Langerhans' cell histiocytosis: Paediatric head and neck study. *J Otolaryngol* 1999;28:266-272.
7. **Lichtenstein L.** Eosinophilic granuloma of bone. *Am J Pathology* 1940;16:595-604.
8. **Gotoff SP, Esterly NB.** Histiocytosis. *J Pediatr* 1974;85:592-594.
9. **Komp MD.** Historical perspective of Langerhans cell histiocytosis. *Hematology/Oncology Clin Norteam March* 1987;1:9-19.
10. Writing Group of the Histiocyte Society. Histiocytosis syndromes in children. Point of view. *Lancet* 1987;24:208-209.
11. **Belaich S.** Langerhans cell histiocytosis. *Dermatology* 1994;189 Suppl:2-7.
12. **Gianotti F, Caputo R.** Histiocytic syndromes: A review. *J Am Acad Dermatol* 1985;13:383-404.
13. **Burgdorf WHC, Ruiz-Maldonado R.** Benign and malignant tumors. En: Schachner LA, Hansen RC, editors. *Pediatric dermatology*. 3rd ed. New York: Mosby; 2003. pp. 863-900.
14. **Viglioglia Pablo A.** Histiocytosis. *Act Terap Dermatol* 2004;27:170.
15. **Feltkamp CA, Van Heerde P, Feltkamp-Vroom TM.** A malignant tumor arising from interdigitating cells; light microscopical, ultrastructural, immuno- and enzyme-histochemical characteristics. *Virchow's Archiv A (Pathol Anat)* 1981;393:183-192.
16. **Dehner LP.** Morphologic findings in the histiocytic syndromes. *Semin Oncol* 1991;18:8-17.

La era genómica del cáncer

Fabio Salamanca-Gómez*

Unidad de Investigación Médica en Genética Humana, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, México D.F., México

Si bien desde algunas décadas anteriores se conocen alteraciones cromosómicas que caracterizan el proceso de la transformación maligna, por razones principalmente técnicas y económicas no había sido posible estudiar el genoma completo en las neoplasias.

Investigaciones recientes han iniciado este nuevo campo al establecerse la secuencia genómica completa en pacientes con leucemia mieloblástica aguda, glioblastoma multiforme y con adenocarcinoma del pulmón.

La incidencia de leucemia mieloblástica aguda es cercana a cuatro por 100 mil individuos por año, pero su frecuencia se incrementa notablemente en sujetos mayores de 65 años. El diagnóstico se establece cuando la presencia de mieloblastos en sangre periférica o en médula ósea es mayor de 20%. Existen cuerpos de Auer, y la reacción positiva de mieloperoxidasa en más de 3% de los blastos es un hallazgo que claramente la diferencia de la leucemia mieloide crónica.

El grupo Franco-Americano-Británico (FAB) ha establecido ocho subtipos, del M0 al M7, algunos de los cuales presentan alteraciones cromosómicas específicas, tales como la translocación t(8;21)(q22;q22) en el subtipo M2; la translocación t(15;17)(q22;q12) en el subtipo M3; la inversión inv(16)(p13q22) en el subtipo M4 con eosinofilia; y alteraciones del cromosoma 11 en q23 en el subtipo M5.

El reciente trabajo de Ley y colaboradores¹ significa un notable avance en el estudio de estas leucemias, al establecerse por primera vez la secuencia genómica completa en un paciente con leucemia mieloblástica aguda, citogenéticamente normal, es decir, con una fórmula cromosómica aparentemente normal. Los autores compararon la secuencia genómica de las células leucémicas con la encontrada en las células de la piel del mismo paciente y con los dos genomas humanos previamente informados, que corresponden a James Watson, codescubridor de la estructura molecular del ADN y a Craig Venter, director del consorcio privado que participó en el Proyecto del Genoma Humano.

Lo más interesante del trabajo¹ es que los autores corroboraron mutaciones somáticas previamente descritas en esta entidad, que corresponden a inserciones en los genes FLT3 y NPM1, pero descubrieron ocho nuevas mutaciones que corresponden a los siguientes genes: CDH24 y PCLKC, miembros de la familia protocadherina/cadherina; GPR123

y EBI2, receptores unidos a proteína G; PTPRT, una proteína-fosfatasa; KNDC1, un potencial factor de intercambio del nucleótido guanina; SLC15A1, un péptido transportador de drogas; y GRINL1B, un receptor de glutamato. Todas estas mutaciones nuevas y las del gen NPM1 estuvieron presentes tanto al inicio de la enfermedad como en sus recaídas.

El glioblastoma multiforme (grado IV de la Organización Mundial de la Salud) es el tumor primario cerebral más común en el adulto. Su localización es por lo general supratentorial y en la mayoría de los casos la sobrevida es menor de un año.

El glioblastoma ha sido el primer tumor secuenciado por el proyecto Atlas Genómico del Cáncer² (TCGA, por sus siglas en inglés). Los autores estudiaron no solo la secuencia genómica de los tumores, sino que también analizaron los patrones de expresión y de metilación del ADN en pacientes que ya habían recibido tratamiento y en otros antes de iniciar cualquier tipo de terapia.

Los patrones de metilación se estudiaron en 206 glioblastomas y la secuenciación se llevó a cabo en 91 de ellos. De estos últimos, 72 casos no habían recibido tratamiento y 19 eran pacientes ya tratados.

