

Prevalencia de fluorosis dental y consumo de fluoruros ocultos en escolares del municipio de Nezahualcóyotl

Luis Fernando Galicia Chacón,^a María Lilia Adriana Juárez López^{a*} y Nelly Molina Frechero^b

^aEspecialización en Estomatología del Niño y del Adolescente, División de Estudios de Posgrado e Investigación FES Zaragoza, UNAM

^bDepartamento de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana

Recibido en su versión modificada: 7 de julio de 2009

Aceptado: 10 de julio de 2009

RESUMEN

Antecedentes: La fluorosis dental es una alteración de la estructura dentaria caracterizada por zonas de hipomineralización, resultado de la ingesta excesiva de flúor durante la odontogénesis. En México, en los últimos años se ha observado incremento de la fluorosis debido a la exposición a diversas fuentes con fluoruros, como los ocultos en bebidas envasadas. El objetivo de esta investigación fue determinar la prevalencia de fluorosis dental en escolares del municipio de Nezahualcóyotl, Estado de México, así como identificar los factores de riesgo asociados.

Métodos: Un observador previamente estandarizado revisó a 455 niños entre seis y 13 años de edad, de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud. Se aplicó el índice comunitario de fluorosis y a través de la aplicación de una encuesta se analizó la ingesta de bebidas con fluoruros ocultos, como refrescos carbonatados, jugos, aguas embotelladas, té, así como la utilización de dentífricos fluorados.

Resultados: El 73.4 % en los escolares presentó fluorosis dental, con mayor frecuencia en las categorías muy leve y leve. El índice comunitario de fluorosis fue de 1.18 ± 0.80 . Los escolares del municipio de Nezahualcóyotl con ingesta mayor de 0.71 ppm de flúor a través de bebidas embotelladas con fluoruros presentaron un mayor riesgo a fluorosis dental ($p < 0.05$, $RM = 1.554$, $IC\ 95\% = 1.016-2.378$).

Conclusiones: La alta prevalencia de fluorosis en los escolares se relaciona con la ingesta de fluoruros a través de fuentes diversas, sin embargo, en este trabajo, el consumo de fluoruros ocultos fue determinante para la fluorosis observada.

Palabras clave:

Fluorosis dental, fluoruros ocultos, factores de riesgo

SUMMARY

Background: Dental fluorosis is a dental tissue disease, characterized by hypomineralization resulting from excess fluoride reaching the developing tooth. In Mexico in recent years, the prevalence of fluorosis has increased by the exposure to different fluoridated sources such as those found in soft drinks and beverages. Our objective was to determine the prevalence of dental fluorosis among school children living in Nezahualcoyotl, state of Mexico and identify associated risk factors.

Methods: We conducted a cross-sectional study among 455 children aged 6-13 years who had been assessed by a previously standardized observer following WHO criteria. We administered The Community Fluorosis index (FCI) and a survey that analyzed the exposure to fluorides hidden in carbonated drinks, juices, bottled water, tea and the use of fluoride toothpastes.

Results: The prevalence of dental fluorosis was 73.4%. Very mild and mild fluorosis were the more common levels. The Community Fluorosis index (ICF) was 1.18 ± 0.80 . School children living at Nezahualcoyotl that answered they did drink hidden fluorides > 0.71 ppm thought bottled beverages were more of a risk to develop dental fluorosis ($RM\ 1,554$, $95\% CI\ 1.016-2.378$, $p < 0.05$).

Conclusions: Dental fluorosis results from fluoride intake by different sources, however our study, consumption of fluoride hidden in soft and bottled drinks showed a significant correlation with observed fluorosis.

Key words:

Dental fluorosis, hidden fluoride, risk factors

Introducción

La fluorosis es un indicador de la exposición excesiva al fluoruro que puede manifestarse en estructuras óseas y dentarias.¹ La fluorosis dental se origina durante la fase de calcificación y maduración del esmalte; su prevalencia y severidad se relacionan con la cantidad de flúor ingerido, así como con la duración de la exposición.^{2,3}

En las últimas décadas, la ingesta de flúor resultante de la suma de fuentes diversas como alimentos, agua, leche, sal y suplementos, ha ocasionado un incremento en las lesiones fluoróticas.^{4,6} El consumo de bebidas carbonatadas, jugos, néctares preparados con agua fluorada, se ha considerado como riesgo para el desarrollo de fluorosis dental.^{7,8} En México, la norma oficial mexicana NOM-041-SSA-1-1993 establece que la concentración óptima de flúor en el agua

* Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dra. María Lilia Adriana Juárez López. Especialización en Estomatología del Niño y del Adolescente. Edificio de la División de Estudios de Posgrado e Investigación, Planta baja, Campus II, FES Zaragoza. Batalla del 5 de mayo s/n esq. Fuerte de Loreto, Col. Ejército de Oriente. Tel.: 5623-0708, 5623-0721 y 5773-6330. correo-e: liadju@yahoo.com

envasada de consumo debe ser de 0.7 ppm,⁹ no obstante, existen en el mercado diferentes productos que en su etiqueta no especifican la cantidad de flúor incluido, por lo que se les conoce como productos con "fluoruros ocultos".⁸

En aguas embotelladas del estado de Guanajuato se identificaron concentraciones de 1.75 ± 0.38 ppm de flúor;¹⁰ bebidas carbonatadas y jugos de frutas en los estados de San Luis Potosí, Zacatecas, Querétaro y Jalisco tuvieron niveles de flúor por arriba de la norma, en un rango de 1.38 ± 0.55 a 3.52 ± 0.52 .¹¹ En el Distrito Federal se encontró 0.09 a 1.70 ppm de flúor en bebidas carbonatadas, 0.7 a 1.4 ppm en diferentes tipos de té, 0.08-1.42 ppm en jugos y 0.07-1.31 ppm en néctares.^{12,13} Otra investigación encontró que los cereales y las bebidas de chocolate son fuentes importantes en la ingesta diaria de fluoruros.¹⁴

Respecto a la prevalencia en México, diferentes análisis han identificado un porcentaje elevado de fluorosis dental.¹⁵⁻¹⁷ En Hidalgo se informa una prevalencia por arriba de 78 %¹⁸ y en la ciudad de Campeche de 51.9 %.¹⁹ Un estudio señala que 90 % de escolares de la región centro-sur de la República Mexicana presentó fluorosis.²⁰

En la ciudad México y zonas conurbanas se han informado diferentes prevalencias: en la delegación Magdalena Contreras, 81.9 %;²¹ en Iztapalapa, 61 %;²² en Xochimilco, 34 %.²³ El objetivo de este trabajo fue conocer la prevalencia de fluorosis dental en escolares del municipio de Nezahualcóyotl, ubicado en la zona conurbana al oriente de la ciudad, así como su asociación con la ingesta de productos con fluoruros.

Material y métodos

Estudio transversal descriptivo en 455 escolares de seis a 13 años de edad, seleccionados por conveniencia, residentes en el municipio de Nezahualcóyotl, Estado de México. La muestra se obtuvo mediante un cálculo estadístico, considerando la prevalencia de fluorosis informada para la zona aledaña. Se eliminaron del análisis los niños con antecedentes de enfermedades sistémicas o tratamiento ortodóntico. Se obtuvo por escrito el consentimiento de los padres o tutores, quienes además contestaron un cuestionario que permitió obtener la información acerca del consumo de productos embotellados con fluoruros ocultos por parte de cada uno de los participantes, así como la exposición a otras fuentes de flúor.

Cuadro I. Concentración en partes por millón de flúor en 500 ml de bebidas envasadas con fluoruros ocultos.

	Concentración de fluoruro	
	\bar{x}	Rango
Bebidas carbonatadas	0.45 ppm	0.09 – 1.70 ppm
Jugos envasados	0.51 ppm	0.07 – 1.42 ppm
Agua embotellada	0.16 ppm	0.052 – 0.48 ppm
Té instantáneo	1.48 ppm	0.49 – 3.35 ppm

Promedios reportados por Loyola-Rodríguez JP,¹¹ Galicia-Sosa A,¹² Jiménez Farfán D.¹³

Para determinar la presencia de fluorosis dental, un observador previamente estandarizado en el índice comunitario de Dean,²⁴ con una concordancia kappa de 0.84, realizó un examen bucal con espejo y explorador del número cinco, con luz del día y sin utilizar ningún tipo de desecación de la superficie dentaria.

Posteriormente se analizaron las respuestas del cuestionario y se calculó el volumen de las diferentes bebidas consumidas al día, siguiendo los siguientes pasos:

1. Se consideró 250 ml por cada vaso estándar ingerido.
2. Con base en la literatura relativa a la concentración de flúor en las diferentes bebidas incluidas en el cuestionario, se infirió la cantidad de fluoruros ocultos consumidos por día. El cuadro I muestra la concentración de flúor en bebidas carbonatadas, jugos envasados, agua embotellada y té.^{12,13}
3. Los escolares se clasificaron de acuerdo con la severidad de la fluorosis. Se consideró también la edad de inicio del consumo de las bebidas con fluoruros, así como la edad de inicio de utilización de dentífrico y frecuencia del cepillado dental.

Los resultados fueron analizados mediante el paquete estadístico SPSS, y se obtuvo frecuencia y distribución de acuerdo con la severidad de fluorosis dental en los escolares según el índice comunitario de fluorosis de Dean (IFC). Para identificar la asociación de la fluorosis dental con los factores de riesgo incluidos en la encuesta, se aplicó la razón de momios con un intervalo de confianza de 95 %. Se consideró riesgo cuando el consumo de fluoruros a través de las bebidas embotelladas fue mayor a 0.7 ppm al día.

Resultados

Se revisaron 455 niños con un promedio de edad de 8.69 ± 1.73 años. La prevalencia de fluorosis dental fue de 73.4 % (334). La distribución de acuerdo con la severidad se muestra en la figura 1.

El índice comunitario de fluorosis fue de 1.18 ± 0.80 . De los escolares con fluorosis, 34.4 % correspondió a hombres (n = 161) y 38 % a mujeres (n = 173). La distribución de

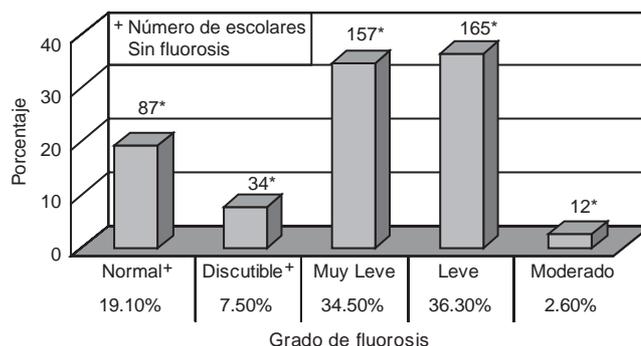


Figura 1. Distribución de escolares de seis a 13 años del municipio de Nezahualcóyotl en relación con la severidad de la fluorosis dental.

Cuadro II. Frecuencia y distribución de escolares de seis a 13 años con o sin fluorosis en el municipio de Nezahualcóyotl

Edad	Escolares	Sanos	Con fluorosis
6-7	132	23 (5.1%)	109 (23.9%)
8-9	150	54 (11.9%)	96 (21.1%)
10-11	163	42 (9.3%)	121 (26.5%)
12-13	10	2 (0.4%)	8 (1.7%)
Total	455	121 (26.6%)	334 (73.4%)

escolares con fluorosis en relación con la edad se muestra en el cuadro II.

En el cuadro III se presentan los promedios de consumo de fluoruros ocultos por día de los escolares participantes, conforme los valores del cuadro I. La figura 2 muestra la distribución de los escolares por edad en relación con el consumo de fluoruros ocultos; 45 % de los escolares ingería diariamente productos cuyas concentraciones de fluoruro sumaron más de 0.71 ppm.

Cuando se consideró el promedio de flúor consumido a través del agua embotellada, té, jugos y bebidas carbonatadas, se encontró un riesgo estadísticamente significativo (RM = 1.554, IC 95 % = 1.016-2.378, $p < 0.05$). En el cuadro IV se presenta en forma separada la asociación de cada uno de factores de riesgo para fluorosis considerados; la variable bebida carbonatada se omitió del cuadro ya que se comportó como constante.

En la figura 3 se aprecia la distribución de los escolares de acuerdo con la severidad de la fluorosis respecto a los diferentes rangos de consumo de fluoruros ocultos.

Discusión

En México, la exposición a fluoruros a través de varias fuentes ha ocasionado un incremento en los casos de fluorosis dental, incluso en zonas consideradas no endémicas. Si bien el municipio de Nezahualcóyotl tiene una baja concentración de flúor en el agua potable, en este trabajo se observó que los escolares tuvieron alta prevalencia de fluorosis dental (73.40 %), con mayor frecuencia de casos en

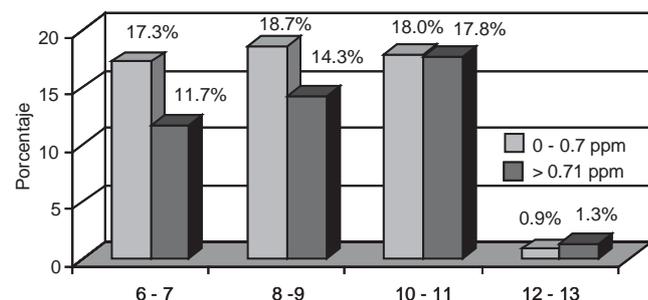


Figura 2. Porcentaje de escolares de Nezahualcóyotl distribuidos por edad y nivel de consumo de fluoruros ocultos.

Cuadro III. Promedio de consumo de fluoruro al día a través de bebidas con fluoruros ocultos por escolares de seis a 13 años en el municipio de Nezahualcóyotl

Bebidas con fluoruros ocultos	Contenido de fluoruro (ppm)
Bebida carbonatada	0.10 ± 0.10
Jugo envasado	0.09 ± 0.11
Agua embotellada	0.30 ± 0.16
Té	0.66 ± 0.99
Total *	1.16 ± 1.06

*Promedio diario de la sumatoria del consumo de fluoruros ocultos a través de bebidas envasadas

las categorías leve (36 %) y muy leve (34 %), con un índice comunitario de fluorosis de 1.18, lo que indica un problema de salud pública con riesgo medio que requiere la vigilancia y reducción de la ingesta de flúor.²⁵

La prevalencia de fluorosis observada fue mayor a la identificada en escolares de 12 años residentes en la misma área en el año 2003,²² lo cual podría sugerir un incremento de casos, sin embargo, las diferencias pueden deberse a que en este trabajo se incluyeron niños con un rango de edad más amplio que en el realizado hace seis años.

Los escolares de Nezahualcóyotl presentaron menor prevalencia de fluorosis en comparación con la identificada en Magdalena Contreras y en la zona sur de la ciudad de México, donde se informaron prevalencias de 81.9 y 76 %, respectivamente,^{21,26} pero mayor a la de Iztapalapa y Xochimilco, 60.4 y 40 % respectivamente.^{22,23}

La severidad de la fluorosis está relacionada principalmente con la cantidad de flúor ingerido y en este sentido consideramos que los escolares que participaron tuvieron una exposición por arriba de la dosis óptima a fluoruros durante la etapa de odontogénesis o una susceptibilidad mayor. Los habitantes de Nezahualcóyotl en su mayoría pertenecen a un nivel económico bajo, con problemas de desnutrición interrelacionados, lo que pudo influir en la prevalencia de fluorosis. Ekstrand señaló que las deficiencias de calcio puede incrementar la susceptibilidad.²⁷

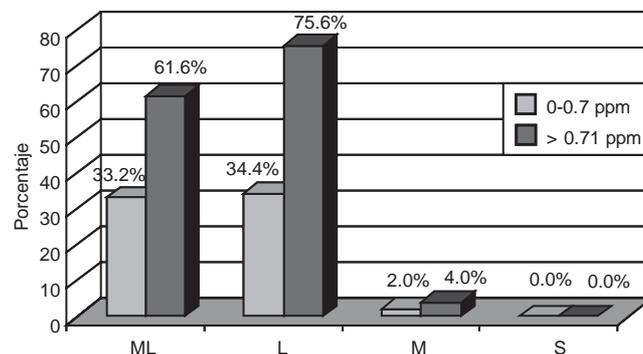


Figura 3. Distribución de la fluorosis dental de acuerdo con los niveles de fluoruro consumidos en escolares de seis a 13 años, del municipio de Nezahualcóyotl. ML = muy leve, L = leve, M = moderada, S = severa.

Cuadro IV. Factores de riesgo para fluorosis dental en escolares de seis a 13 años del municipio de Nezahualcóyotl

Factor de riesgo	Frecuencia (%)	RM	IC 95%*	p
Consumo mayor a 0.7 en jugos *	00.0	1.008	0.992-1.025	0.266
Consumo mayor a 0.7 en agua*	02.6	1.090	0.345-3.447	0.572
Consumo mayor a 0.7 en té*	28.1	1.527	0.973-2.396	0.065
Uso de pasta dental con fluoruro	73.0	4.220	0.697-25.569	0.120
Utilización de pasta dental	63.1	1.433	0.828-2.481	0.197
Utilización de sal fluorada	18.2	0.751	0.474-1.189	0.221

*IC= Intervalo de confianza al 95%, *ppm= partes por millón en bebidas envasadas.

Respecto a estudios en otros estados de la República^{18,20} donde se sabe que las concentraciones de fluoruro en el agua de consumo son mayores, como era de esperar, la severidad de fluorosis en los escolares de Nezahualcóyotl fue menor. La severidad encontrada coincide con otros informes en el valle de México y zona metropolitana,^{21,22} que señalan la categoría leve como la más frecuente. Este grado de severidad se caracteriza por opacidades difusas en dientes anteriores y posteriores, que confieren un aspecto considerado antiestético.

Por otra parte, la encuesta sobre consumo de flúor mostró que los escolares de Nezahualcóyotl consumen diariamente alimentos preparados con sal fluorada y que utilizan pastas fluoradas desde edades tempranas, además de la exposición a fluoruros ocultos en bebidas. Al respecto, se ha señalado que cerca de las dos terceras partes de la ingesta diaria de flúor en los niños proviene de bebidas embotelladas,^{28,29} cuyo consumo se ha incrementado en los últimos años debido a que la población prefiere utilizar sustitutos del agua potable que es distribuida a través de las redes, además, de que los mexicanos son grandes consumidores de refrescos.³⁰

Los resultados de este trabajo sugieren que los escolares de Nezahualcóyotl ingieren diariamente 1.16 ± 1.06 ppm de flúor a través de bebidas embotelladas con fluoruros ocultos. Cerca de 45 % de los participantes indicó consumir diariamente estos productos, a su vez que presentaron también una prevalencia mayor de fluorosis dental. Investigaciones al respecto han registrado que en México y el área conurbana los jugos envasados, las bebidas carbonatadas y las aguas embotelladas presentan concentraciones importantes de flúor que se suman a la ingesta a través de los alimentos.^{12,13}

En este trabajo, el consumo de fluoruros contenidos en bebidas embotelladas fue un factor de riesgo para fluorosis dental, lo que contribuye a la identificación de factores de riesgo en niños mexicanos, ya que complementa análisis anteriores que abordaron por separado la prevalencia y la concentración de fluoruros en bebidas. Sin embargo, debe señalarse que la fluorosis es el resultado de la adición de los fluoruros ingeridos, por lo que para obtener resultados más concluyentes sería indispensable investigar la dieta diaria a través del método de duplicación de plato, lo que permitiría conocer con precisión la cantidad de flúor ingerido por día.

Consideramos importante que las autoridades regulen la normatividad sobre la concentración de flúor en bebidas de consumo frecuente como jugos y refrescos, para que todos los productos incluyan la información nutrimental de manera obligatoria y de esta manera prevenir la fluorosis dental no solo en el municipio de Nezahualcóyotl sino en toda la República Mexicana. También es necesario restringir o supervisar el consumo de estos productos en niños menores de los seis años, etapa en la cual se encuentra en desarrollo la dentición permanente.

Por otra parte, la introducción al mercado de dentífricos fluorados, así como el desconocimiento de las cantidades a utilizar, han incrementado el riesgo para fluorosis dental debido a que los niños menores ingieren en forma inadvertida la pasta dental, de tal manera que al efecto tóxico de los dentífricos fluorados se agrega el efecto sistémico.³¹ De ahí la importancia de desarrollar nuevas investigaciones que aborden el metabolismo de los fluoruros en niños mexicanos, con la finalidad de determinar la dosis óptima de flúor requerida para prevenir la caries dental sin riesgo de fluorosis, para de esta manera promover su uso racional que evite los efectos tóxicos.

Referencias

1. **Vieira AP, Mousny M, Maia R, Hancock R, Everett ET, Grynpas MD.** Assessment of teeth as biomarkers for skeletal fluoride exposure. *Osteoporos Int* 2005;16:1576-1582.
2. **Fejerskov O, Manji F, Baelum V.** Dental fluorosis. Copenhagen: Munksgaard; 1988. pp. 55-69.
3. **Fejerskov O, Larsen MJ, Richards A, Baelum V.** Dental tissue effects of fluoride. *Adv Dent Res* 1994;8:15-31.
4. **Riordan PJ.** Fluoride supplements for young children: an analysis of the literature focusing on benefits and risks. *Comm Dent Oral Epidemiol* 1999;27:72-83.
5. **Pendrys DG.** Risk of enamel fluorosis in nonfluoridated and optimally fluoridated populations: considerations for dental professional. *JADA* 2000;131:746-755.
6. **Ellwood R, O'Mullane D.** Association between dental enamel opacities and dental caries in a North Wales population. *Caries Res* 1994;28:383-387.
7. **Kirititsy MC.** Assessing fluoride concentrations of juice and juice-flavored drinks. *J Am Dent Assoc* 1996;127:895-902.
8. **Loyola-Rodríguez JP, Pozos-Guillén AJ.** Fluoruros ocultos como factor de riesgo a fluorosis dental en San Luis Potosí, México. *Rev ADM* 1998;55:272-276.
9. **Secretaría de Salud.** Norma oficial mexicana NOM-041-SSA1-1993, bienes y servicios. Agua purificada envasada. Especificaciones sanitarias.
10. **Cervantes GME, Ortiz BJJ, Ovalle JW.** Concentración de flúor de ppm de los pozos de agua potable y aguas embotelladas de la ciudad de Salamanca, Guanajuato. *Rev ADM* 1998;55:18-20.

11. **Loyola-Rodríguez JP, Pozos-Guillén AJ, Hernández-Guerrero JC, López-Moctezuma A, San Martín-López A.** Bebidas embotelladas como fuentes adicionales de exposición a flúor. *Salud Publica Mex* 1998;40:438-441.
12. **Galicia-Sosa A.** Concentración de flúor en los refrescos consumidos en la ciudad de México [tesis de licenciatura], Facultad de Odontología, UNAM, 2001. pp. 50, 51, 65, 66.
13. **Jiménez-Farfán D, Hernández-Guerrero JC, Ledesma-Montes C, Loyola-Rodríguez JP.** Fluoride content in bottled waters, juices and carbonated soft drinks in México City. *Int J Ped Dent* 2004;14:260-266.
14. **Buzalaf MA, Granjeiro JM, Duarte JL, Taga ML.** Fluoride content of infant foods in Brazil and risk of dental fluorosis. *ASDC J Dent Child* 2002;69:196-200.
15. **Lozano V.** Fluorosis dental en Ensenada, Baja California. *Rev ADM* 1992;6:340-344.
16. **Barrandey S, Caballero M, Magaña J, Rodríguez E.** Sal fluorada, riesgo o beneficio para la población de la ciudad de Chihuahua. *Revista ADM* 1994;2:80-89.
17. **Ortiz M, Vargas D, Ovalle J.** Fluorosis dental de la población escolar de Salamanca, Guanajuato. *Memorias del Primer Concurso Estudiantil Nacional de Investigación (CENI)*, 1996. p. 15.
18. **Pontigo P, Irigoyen ME, Hernández JC, Sánchez S, Heredia E.** Dental fluorosis and dental caries in children of Tula, Hidalgo. *Int Dental J* 1999;49:301.
19. **Vallejo-Sánchez AA, Pérez-Olivares SA, Casanova-Rosado A, Gutiérrez-Salazar MA.** Prevalencia, severidad de fluorosis y caries dental en una población escolar de seis a 12 años de edad en la ciudad de Campeche, 1997-98. *Revista ADM* 1998;6:266-271.
20. **Molina-Frechero N, Irigoyen M, Luengas AI.** Fluorosis dental in bambini in eta scolare. *Prev Assist Dent* 1995;21:31-34.
21. **Jiménez-Farfán MD, Sánchez-García S, Ledesma-Montes C, Molina-Frechero N, Hernández-Guerrero JC.** Fluorosis dental en niños radicados en el suroeste de la ciudad de México. *Rev Mex Pediatr* 2001;68:52-55.
22. **Juárez-López ML, Hernández-Guerrero JC, Jiménez-Farfán D, Ledesma-Montes C.** Prevalencia de fluorosis dental y caries en escolares de la ciudad de México. *Gac Med Mex* 2003;139:221-225.
23. **Molina-Frechero N, Castañeda-Castaneira E, Sánchez-Flores A, Robles-Pinto G.** Incremento de la prevalencia y severidad de fluorosis dental en escolares de la delegación Xochimilco en México D.F. *Acta Pediatr Mex* 2007;28:149-153.
24. **Horowitz HS.** Indexes for measuring dental fluorosis. *J Public Health Dent* 1986;46:179-183.
25. **Dean HT.** Fluorine: water-borne fluorides and dental health. Philadelphia: Saunders; 1949. pp. 243-245.
26. **Irigoyen ME, Molina-Frechero N, Luengas I.** Prevalence and severity of dental fluorosis in a Mexican community with above-optimal fluoride concentration in drinking water. *Community Dent Oral Epidemiol* 1995;23:243-252.
27. **Ekstrand J.** Fluoride intake in early infancy. *J Nutr* 1989;119:1856-1860.
28. **Stannard JG, SMI YS, Kritsinel M, Labropuoluo O, Tsamtouris A.** Fluoride levels and fluoride contamination of fruit juices. *J Clin Ped Dent* 1991;16:38-40.
29. **Shannon IL.** Fluoride in carbonated soft drinks. *Texas Dent* 1997;6:6-9.
30. **Huesca P.** México ocupa el segundo lugar en el consumo de refresco. *La Crónica*. 28 de marzo 2007. Disponible en <http://www.Cronica.com.mx.nota.pho>
31. **Mascarenhas AK, Burt BA.** Fluorosis risk from early exposure to fluoride toothpaste. *Community Dent Oral Epidemiol* 1998;26:241-248.

Progresión de prediabetes a diabetes mellitus tipo 2 en mexicanos. Evaluación en una cohorte

Martín Coronado-Malagón,^{a*} J. Iván Gómez-Vargas,^a Diego Espinoza-Peralta^a y Alejandro Arce-Salinas^a

^aDivisión de Medicina Interna, Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos, México D.F., México

Recibido en su versión modificada: 4 de agosto de 2009

Aceptado: 7 de agosto de 2009

RESUMEN

Antecedentes: Las poblaciones latinas tienen mayor progresión de prediabetes a diabetes mellitus tipo 2 (DM2); se desconoce la progresión en mexicanos. El objetivo de esta investigación fue conocer la progresión anual de prediabetes a DM2.

Métodos: Se siguió una cohorte de sujetos sanos de 2001 a 2006. Se determinaron los sujetos que tuvieron diagnóstico de DM2 a uno y dos años de seguimiento entre normoglucémicos y prediabéticos. Se compararon variables de interés entre ambos grupos y entre los que desarrollaron DM2 y quienes no.

Resultados: 656 sujetos, 14 casos de DM2 al primer año; 11 entre los prediabéticos, incidencia de 4.5%; tres entre los normoglucémicos, incidencia 0.72%. El riesgo relativo para desarrollar DM2 de los prediabéticos fue de 7.7 (IC 95% = 2.1-27.9) y de los normoglucémicos de 1.04 (IC 95% = 1.02-1.08). Al segundo año, la incidencia de DM2 fue de 7.6% entre prediabéticos y 0.6% en el otro grupo. Los factores de riesgo para desarrollo de DM son mayor cifra de glucosa e índice de masa corporal.

Conclusiones: Encontramos una incidencia continua anual de seis casos por cada 100 pacientes/año para el desarrollo de DM2 entre los prediabéticos. Mayor glucosa en ayuno e índice de masa corporal son los determinantes más consistentes con su desarrollo.

Palabras clave:

Resistencia a la insulina, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, estado prediabético

SUMMARY

Background: Pre-diabetic Latino subjects have shown higher incidence of type 2 diabetes mellitus (DM2) compared with other populations. The incidence is unknown in the Mexican population. Our aim was to identify the annual incidence of DM2 among a Mexican pre-diabetic population.

Methods: An inception cohort of healthy Mexican patients was followed from 2001 to 2006. Those who fulfilled diagnosis of DM2 (ADA criteria) were registered at one and 2 years of follow-up among pre-diabetic and normoglycemic individuals. We compared relevant variables between both groups, those who developed diabetes and those who did not.

Results: 656 subjects were included; at one year, 14 patients were diagnosed with DM2, 11 among pre-diabetics, incidence of 4.5%; 3 among normoglycemic subjects, incidence of 0.72%. The relative risk for the development of DM2 in the pre-diabetic group was 7.7 (IC95% 2.1-27.9), and among the normoglycemic group of 1.04 (IC95% 1.02-1.08). At the 2nd year, DM2 incidence was 7.6% in pre-diabetics, and 0.6% in normoglycemics. Risk factors associated were higher fast glucose and greater BMI.

Conclusions: We found a constant annual incidence of DM2 among prediabetics of 6 cases per 100 patient/year in follow-up. Higher fast glucose determinations and greater BMI are the main determinants for DM2 development.

Key words:

Insulin resistance, hyperglycemia, glucose intolerance, prediabetic state

Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una de las enfermedades crónicas más costosas de nuestros tiempos; está asociada con un gran número de desenlaces adversos y puede alterar prácticamente todas las esferas de la vida de los pacientes afectados. A la fecha, su frecuencia se incrementa rápidamente y ha alcanzado proporciones epidémicas en el mundo.¹ En México, el panorama no es más alentador; la

prevalencia ajustada por edad alcanza casi 8.2% de la población.² En 1980, la DM fue la novena causa de muerte en México y ascendió a la tercera en 1997; ya en 2005 se colocó como la primera causa de mortalidad general, con 13.6% de los decesos, aunque la magnitud del problema es mayor si se combina la mortalidad relacionada con padecimientos en los que la DM2 tiene un papel central en su patogénesis, como la enfermedad vascular cerebral (5.5% de la mortalidad) o la cardiopatía isquémica (10.8%).³

* Correspondencia y solicitud de sobretiros: Martín Coronado-Malagón. Andador Analco 17, manzana 2, lote 8, Col. Isidro Fabela, Del. Tlalpan, 14030 México D.F., México. Tel.: (55) 5666 7548, fax: (55) 5666 7548. Correo electrónico: martincoro@yahoo.com

Uno de los enfoques más recientes en DM2 es prevenir la aparición de la enfermedad, dado que el metabolismo anormal de la glucosa puede documentarse años antes del inicio, principalmente con la evaluación de la resistencia a la insulina.⁴ La prediabetes es definida como un estado de homeostasis anormal de la glucosa por déficit o resistencia a la acción de la insulina y precede a la DM2; está asociada con un incremento en la mortalidad y morbilidad, por lo que se ajusta adecuadamente al concepto de enfermedad⁵ e incluye a los pacientes que presentan glucemia basal alterada y a los que tienen tolerancia anormal a la glucosa.⁶ La historia natural de estos trastornos es variable, aunque se sabe que aproximadamente 25 % de los sujetos progresará a DM2 en los siguientes tres a cinco años.⁷ La progresión de prediabetes a DM2 es variable en las poblaciones. Tuomilehto,⁸ en un estudio europeo, mostró una incidencia de 6 % anual, mientras que un grupo multicéntrico estadounidense, en sujetos de diferentes razas, registró una tasa de incidencia general de 11 %.⁹ Sin embargo, la progresión de prediabetes a DM2 en México está poco informada.

Debido a ello, decidimos realizar una evaluación de la progresión de prediabetes a DM2 en una cohorte de sujetos mexicanos.

Material y métodos

Se trata de un estudio observacional, longitudinal, prospectivo, en una cohorte. El universo estuvo constituido por personal que labora en Petróleos Mexicanos al que se realiza evaluaciones anuales del estado de salud, generalmente se trata de trabajadores cuyo lugar de residencia es el área metropolitana de la ciudad de México. Los pacientes que completan adecuadamente todas las evaluaciones y han cumplido al menos una visita de seguimiento conformaron la cohorte prospectiva.

Se evaluó una cohorte de individuos considerados como sujetos sanos de acuerdo con el médico evaluador, de enero de 2001 a diciembre de 2006; en cada una de estas evaluaciones se realizaron biometría hemática, química sanguínea, perfil de lípidos, examen de orina y pruebas de funcionamiento hepático, además de un cuestionario estructurado, somatometría, electrocardiograma de superficie y prueba de esfuerzo con protocolo de Bruce. Fueron incluidos todos los que tuvieran dos o más visitas, y se excluyeron a los que tenían diagnóstico previo conocido de DM2,⁶ y a aquellos con enfermedades pancreáticas, hipotiroidismo, enfermedades suprarrenales o de hipófisis, enfermedad isquémica del corazón, historia de aterotrombosis y a los que consumieran actualmente o lo hubieran hecho en los últimos tres meses, diuréticos tiazídicos, sulfonilureas, biguanidas, tiazolidinedionas, anticonvulsivantes o glucocorticoides.