En el estudio se corroboraron alteraciones previamente descritas³ y los hallazgos más interesantes fueron los siguientes: deleciones homocigotas del gen de la neurofibromatosis 1 (NF1) en 18% de los casos; mutaciones y deleciones en el gen PTEN en 36%; mutaciones y amplificaciones en el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) en 45%; deleciones en el gen CDKN2A en 52%; deleciones en el gen CDKN2B en 47%; deleciones en el gen del retinoblastoma (RB1) en 11%; y deleciones en el p53 en 35%. En suma, la vía de señales RTK/RAS/PI(3)K se encontró alterada en 88% de los casos; la vía de p53 en 87%; y la de RB en 78%.

Con relación a los patrones de metilación se encontró una relación entre la metilación del promotor del gen MGMT, el cual codifica para una enzima de reparación del ADN que remueve grupos alquilo de los residuos de guanina, y un fenotipo con una frecuencia muy elevada de mutaciones secundarias a la deficiente reparación del apareamiento equivocado de las bases, en los glioblastomas que ya habían recibido tratamiento, lo que evidentemente tiene implicaciones clínicas muy importantes.

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

El cáncer del pulmón es la principal causa de muerte por cáncer en el mundo. Anualmente ocurre más de un millón de muertes por esta neoplasia. El adenocarcinoma es la forma más común y la sobrevida de cinco años se alcanza solo en 15% de los casos.

Se ha establecido previamente que en pacientes fumadores las mutaciones más frecuentes se encuentran en el gen K-RAS, mientras que en los no fumadores las mutaciones más comunes comprometen el dominio tirosina cinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés). Estos pacientes responden muy bien a los inhibidores de tirosina cinasa como el gefitinib o el erlotinib.

Ding y colaboradores⁴ muy recientemente estudiaron 188 adenocarcinomas de pulmón y secuenciaron 623 genes con relaciones conocidas o potenciales con esta neoplasia y descubrieron más de mil mutaciones somáticas. De estos genes, 26 presentaron una elevada frecuencia de mutaciones, lo que presumiblemente implica que están relacionados con el proceso de la carcinogénesis.

Los genes más frecuentemente mutados fueron p53, K-RAS, ECTK11, EGFR, LRP1B, NF1, ATM, APC, EPHA3,

PTPRD y ERBB4. En suma, más de la mitad de las mutaciones correspondieron a receptores de factores de crecimiento.

Estos recientes trabajos no solo abren una nueva era en la investigación del cáncer sino permitirán también en el futuro el desarrollo de nuevas herramientas para un diagnóstico temprano, para establecer parámetros más adecuados en el pronóstico y para encontrar más amplias posibilidades terapéuticas.

Referencias

1. **Ley TJ, Mardis ER, Ding L, Fulton B, McLellan MD, Chen K, et al.** DNA sequencing of a cytogenetically normal acute myeloid leukaemia genome. *Nature* 2008;456:66-72.
2. The cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and cores pathways. *Nature* 2008;455:1061-1068.
3. **Mischel PS, Nelson SF, Ciuoghesy TF.** Molecular analysis of glioblastoma pathway profiling and its implications for patient therapy. *Cancer Biol Ther* 2003;2:242-247.
4. **Ding L, Getz G, Wheeler DA, Mardis ER, McLellan MD, Cibulskis K, et al.** Somatic mutations affect key pathways in lung adenocarcinoma. *Nature* 2008;455:1069-175.

Inserción de las mujeres en la ciencia

María Alejandra Sánchez-Guzmán^a y Teresa Corona-Vázquez^{b*}

^aLaboratorio de Violencia y Género y ^bDirección General, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, México D.F., México

Recibido en su versión modificada: 5 de septiembre de 2008

Aceptado: 12 de septiembre de 2008

RESUMEN

La inserción femenina a la educación superior en México y en gran parte del mundo, sucede a finales del siglo XIX y principios del XX. Los últimos treinta años han sido testigos de un aumento de la presencia femenina en las universidades, fenómeno estudiado como la "feminización de la matrícula". Presentamos una breve reflexión del tema, con el fin de analizar de qué forma estas nuevas condiciones en el acceso a la educación se reflejan en la inserción de las mujeres en el ámbito científico. Repasamos el tema de la recomposición matricular, la segregación por áreas de estudio, tanto de varones como de mujeres, la participación a nivel posgrado (especialidad, maestría y doctorado) e indagamos la proporción de mujeres en la ciencia. Mientras en la educación superior se habla de una proporción entre varones y mujeres de casi 50 a 50 y en algunas áreas se ha llegado a reportar mayor presencia femenina, en el ámbito de investigación científica las mujeres apenas representan 30%. Esto responde en gran medida a condiciones estructurales en las que aún prevalece la dificultad de las mujeres para acceder a territorios de mayor jerarquía que han sido preponderantemente masculinos.

Palabras clave:

Educación superior, investigación científica, feminización de la matrícula, género

SUMMARY

The participation of women in higher education in Mexico took place in the late 19th and early 20th century. The rise of women's enrollment in universities known as the "feminization of enrollment" occurred in the last thirty years. In this review we analyze how the new conditions that facilitated better access to higher education are reflected in the inclusion of women in science. We include an overview of the issues associated with a change in the demographics of enrollment, segregation of academic areas between men and women and participation in post graduate degrees. We also review the proportion of women in science. While in higher education the ratio between male and women is almost 50-50 and in some areas the presence of women is even higher, in the field of scientific research women account for barely 30% of professionals. This is largely due to structural conditions that limit the access of women to higher positions of power that have been predominantly taken by men.

Key words:

Women, enrollment, higher education, Mexico

Introducción

Recientemente se habla del tema de la feminización de la matrícula universitaria y en general del acceso de las mujeres a áreas de la academia, la ciencia y la tecnología, espacios en los que tiempo atrás su presencia era poca o nula. A propósito de esta tendencia, el presente artículo retoma y evalúa algunos datos sobre el tema con el fin de reflexionar sobre la inserción de las mujeres en la ciencia.