En la primera visita se calificó a cada sujeto de acuerdo con su nivel de glucosa en ayuno, en dos categorías: prediabéticos y normoglucémicos, conforme la definición de la ADA (*American Diabetes Association*).⁶ Para las visitas subsecuentes, analizamos el número de sujetos de cada grupo que completaron la definición de DM2, también de acuerdo con la ADA.

Luego de la primera visita, las recomendaciones que se les dan a los sujetos evaluados son generales y no incluyen maniobra específica, dietética o en cuanto a actividad física y solamente se señala el grado de sobrepeso. En una evaluación al azar de 5 % de los expedientes se verificó que únicamente 8 % de todos los casos a los que se hizo la recomendación de solicitar cita a especialidades, medicina general o consulta de consejo nutricio lo llevó a cabo, por lo que prácticamente no se pudo someter a los pacientes a determinación de intolerancia a la glucosa mediante la prueba de carga oral.

Análisis estadístico

Se emplearon medidas de tendencia central y de dispersión para todos los datos. La tasa de incidencia de DM2 para cada grupo se determinó con los sujetos que cumplieron el diagnóstico de DM2 en las visitas del primero y segundo año. Las comparaciones entre normoglucémicos y prediabéticos y entre los que desarrollaron y no DM2 se realizaron con estadística χ^2 para variables discretas y estadística no paramétrica para variables continuas. Se clasificaron los pacientes en la visita inicial en cuartiles y se determinó el riesgo para cada cuartil en el seguimiento a uno y dos años. Las variables más relevantes relacionadas con el desarrollo de DM2 se incluyeron en un modelo de regresión logística.

Resultados

La cohorte se constituyó con 820 personas, 65 casos se excluyeron por datos incompletos, 57 sujetos porque ya presentaban el diagnóstico de DM2 y 42 casos tuvieron otra de las condiciones de exclusión (uso de medicamentos principalmente); finalmente evaluamos a 656 personas, 547 (83.3 %) hombres y 109 (16.7 %) mujeres, con edad promedio para todo el grupo de 45.5 ± 8.7 años (límites de 24 a 71, mediana 46 años). En la primera visita, 217 cumplieron criterios para ser considerados prediabéticos (33.1 %) y 439 normoglucémicos (66.9 %). La edad de los pacientes prediabéticos fue 47.9 ± 8.6 , de 28 a 70 años; mientras que la de los sujetos normoglucémicos fue de 45.3 ± 8.4 , de 24 a 71 años ($p < 0.001$); de igual forma, el índice de masa corporal mostró diferencia entre ambos grupos, 26.8 ± 3.0 y 25.3 ± 3.1 , respectivamente ($p < 0.001$); otros datos relevantes estuvieron relacionados con el perfil de lípidos en la primera evaluación, tal como se muestra en el cuadro I.

Hubo 11 casos que cumplieron criterio de DM2 en el grupo de prediabetes al primer año, para una tasa de progresión de 4.5 % (RR = 7.7, IC 95 % = 2.1-27.9, al compararlo con el grupo de normoglucemia); mientras que en el grupo con normoglucemia, el número de sujetos que cumplieron criterio para DM2 luego de un año fue de tres, para una tasa de progresión de 0.72 % (RR = 1.04, IC 95 % = 1.02-1.08); la tasa de progresión mostró diferencias al comparar ambos grupos ($p < 0.001$) (Figura 1). Entre los 439 que se catalogaron como normoglucémicos en la primera visita, 96 sujetos (21.9 %) cumplieron

Cuadro I. Características generales de los sujetos normoglucémicos y prediabéticos al inicio

Variables	Normoglucémicos (n = 439)	Prediabéticos (n = 217)	Valor de p*
Sexo H/M	352/87	195/22	0.001
Edad en años (media ± DE)	44.3 ± 8.4	47.9 ± 8.6	0.001
IMC kg/m ² (media ± DE)	25.3 ± 3.1	26.8 ± 3.0	0.001
Glucosa en ayuno mg/dl (media ± DE)	91.1 ± 6.9	106 ± 5.4	0.001
Triglicéridos mg/dl (media ± DE)	178.1 ± 126.9	200.1 ± 137.6	0.01
Colesterol total mg/dl (media ± DE)	214.5 ± 85.1	225.2 ± 77.2	0.02
HDL mg/dl (media ± DE)	44.2 ± 12.0	40.8 ± 8.9	NS
LDL mg/dl (media ± DE)	126.3 ± 32.2	134.7 ± 40.8	NS

H = hombres, M = mujeres, DE = desviación estándar, NS = no significativo.

* χ^2 para variables categóricas, U de Mann-Whitney para variables continuas.

criterio de prediabetes al año siguiente, mientras que 76 de los 217 prediabéticos iniciales (35 %) regresaron a normoglucemia, quedando 141 (65 %) en la categoría de prediabéticos. Cuando se clasificaron las cifras de glucosa inicial en cuartiles, en el primer cuartil se obtuvieron cifras de glucosa hasta de 90 mg/dl, el siguiente de 91 a 97 mg/dl, el tercero de 98 a 103 mg/dl y el último incluyó los valores mayores de 103 mg/dl. Tres casos de sujetos que desarrollaron diabetes pertenecieron al primer cuartil, mientras que otros 11 casos pertenecieron al cuarto (RR 4.1, IC 95 % = 1.14-15.3, $p < 0.001$ al comparar el cuartil cuarto con el primero).

Respecto a los sujetos que en la visita de un año tuvieron prediabetes, hacia la visita del segundo año, ocho cumplieron el diagnóstico de DM2, con una tasa de progresión de 7.6 %; mientras que en el grupo de normoglucemia en el primer año hubo un nuevo caso de diabetes al siguiente año, para una tasa de progresión de 0.6 %.

En el seguimiento de todo el grupo, de 946 pacientes/año, la incidencia anual fue de 2.4 por cada 100 pacientes/año, que sería considerada la incidencia de toda la muestra; aunque la incidencia en prediabéticos, 322 pacientes/año en

seguimiento, fue mucho mayor, de 5.9; mientras que en 613 pacientes/año de seguimiento entre los normoglucémicos fue de 0.6. Los únicos factores relacionados con el desarrollo de diabetes en el grupo fueron mayor cifra de glucosa basal, con incremento lineal del riesgo a partir de 103 mg/dl y mayor IMC en el modelo multivariado, no pudiendo ser incluidas las diferencias en los niveles de lípidos o la edad, que se obtuvieron en las comparaciones univariadas.

Discusión

El estado de metabolismo anormal de la glucosa conocido como prediabetes es considerado como un factor de riesgo para el desarrollo de la DM2 y sus consecuencias. En este trabajo hemos mostrado que el riesgo para su desarrollo es sustancialmente mayor entre los prediabéticos cuando son comparados con los sujetos normoglucémicos. La prediabetes debe ser considerada una enfermedad plenamente reconocible, en razón de su elevada prevalencia y que por sí sola se relaciona con un incremento de la morbilidad, mortalidad y presencia de complicaciones, tal como lo han sugerido otros autores.⁵

Actualmente, la prediabetes se determina en dos grupos de sujetos que parecen ser diferentes, tanto desde el punto de vista fisiopatológico como en la evolución clínica: los que presentan glucosa anormal en ayuno y los que tienen tolerancia anormal a la glucosa luego de una carga estandarizada. Los primeros tienen resistencia hepática a la insulina, mientras que los últimos presentan resistencia a la insulina a nivel muscular, con leve reducción de la sensibilidad hepática.⁷ En este trabajo no pudimos verificar si los sujetos con prediabetes diagnosticados mediante glucosa anormal en ayuno también tenían intolerancia a la glucosa, ya que la progresión hacia DM2 es mayor en los sujetos con ambas condiciones.¹⁰ Recientemente, Ferrannini y colaboradores mostraron en una población mexicana que el riesgo para el desarrollo de diabetes es diferente entre estas poblaciones¹¹ en una evaluación prospectiva con siete años de diferencia.

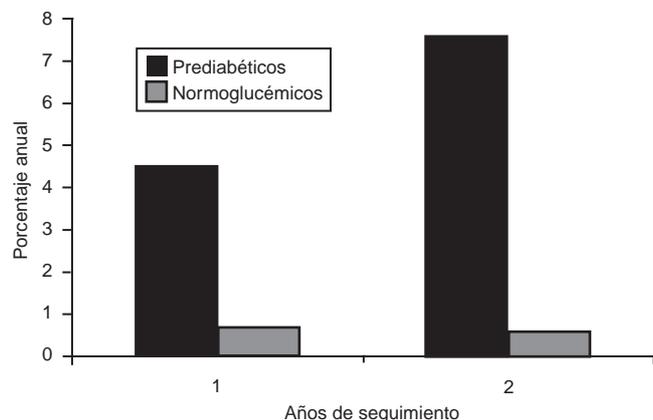


Figura 1. Tasa de progresión anual a DM en sujetos normoglucémicos y prediabéticos.

La incidencia informada en Europa de progresión a DM2 en sujetos de alto riesgo fue de 6 %;⁸ en nuestra población encontramos una incidencia anualizada de 5.9 casos por 100 pacientes/año que, a juicio nuestro, resulta inferior a la esperada. Consideramos que dos factores tuvieron relación con un posible subdiagnóstico en nuestra cohorte: los pacientes con prediabetes fueron solamente considerados por la glucosa anormal en ayuno, que se relaciona con una incidencia menor cuando se compara con los casos diagnosticados mediante la intolerancia a la glucosa;¹¹ además, nuestros pacientes fueron más jóvenes y con menor índice de masa corporal promedio. Kow-Tong Chen¹² informa una tasa de progresión anual a DM2 de 3.2 % en un grupo de sujetos con glucosa anormal en ayuno y con características más similares a nuestra cohorte.

Los factores de riesgo en este trabajo para el desarrollo de DM2 en prediabéticos fueron cifras más altas de glucosa (cuartiles más altos) y de índice de masa corporal, sin que otros factores, que también fueron evaluados y se han mencionado en otros estudios, pudieran contribuir.¹³

En conclusión, encontramos asociación entre mayores cifras de glucosa e índice de masa corporal con el desarrollo de DM2 de prediabéticos pertenecientes a una población mexicana, así como una incidencia al menos tan elevada como la de sujetos de alto riesgo de otras poblaciones, por lo que resulta imperativo adecuar las estrategias preventivas en la población general, pero particularmente identificar e intervenir al grupo de prediabéticos, principalmente con cambios en el estilo de vida o, incluso con fármacos que muestren ser costo-efectivos.

Referencias

1. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998;21:1414-31.
2. Aguilar-Salinas CA, Velázquez-Monroy O, Gómez-Pérez FJ, González-Chávez A, Esqueda AL, Molina-Cuevas V, et al. Characteristics of patients with type 2 diabetes in Mexico: Results from a large population based nationwide survey. *Diabetes Care* 2003;26:2021-2026.
3. Secretaría de Salud. Estadísticas vitales de México. 2007. Disponible en http://sinais.salud.gob.mx/descargas/xls/diezprincausasmort2007_CNEGySR.xls
4. Lillioja S, Mott DM, Spraul M, Ferraro R, Foley JE, Ravussin F, et al. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Prospective studies of Pima Indians. *N Engl J Med* 1993;329:1988-1992.
5. Eldin WS, Emara M, Shoker A. Prediabetes: a must to recognise disease state. *Int J Clin Pract* 2008;62:642-648.
6. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007;30(Suppl 1):S42-S47.
7. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, Heine RJ, Henry RR, Pratley R, et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care* 2007;30:753-759.
8. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Lianne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-1350.
9. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
10. Rasmussen SS, Glümer C, Sandbaek A, Lauritzen T, Borch-Johnsen K. Determinants of progression from impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance to diabetes in a high-risk screened population: 3 year follow-up in the ADDITION study, Denmark. *Diabetologia* 2008;51:249-257.
11. Ferrannini E, Massari M, Nannipieri M, Natali A, López-Ridaura R, González-Villalpando C. Plasma glucose levels as predictors of diabetes: The Mexico City diabetes study. *Diabetologia* 2009;52:818-824.
12. Chen KT, Chen CJ, Gregg EW, Imperatore G, Narayan KM. Impaired fasting glucose and risk of diabetes in Taiwan: follow-up over 3 years. *Diabetes Res Clin Pract* 2003;60:177-182.
13. Edelstein SL, Knowler WC, Bain RP, Andrés R, Barrett-Connor EL, Dowse GK, et al. Predictors of progression from impaired glucose tolerance to NIDDM: an analysis of six prospective studies. *Diabetes* 1997;46:701-710.

Factores de riesgo asociados a complicaciones de la asistencia mecánica ventilatoria en el recién nacido prematuro

Carlos Antonio Tapia-Rombo,^{a*} Gustavo Rodríguez-Jiménez,^a Julio César Ballesteros-del Olmo^a y María Luisa Cuevas-Urióstegui^b

^aServicio de Neonatología, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital General, Centro Médico Nacional la Raza

^bUnidad de Investigación en Epidemiología Clínica, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, México D.F., México

Recibido en su versión modificada: 7 de agosto de 2009

Aceptado: 7 de agosto de 2009

RESUMEN

Objetivo: Determinar los factores de riesgo asociados a complicaciones de la asistencia mecánica a la ventilación en el recién nacido prematuro.

Métodos: Retrospectivamente se revisaron 130 expedientes de recién nacidos prematuros egresados por mejoría o defunción. Se formaron dos grupos: A, recién nacidos prematuros que habían presentado complicaciones durante la asistencia mecánica a la ventilación (casos); B, recién nacidos prematuros que ameritaron asistencia mecánica a la ventilación pero sin complicaciones secundarias al procedimiento (controles). Se consideró significancia con $p < 0.05$.

Resultados: Los factores de riesgo significativos después del análisis multivariado fueron edad gestacional de 32 semanas o menos, reintubaciones en tres o más ocasiones, ciclado de ventilador de 60 o más ciclos por minuto al tercer día de haberse iniciado la asistencia mecánica a la ventilación y la persistencia del conducto arterioso sintomático, todos con $p < 0.05$.

Conclusiones: Deberá disminuirse el nivel de ciclado por debajo de 60 por minuto al tercer día cuando sea posible, hacer el menor número de reintubaciones, corregir lo más rápido la persistencia del conducto arterioso cuando esté sintomático, para tratar de evitar complicaciones de la asistencia mecánica a la ventilación.

Palabras claves:

Recién nacido prematuro, ventilación mecánica

SUMMARY

Objective: To determine risk factors associated with the presence of complications with mechanical ventilatory support (MVS) in the preterm infants (PI).

Methods: One hundred thirty medical records of PI that had been discharged by amelioration or death were reviewed retrospectively. They were divided in two groups: group A, PI that had presented complications during MVS (cases) and B, PI with MVS, but that had not presented complications due to the procedure (controls). Statistical significance was considered at $p < 0.05$.

Results: The significant risk factors in the multivariate analysis reached significance for the associated of complications: gestational age (32 weeks or less), orotracheal reintubations three or more times, cycles of 60 per minute or more at the third day of being had initiate the MVS, and the symptomatic patent ductus arteriosus (PDA), all with $p < 0.05$.

Conclusions: It will be necessary to impact more on the cycles level to diminish him below 60 per minute to the third day when it is feasible, to make the smallest reintubations number, to correct quickly the PDA when it is symptomatic, to avoid this way as much as possible, the complications of the MVS.