El objetivo es reconocer el notorio aumento de la participación femenina y contrastarlo con algunos datos que contradicen la tendencia en el acceso de oportunidades.

Antecedentes

Hablar de la inserción femenina en la ciencia y en la educación superior no puede realizarse sin considerar los aspectos

estructurales que hacen posible, limitan o definen el desarrollo en tales áreas. La lucha por acceder al conocimiento no se limita a la educación superior, empieza desde la educación básica y se refiere no solo al acceso sino al contenido.

Por mucho tiempo, la educación hacia las mujeres estuvo enmarcada en un discurso que definía la formación femenina considerando valores morales de sumisión y principios "biológicos" que fundaban una supuesta inferioridad respecto a los varones. Un ejemplo es la obra *Emilio o de la Educación*, de Jean Jacques Rousseau,¹ donde se detalla la educación diferenciada entre hombres y mujeres, aludiendo a ellas como sujetos "dependientes y débiles" y ellos "libres e independientes". Así, podemos decir que la educación para las mujeres existe desde mucho tiempo atrás, pero siempre con esa dirección (con algunas excepciones de mujeres que accedieron al conocimiento, pero con bastantes obstáculos y situaciones extraordinarias no accesibles a la mayoría de la población), por ejemplo: durante el siglo XVIII en España y

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Teresa Corona-Vázquez. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Insurgentes Sur 3877, Col. La Fama, Tlalpan, 14269 México D.F., México. Tel.: (55) 5606 4782. Correo electrónico: coronav@servidor.unam.mx

otros países como México, proliferaron colegios católicos dedicados únicamente a la educación femenina; parte de sus enseñanzas incluían *estrategias matrimoniales* y *hábitos de sociabilidad*. En ese contexto proliferaron publicaciones como *La mujer y su hogar* y *La niña hacendosa*, entre otras.² Las instrucciones femeninas fueron exportadas de Europa a México y se basaban en rígidos manuales, algunos títulos eran *La perfecta casada* y *El manual de Carreño*.³

Así, el acceso a la educación superior de las mujeres estuvo limitado hasta mediados del siglo XIX y principios del XX. En España podemos encontrar un arduo proceso que comienza con la obligatoriedad de escolarizar a las niñas a través de la *Ley Moyano* de 1857, proceso que no culminará hasta 1970; la primera matrícula femenina se registra en la Facultad de Medicina de Barcelona en el curso 1872-1873.⁴ En las universidades europeas es en la misma época cuando se da la incorporación femenina: 1860 en Suiza, 1870 en Inglaterra, 1880 en Francia y 1900 en Alemania.⁵ De igual forma, en México este proceso se empieza a vislumbrar entre finales del siglo XIX y principios del XX; Matilde Montoya fue la primera mujer que se graduó de la escuela de medicina en nuestro país en 1887 y Amelia Sámano Bishop fue la primera en recibir un grado militar en la Escuela Médico-Militar, donde además fundó el área de embriología humana.⁶

Sin embargo, los estudios sobre mujeres en la academia, en particular en la ciencia, son recientes y su análisis ha variado dependiendo del momento histórico y de las posiciones desde las que se han realizado. El interés hacia el tema ha estado impulsado por varios fenómenos sociales: por un lado, el auge del movimiento feminista y, por otro, la incorporación de las mujeres a las universidades, como estudiantes y académicas.

Aunado a lo anterior, desde hace más de 30 años los estudios de género han explicado a través de dicha categoría analítica, la manera en que hombres y mujeres viven en forma diferenciada en razón de una construcción social basada en el sexo, los procesos educativos, profesionales y la relación con la ciencia. Los acercamientos han hecho un concienzudo análisis que recupera las condiciones subjetivas y objetivas que determinan y dan forma a la integración de las mujeres en la vida de las ciencias y la academia.

Por lo tanto, la incorporación de las mujeres en la ciencia ha atravesado un largo camino en el que resaltan varios fenómenos: su limitada presencia en las ciencias exactas, naturales e ingenierías, que se traduce en segregación en razón de una serie de estereotipos asociados al desarrollo de ciertas áreas de estudio, el abandono en ciertos momentos de su trayectoria profesional y la sobrerepresentación en el ejercicio de la profesión elegida y en puestos de toma de decisión.

Este trajín ha sido abordado a través de diversas aproximaciones,⁷ en primera instancia los enfoques *sociohistóricos*, los cuales se preocuparon por reseñar la representación marginal de las mujeres en la ciencia, considerando en su análisis elementos sociodemográficos sobre la matrícula en la educación. El enfoque de la *equidad*, que apuesta a hacer visibles los obstáculos en el acceso de las mujeres en la ciencia y en implementar medidas para lograr un desarrollo equilibrado. El *análisis sociológico de la ciencia*, que se

preocupa en estudiar los supuestos o referentes con los que se sustenta el conocimiento científico, haciendo énfasis en la forma de hacer ciencia y en el uso de la misma. Y finalmente, las aportaciones de la ciencia desde el feminismo, que se resumen en tres posturas: el empirismo feminista, el punto de vista feminista y el feminismo posmodernista. La primera aproximación critica la construcción de la ciencia por considerarla androcéntrica, la segunda discurre que la ciencia y el conocimiento en general deben ser analizados a través de las experiencias de las mujeres, quienes tienen un punto de vista privilegiado, justamente por su situación de desventaja. El último enfoque se contrapone a los dos anteriores y se enfrenta al universalismo de la ciencia, además, tiene una postura escéptica frente a la posibilidad en el cambio de la misma.

Educación superior: nivel licenciatura

La inserción de estudiantes a la educación superior en México ha tenido aumentos considerables. Sin embargo, los datos de la Asociación Nacional de Universidades e Instituciones de Educación Superior (ANUIES), así como del XII Censo Nacional de Población y Vivienda del 2000, reportados por el Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI), señalan que si se considera el cohorte de población que debería estar estudiando (18 a 29 años), solo 9% asiste a la educación universitaria y tecnológica. Para 1980 a 2001 se incrementó en más del doble la población en este nivel educativo, la cifra total es de 1 989 655, incluyendo licenciatura y posgrado. El dato actualizado para 2006-2007 indica que la población escolar nacional de educación superior es de poco más de 2 500 000 estudiantes,⁸ lo que implica una cobertura de aproximadamente 19%. Es decir, el acceso a la educación superior en nuestro país sigue siendo un privilegio de muy pocas personas. Lo anterior contrasta con la cobertura en otros países: en Canadá es de 60% y en Estados Unidos de 70%.⁹

A partir de la década de los setenta, la incorporación de las mujeres a la Educación Superior ha sido acelerada, sobre todo a nivel licenciatura. Mientras en 1970 la presencia femenina era de 15%, en 1980 ascendió a 29.8%, en 1990 a 40.3%, en 1998 a 46%¹⁰ y para 2004 alcanzó 49.1%.¹¹ Las cifras anteriores son síntoma de una igualdad en el ingreso a la educación superior entre hombres y mujeres en nuestro país. Hay que destacar que en 2003 la matrícula de mujeres estaba por arriba de 50% en algunos estados de la República: Michoacán, Quintana Roo y Tabasco.¹² En la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), para 2006 la proporción era de 51.3% mujeres frente a 48.2% hombres¹³ (Cuadro I).

Un fenómeno que se menciona es la recomposición¹⁴ de la matrícula a favor de las mujeres en ciertos campos del conocimiento en términos de porcentajes de mujeres y hombres, tal es el caso de las áreas de ciencias de la salud, ciencias sociales y administrativas, en las cuales hubo una transformación, pues mientras que en la década de 1980 el porcentaje de hombres era mayor al de las mujeres, para 1990 la cifra se había revertido y la población femenina

Cuadro I. Tasa de crecimiento de la población escolar femenina a nivel licenciatura 1970-2004

Total	1970		1980		1990		1998		2004	
	Total	M %	Total	M %	Total	M %	Total	M %	Total	M %
Nacional	208 944	15.5	731 147	29.8	1 078 191	40.3	1 392 048	46.2	1 940 208	49.1

Fuente: Cuadro de elaboración propia en base a los Anuarios Estadísticos del ANUIES 1970-1998 e INEGI, Información sociodemográfica, distribución porcentual de la matrícula en educación superior según sexo en cada área de estudio 2000 a 2004.

superaba a los varones.¹⁵ En el mismo sentido, un indicador de relevancia para el tema es la diferencia de titulación entre hombres y mujeres: en ciencias fisicomatemáticas e ingenierías, de cada 10 titulados ocho son hombres y dos mujeres, mientras que en las áreas de humanidades y artes, y en ciencias sociales, son cuatro hombres por cada seis mujeres. En ciencias biológicas y de la salud son siete tituladas por cada tres varones¹⁶ (Cuadro II).

La presencia femenina en posgrados

La inserción de las mujeres en el posgrado en México ha sido vertiginosa: según datos de la ANUIES, entre 1970 y 1999 creció ocho veces, al pasar de 5.3 a 42.1%. Sin embargo, su participación difiere de los porcentajes casi iguales que se observan en la licenciatura entre ambos sexos, y a su vez hay diferencias entre el porcentaje de ellas en especialidad, maestría y doctorado, siendo en este último donde el acceso de las mujeres es menor. No obstante, mientras que el ingreso masculino al posgrado de la UNAM se duplicó en el periodo de 1990-1998, el femenino casi se triplicó.¹⁷ De la misma forma que en la tendencia de la feminización a nivel licenciatura, en el área de posgrado el crecimiento de la presencia femenina sigue una directriz de segregación por áreas, habiendo una presencia mucho mayor en ciencias de la salud y ciencias sociales y administrativas, y una considerable diferencia en las áreas de ciencias agropecuarias e ingeniería y tecnología, donde dominan los varones.¹⁸

En 1970 había 5167 hombres matriculados a nivel posgrado contra 786 mujeres, para el 2004 esta proporción es

de 77 583 hombres contra 64 897 mujeres.¹⁹ De acuerdo con el ANUIES, en el periodo 2006-2007 en general (especialidad, maestría y posgrado) las mujeres superan a los varones en el área de educación y humanidades (27.6 a 15.5%), los varones las superan en el área de ingeniería y tecnología (15.5 a 7.4%) y un dato interesante es que aunque se ha señalado la feminización del área de ciencias sociales y administrativas, existe una presencia ligeramente mayor de varones (46.5 a 44.5%).¹⁸ En la Unión Europea sucede algo similar: la composición de las mujeres que se doctoran varía, hay una menor proporción en ingenierías con 21.9%, ciencias matemáticas e informáticas con 40% y con mucha mayor representación en educación, casi 70%.²⁰ En la UNAM, la proporción entre mujeres y hombres a nivel maestría es de 45.2 y 52.8%, en doctorado es de 44.4% mujeres y 55.6% varones¹³ (Cuadro III).