Key words:

Preterm infants, mechanical ventilatory

Introducción

La aplicación de ventilación mecánica a los neonatos con problemas respiratorios, ha sido una medida histórica y significativa en el cuidado neonatal que marcó una etapa en la neonatología. Con ella se ha reducido de forma importante la mortalidad, si bien continúa siendo alta.¹

En los recién nacidos sobrevivientes sometidos a asistencia mecánica a la ventilación (AMV) se observan algunas complicaciones agudas y crónicas, lo que obliga al personal de salud a conocerlas para tratarlas oportunamente, pues en numerosas ocasiones es difícil determinar si estas lesiones son propias de la enfermedad o son secuelas de la AMV.²

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

Entre las complicaciones agudas se engloban los síndromes de fuga de aire. La frecuencia de éstos llega a 41 % en neonatos de muy bajo peso con AMV;³ el enfisema intersticial pulmonar tiene una frecuencia de 32 a 35 %, y generalmente se presenta en las primeras 48 horas de AMV, se produce por sobredistensión alveolar (sobre todo los alvéolos sanos y los de las regiones distales), con ruptura alveolar, fuga de aire al intersticio, obstrucción del drenaje linfático, acumulación de líquido intersticial y alveolar, con aumento de espacio muerto y de las resistencias de las vías aéreas, con retención de CO₂ y disminución de la presión arterial de O₂ (PaO₂); esta patología se ha asociado a displasia broncopulmonar.³⁻⁵

El neumotórax tiene una frecuencia aproximada de 20 %, se debe a la ruptura de los alvéolos con aire hacia la cavidad pleural, por lo general es de comienzo brusco, compromete de forma importante la vida del paciente y requiere drenaje inmediato.³ El neumomediastino, con una frecuencia de 3 %, se debe a la ruptura de los alvéolos con aire hacia el mediastino; esta patología en ocasiones precede al neumotórax y es necesaria vigilancia continua; casi siempre se resuelve espontáneamente.^{3,4}

El neumopericardio, con una frecuencia de 2 %, se debe a la ruptura de los alvéolos con aire hacia las adventicias de los grandes vasos, con disección y paso de aire hacia el pericardio; es una urgencia, los pacientes presentan datos de choque cardiogénico y es necesario drenaje del pericardio.³ El neumoperitoneo, mucho menos frecuente, es el paso de aire desde los alvéolos hacia los grandes vasos, como la aorta, la cava inferior, disecando su adventicia y llegando al abdomen; el aire se fuga hacia esa cavidad y provoca cuadros clínicos abdominales, que hay que diferenciar con patologías propias del tubo digestivo. Cuando el aire llega al escroto, más raro aún, se denomina pneumoescroto; por lo general, ambos remiten en forma espontánea.^{1,4,6}

Entre los factores de riesgo para las patologías mencionadas están los tiempos inspiratorios (ti) largos (son recomendables no mayores de 0.7 segundos, a diferencia de los que tienen enfermedad pulmonar crónica que los pueden tener más prolongados),^{1,7} inversión de la relación inspiración/ espiración y la presión positiva al final de la espiración (PEEP) en forma inadvertida.^{1,7} La presión inspiratoria pico (PIP) alta, se acepta como factor de riesgo, aunque no se ha definido con precisión su nivel.¹ El tratamiento con surfactante también se ha invocado al no disminuir de manera oportuna los parámetros del ventilador.

La neumonía también se ha presentado como complicación de la AMV; en un estudio realizado hace cinco años en el mismo servicio en donde se hizo la presente investigación,⁸ entre 115 recién nacidos (término y pretérmino), la frecuencia fue de 38 %. En ese mismo estudio los factores de riesgo para complicaciones de la AMV en el análisis multivariado fueron peso al nacimiento de 2000 g o menos, fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) a 100 % por lo menos 24 horas, combinación de prematuridad más síndrome de dificultad respiratoria y tiempo total de ventilación de siete días o más.⁸

La presión media de las vías aéreas (PMVA) no se ha podido tomar como causante directa de barotrauma, aunque

es conocido que está influida por la PIP, PEEP, relación inspiración/espiración, flujo y forma de la curva.⁷

Entre las complicaciones crónicas tenemos a la displasia broncopulmonar, la cual se puede definir de acuerdo con los criterios de Jobe y Bancalari en 2001,⁹ como las secuelas respiratorias desarrolladas por lactantes que necesitan oxígeno de acuerdo con la edad gestacional, con menos de 32 semanas y con más de esa edad; debe haber una necesidad de O₂ > 21 % por más de 28 días; en los primeros, además, en el momento de la evaluación hasta la semana 36 de edad posmenstrual o hasta el egreso a su domicilio, y en los segundos también en el momento de la evaluación hasta más de 28 días de vida extrauterina con el mismo gas o hasta el egreso a su domicilio, lo que suceda primero. La causa precisa de este padecimiento no se conoce, pero se tienen identificados algunos factores de riesgo: la toxicidad al oxígeno asociada a enfermedad pulmonar crónica en neonatos que lo reciben a altas dosis.¹⁰ Los mediadores del daño causado por el oxígeno son los radicales reactivos al oxígeno, producidos en la reducción univalente del O₂ molecular: el anión superóxido, peróxido de oxígeno, radicales de hidroxilo¹¹ que actúan inactivando enzimas, dañando las membranas celulares y organelos; las enzimas superóxido dismutasa, la catalasa, el glutatión peroxidasa y la vitamina E funcionan como protectores, deficientes en los prematuros.¹⁰⁻¹²

La severidad del cuadro clínico depende del tiempo de exposición al O₂. Entre los estudios publicados y que abordan el O₂ como factor de riesgo, están el de Kraybill y colaboradores, quienes analizaron a 235 recién nacidos con pesos entre 751 y 1000 g; 173 sobrevivieron más de 30 días, se excluyeron 26 por no haber recibido AMV en los primeros cuatro días y de los 147 restantes, 97 (66 %) desarrollaron displasia broncopulmonar; el promedio de la FiO₂ manejada fue de 54.1 *versus* 49.3 % en los pacientes sin displasia broncopulmonar, sin diferencia estadística, pero se encontraron otros factores de riesgo relevantes tales como niveles de presión arterial de bióxido de carbono (PaCO₂) menores de 40 mm Hg en las primeras 48 a 96 horas y un ciclado mayor a las 96 horas (30.7 ± 22.7 en el grupo de displasia broncopulmonar *versus* 18.3 ± 18.2 en el grupo sin ella, con diferencia estadísticamente significativa).¹³

La hipercarbia es un factor de riesgo para displasia broncopulmonar, tal vez porque refleja una ventilación mecánica más agresiva; en pacientes con PaCO₂ de 29 mm Hg o menos, las primeras seis horas de AMV incrementó 5.6 veces el riesgo de displasia broncopulmonar más severa, a diferencia de aquellos con PaCO₂ de 40 mm Hg;⁶ por su parte, la hipercarbia se identificó como protectora. Manejar PaCO₂ arriba de 48 a 52 mm Hg las primeras 12 horas disminuyó la severidad de la displasia broncopulmonar, lo que se refleja en que 1 % de pacientes sometidos a dicho tratamiento estaba con AMV al cumplir 36 semanas de edad gestacional posmenstrual, comparado con 16 % del grupo control (*p* < 0.01).¹⁴

Por su parte, Lui y colaboradores, entre 25 lactantes con peso de 1000 g o menos al nacimiento y que desarrollaron displasia broncopulmonar y 21 sin ella, encontraron en el análisis univariado en el primer grupo una PIP mayor, resistencias pulmonares mayores incluso ajustadas al peso,

con diferencia estadísticamente significativa, sin otras diferencias. En el análisis multivariado, las resistencias pulmonares elevadas se asociaron significativamente más a los lactantes con displasia broncopulmonar;¹⁵ además, la menor edad gestacional se asocia a mayor incidencia de displasia broncopulmonar.^{15,16}

En uno de los trabajos mencionados se encontró que una FiO_2 de 62 % se relacionó a displasia broncopulmonar, al hacer la comparación con quienes no la desarrollaron y en los que se manejó FiO_2 en promedio de 22 %.¹⁶

Se ha observado mayor displasia broncopulmonar en los pacientes ventilados por más de siete días ($p < 0.003$).¹⁷ Asimismo, la displasia broncopulmonar se puede asociar a volutrauma, por la lesión que se produce durante la AMV, es decir, los volúmenes de ventilación pulmonar globales o regionales que exceden la capacidad pulmonar total inducen cambios histopatológicos similares a los provocados por insuficiencia respiratoria en el adulto;¹⁸ estos cambios se caracterizan por salida de líquidos, proteínas y sangre hacia los alvéolos e intersticio pulmonar con grados variables de disfunción del surfactante.

Los cambios de la permeabilidad epitelial probablemente reflejen la expansión excesiva de algunas partes del pulmón, con alteración de la capa epitelial con trasudado proteico intersticial hacia los alvéolos. Esto ha sido corroborado por Carlton, Dreyfuss y Hernández después de estudios en diferentes animales.¹⁹⁻²¹

Otra complicación por la AMV es la retinopatía del prematuro. En la década de 1950 se identificó la asociación entre prematuridad y la administración de oxígeno.²² Un estudio publicado en 1980 registró 12.5 de pacientes ventilados contra 2.9 de pacientes no ventilados ($p < 0.03$).²³

La AMV es un excelente auxiliar terapéutico en el manejo de diferentes patologías en el recién nacido, pero obliga a un mayor conocimiento de su empleo para evitar en lo posible complicaciones.

En el Servicio de Neonatología de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza se atiende a un gran número de recién nacidos, alrededor de 450 al año; aproximadamente 75 % es prematuro, y la mayoría con AMV; de ese subgrupo, 40 a 60 % presenta complicaciones secundarias al procedimiento. En la literatura se han señalado resultados controversiales en cuanto a los factores de riesgo, por ello la necesidad de este estudio.

El objetivo de esta investigación fue determinar los factores de riesgo asociados a complicaciones de la AMV en el recién nacido prematuro de 28 a 36 semanas de edad gestacional, de la unidad médica referida.

Nuestra hipótesis de trabajo fue que los factores de riesgo como menor edad gestacional, bajo peso al nacer, tiempo igual o mayor de siete días de AMV, así como los siguientes parámetros ventilatorios: $\text{PIP} > 30 \text{ cm H}_2\text{O}$, FiO_2 alrededor del 100 % (valor de 1), $\text{PEEP} > 6 \text{ cm de H}_2\text{O}$, ciclado > 60 por minuto, $\text{ti} > 0.7$ segundos en promedio, PMVA igual o mayor de $10 \text{ cm H}_2\text{O}$, y la permanencia de alguna de ellas o todas, por lo menos 24 horas, influyen para que al menos se presente una de las siguientes complicacio-

nes: enfisema intersticial pulmonar, neumotórax, neumomediastino, neumoperitoneo, neumonía, displasia broncopulmonar o retinopatía del prematuro.

Material y métodos

Estudio retrospectivo de casos y controles anidados en una cohorte, en el que se revisaron los expedientes disponibles de los recién nacidos pretérmino que egresaron del Servicio de Neonatología del Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza, entre el 1 de enero de 2002 y el 31 de agosto de 2007, que ameritaron ventilación mecánica por lo menos durante 24 horas. De acuerdo con los criterios de selección y el tamaño de la muestra se formaron dos grupos: casos, pacientes complicados por la ventilación mecánica (grupo A), y controles, pacientes no complicados por la ventilación mecánica (grupo B).

Los criterios de inclusión (para ambos grupos) fueron recién nacidos pretérmino de 28 a 36 semanas de edad gestacional (al momento de nacer), con AMV por lo menos por 24 horas y que habían egresado del Servicio por mejoría o defunción. Los criterios de exclusión (para ambos grupos) fueron recién nacidos que al ingreso al Servicio presentaban una o más complicaciones por AMV buscadas en esta investigación: enfisema intersticial pulmonar, neumotórax, neumomediastino, neumoperitoneo, neumonía, displasia broncopulmonar y retinopatía del prematuro; se podía incluir la neumonía cuando al ingreso ya había remitido y se presentara un segundo cuadro que se pensara secundario a la AMV; recién nacidos con malformaciones congénitas mayores pulmonares, cardiovasculares o del sistema nervioso central (hipoplasia pulmonar, anillo vascular congénito traqueal, laringotraqueobroncomalacia demostrada por broncoscopia, cardiopatías congénitas complejas, holoprosencefalia, hidranencefalia, hidrocefalia, etcétera); alteraciones del sistema nervioso central adquiridas como neuroinfección, hemorragia intraventricular grado III o IV de Papile,²⁴ hidrocefalia poshemorrágica y los que tenían expedientes incompletos.

Por el médico de base y el residente de sexto año de neonatología se obtuvieron los expedientes de los recién nacidos prematuros hospitalizados en el Servicio de Neonatología desde enero de 2002 hasta agosto de 2007 y que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

Se consideraron las siguientes definiciones de las complicaciones secundarias a la AMV:

- *Neumotórax*: fuga de aire hacia las pleuras y que radiológicamente se apreciara a nivel pleural, que podía ser escaso o a tensión.
- *Enfisema intersticial pulmonar*: ruptura alveolar con paso de aire al intersticio y a las vainas broncovasculares, y que radiológicamente se observara pequeñas o medianas burbujas a nivel intersticial pulmonar.
- *Neumomediastino*: aire en el mediastino y que radiológicamente se apreciara como un halo oscuro que rodeara a la silueta cardiovascular.
- *Neumoperitoneo*: fuga de aire entre el peritoneo parietal y visceral y que radiológicamente se apreciara aire a

nivel peritoneal, rodeando a una o más vísceras y que por evolución clínica y radiografías simples de abdomen se descartaran datos de catástrofe abdominal.

- **Neumonía:** infección del parénquima pulmonar no importando su etiología, después de haber estado en estos casos por lo menos 48 horas con apoyo ventilatorio antes de su presentación, con presencia de mayor dificultad respiratoria en el paciente y mayor necesidad de oxígeno, con radiografía de tórax que mostrara ocupación del espacio aéreo alveolar e imágenes de infiltrado micronodular uni o multifocal y broncograma aéreo, así como cambios en la biometría hemática tales como leucocitosis o leucopenia y cambios anormales en la curva térmica.²⁵
- **Displasia broncopulmonar:** de acuerdo a los criterios de Jobe y Bancalari,⁹ como las secuelas respiratorias desarrolladas por lactantes que generalmente ameritaron AMV y que necesitaron oxígeno durante más de 28 días después del nacimiento si tenían más de 32 semanas de edad gestacional, o al cumplir 36 semanas de edad posmenstrual si tenían menos de la edad gestacional mencionada.
- **Retinopatía del prematuro:** crecimiento excesivo de tejido conectivo embrionario por detrás del cristalino secundario a hiperoxemia, apreciado por visualización de fondo de ojo a través de oftalmoscopia indirecta por un oftalmólogo.

En el Servicio donde se realizó el estudio, los criterios para hablar de estabilidad a nivel cardiorrespiratorio en un recién nacido pretérmino críticamente enfermo son mantener una PaO₂ entre 50 y 65 mm de Hg, una PaCO₂ entre 35 y 40 a 55 mm Hg, un pH no menor de 7.30 (óptimo de 7.35 a 7.45 y no mayor de esa última cifra cuando no había una indicación precisa para un valor mayor al mencionado), una saturación periférica de O₂ (SpO₂) entre 88 y 94 %, entre otros, aunque cada paciente se individualiza.

La información se vació en hoja especial de recolección de datos. El tamaño de la muestra se obtuvo de acuerdo con Young,²⁶ tomando en consideración un nivel alfa de 0.05, un nivel beta de 0.20 y una frecuencia de los factores

de riesgo en el grupo de casos 30 % más que en los controles, lo que resultó en 30 pacientes por grupo. La relación de casos/controles fue de 1/1 o mayor a favor de los controles.

Se usó estadística descriptiva usando medidas de tendencia central, de dispersión e inferencial, por medio de *t* de Student en variables continuas y χ^2 para muestras independientes, o en su defecto la probabilidad exacta de Fisher para las variables categóricas nominales. Cuando la población no tuviera una distribución normal o en las variables cuantitativas discretas, se usó *U* de Mann-Whitney. Para buscar la asociación de los factores de riesgo se empleó OR (razón de momios) y el análisis multivariado por medio de la regresión logística múltiple, ambos con un intervalo de confianza de 95 %. Se consideró zona de significancia cuando el valor de *p* fue < 0.05. Se realizaron diferentes puntos de corte lógicos y fisiológicos, hacia abajo y hacia arriba de los planteados en la hipótesis, para ver si alguna de las variables estudiadas alcanzaba significancia estadística.

Para el análisis de los resultados se utilizó el Programa Estadístico para Ciencias Sociales (SPSS, Chicago, IL, USA), versión 11.5.

Resultados

Sólo 100 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión, que rebasaron por mucho el tamaño de la muestra: el grupo A estuvo conformado por 47 pacientes y el B por 53. El motivo de la exclusión fue que muchos eran portadores de cardiopatía congénita compleja, hidrocefalia o el expediente clínico estaba incompleto, entre otros.

En el grupo A hubo 21 (44.7 %) pacientes masculinos y 26 (55.3 %) femeninos; en el B, 27 (51 %) masculinos y 26 (49 %) femeninos.

En los diagnósticos de ingreso predominó el síndrome de dificultad respiratoria en ambos grupos, en segundo lugar la sepsis neonatal y otros diagnósticos, sin diferencia significativa entre ellos (Cuadro I).