Ejercicio de la ciencia

Como lo esbozan los antecedentes, la incorporación de las mujeres a la ciencia es un fenómeno propio del siglo XX y aunque no se ha llegado a una paridad en su presencia en el campo de la investigación, a nivel mundial el índice de participación ha aumentado significativamente, aproximadamente 30%.²¹ En América Latina y el Caribe representan 46%, en Asia 15%, en Europa 32% y en África las estimaciones señalan 29%.²²

De acuerdo con la Comisión Europea,²³ en Francia el Sistema Público de Investigación emplea a 93 600 investigadores, de los cuales 32% es del sexo femenino. En

Cuadro II. Participación de la mujer en las áreas de estudio de nivel licenciatura, 1990-2003

Áreas de estudio	1990			1995			2003		
	Total	Mujeres	%	Total	Mujeres	%	Total	Mujeres	%
Ciencias agropecuarias	55 814	8 102	14.5	31 523	7 485	23.7	42 090	12 265	29.1
Ciencias de la salud	111 136	61 637	55.5	116 471	67 471	57.9	164 453	101 438	61.7
Ciencias naturales y exactas	28 134	11 189	39.8	21 070	9 084	43.1	35 751	17 108	47.8
Ciencias sociales y administrativas	507 937	255 737	50.3	618 705	338 513	54.7	901 213	522 409	58.0
Educación y humanidades	33 635	20 387	60.6	35 363	23 207	65.6	93 780	62 535	66.7
Ingeniería y tecnología	341 535	11 151	22.8	394 200	104 080	26.4	628 188	193 213	30.7
Total nacional	1 078 191	434 803	40.3	1 217 431	549 840	45.2	1 865 475	908 968	48.7

Fuente: Anuarios estadísticos de la ANUIES

Cuadro III. Participación por sexo en las áreas de estudio de posgrado, especialidad, maestría y doctorado, 2006-2007

Nivel	Total nacional	H	M	Concentración de la participación		
				Área	Masculina (%)	Femenina (%)
Especialidad	34 898	18 299	16 599	Ciencias de la salud	54.4	52.3
Maestría	111 970	55 490	56 480	Ciencias sociales y administrativas	55.1	49.4
Doctorado	15 135	8 764	6 371	Ingeniería y tecnología	22.5	
				Educación y humanidades		28.6

Fuente: Cuadro de elaboración propia en base al Anuario Estadístico (primera etapa) ANUIES, 2004-2007.

Grecia, la Secretaría General de Investigación y Tecnología, cuya labor es supervisar a 19 centros de Investigación Nacional, está compuesta por 63 hombres y solo dos mujeres. Para el periodo de 2003-2004, en este país las mujeres ocupaban únicamente 14% de los puestos de profesor (en 19 universidades), 26% de profesor asociado y 32% de asistente de profesor. Finalmente, en España la incorporación de las mujeres a la investigación está en la misma proporción que la de los varones en lo que se refiere a niveles bajos (estudiantes y egresados de posgrado), sin embargo, en posiciones de mayor jerarquía la tendencia va en descenso, habiendo únicamente 17% de profesoras en las universidades públicas y en los cargos de vicerrector solo 4%.

Las preguntas que surgen en nuestro país son: ¿cómo se traduce esta incorporación de las mujeres en las distintas áreas de educación superior en la vida profesional?, ¿existe una concordancia de la proliferación descrita con el acceso a la ciencia?

En México, el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) en conjunto con el Gobierno Federal, presentó en 2007 el Informe General del Estado de la Ciencia y la Tecnología,²⁴ en este informe se detalla el desarrollo de los Recursos Humanos en la Ciencia y Tecnología (ARHyT) (incluye aquellos individuos que han concluido exitosamente sus estudios de tercer nivel en ciencia y tecnología y las personas que, sin tener educación formal en esta área, están empleadas en una actividad relacionada con el ramo) clasificándolos en tres categorías: Acervo de Recursos Humanos en Ciencia y Tecnología (RHCyTE), Acervo de Recursos Humanos Ocupados en Actividades de la Ciencia y Tecnología (RHCyTO) y Acervo de Recursos Humanos en Ciencia y Tecnología Capacitados (RHCyTC).

Teniendo claras las definiciones habrá que apuntar ciertas cifras que aclaren el panorama sobre el tema que versa el artículo. En nuestro país, las personas que cuentan con preparación en ciencia y tecnología y que trabajan en el área alcanzan 20.6%, lo que indica un limitado desarrollo calificado en el área, tanto para varones como para mujeres. En términos generales, en el rubro de ARHCyT la proporción entre ambos es de 53.6% varones contra 46.6 % mujeres. Respecto a la composición por sexo en RHCyTE es de 53.3% hombres contra 46.7% mujeres. En lo que se refiere a la población que integra los grupos de RHCyTO y RHCyTC,

en ambos la proporción es 55% varones contra 45% mujeres. Lo que significa que aunque hay presencia femenina muy importante en el campo de la ciencia, aún faltan esfuerzos para alcanzar paridad y se observa ligera disminución entre las estudiantes en esta área y las mujeres que son ocupadas o están capacitadas en la misma.

Siguiendo con el recuento y tratando de dar respuesta a las preguntas formuladas, nos referiremos a las mujeres mexicanas que investigan y son reconocidas por tal labor. En 1984 se publicó el decreto por el cual se instaura el Sistema Nacional de Investigadores (SNI), su labor desde entonces hasta hoy es reconocer el trabajo realizado por las personas que se interesan en producir conocimiento científico y tecnológico en nuestro país. Consiste en una serie de evaluaciones y estímulos que respaldan el trabajo de investigación. Desde su conformación, el número de mujeres en el SNI ha ido en aumento: en 1984 representaban 18% de los investigadores inscritos, pasando a 21% en 1991 y alcanzando 28% en 2002;²⁵ para 2008 se calcula que existen 9876 hombres y 4805 mujeres.²⁶ El aumento de la población femenina obedece en gran parte a una reforma en la que se modificó la edad máxima de ingreso de 35 a 40 años.