Cuadro I. Diagnósticos motivo de ingreso al Servicio de Neonatología del Hospital General, Centro Médico Nacional La Raza (100 recién nacidos prematuros)

Diagnóstico	Grupo A (n = 47)	Grupo B (n = 53)	<i>p</i> *
Prematurez más síndrome de dificultad respiratoria	41 (87.25 %)	38 (71.6 %)	0.09 (ns)
Neumonía	2 (4.25 %)	3 (5.7 %)	1.00 (ns)
Sepsis neonatal	2 (4.25 %)	3 (5.7 %)	1.00 (ns)
Apnea	0 (0 %)	1 (1.8 %)	1.00 (ns)
Peso bajo para la edad gestacional	2 (4.25 %)	0 (0 %)	0.21 (ns)
Taquipnea transitoria del recién nacido	0 (0 %)	3 (5.7 %)	0.24 (ns)
Isoinmunización materno-fetal	0 (0 %)	2 (3.8 %)	0.49 (ns)
Asfixia	0 (0 %)	3 (5.7 %)	0.24 (ns)
Total	47 (100 %)	53 (100 %)	

ns = no significativo

* Probabilidad exacta de Fisher

Cuadro II. Algunas características de la población estudiada en ambos grupos

Características estudiadas	Grupo A (n = 47)	Grupo B (n = 53)	p
Edad gestacional (semanas)			
Promedio ± DE	31.8 ± 1.9	33.5 ± 1.8	< 0.001
Mínimo-máximo	28-36	28-36	
Moda	32	34	
Peso al nacimiento (g)			
Promedio ± DE	1546.5 ± 399.7	1867 ± 437.2	0.002
Mínimo-máximo	890-2,900	1100-2800	
Moda	1800	1900-2000-2200	
Apgar a 5 minutos			
Mínimo-máximo	4-9	2-9	
Moda	6	7	
Mediana	6	7	0.32 (ns)*

DE = desviación estándar, ns = no significativo

*U de Mann-Whitney

La edad gestacional y el peso al nacimiento mostraron diferencias significativas a favor del grupo B (controles) no así el Apgar, donde no hubo diferencia (Cuadro II).

Respecto a otros factores se pueden apreciar diferencias significativas en la FiO₂ hasta la primera semana incluso, a favor del grupo A; después de ese tiempo ya no la hubo. El ciclado del ventilador se comportó en forma similar que la FiO₂: hubo diferencia durante toda la primera semana, no así después, también a favor del grupo A; la PIP sin diferencias (Cuadro III). El ti mostró diferencia estadísticamente significativa al tercer día a favor de los controles, pero en todo el resto

de su uso no. Respecto a la PEEP y flujo entre ambos grupos, no hubo diferencias estadísticamente significativas.

Los factores mencionados y otros se estudiaron a través del OR con los siguientes puntos de corte: el peso al nacer de 1500 g o menos, edad gestacional de 32 semanas o menos, AMV de siete días o más, reintubaciones de tres o más veces, PMVA de 10 cm o más de H₂O, FiO₂ a 100 % durante los tres primeros días, ciclado de 60 o más por minuto hasta tres días, PIP 30 o más cm de H₂O por tres días, ti de 0.7 segundos o más en cualquier momento, flujo de 10 litros o más por minuto, uso de esteroides intravenosos únicamente, líquidos de más

Cuadro III. Fracción inspirada de oxígeno (FiO₂), ciclado y PIP (presión inspiratoria pico) en ambos grupos

Momento de aplicación	FIO ₂		Ciclado		PIP	
	Grupo A	Grupo B	Grupo A	Grupo B	Grupo A	Grupo B
Primer día						
Promedio ± DE	(n = 47) 84 ± 17.4*	(n = 53) 70.8 ± 22.8	(n = 47) 53.5 ± 21.5*	(n = 53) 36.5 ± 20.2	(n = 47) 23 ± 5.8 [§]	(n = 53) 21.3 ± 4.8
Mínimo-máximo	40-100	30-100	13-100	8-100	12-40	12-35
Segundo día						
Promedio ± DE	(n = 39) 81.3 ± 18.6*	(n = 45) 66 ± 24.1	(n = 39) 44 ± 15.7**	(n = 45) 32.5 ± 18.3	(n = 39) 23 ± 6.8 [§]	(n = 45) 21 ± 4.6
Mínimo-máximo	37.5-100	25-100	10-70	12-90	13-45	12-35
Tercer día						
Promedio ± DE	(n = 36) 75.3 ± 24**	(n = 34) 60.2 ± 25	(n = 36) 42 ± 18.1**	(n = 34) 27.8 ± 18.9	(n = 36) 23 ± 8.4 [§]	(n = 34) 20.3 ± 4.6
Mínimo-máximo	25-100	25-100	8-80	10-90	12-55	14-36
4-7 días						
Promedio ± DE	(n = 35) 64 ± 23**	(n = 22) 50 ± 13.3	(n = 35) 33.6 ± 19*	(n = 22) 19.6 ± 8	(n = 35) 20.7 ± 7.4 [§]	(n = 22) 18.1 ± 4
Mínimo-máximo	25-100	30-80	8-85	10-40	10-50	12-26
Primera semana						
Promedio ± DE	(n = 30) 70.3 ± 20.4 [§]	(n = 18) 68.8 ± 16	(n = 30) 33 ± 17.5 [§]	(n = 18) 30 ± 15	(n = 30) 21.7 ± 6.7 [§]	(n = 18) 19.7 ± 4.7
Mínimo-máximo	40-100	40-90	10-80	10-53	14-50	13-33
Segunda semana						
Promedio ± DE	(n = 27) 54 ± 21 [§]	(n = 5) 44.4 ± 11.3	(n = 27) 24 ± 17.1 [§]	(n = 5) 16.6 ± 7.8	(n = 27) 18.5 ± 6.9 [§]	(n = 5) 17.6 ± 15.4
Mínimo-máximo	25-100	30-60	9-80	12-30	12-44	11-24

FiO₂ a 100 % = 1, DE = desviación estándar*p < 0.001, **p < 0.01, [§]p igual o mayor a 0.05 (no significativa).

de 150 ml/kg/día totales por lo menos 24 horas o más en los primeros tres días de vida extrauterina (observación no publicada), prematuridad más síndrome de dificultad respiratoria y la persistencia del conducto arterioso cuando era sintomático o significativo,²⁷ es decir, cuando influía en la insuficiencia respiratoria. De todos solo mostraron significancia los siguientes: peso, edad gestacional, tiempo de AMV, reintubaciones y ciclado, pero este último a partir del tercer día, y la persistencia del conducto arterioso sintomático; los demás no mostraron significancia (Cuadro IV). No se tomó en cuenta la PEEP porque en ninguno de los dos grupos hubo pacientes con cifras mayores a 6 cm de H₂O. Ningún paciente de uno u otro grupo recibió esteroides inhalados.

Cuando se bajó el punto de corte en forma arbitraria de los parámetros ventilatorios mencionados pudo observarse: en el ciclado de 50 o más por minuto por lo menos un día, 27 en el grupo A contra 16 en el B (OR = 3.12, IC a 95 % = 1.26-7.76, *p* = 0.01) en el primer día de la AMV; y fue significativo también en el tercer día, 13 en el A versus cinco en el B (OR = 4.2, IC a 95 % = 1.07-17.9, *p* = 0.03). En relación a la PIP con 20 cm

de H₂O o más y por lo menos los primeros tres días, se encontró que en el grupo A hubo 24 pacientes y en el B 14 (OR = 2.9, IC a 95 % = 1.16-7.34, *p* = 0.01), significativo. PMVA de 8 cm de H₂O o más durante todo el tiempo que duró la AMV, en el grupo A se presentó en 31 pacientes y en el B en 33 (OR = 1.17, IC a 95 % = 0.47 a 2.89, *p* = 0.86), no significativo, sin tomar en cuenta que en muchos de los pacientes del grupo A fue necesario incrementar la PMVA después de una o más complicaciones. Las demás variables estudiadas después de diferentes puntos de corte no mostraron significancia.

La relación inspiración/espiración inicial en el grupo A mostró inversión en seis pacientes (mínimo de 1.5/1 hasta de 4/1 como máximo) y en el B en dos pacientes (mínimo de 2.4/1 a 4/1 como máximo) con *p* = 0.14 (no significativo). La relación normal de la inspiración/espiración, es decir, cuando la espiración era más prolongada, mostró diferencia significativa entre los dos grupos: 31 casos en el A contra 48 en el B, con un mínimo en el A de 1/1.18 a 1/6 como máximo, y en el B de 1/1.5 a 1/7.3 (OR = 0.20, IC a 95 % = 0.05-0.66, *p* = 0.005), es decir, se comportó como un factor protector.

Cuadro IV. Factores de riesgo para complicaciones de la asistencia mecánica a la ventilación estudiados en ambos grupos. Análisis bivariado

Factor estudiado	Grupo A (n = 47)	Grupo B (n = 53)	OR	IC 95 %	<i>p</i>
Peso 1500 g o menos al nacer	24 (51 %)	13 (24.5 %)	3.21	1.26-8.21	0.01
Edad gestacional 32 semanas o menos	33 (70.2 %)	13 (24.5 %)	7.25	2.75-19.5	< 0.0001
AMV 7 días o más ***	33 (70.2 %)	9 (17 %)	11.52	4.06-33.8	< 0.0007
Reintubaciones tres o más***	13 (27.6 %)	3 (5.7 %)	6.3	1.52-30.7	0.006
PMVA 10 cm o más de agua***	19 (40.4 %)	18 (34 %)	1.31	0.54-3.22	0.64 (ns)
FIO ₂ a 100 %					
Primer día***	19 (40.4 %)	13 (24.5 %)	2.08	0.81-5.37	0.13 (ns)
Segundo día***	13 (27.6 %)	11 (20.7 %)	1.45	0.52-4.05	0.56 (ns)
Tercer día***	12 (25.5 %)	5 (9.4 %)	3.29	0.95-11.9	0.06 (ns)
Ciclado 60 o más x minuto					
Primer día***	20 (42.5 %)	13 (24.5 %)	2.27	0.89-5.84	0.08 (ns)
Segundo día***	12 (25.5 %)	5 (9.4 %)	3.29	0.95-11.92	0.06 (ns)
Tercer día***	10 (21.3 %)	2 (3.8 %)	6.89	1.29-28.3	0.01
PIP 30 o más cm de H ₂ O					
Primer día***	6 (12.8 %)	2 (3.8 %)	3.73	0.62-17.9	0.14 (ns)*
Segundo día***	5 (10.6 %)	2 (3.8 %)	3.0	0.48-15.5	0.24 (ns)*
Tercer día ***	5 (10.6 %)	2 (3.8 %)	3.0	0.48-15.5	0.24 (ns)*
Tiempo inspiratorio (> 0.7 seg)***	2 (4.2 %)	0 (0 %)	NC	NC	0.21 (ns)*
Flujo 10 litros o más por minuto	1 (2.1 %)	2 (3.8 %)	0.56	0.05-6.32	1.00 (ns)*
Primer, segundo y tercer día***					
Esteroides IV, 24 horas antes por lo menos	9 (19.1 %)	20 (37.7 %)	0.33	0.14-1.06	0.06 (ns)
Líquidos > 150 ml/kg/día totales, por lo menos 24 horas en los primeros tres días de VEU***	20 (42.5 %)	22 (41.5 %)	1.04	0.43-2.49	0.92 (ns)
Prematuridad más SDR	41 (87.2 %)	38 (71.6 %)	2.69	0.86-8.77	0.09 (ns)
PCA sintomático	21 (44.6 %)	6 (11.3 %)	6.3	2.0-20.2	< 0.001
PCA significativo	6 (12.8 %)	2 (3.8 %)	3.7	0.6-17.9	0.14 (ns)

OR = razón de momios, IC = intervalo de confianza, AMV = asistencia mecánica a la ventilación, PMVA = presión media de vías aéreas, FIO₂ = fracción inspirada de oxígeno, PIP = presión inspiratoria pico, ns = no significativo, NC = no calculable, SDR = síndrome de dificultad respiratoria, IV = intravenoso, antes de la complicación en el grupo A, VEU = vida extrauterina, PCA = persistencia del conducto arterioso.

* Probabilidad exacta de Fisher.
 ** En algunos casos se desconocía.
 *** Antes de la complicación.

En el análisis multivariado, las variables identificadas con asociación significativa para complicaciones de la AMV fueron la edad gestacional de 32 semanas o menos, las reintubaciones en tres o más ocasiones, ciclado de ventilador de 60 o más ciclos por minuto al tercer día de haberse iniciado la AMV y persistencia del conducto arterioso sintomático (Cuadro V).

El momento de la primera complicación (grupo A) fue a los 10.6 ± 11.2 días, de estancia con el ventilador, con una mediana de cinco y se presentó de una manera bimodal antes de los seis días de la AMV con 26 casos y después de los 20 días de la AMV con 14 casos, los demás no tuvieron ninguna tendencia, es por ello que se tomó como "antes de la complicación" hasta antes del día cinco de la AMV y se hizo una comparación entre los pacientes del grupo A en ese momento con los del grupo B, con lo que se encontró una diferencia significativa a favor del grupo A en lo siguiente: FiO_2 en los tres primeros días hasta la primera semana de AMV y ciclado los tres primeros días y hasta la primera semana de la AMV, no existiendo esta diferencia en relación a la PIP, PEEP, ti y flujo entre los dos grupos. El momento de la segunda complicación ($n = 11$) fue a los 17.4 ± 11.7 días, con un mínimo de 1 a 31 días como máximo, con una mediana de 21 y una moda de 28 días; y la tercera complicación solo en tres pacientes y fue a los 20.6 ± 34 días.

La edad de inicio de la AMV en el grupo A fue de 1.5 ± 1.5 días de vida extrauterina con un mínimo de 1 y 9 días como máximo, una mediana de 1 y una moda de 1 día; en el B fue de 2 ± 2.7 días de vida extrauterina, con un mínimo de 1 y 18 días como máximo, con una mediana de 1 día y una moda de 1 día ($U = 1314.5$ y $p = 0.27$, no significativo).

La PMVA promedio en el grupo A fue de 8.8 ± 3.2 cm de H_2O con un mínimo de 3.7 a 23.2 cm de H_2O como máximo y una moda de 10; la del B fue de 7.9 ± 2 cm de H_2O , con un mínimo de 2.8 a 11.3 como máximo, y una moda de 10 también, sin diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.1$).

Los índices de oxigenación ($IO_2 = FiO_2 \times PMVA \times 100 / PaO_2$) de los pacientes en el grupo A cuando estaban con FiO_2 de 1 (100 %), tuvieron un mínimo de 7.4 y un máximo de 46.4, con una mediana de 16.4; en el grupo B, el mínimo fue de 5.6 y el máximo de 22.6, con una mediana de 15.5, sin diferencia estadísticamente significativa entre ellos ($U = 38$ y p de dos

colas = 0.52); cuando estaban con FiO_2 de 0.4 (40 %) tuvieron un mínimo de 2.3 y un máximo de 18.5 con una mediana de 6.5. En el grupo B el mínimo fue de 2.2 y el máximo de 9, con una mediana de 6.2, sin diferencia estadísticamente significativa entre ellos ($U = 39$, p de dos colas = 0.49).

El tiempo total de ventilación en el grupo A fue de 15.7 ± 15.2 días, con una mediana de 10, un mínimo de 1, 60 días como máximo, una moda de 1; en el B de 4.4 ± 4.2 con una mediana de 3, un mínimo de 1, un máximo 22 días, y una moda de 2 días, con $U = 1806.5$ y $p = 0.003$, significativa.

Respecto a los líquidos totales utilizados en el grupo A antes de la complicación fue de 143.9 ± 44 ml/kg/día, ya sea en forma intravenosa, oral o ambas; en el B por las mismas vías de 129 ± 36.3 ml/kg/día, sin diferencia significativa con $p = 0.07$.

En ambos grupos hubieron pacientes con persistencia sintomática, del conducto arterioso, en el A fueron 21, de los cuales en seis eran significativos clínicamente (inflúan en la insuficiencia respiratoria de acuerdo a la calificación de Yeh, es decir tenían una calificación de 3 o más)²⁷ y cinco se intervinieron quirúrgicamente, menos uno que murió por causa ajena a la persistencia del conducto arterioso. En el grupo B existieron seis pacientes con persistencia del conducto arterioso, en dos eran clínicamente significativo,²⁷ es decir, inflúan también en la insuficiencia respiratoria, con 0 % de mortalidad, con diferencia estadísticamente significativa respecto a la persistencia sintomática del conducto arterioso entre los dos grupos, pero no existió esta diferencia cuando se comparó únicamente la persistencia del conducto arterioso clínicamente significativo del grupo A ($n = 6$) y del grupo B ($n = 2$) (Cuadro IV). Todos los conductos arteriosos se hicieron sintomáticos alrededor del cuarto día de vida extrauterina.