Un punto importante es que aunque efectivamente podemos observar un cambio relevante en la presencia de mujeres, habrá que señalar en qué áreas existen diferentes niveles de participación, entre más cuota de productividad se exige, menor es la participación femenina;²⁷ además, al igual que en otros niveles como en la licenciatura, la concentración de mujeres se acumula en la rama de humanidades y ciencias de la conducta, teniendo mucho menor participación en las ingenierías. Por ejemplo, para 2006 en el área de ciencias físico matemáticas y de la tierra había en la categoría de *candidato* 300 hombres contra 87 mujeres; en la categoría de Nivel III había 243 hombres por 40 mujeres. En ese mismo año en el área de humanidades y ciencias de la conducta, el nivel de *candidato* había más mujeres que hombres (116 contra 110), sin embargo, en lo referente al Nivel III la porción se invirtió de 115 hombres contra 76 mujeres,²⁸ lo cual confirma el patrón señalado.

En conclusión, hablar de la presencia de las mujeres en la ciencia y en la academia requiere señalar la creciente feminización de la matrícula en las diversas áreas de nivel superior, el número de mujeres que se doctoran o su participación en la ciencia, pero, además, exige indagar qué

elementos contribuyen a su reciente incorporación en el ámbito público, qué condiciones existen para que a pesar de la innegable preparación de las mujeres, su presencia en el ámbito laboral y, sobre todo, en los espacios de toma de decisiones esté aún limitada.

Algunas respuestas, ya trabajadas durante muchos años por los y las interesadas en el tema, sugieren que uno de los principales problemas es que la propia empresa científico-tecnológica occidental se encuentra construida sobre valores de dominación y control masculino. Lo que significa que la ciencia es una construcción social, responde a una serie de intereses y valores en los que predomina la subordinación femenina. Casos concretos de ciencia y tecnología manifestaban importantes sesgos de género y contribuían a dotar de científicidad a teorías sobre la inferioridad intelectual de la mujer o sus roles sociales subordinados, específicamente el determinismo biológico en auge durante los años setenta.²⁹ Por lo tanto, un punto importante para que se pueda hablar de una incorporación de las mujeres a la ciencia es revisar los paradigmas que la fundan.

El reflejo de la situación infravalorada de las mujeres en el trabajo científico no es aislado, es síntoma de un entorno estructural que en general representa menor oportunidad de crecimiento de las mujeres. La doble o triple jornada laboral, la valoración diferenciada por el mismo trabajo, la falta de espacios que permitan desarrollarse, por ejemplo los límites de edad para ingresar a ciertos grados académicos (que no coinciden con los ciclos vitales), entre otras variables, dan forma a una serie de condiciones que determinan la situación de las mujeres.

A lo anterior se suma la falta de información: hasta hace poco no existían las estadísticas con enfoque de género; aún hoy se piensa que el único esfuerzo en la producción de información numérica es la información desagregada por sexo, elemento importante pero que no sustituye la construcción de mediciones e índices que reflejen la forma en que mujeres y hombres acceden y producen en el ámbito científico.

Virginia Woolf en su libro *Un cuarto propio*³⁰ realiza una reflexión excepcional sobre las razones por las que las mujeres no han tenido igual representación que los varones en la escritura de ficción. Queremos retomar su conclusión: para que una mujer o cualquier individuo pueda desarrollar el espíritu y el conocimiento, debe contar con los recursos necesarios que le permitan ocuparse por completo del trabajo de reflexión; no solo se trata de contar con la materia económica resuelta sino con el reconocimiento de su labor.

Aunque en algunas áreas las mujeres y los hombres tienen acceso en la misma proporción a la educación superior a nivel licenciatura y aún en posgrado, hay mecanismos en las maneras de acceder a los estímulos, reconocimientos y distribución de recursos. Se trata de territorios de mayor jerarquía y poder, con lo que se mantiene una orientación tradicional masculina en las instituciones y en la creación de nuevo conocimiento. Así, aunque es innegable el valor de la incorporación femenina en la mayor parte de la matrícula de la educación superior, hay que tener cuidado con el manejo de cifras, no confundir el acrecentamiento con una represen-

tación paritaria en el campo de la academia, de la ciencia y de la toma de decisiones.

Referencias

1. Rousseau J. Emilio o de la educación. México: Porrúa; 1970.
2. Franco G. Educación femenina y prosopografía: Las alumnas del Colegio de las Salesas Reales en el siglo XVIII. Universidad Complutense, Cuadernos de Historia Moderna 1997;19:171-181.
3. Serrano H. La dominación masculina en México. Algunos aspectos formativos y educativos. Fines del siglo XVIII y XIX. Tiempo de Educar 2004;5,009:11-48.
4. Benso C. Exclusión, discriminación y resistencias: El acceso de la mujer al sistema educativo (1833-1930). Disponible en http://webs.uvigo.es/pmayobre/master/textos/benso/mujer_y_educacion.doc
5. Rivera E. Entre la vida cotidiana, los saberes y la ciencia. Las investigadoras de la BUAP. II Encuentro Participación de la Mujer en la Ciencia 2005. Disponible en http://www.cio.mx/2_enc_mujer/Extenso/Posters/S1-GEN05.doc
6. Cristal S, Esquivel G, Romo E. Bosquejo histórico de la participación de las mujeres de México en ciencias e ingeniería. Departamento de Ingeniería Eléctrica y Electrónica, Tecnológico de Monterrey Campus Ciudad de México, México D.F. Disponible en <http://www.sosask.ieee.ca/reg/9/documentos/files/wie-concurso/Garibo-Romo.pdf>
7. Redes Centro de Estudios sobre Ciencia, Desarrollo y Educación Superior. La participación de la mujer en el sistema de ciencia y tecnología en Argentina. Documento de Trabajo No. 8. UNESCO 2003. Disponible en <http://www.centroredes.org.ar>
8. ANUIES. Población escolar de educación superior según el nivel educativo por entidad federativa, 2006-2007. Cálculos obtenidos en la Dirección de Información de Estadística de la Dirección General de Información y Planeación. Disponible en http://www.anui.es.mx/servicios/e_educacion/docs/CUADROS%20WEB/Generales/Cuadros%20Generales%20REVISADOS%202006-2007.xls
9. Escamilla-Gil G. Tendencias de la matrícula en la educación superior. Revista Mexicana de Orientación Educativa 2004;2. Disponible en <http://www.remo.ws/>
10. ANUIES. Población escolar de licenciatura en Universidades e institutos tecnológicos, participación de la mujer en las áreas de estudio, 1970-1998. Anuarios Estadísticos 1970-1998.
11. INEGI. Distribución porcentual de la matrícula en educación superior según sexo para cada área de estudio, 200-2004. Información estadística sociodemográfica. Disponible en <http://www.inegi.gob.mx/inegi/default.aspx?s=est>
12. INEGI. Alumnos inscritos en licenciatura universitaria y tecnológica, su distribución porcentual según sexo, personal docente y escuelas por entidad federativa ciclo escolar 2002/2003. Serie Boletín Estadísticas Continuas, Demográficas y Sociales. Educación básica, media superior y educación superior. Disponible en <http://www.inegi.gob.mx/inegi/default.aspx?s=est>
13. Buquet-Corleto, Cooper J, Rodríguez H, Botello L. Se reafirma la mayoría de mujeres en la UNAM. Gac UNAM 2007;3953:6-7. Disponible en <http://www.dgcs.unam.mx/gacetaweb/2007/070118/gaceta.pdf>
14. Blázquez N, Flores J. Ciencia, tecnología y género en Iberoamérica. México: UNAM; 2005.
15. ANUIES. Población escolar de licenciatura en universidades e institutos tecnológicos, participación de la mujer en las áreas de estudio, 1970-1998. Anuarios Estadísticos 1990-2003.
16. Buquet-Corleto, Cooper J, Rodríguez H, Botello L. Presencia de mujeres y hombres en la UNAM: Una radiografía. México: UNAM; 2006.
17. Álvarez G, Sánchez C, Piña B, Martínez-González A, Zentella M. Tendencias de la matrícula femenina en la educación superior. Un cuarto de siglo. El caso de la carrera de medicina. Disponible en <http://www.ejournal.unam.mx/rfri/no49-4/RFM49406.pdf>
18. ANUIES. Participación por sexo en las áreas de estudio de posgrado. Anuario Estadístico (primera etapa) 2004-2007.
19. ANUIES. Población escolar de posgrado 1970-2004. Anuario Estadístico (primera etapa) 2004-2007.
20. Rebufel V. Una mirada hacia la participación femenina en los fondos de concurso público en investigación científico-tecnológica y propuestas de investigación. Friedrich Ebert Stiftung. Disponible en <http://fes.cl/documentos/Genero/progenero2007/rebufel.pdf>
21. Canales A. Las mujeres en la ciencia. 2007. Disponible en <http://alejandrocanales.blogspot.com/2007/03/06/la-participacion-de-las-mujeres-en-la-ciencia/>
22. UNESCO, Institute for Statistics. Women in science: Under-represented and Under-measured. UIS/BLTN/06/03. Disponible en http://www.uis.unesco.org/template/pdf/s&t/BulletinNo3_v12EN.pdf
23. European Commission. Mapping the maze: Getting more women to the top in research. European communities. 2008. Disponible en <http://ec.europa.eu/>

- research/science-society/document_library/pdf_06/mapping-the-maze-getting-more-women-to-the-top-in-research_en.pdf
24. CONACYT, Gobierno Federal de Estados Unidos Mexicanos. Informe General del Estado de la Ciencia y la tecnología. Capítulo II: Acervo de Recursos Humanos en Ciencia y Tecnología (ARHCyT). Disponible en http://www.siiicyt.gob.mx/siiicyt/docs/contenido/IGECYT_2007.pdf
 25. Instituto Nacional de las Mujeres. Situación de las mujeres en México. Disponible en <http://www.e-mujeres.gob.mx/work/resources/LocalContent/15045/1/SituaciondelasmujeresInforme2004.pdf>
 26. SNI, CONACyT. Estadísticas básicas. Investigadores vigentes por género 1991-2008. Disponible en http://www.conacyt.mx/SNI/SNI_Evaluacion2007.pdf
 27. **Vizcarra-Bordi I, Vélez-Bautista G.** Género y éxito científico en la Universidad Autónoma del Estado de México. *Estudios Feministas* 2007;15:581-608.
 28. CONACYT. Miembros del SNI por área, sexo, categoría y nivel, 2006. Indicadores estadísticos del Informe General del Estado de la Ciencia y la Tecnología. Anexo. Capítulo 2. Recursos Humanos. 2007. Disponible en <http://www.siiicyt.gob.mx/siiicyt/referencias/publicaciones.doc>
 29. **González M, Pérez E.** Ciencia, tecnología y género. Disponible en <http://www.uv.es/~reguera/etica/genero-ciencia%20.pdf>
 30. **Woolf, V.** Un cuarto propio. México: Colofón; 2005.

Esther Margarita Casanueva y López (1954-2008) Semblanza

Pedro Arroyo-Acevedo*

Fundación Mexicana para la Salud, A.C., México D.F., México

Esther Margarita Casanueva y López fue una destacada investigadora en nutrición, fallecida el 31 de enero de 2008 después de luchar durante siete años contra una grave enfermedad. La Academia Nacional de Medicina, corporación que la recibió como miembro numerario en 2003, lamenta profundamente su pérdida.