Por ser la atelectasia posextubación en nuestro Servicio muy frecuente (alrededor de 80 % de los pacientes extubados) y que se presenta entre las ocho y 24 horas posterior al retiro de la cánula endotraqueal y en muchas ocasiones es causa de reintubación, no se tomó como parámetro para clasificar a los casos y los controles. Las complicaciones en el grupo A se pueden apreciar en el cuadro VI, donde la

Cuadro V. Factores de riesgo para complicaciones de la asistencia mecánica a la ventilación estudiados en ambos grupos. Análisis multivariado* (método de Wald)

Factor estudiado	OR	IC 95 %	p
Edad gestacional 32 sem o menos	7.89	2.69-23.1	0.001
Reintubaciones 3 o más	9.14	1.57-53.1	0.01
Ciclado 60 o más veces por minuto al tercer día	3.24	1.07-9.7	0.03
PCA sintomático	4.7	1.3-16.9	0.01

OR = razón de momios, IC = intervalo de confianza, PCA = persistencia del conducto arterioso

*Regresión logística múltiple

Cuadro VI. Complicaciones secundarias a la asistencia mecánica a la ventilación. Grupo A (n = 47)

Complicación	Número de casos*	%
Displasia broncopulmonar	24	36.4
Neumonía	19	28.8
Neumotórax	9	13.6
Enfisema intersticial pulmonar	7	10.6
Neumoescrito	3	4.6
Hemorragia pulmonar	2	3.0
Neumoperitoneo	1	1.5
Retinopatía del prematuro	1	1.5
Total	66	100.0

* En muchos se presentó más de una complicación.

complicación más frecuente fue la displasia broncopulmonar seguida de neumonía.

La mortalidad global en el grupo A fue de 14 pacientes (29.8 %) y en el B de siete (13.2 %), sin diferencia significativa ($p = 0.07$); sin embargo, cuando se comparó la muerte atribuida a la AMV se encontró que en 10 de los 14 casos de mortalidad estaba relacionada, y cuando se comparó con el grupo B ($n = 0$) se identificó una diferencia significativa ($p = 0.002$, OR e IC a 95 % no calculables) (Cuadro VII).

En ningún paciente se utilizó surfactante pulmonar.

Los ventiladores usados en el grupo A fueron Mark en tres casos (6.4 %) y en el resto Bear Cub 750 en 44 (93.6 %); en el B fueron tres Mark (5.7 %) y el resto (50 casos, 94.3 %), Bear Cub 750, sin diferencia significativa entre los dos grupos ($p = 1.0$). La mayoría de los Bear Cub utilizados no contaba con sensor de flujo, por lo que no fue posible analizar las curvas y tipos de lazos.

Tanto los pacientes del grupo A como del B fueron tratados por residentes de quinto y sexto año de Neonatología, con la monitorización operativa estrecha de los médicos neonatólogos de base de ese servicio.

Discusión

El empleo de ventiladores para apoyo del recién nacido pretérmino críticamente enfermo data de las décadas de 1960 y 1970 y sin esta herramienta muchos recién nacidos no hubieran tenido esperanza de vida. A medida que se ha profundizado en los aspectos fisiológicos del recién nacido, particularmente del prematuro, se han visto las enormes ventajas de estos aparatos y sus desventajas: existen complicaciones que pueden presentarse durante la etapa aguda del padecimiento o posterior a ella, incluso días o meses después del retiro del ventilador.^{4,8,23,28-30}

Este estudio se realizó para buscar otros factores de riesgo para presentar complicaciones de la AMV, además de los ya conocidos, datos coincidentes con los encontrados por otros autores.^{11,31-35} Para que este trabajo tuviera mayor

validez, comparamos los factores de riesgo mencionados en la literatura para la presencia de complicaciones antes de que se presentara dicha complicación con los del grupo de control; como nuestra población no tuvo una distribución normal, se utilizó la mediana, que fue de 5 (quinto día de haber iniciado la AMV), por ello las comparaciones se hicieron antes de dicho día, con los resultados registrados en la sección respectiva y que se discutirán enseguida, y posteriores a ese momento.

Entre los factores de riesgo referidos en la literatura y que encontramos significativos en el análisis bivariado están el bajo peso al nacer y menor edad gestacional; también alcanzaron significancia los ciclados elevados (60 o más por minuto), reintubaciones frecuentes, persistencia sintomática, del conducto arterioso similar a lo identificado en el análisis multivariado en algunas variables, situaciones que pueden estar en relación a la severidad de la patología que llevó a la AMV y más cuando se trata de recién nacidos prematuros que por esa misma condición tienen características propias que se presentan como desventajas, por mencionar algunas: estos pacientes tienen una caja torácica inestable, menor cantidad de fibras diafragmáticas tipo I (oxidación rápida y resistentes a la fatiga), mayor resistencia viscosa del pulmón, etcétera,³⁶ por lo que la respuesta ventilatoria en este grupo de pacientes es limitada.

La necesidad de manejar un ciclado de 60 por minuto o más al tercer día de haberse iniciado la AMV también podría indicar una severidad mayor del problema respiratorio, con una necesidad de apoyo ventilatorio más enérgico y, por ende, una mayor posibilidad de complicación. El ciclado encontrado por Kraybil y colaboradores,¹³ aunque difiere del identificado por nosotros en cuanto al número que fue menor, pero significativamente mayor con respecto a sus pacientes con displasia broncopulmonar, en nuestro estudio de cualquier manera hubo diferencia significativa cuando se compararon los casos y los controles a favor de los primeros, tanto en el análisis univariado, bivariado y multivariado, lo que concuerda con lo señalado por otros autores.⁸

Sin embargo, hay investigaciones en las que no se ha encontrado relación de los parámetros ventilatorios y la aparición de algunas complicaciones crónicas como la displasia broncopulmonar³⁷ y en otras sí.⁸ Nosotros hallamos tal asociación, lo que apoya nuestra hipótesis aunque en forma parcial, ya que en otros parámetros ventilatorios no hubo asociación significativa. Estas discrepancias probablemente se deban a lo variado de la severidad de las diferentes patologías que presentan estos pacientes, sin embargo, cuando se compararon los índices de oxigenación (IO_2), entre los dos grupos no hubo diferencias significativas estadísticamente, lo que indica que probablemente las patologías pulmonares en forma general eran similares sin contar otros aspectos en torno a este tipo de pacientes, además de la prematurez, como los procesos infecciosos a diferentes niveles, metabólicos, etcétera, con distintos grados de severidad de cada uno de ellos, que con frecuencia acompañan a las patologías respiratorias y que en este trabajo no se evaluaron. Esas condiciones por sí solas pueden colocar a un recién nacido prematuro más grave que otro. Curiosamente en nuestros resultados, la PMVA prome-

Cuadro VII. Mortalidad asociada a la asistencia mecánica a la ventilación, grupo A ($n = 10$)

Casos	Causa*
Caso 3	Neumonía, enfisema intersticial pulmonar
Caso 5	Neumonía
Caso 10	Neumotórax
Caso 16	Enfisema pulmonar intersticial, neumotórax, neumoescroto, neumoperitoneo
Caso 17	Neumotórax
Caso 18	Neumonía, neumoescroto, displasia broncopulmonar
Caso 27	Neumonía
Caso 34	Neumonía
Caso 40	Neumotórax
Caso 41	Neumotórax, neumoescroto

*Diagnósticos principales, todos tenían otros diagnósticos secundarios.

dio entre los dos grupos no mostró diferencia significativa, a pesar de que en el A estaban complicados y que en muchas ocasiones hubo necesidad de incrementarla.

Por otro lado, el Apgar tampoco mostró diferencia estadística entre los dos grupos, lo que indica que las condiciones generales fueron similares al nacimiento, esto coincide con lo señalado por Yeo y colaboradores³⁸ y no así con Van Marter y colaboradores,³⁹ quienes registraron un Apgar más bajo en los pacientes que desarrollaron displasia broncopulmonar. Asimismo, los diagnósticos de ingreso fueron similares entre los grupos, lo que hace más homogénea las comparaciones, sin embargo, por tener el grupo A menor edad gestacional y menor peso al nacimiento, es probable que las diferentes patologías en general pudieran haber sido más severas en ellos respecto al grupo control, como ya se mencionó, a pesar de que los IO_2 fueron similares.

Sabemos que los recién nacidos pretérmino tienen mayor demanda de O_2 en relación a otras edades,^{40,41} y en problemas respiratorios mayor necesidad de este gas con mayor producción de radicales tóxicos de O_2 en consecuencia, tales como radical superóxido, peróxido de hidrógeno y radical hidroxilo; esta situación se complica más en el recién nacido prematuro, en quien los devoradores de O_2 (superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa, catalasa y otros) están disminuidos comparados con los del recién nacido de término y mayores de esa edad,^{42,43} y por lo tanto existe más predisposición a enfermedad pulmonar crónica.

La PIP, uno de los marcadores indirectos de barotrauma-volutrauma, no mostró diferencia significativa entre los dos grupos de estudio; este hallazgo coincide con lo encontrado por muchos otros autores que compararon a recién nacidos prematuros;^{13,14,38} aunque en otro estudio que valoró fuga de aire se opina lo contrario, pues en el grupo que la presentó se habían manejado PIP mayores.⁴³ No se midieron los volúmenes corrientes debido a que no contamos con sensor de flujo en todos los ventiladores y se dispuso de muy pocos ventiladores Servo 300 y Matisse que midieran volumen corriente y mecánica pulmonar en el paciente recién nacido críticamente enfermo. En los últimos años se ha dado cada vez más importancia a los volúmenes pulmonares con base en los resultados de diferentes autores,¹⁹⁻²¹ donde se asocia el volutrauma con la displasia broncopulmonar.

Por otro lado, la PEEP no mostró diferencia entre ambos grupos para el desarrollo de displasia broncopulmonar, similar a lo referido en otras investigaciones,^{28,29} ni se identificó como factor de riesgo para otras complicaciones de la AMV.⁸ El ti mayor a 0.7 segundos se ha asociado con barotrauma;⁷ en nuestros casos no hallamos tal asociación seguramente porque en el servicio donde se realizó el estudio en general no se manejan ti mayores a ese valor. En este trabajo no se midieron las resistencias pulmonares como lo hicieron Lui y colaboradores,¹⁵ porque el diseño no era para ello.

En relación a las reintubaciones en tres o más ocasiones, en nuestro trabajo alcanzó significancia estadística al asociarse a las complicaciones buscadas, sin embargo, en la literatura no existen informes respecto a ellas ni tenemos una explicación clara de esto, pero sí se han mencionado como factor de riesgo para infección intrahospitalaria,⁴⁴

probablemente por la invasividad del procedimiento que podría ser nociva al repetirse en más de dos ocasiones, situación que podría favorecer una mayor necesidad de AMV y, por lo tanto, mayor riesgo de otras complicaciones.

La retinopatía del prematuro también se ha asociado a hiperoxemia.^{23,45} Después de que se retira el O_2 , sobre todo la retina avascular del recién nacido prematuro pequeño se queda sin apoyo y por eso se presenta isquemia en esa zona y como respuesta compensadora aparece hiperproliferación neovascular de la retina, es decir, la retinopatía del prematuro. Encontramos solo un caso que tenía enfisema intersticial pulmonar y displasia broncopulmonar. En un estudio que se realizó en este mismo Servicio (observación no publicada) se encontró retinopatía del prematuro en 12 pacientes del total de estudiados, aproximadamente 9 %, entre otras alteraciones oftalmológicas buscadas.

El manejo hídrico inadecuado en los primeros días se ha asociado con descompensación de la persistencia del conducto arterioso, que forma parte de la fisiopatología del síndrome de dificultad respiratoria con mayor asociación a displasia broncopulmonar al incrementarse el líquido intersticial pulmonar;³⁹ en este estudio no se corroboró dicho hallazgo, ya que los líquidos totales no se comportaron como factor de riesgo. Es importante comentar que la persistencia del conducto arterioso sintomático fue estadísticamente mayor en el grupo A probablemente por ser de menor edad gestacional; este hallazgo ha sido corroborado por algunos autores en este grupo de edad.⁴⁶

La persistencia del conducto arterioso cuando es sintomática puede influir en las complicaciones ante la necesidad de incrementar los parámetros ventilatorios en los pacientes, esto es más aparente cuando es significativa,²⁷ no obstante, el diseño de este trabajo no era para dilucidar esa pregunta.

Por otro lado, aunque no se usó surfactante pulmonar en ningún paciente, hubo dos casos de hemorragia pulmonar probablemente debido al procedimiento de aspiraciones frecuentes, en ninguno fue letal, no habían presentado hipoxemia, hipotermia ni tenían trastornos de la coagulación, solo la prematuridad que por sí sola es un factor de riesgo.⁴⁷

En relación al uso de esteroides intravenosos, no se registró como factor de riesgo o protector.

Tapia y colaboradores en 2004 en el mismo servicio,⁸ buscaron los factores de riesgo asociados a AMV en recién nacidos de término y pretérmino; en el análisis multivariado encontraron peso bajo al nacimiento (2000 g o menos), tiempo total de AMV de siete días o más, ciclado del ventilador de 60 o más veces por minuto y FiO_2 de 1 (100 %) por lo menos 24 horas cada uno, y la combinación de prematuridad más síndrome de dificultad respiratoria, todos con $p < 0.05$. La mortalidad en ese estudio se asoció en forma significativa a las complicaciones. En relación al presente trabajo, existieron datos similares, tales como peso bajo al nacimiento (solo en el biviario en este estudio), aunque el punto de corte fue más alto en ese primer estudio, y el ciclado al tercer día, con valores iguales al estudio mencionado, aun cuando en este estudio fueron pacientes prematuros únicamente, lo que indica de la importancia de estos hallazgos. Al igual que aquel estudio, en éste hubo una asociación significativa entre la mortalidad y las

complicaciones de la AMV, lo cual era esperado. Aunque en este análisis no se consideró a la PaCO₂, de acuerdo a los lineamientos generales del servicio en donde se realizó la presente investigación, los parámetros ventilatorios que se manejan es para que la PaCO₂ se mantenga en niveles mínimos entre 35 y 40 mm Hg y máximos de 55 mg Hg, a menos que esté indicado manejar al paciente con alcalosis respiratoria.

Respecto a las complicaciones, no difieren mucho de las señaladas por otros autores en relación a la presentación del barotrauma, pero con frecuencia menor en nuestros pacientes, probablemente porque las referidas se encontraron en pacientes de menor peso,⁴⁷ y en alusión al estudio previo ya citado,⁸ aquellos eran de mayor peso comparados con los estudiados en el presente trabajo; el peso en esas investigaciones sigue desempeñando un papel importante en las complicaciones de la AMV en el recién nacido pretérmino. En nuestros pacientes aunque en el análisis multivariado no se mostró como tal, sí en la edad gestacional, que se asocia con el peso al nacimiento; igualmente la persistencia del conducto arterioso tendió a esa asociación.

Se concluye que es importante evitar los factores de riesgo conocidos para complicaciones de la AMV en el recién nacido prematuro, y de acuerdo con lo encontrado en el presente estudio habrá que insistir en disminuir el nivel de ciclado por debajo de 60 por minuto al tercer día, de ser factible, favorecer la hipercapnia (permissiva), hacer el menor número de reintubaciones y corregir lo más rápido la persistencia del conducto arterioso sintomático, aunque no llegue a ser significativa (que influya en la insuficiencia respiratoria), para evitar, en lo posible, las complicaciones de la AMV.

Referencias

- Mariani GL, Carlo WA. Ventilatory management in neonates. Science or art? *Clin Perinatol* 1998;25:33-48.
- Masud JL, Velásquez N, Villanueva J, Rodríguez CA. Barotrauma en recién nacidos. Estudio de 81 casos en una unidad de cuidados intensivos neonatales de provincia. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1992;49:250-254.
- Yu VYH, Wong PY, Bajuk B, Szymonowicz W. Pulmonary air leak in extremely low birth weight infants. *Arch Dis Child* 1986;6:239-241.
- Hansen T, Corbert A. Síndromes por bloqueo de aire. En: Taeusch HW, Ballard RA, editores. *Tratado de neonatología de Avery*. 7ª edición. Filadelfia: Harcourt; 2000. pp. 630-633.
- Gorenflo M, Vogel M, Herbst L, Bassir C, Kattner E, Obladen M. Influence of clinical and ventilatory parameters on morphology of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol* 1995;19:214-220.
- Gannon CM, Wiswell TE, Spitzer AR. Volutrauma, PaCO₂ levels, and neurodevelopmental sequelae following assisted ventilation. *Clin Perinatol* 1998;25:159-175.
- Goldsmith JP, Karotkin EH. *Ventilación asistida neonatal*. 4ª edición. Bogotá: Distribuna; 2005. pp. 231, 369.
- Tapia-Rombo CA, Dominguez-Martínez R, Saucedo-Zavala VJ, Cuevas-Urióstegui ML. Factores de riesgo para la presencia de complicaciones de la asistencia mecánica ventilatoria en el recién nacido. *Rev Invest Clin* 2004;56:700-711.
- Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1723-1729.
- Martin RJ, Sosenko I, Bancalari E. Respiratory problems. En: Klaus MH, Fanaroff AA, ed. *Care of the high-risk neonate*. Fifth edition. Philadelphia: WB Saunders; 2001. pp. 243-276.
- Cole CH, Fiascone JM. Strategies for prevention of neonatal chronic lung disease. *Semin Perinatol* 2000;24:445-462.
- Barrington KJ, Finer NN. Treatment of bronchopulmonary dysplasia. A review. *Clin Perinatol* 1998;25:177-202.
- Kraybill EN, Runayan DK, Bose CL, Khan JH. Risk factors for chronic lung disease in infants with birth weights of 751 to 1000 grams. *J Pediatr* 1989;115:115-120.
- Carlo WA, Stark AR, Wringht LL, Tyson JE, Papile LA, Shankaran S, Donovan EF, Oh W, Bauner CR, Saha S, Poole WK, Stoll B. Minimal ventilation to prevent bronchopulmonary dysplasia in extremely-low-birth-weight infants. *J Pediatr* 2002;141:370-374.
- Lui K, Lloyd J, Ang EA, Rynn MR, Gupta JM. Early changes in respiratory compliance and resistance during the development of bronchopulmonary dysplasia in the era of surfactant therapy. *Pediatr Pulmonol* 2000;30:282-290.
- Cogo PE, Zimmermann LJ, Pesavento R, Sacchetto E, Burighel A, Rosso F, Badon T, Verlato G, Carnielli VP. Surfactant kinetics in preterm infants on mechanical ventilation who did and did not develop bronchopulmonary dysplasia. *Crit Care Med* 2003;31:1532-1538.
- Van Marter LJ, Dammann O, Allred EN, Leviton A, Pagano M, Moore M, Martin C. Developmental Epidemiology Network Investigators. Chorioamnionitis, mechanical ventilation, and postnatal sepsis as modulators of chronic lung disease in preterm infants. *J Pediatr* 2002;140:171-176.
- Dries DJ. Permissive hypercapnia. *J Trauma* 1995;39:984-989.
- Carlton DP, Cummings JF, Scheerer RG, Poulain FR, Bland RD. Lung overexpansion increase pulmonary microvascular protein permeability in young lambs. *J Appl Physiol* 1990;69:577-583.
- Dreyfuss D, Soler P, Basset G, Saumon G. High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:1159-1164.
- Hernández LA, Peevy KJ, Moise AA, Parker JC. Chest wall restriction limits high airway pressure-induced lung injury in young rabbits. *J Appl Physiol* 1989;66:2364-2368.
- Stout AU, Stout JT. Retinopathy of prematurity. *Pediatr Clin North Am* 2003;50:77-87.
- Gunn TR, Easdown J, Outerbridge EW, Aranda JV. Risk factors in retrolental fibroplasia. *Pediatrics* 1980;65:1096-1100.
- Papile LA, Burstein J, Burstein R. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1500 g. *J Pediatr* 1978;92:529-534.
- Porzecanski J, Bowton DL. Diagnosis and treatment of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2006;130:597-604.
- Young MJ, Bresnitz EA, Strom BL. Sample size nomograms for interpreting negative clinical studies. *Ann Intern Med* 1983;99:248-251.
- Yeh TF, Raval D, Luken J, Thalji, Lilien L, Plides RS. Clinical evaluation of premature infants with patent ductus arteriosus: a scoring system with echocardiogram, acid-base, and blood gas correlations. *Crit Care Med* 1981;9: 655-657.
- Gregory G, Sola A, Villegas M. Asistencia respiratoria en el recién nacido. En: Sola A, Urman J, ed. *Cuidados intensivos neonatales*. 3ª edición. Buenos Aires: Científica Interamericana; 1996 pp. 173-190.
- Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG. Neonatología. Fisiopatología y manejo del recién nacido. 5ª edición. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2001. p. 508.
- Gómez M, Hansen T, Corbert A. Fundamentos de la monitorización y el tratamiento respiratorio. En: Taeusch HW, Ballard RA, editores. *Tratado de neonatología de Avery*. 7ª edición. Filadelfia: Harcourt; 2000. pp. 576-594.
- Kovesi T. Chronic lung disease. Oxford, UK: Royal Prince Alfred Hospital; 1997. Update Software. www.cheo.on.ca/bdp/DBPmeds.htm.
- Thome U, Gotze-Speer B, Speer CP, Pohlandt F. Comparison of pulmonary inflammatory mediators in preterm infants treated with intermittent positive pressure ventilation or high frequency oscillatory ventilation. *Pediatr Res* 1998;44:330-337.
- Yoon BH, Romero R, Kin KS, Park JS, Ki SH, Kim BI. A systemic fetal inflammatory response and the development of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:773-779.
- Edwards DK, Dyer VM, Northway WH Jr. Twelve years' experience with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1977;59:839-846.
- Kovesi T. Bronchopulmonary dysplasia (BPD) Medications. (Children's Hospital of Eastern). Ontario: Oxford; 1997. Disponible en <http://www.cs.nsw.gov.au/rpa/neonatal/html/newprot/cld.htm>
- Davis GM, Bureau MA. Mecánica de la pared del tórax y pulmones en el control de la respiración en el neonato. *Clin Perinatol* 1987;3:575-603.
- Marshall DD, Kotelchuck M, Young TE, Bose CL, Krueyer L, O' Shea TM. Risk factors for chronic lung disease in the surfactant era: a North Carolina population-based study of very low birth weight infants. *Pediatrics* 1999;104: 1345-1350.
- Yeo CL, Choo S, Ho L. Chronic lung disease in very low birth weight infants: A 5-years review. *J Pediatr. Child Health* 1997;33:102-106.
- Van Marter LJ, Leviton A, Allred EN, Pagano M, Kuban KC. Hydration during the first days of life and the risk of bronchopulmonary dysplasia in low birth weight infants. *J Pediatr* 1990;116:942-949.
- Tapia-Rombo CA, Munayer-Calderón J, Salazar-Acuña AH, Álvarez-Vázquez E, De-los-Santos-Soriano H, Regalado-Rebolledo HG, et al. Hemodynamic indexes in newborns using the arteriovenous oxygen content difference. *Rev Invest Clin* 1998;50:191-196.

41. **Chávez RI.** Suficiencia cardiocirculatoria y respiratoria en el aumento o disminución de las demandas metabólicas. En: Chávez RI, editor. *Cardiología*. México: Médica Panamericana; 1993. pp. 127-168.
42. **Monin P, Vert P.** Tratamiento de la displasia broncopulmonar. *Clin Perinatol* 1987;3:555-574.
43. **Bonikos DS, Bensch KG, Northway WH Jr.** Oxygen toxicity in the newborn: The effect of chronic continuous 100 percent oxygen exposure of the lung of newborn mice. *Am J Pathol* 1976;85:623-650.
44. **Tapia-Rombo CA, Ugarte-Torres RG, Álvarez-Vázquez E, Salazar-Acuña AH.** Risk factors for intrahospital infection in newborns. *Arch Med Res* 2001;32:304-311.
45. **Briassoulis GC, Venkataraman ST, Vasilopoulos AG, Sianidou LC, Papadatos JH.** Air leaks from the respiratory tract in mechanically ventilated children with severe respiratory disease. *Pediatr Pulmonol* 2000;29:127-134.
46. **Hansen T, Corbert A.** Enfermedad pulmonar crónica. En: Taeusch HW, Ballard RA, editores. *Tratado de neonatología de Avery*. 7ª edición. Filadelfia: Harcourt; 2000. pp. 634-647.
47. **Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG.** Neonatología. Fisiopatología y manejo del recién nacido. 5ª edición. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2001. p. 507.

Utilización del Seguro Popular de Salud en mujeres embarazadas

José Martín Castro-Espinoza,^a Abraham Zonana-Nacach,^{b*} Ana María Valles-Medina^c
y Héctor Rivera-Valenzuela^c

^aHospital General de Tijuana, Instituto de Servicios de Salud Pública del Estado de Baja California, Tijuana, Baja California, México,

^bUnidad de Investigación Clínica y Epidemiología, Hospital General Regional 20, Instituto Mexicano del Seguro Social, Tijuana, Baja California, México

^cFacultad de Medicina y Psicología, Universidad Autónoma de Baja California, Campus Tijuana, Baja California, México

Recibido en su versión modificada: 12 de agosto de 2009

Aceptado: 14 de agosto de 2009

RESUMEN

Objetivo: Evaluar el uso del Seguro Popular de Salud (SPS) durante el embarazo y los factores asociados con su adquisición.

Métodos: De noviembre de 2006 a enero de 2007 fueron invitadas a participar en el estudio las mujeres que se encontraban en puerperio inmediato, hospitalizadas en el Hospital General de Tijuana, Baja California. Se aplicó un interrogatorio directo a través de un cuestionario estructurado, explorando variables sociodemográficas, variables relacionadas con el embarazo, trimestre en que se adquirió el SPS, consumo de tabaco y alcohol, uso de drogas, control prenatal, complicaciones durante el embarazo y parto y tiempo de estancia hospitalaria. Se realizó análisis descriptivo y bivariado para identificar las variables asociadas a la utilización del SPS.

Resultados: Se estudiaron 730 mujeres. La edad promedio fue de 23.6 ± 6.3 años, escolaridad de 7.4 ± 2.8 años y 72 % vivía en unión libre; 540 (74 %) mujeres adquirieron el SPS durante el embarazo, 36 (7%) nunca acudió a citas de control prenatal a pesar de tener SPS y solo 15 % lo tuvo desde el primer trimestre de embarazo. Las mujeres con SPS tuvieron significativamente más años de escolaridad (7.8 versus 6.8 $p = 0.003$), menor frecuencia de tabaquismo durante el embarazo (1.5 % versus 4.2 %, $p = 0.002$) y menor frecuencia de parto prematuro (7.4 versus 16.1, $p = 0.001$). El gasto catastrófico en las mujeres no afiliadas al SPS fue en promedio de 2546 ± 131 pesos.

Conclusiones: Cincuenta por ciento de las mujeres adquirió el SPS en el último trimestre del embarazo, lo cual quizás indique que la adquisición del SPS fue más para evitar el gasto catastrófico que para la utilización de los servicios de control prenatal.

Palabras claves:

Seguro popular de salud, atención prenatal, gasto catastrófico

SUMMARY

Objective: To evaluate the use of the Popular Insurance of health (PIH) during the pregnancy and the factors associated with its acquisition.

Methods: From November of 2006 to January of the 2007, women in puerperal immediate hospitalized in the General Hospital of Tijuana, BC were invited to participate in the study. A direct interrogation through a structured questionnaire was applied, exploring sociodemographic variables, variables related to the pregnancy, trimester in which SPS was acquired, consumption of tobacco and alcohol, drug use, prenatal control, complications during the pregnancy, childbirth and time of hospital stay. Descriptive and bivaried analysis was performed to identify association between variables and the use of PIH.

Results: 730 women were studied. The average age was of 23.6 ± 6.3 , schooling 7.4 ± 2.8 years and 72 % cohabitated. Five hundred and forty women (74 %) acquired PIH during pregnancy, 36 women never assist to antenatal visits despite to have PIH and only 15 % already had it from the first trimester of pregnancy. Women with SPS had statically significant higher levels of schooling (7.8 versus 6.8 $p = 0.003$), minor smoker frequency during pregnancy (1.5 % versus 4.2 %, $p = 0.002$) and minor rate of premature childbirth (3,7 versus 8,9, $p = 0.005$). The mean catastrophic expenditure in women with not PIH was 2546 ± 131 Mexican pesos.

Conclusions: Fifty per cent of women acquired the PIH in the third trimester of pregnancy this could be related more to protecting households during periods of financial crisis than for utilization of prenatal care services.

Key words:

Popular health insurance, prenatal attention, catastrophic cost

Introducción

En México, 60 % de la población carece de seguro médico,¹ por lo que en mayo de 2003 se creó el Seguro Popular de Salud (SPS) como un instrumento de transferencia

de subsidios a través de un paquete de servicios médicos para proteger a la población que no cuenta con seguridad social formal y con alto riesgo para empobrecimiento por gastos en salud.² El gasto catastrófico se define como todo gasto en salud de más de 30 % del ingreso disponible en el hogar;³ se

* Correspondencia y solicitud de sobretiros: Abraham Zonana-Nacach. PO Box 986, Imperial Beach, CA, 91933 USA. Correo electrónico: zonanaa@yahoo.com

ha observado que 1.5 a 4 % de los hogares mexicanos incurre en gastos catastróficos debido al embarazo.^{4,5}

En Baja California, en comparación con otros estados, sus habitantes destinan más de 25 % de su gasto total de bolsillo al pago de servicios de salud.⁶ En un estudio diseñado para conocer las condiciones en las que se realiza el control prenatal en la ciudad de Tijuana, Baja California, se identificó asociación significativa entre la falta de control prenatal y bajo ingreso familiar, dependencia económica materna, convivencia de la madre en unión libre, poca comunicación con la pareja, falta de seguro médico y presencia de un embarazo no deseado y bajo peso al nacer.⁷

En el Hospital General de Tijuana, durante 2006 se otorgaron 52 487 consultas, de las cuales 71 % fue derechohabiente del SPS y 72 % de los egresos hospitalarios fue del servicio de ginecoobstetricia. Sin embargo, la mayoría de las mujeres acude a control prenatal y atención del parto hasta el último trimestre, lo cual pudiera asociarse con complicaciones para la madre y el recién nacido. Por lo anterior, el objetivo del estudio fue conocer el uso del SPS en mujeres embarazadas, los factores asociados con su adquisición y el gasto catastrófico.

Material y métodos

El Hospital General de Tijuana pertenece al Instituto de Servicios de Salud Pública del Estado de Baja California, cuenta con cuatro salas de atención de parto, dos quirófanos para la realización de cesáreas y atiende 600 partos y 250 cesáreas mensuales. Posterior a la atención de parto o cesárea, las pacientes permanecen en hospitalización en el servicio de ginecología por 12 a 36 horas. Durante noviembre y diciembre de 2006 y enero de 2007, las mujeres que se encontraron en puerperio inmediato hospitalizadas en el Hospital General de Tijuana fueron invitadas a participar en el estudio.

Durante la estancia hospitalaria de las pacientes, se revisó el expediente clínico y la hoja de vigilancia y atención del parto, posteriormente se realizó una entrevista directa por uno de los autores y fueron evaluadas las siguientes variables: sociodemográficas (edad, escolaridad, estado civil, ocupación de la paciente y de la pareja, ingreso mensual familiar, si fueron o no originarias de Baja California y tiempo de radicar en Tijuana); relacionadas con el embarazo (antecedentes de empleo durante el embarazo, trimestre en que adquirió el SPS, consumo de tabaco y alcohol durante el embarazo, uso de drogas y si acudió y número de citas de control prenatal); las relacionadas con el parto (parto eutócico, distócico, cesárea y edad gestacional); complicaciones durante el embarazo (infección de vías urinarias, amenaza de aborto, parto prematuro [parto antes de las 36 semanas cumplidas de gestación], enfermedad Rh, desprendimiento de placenta, placenta previa, ruptura prematura de membranas, polihidramnios, oligohidramnios, anemia, diabetes gestacional o enfermedad hipertensiva del embarazo); complicaciones durante el parto (ruptura uterina, retención placentaria, inversión uterina, laceraciones del canal de parto, lesiones de la vulva, vagina, recto y cérvix); relacionadas con el posparto (atonía uterina, reten-

ción de restos placentarios, infección de episiotomía y hemorragia). Además, se valoró el tiempo de estancia hospitalaria y gasto por la atención del parto.

Análisis estadístico

La información se capturó y analizó con el programa SPSS versión 11.0 para Windows. Para el análisis descriptivo se utilizaron medidas de tendencia central y de dispersión para variables cuantitativas y proporciones para variables categóricas. Para determinar las diferencias entre las mujeres con o sin afiliación al SPS se utilizó χ^2 para variables categóricas y *t* de Student para variables continuas.

Resultados

Se interrogó a 730 mujeres en puerperio inmediato, la edad y escolaridad promedio fue de 23.6 ± 6.3 y 7.4 ± 2.8 años, respectivamente; 72 % vivía en unión libre, 6 % trabajó durante el embarazo, 81 % era mantenida por la pareja, 94 % se dedicaba al hogar y el ingreso mensual familiar fue en promedio de 4242 ± 1680 pesos.