Nacida en la ciudad de México, cursó la Licenciatura en Nutrición en la Universidad Iberoamericana, de la que formó parte de la primera generación y fue la primera estudiante titulada. Su formación y maduración como investigadora se dio principalmente en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinoza de los Reyes, en el cual ocupó el cargo de subdirectora de Investigación en Salud Pública durante los últimos años de su vida. En 2004 obtuvo el doctorado en Ciencias en la Facultad de Medicina de la UNAM.

En el campo de la investigación científica, los intereses principales de Esther se centraron en la nutrición de la mujer en varias de sus etapas de vida: la adolescencia –en especial la gestante adolescente–, la pregestacional, la gestación, la lactancia y el climaterio. Entre los diversos problemas de nutrición que abordó destacan dos: la deficiencia de hierro, cuyo estudio clínico epidemiológico la condujo a la validación de medidas preventivas para erradicarla, y las relaciones de la deficiencia de vitamina C con la fisiopatología del parto pretérmino.

En el primer caso, los estudios prospectivos del estado de nutrición en hierro durante el embarazo dieron sustento a la suplementación en un esquema semanal, estrategia que fue adoptada como norma internacional para reducir las manifestaciones de intolerancia a la ingestión diaria de hierro.

En relación con la deficiencia de vitamina C, desarrolló un modelo interdisciplinario que abordó los mecanismos moleculares de degradación de la colágena y el papel de la vitamina C en ella, lo que le permitió aclarar uno de los mecanismos del parto pretérmino: la ruptura prematura de membranas.

Estas y otras líneas y temas de investigación dieron lugar a 138 publicaciones nacionales e internacionales, 50 libros y capítulos de libros, ocho artículos de revisión y 251 presentaciones en congresos.

En el curso de estas investigaciones, Esther combinó sus dotes analíticas con sus cualidades como maestra: durante más de 25 años impartió la cátedra de nutrición humana en la Universidad Iberoamericana, y dirigió 71 tesis de licenciatura y maestría.

Otra faceta de Esther a destacar en esta breve semblanza fue su perseverante trabajo editorial. Fue motor de varias publicaciones periódicas y de diversas obras colectivas. Entre las primeras destaca su labor como editora de *Perinatología y Reproducción Humana*, órgano del Instituto Nacional de Perinatología. También fue miembro, durante más de dos décadas, del cuerpo editorial de *Cuadernos de Nutrición*, revista en la que publicó la mayor parte de los 69 artículos de divulgación que registra su currículo. Entre las obras colectivas sobre temas de nutrición clínica y básica en cuya edición fue impulso sustancial, destacan dos: la primera, *Nutriología médica*, libro de texto colectivo actualmente en su tercera edición, con más de 22 mil ejemplares vendidos de sus primeras dos ediciones, referencia indispensable en la enseñanza de la materia a estudiantes de las carreras de medicina y nutrición. *Nutriología médica*, en cuya edición participaron Ana Bertha Pérez Lizaur, Martha Kaufer y Pedro Arroyo, se distingue por el diseño editorial enriquecido en buena medida por la sensibilidad estética de Esther, y por ser el cimiento para la planeación del currículo de nutrición de las licenciaturas mencionadas.

La segunda obra colectiva es un libro editado en dos tomos por Héctor Bourges, Esther Casanueva y Jorge Luis Rosado: *Recomendaciones de ingestión de nutrimentos para la población mexicana*. La solidez de las bases científicas de estas recomendaciones, así como su relevancia para la población de nuestro país, hacen de esta obra un pilar de la nutrición en nuestro medio.

A pesar de que su vida no fue larga, Esther participó en la fundación de varias sociedades, como el Colegio de Nutriólogos de México, y en la presidencia de diversas sociedades científicas, entre ellas la Asociación de Investigación Pediátrica. También obtuvo numerosos reconocimientos por su trabajo y por sus contribuciones a la ciencia y a la salud pública de México: en su currículo encontramos

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Pedro Arroyo-Acevedo. Fundación Mexicana para la Salud, A.C., Periférico Sur 4809, Col. Arenal Tepepan, Del. Tlalpan, 14610 México D.F., México. Tel.: (55) 5655 9011. Correo electrónico: parroyo@funsalud.org.mx

76 distinciones y 25 premios otorgados por diferentes instituciones y sociedades científicas.

El desarrollo y consolidación de la carrera de Esther como científica también ofrece disonancias: gran parte de su formación fue poco escolarizada, no hizo posgrados en el extranjero y la búsqueda y obtención del doctorado respondió más a las presiones de la burocracia científica que a una convicción propia.

Esta breve reseña, por la frialdad de los números, no hace justicia a otras dotes más íntimas de Esther: destaco de

ellas su agudeza intelectual, su generosidad y disposición a la colaboración, su amistad cálida, su sensibilidad artística expresada en la fotografía, su amor por la literatura y, por encima de todo, su ácido sentido del humor.

Termino señalando que la muerte tomó a Esther en plena actividad académica, ya que su incesante labor continuó hasta apenas unos pocos días antes de su partida.

Fe de errata

En el artículo *Transcriptoma en mexicanos: metodología para analizar el perfil de expresión genética de gran escala en muestras simultáneas de tejido muscular, adiposo y linfocitos obtenidas en un mismo individuo*, publicado en el Vol 144, No. 6, 2008, página 473, en el apartado de créditos a los autores, dice: "...Amanda Torres-Salazar...", debe decir: "...Amada Torres-Salazar..."