Setenta y cuatro por ciento tuvieron afiliación al SPS, de las cuales en 70 % fue otorgado por el gobierno de manera gratuita y 30 % lo compró. En 19 % de las mujeres el SPS fue adquirido antes del embarazo y en 11 % de las mujeres durante el embarazo. Las mujeres en que el SPS fue otorgado por el gobierno, 23, 38 y 38 % fue otorgado durante el primero, segundo y tercer trimestre del embarazo, respectivamente. De las mujeres que compraron el SPS durante el embarazo, 15, 34 y 50 % lo adquirió en el primer, segundo y tercer trimestre del embarazo, respectivamente (Cuadro I).

De las 730 mujeres encuestadas, 88 % acudió a control prenatal, el número de consulta prenatal promedio por paciente fue de 4.5 ± 2.2 y 71 % tuvo un parto eutócico con una edad gestacional promedio de 38.8 ± 3.3 semanas. Dieciocho por ciento tuvo complicaciones durante el embarazo, principalmente infección de vías urinarias y amenaza de aborto; 2 % tuvo complicaciones durante el parto (inversión uterina, lesiones de vulva) y 0.5 % presentó complicaciones en el posparto (retención placentaria). La estancia hospitalaria en promedio fue de 15.2 ± 3.0 horas (Cuadro II).

Las mujeres con SPS tuvieron significativamente más años de escolaridad (7.8 *versus* 6.8 $p = 0.003$), mayor frecuencia de control prenatal (93 *versus* 74 %, $p = 0.0001$), mayor número de citas a control prenatal (4.7 *versus* 3.8, $p = 0.001$), menor frecuencia de tabaquismo durante el embarazo (1.5 *versus* 4.2 %, $p = 0.002$) y menor frecuencia de partos prematuros (7 *versus* 16.3 %, $p = 0.0001$) (Cuadro III).

Las mujeres que compraron su SPS tuvieron significativamente menos escolaridad que las que el SPS fue otorgado por el gobierno (7.4 *versus* 8.0, $p = 0.02$). Las mujeres con adquisición del SPS antes del embarazo ($n = 103$) tuvieron significativamente mayor control prenatal (98 *versus* 74 %, $p = 0.001$) y menor frecuencia de partos prematuros (5.8 *versus* 15.3 %, $p = 0.009$) que las mujeres con adquisición del SPS durante el embarazo ($n = 58$). No se observó

Cuadro I. Características sociodemográficas de las mujeres en puerperio inmediato afiliadas y no al SPS (n = 730)

Edad, $\bar{x} \pm DE$ (años)	23.6 \pm 6.3
Escolaridad, $\bar{x} \pm DE$ (años)	7.4 \pm 2.8
Estado civil, unión libre, n (%)	525 (72)
Ocupación hogar, n (%)	684 (94)
Trabajó durante el embarazo, n (%)	43 (6)
Quién la mantiene, n (%)	
La pareja	594 (81)
Los padres	98 (13)
Otros	36 (5)
No originaria de Baja California, n (%)	530 (73)
Tiempo de radicar en Tijuana, $\bar{x} \pm DE$ (meses)	143.6 \pm 111.5
Ingreso mensual familiar, $\bar{x} \pm DE$ (pesos)	4 242 \pm 1680
Con Seguro Popular de Salud, n (%)	540 (74)
Compra del Seguro Popular de Salud (%)	
Otorgado por el gobierno	379 (70)
Antes del embarazo	103 (19)
Durante el embarazo	58 (11)
Trimestre que se adquirió el SPS, n (%)	
Primero	9 (15)
Segundo	20 (34)
Tercero	29 (50)

diferencia significativa entre la edad, años de escolaridad e ingreso mensual familiar con la adquisición del SPS durante el primero, segundo o tercer trimestre del embarazo. Las mujeres que adquirieron su SPS durante el primer trimestre del embarazo tuvieron mayor edad (25.8 años) que quienes adquirieron su seguro popular durante el segundo (23.2 años) o tercer trimestre del embarazo (23.7 años, $p = 0.06$).

Ciento noventa de las mujeres estudiadas no estaban afiliadas al SPS y en promedio el gasto por atención del parto fue de 2546 \pm 131 pesos; 23.2, 2.6 y 0.3 % pagó por la atención del parto 2500, 2890 y 3190 pesos, respectivamente.

Cuadro II. Antecedentes ginecoobstétricos y complicaciones del embarazo, parto y posparto de las mujeres embarazadas (n = 730)

Fumó durante el embarazo, n (%)	16 (2)
Consumió alcohol durante el embarazo, n (%)	3 (0.4)
Uso drogas durante el embarazo, n (%)	7 (1)
Acudió a control prenatal, n (%)	643 (88)
Número de veces de consulta prenatal, $\bar{x} \pm DE$	4.5 \pm 2.2
Parto eutócico, n (%)	541 (74)
Edad gestacional, $\bar{x} \pm DE$ (semanas)	38.8 \pm 2.3
Parto prematuro (≤ 36 semanas), n (%)	69 (9.5)
Complicaciones durante el embarazo, n (%)	135 (18)
Complicaciones durante el parto, n (%)	15 (2)
Complicaciones durante el posparto, n (%)	4 (0.5)
Estancia hospitalaria, $\bar{x} \pm DE$ (horas)	15.2 \pm 3.0

Discusión

Nuestro estudio es el primero en evaluar el uso del SPS durante el embarazo. El SPS fue principalmente otorgado por el gobierno; 50 % lo adquirió durante el tercer trimestre del embarazo. Como era de esperar, las mujeres con SPS tuvieron mayor número de consultas de control prenatal. Sin embargo, 36 (6.7 %) de las 540 mujeres con SPS nunca acudieron a control prenatal. La adquisición del SPS se asoció significativamente con más años de educación, menor frecuencia de tabaquismo durante el embarazo y menor frecuencia de parto prematuro.

A partir del 2001 se inició en México el proceso de diseño, legislación e implementación de la Reforma Mexicana de Salud. Un compromiso clave de ésta fue la creación del SPS, que pretende extender la cobertura del aseguramiento médico por siete años a la población que no cuenta con seguridad social. La reforma incluyó cinco acciones: la ley para garanti-

Cuadro III. Diferencias entre las mujeres embarazadas con o sin la afiliación al SPS (n = 730)

Variable	Seguro Popular de Salud		<i>p</i>
	Sí (n = 540)	No (n = 190)	
Edad, $\bar{x} \pm DE$ (años)	23.8 \pm 6.7	22.8 \pm 6.3	0.06
Escolaridad, $\bar{x} \pm DE$ (años)	7.8 \pm 2.7	6.8 \pm 3.0	0.003
Estado civil, unión libre, n (%)	390 (72)	138 (71)	0.75
Trabajó durante el embarazo, n (%)	30 (5.8)	13 (6.8)	0.51
Originarias de Baja California, n (%)	138 (26)	62 (33)	0.06
Ingreso mensual (pesos)	4294	4094	0.15
Tiempo de radicar en Tijuana (meses)	144	140	0.74
Acudieron a control prenatal, n (%)	503 (93)	140 (74)	0.001
Número de consultas, $\bar{x} \pm DE$	4.7 \pm 2.0	3.8 \pm 2.3	0.001
Parto eutócico, n (%)	294 (73)	147 (77)	0.23
Complicaciones durante el embarazo, n (%)	94 (17.4)	41 (21.6)	0.20
Complicaciones durante el parto, n (%)	12 (2.2)	3 (1.6)	0.20
Complicaciones posparto, n (%)	3 (6)	1 (5)	0.72
Fumó durante el embarazo, n (%)	8 (1.5)	8 (4.2)	0.002
Parto prematuro (≤ 36 semanas gestación), n (%)	38 (7)	31 (16.3)	0.0001

zar el derecho a la protección a la salud para las familias afiliadas, la creación de un paquete de salud, la asignación de recursos a secretarías estatales de salud descentralizadas, la división de los recursos federales en fondos independientes para los servicios de salud personales y no personales, y la creación de fondos para garantizar recursos cuando se presenten eventos catastróficos en salud.⁸

Se han examinado datos para evaluar esta reforma y entre los principales hallazgos se encuentran que la afiliación al SPS es preferentemente en comunidades pobres y marginadas, los afiliados al SPS utilizan más los servicios tanto a nivel ambulatorio como para pacientes externos y hospitalizados en comparación con los no asegurados, y los gastos catastróficos para los afiliados al SPS son más bajos que el de los no asegurados.⁹ La probabilidad de afiliarse al SPS es mayor en las familias que viven cerca de un centro de salud equipado para proporcionar el paquete de servicios de esenciales del SPSS y en los hogares pobres con niveles bajos e intermedios de desarrollo; el porcentaje mayor de afiliados se ubica en el segundo decil más bajo de ingresos familiares (21 %) seguido del decil más pobre (19 %).⁹ Estudios realizados para evaluar los factores asociados con el acceso al control prenatal han demostrado que la educación y la ayuda social fueron las variables más importantes asociadas a la utilización de los servicios prenatales.¹⁰ Asimismo, otras investigaciones han demostrado asociación significativa entre baja escolaridad y unión libre con bajo peso al nacer.⁷ Aunque en nuestro estudio no hubo asociación entre la no adquisición del SPS con mortalidad materna o perinatal, está bien documentado que un insuficiente número de consultas prenatales y una falla para cumplir con los estándares de los cuidados de labor, parto y del recién nacido son factores asociados con mortalidad perinatal.¹¹ Los principales factores relacionados con un control prenatal insuficiente son la baja educación materna, bajo ingreso mensual familiar, no tener pareja y la ausencia de alguna enfermedad de la madre durante el embarazo.¹⁰⁻¹⁴ La frecuencia de mujeres que tuvieron control prenatal (88 %) fue similar a la informada previamente,^{12,13} sin embargo, solo 50 % tuvo cuatro o más visitas, lo cual quizá indique que la adquisición del SPS fue más para evitar el gasto catastrófico que para la utilización de los servicios de control prenatal.

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones ya que en no todas las mujeres con adquisición del SPS su parto fue atendido en el Hospital General de Tijuana sino en otra institución.

Incurrir en gastos catastróficos por la ocurrencia de un parto siempre está latente,^{3,4} particularmente en Baja California, estado en el que se destina más de 25 % de gasto total de bolsillo al pago de servicios de salud.⁶ En este estudio encontramos que 190 de las mujeres encuestadas no estaban afiliadas al SPS y tuvieron gasto por atención del parto con un promedio de 2546 pesos, en tanto que el ingreso mensual familiar fue en promedio de 4094 pesos mensuales, lo cual

ocasionó un gasto catastrófico debido a que el pago del parto directamente de gasto de bolsillo superó 62 % de su ingreso mensual. Aunque no hubo diferencia en las horas o días de estancia hospitalaria entre las mujeres con o sin SPS, la estancia hospitalaria fue en promedio de 15 horas, lo cual aumentó los costos de atención para las mujeres no afiliadas al SPS, ya que el parto normal consume la mayor proporción de costos totales en la atención materno-infantil.¹⁴

En conclusión, es necesario que la mayoría de la población que no cuenta con seguridad social tenga el SPS con el fin de lograr la cobertura universal de servicios de salud en la población mexicana, lo cual ocasionaría una disminución de las complicaciones durante el embarazo, parto y perinatales, y una disminución de gastos catastróficos que conlleva a la pobreza de la población. Es necesario estudiar las características de distintos grupos vulnerables de la población, usuarios y no usuarios del SPS y comparar sus características y gastos en salud, así como realizar estudios que determinen las particularidades de los recién nacidos y su afiliación al SPS.

Referencias

1. **Puentes-Rosas E, Sesma S, Gómez-Dantés O.** Estimación de la población con seguro de salud en México mediante una encuesta nacional. *Salud Publica Mex* 2005;47:22-26.
2. Centro de Estudios Sociales y Opinión Pública. Cámara de Diputados. LXI Legislatura. Programa Seguro Popular de Salud. México: Cámara de Diputados; 2005.
3. **Knaut F, Arreola-Ornelas H, Méndez O, Martínez A.** Justicia financiera y gastos catastróficos en salud: impacto del Seguro Popular de Salud en México. *Salud Publica Mex* 2005;47:54-65.
4. **Pérez-Rico R, Sesma-Vázquez S, Puentes-Rosas E.** Gastos catastróficos por motivos de salud en México: estudio comparativo por grado de marginación. *Salud Publica Mex* 2005;47:47-53.
5. **Sesma-Vázquez S, Pérez-Rico R, Sosa-Manzano CL, Gómez-Dantés O.** Gastos catastróficos por motivos de salud en México: magnitud, distribución y determinantes. *Salud Publica Mex* 2005;47(Supl 1):S37-S46.
6. **Sesma-Vázquez S, Pérez-Rico R, Martínez-Monroy T, Lemus-Carmona EA.** Gasto privado en salud por entidad federativa en México. *Salud Publica Mex* 2005;47(Supl 1):S27-S36.
7. **Ramírez-Zetina, M, Richardson V, Ávila H, Caraveo VE, Salomón RE, Bacardí M, et al.** A. prenatal care in the border city of Tijuana, Mexico. *Rev Panam Salud Publica* 2000;7:97-101.
8. **Frenk J, González-Pier E, Gómez-Dantés O, Lezana MA, Knaut FM.** Comprehensive reform to improve health system performance in Mexico. *Salud Publica Mex* 2007;49(Suppl 1):S23-S36.
9. **Gakidou E, Lozano R, González-Pier E, Abbott-Klafter J, Barofsky JT, Bryson-Cahn C, et al.** Assessing the effect of the 2001-06 Mexican health reform: an interim report card. *Lancet* 2006;368:1920-1935.
10. **Valadez-Figueroa I, Alfaro-Alfaro N, Celis-de la Rosa A.** Predictors of use of antenatal-care. *Atencion Primaria* 2005;35:185-91.
11. **Martínez-González L, Reyes-Frausto S, García-Peña MD.** adequate utilization of prenatal care at the Mexican Institute of Social Security. *Salud Publica Mex* 1996;38:341-351.
12. **Hildingsson I, Radestad I, Waldenström U.** Number of antenatal visits and women's opinion. *Arch Med Res* 2004;35:554-556.
13. **Coimbra LC, Silva AA, Mochele EG, Alves MT, Ribeiro VS, Aragão VM, Bettiol H.** Factors associated with inadequacy of prenatal care utilization. *Rev Saude Publica* 2003;37:456-462.
14. **Cahuana-Hurtado L, Sosa-Rubí M, Bertozzi S.** Costo de la atención materno infantil en el estado de Morelos, México. *Salud Publica Mex* 2004;46:316-326.

I. Problemas globales de salud de impacto local

Juan Ramón de la Fuente*

*Académico Honorario, Academia Nacional de Medicina, México

Introducción

La globalización en la que estamos inmersos tiene diversas dimensiones. Una de ellas es la de la salud. Hablar de salud global es reconocer, ante todo, que la exposición a riesgos y el desarrollo consecuente de diversas enfermedades son procesos que, en principio, pueden afectar a todos los habitantes del planeta. Ciertamente las pandemias son uno de los ejemplos más ilustrativos de la dimensión global que pueden alcanzar tales procesos; pero algo similar ocurre también con otros problemas médicos, bien sean metabólicos, propios del incremento en la esperanza de vida o de algunos patrones conductuales. Por ello la salud global se ha vuelto un tema que ocupa crecientemente el interés tanto en foros académicos como en la discusión de las políticas sanitarias.

La Academia Nacional de Medicina ha incursionado en el análisis de temas diversos de salud con este enfoque desde hace algunos años.¹ En febrero de 2009 organizó un simposio conjunto con la Universidad Nacional Autónoma de México y la Secretaría de Salud con este mismo título.² Algunos de los trabajos ahí presentados se publican ahora en este número de *Gaceta*.

Cada vez es mayor la evidencia que permite afirmar que son muchos los problemas de salud que pueden enfrentarse mejor a través de programas conjuntos, en el marco de diversos modelos de cooperación y colaboración.^{3,4} Las adicciones representan un buen ejemplo.⁵

Los avances inobjectables, cuyos resultados más palpables se observan en la disminución de las tasas de mortalidad por enfermedades infectocontagiosas, gracias en buena medida al incremento en la cobertura de los programas de vacunación y al mejoramiento de las condiciones sanitarias en diversas regiones, han tenido como consecuencia un aumento estimable en la esperanza promedio de vida de la población. Sin embargo, subsisten problemas tales como la tuberculosis, que afectan a amplios núcleos poblacionales, sobre todo en los países menos desarrollados.

Por otro lado, los estilos de vida de muchísimas personas han sufrido cambios profundos con consecuencias importantes en la salud. La disminución en la actividad física, los malos hábitos alimenticios, el tabaquismo y el estrés al que estamos sujetos, contribuyen, junto con los genes desde luego, al preocupante aumento en la incidencia y prevalencia de problemas como la obesidad, la diabetes y la hipertensión. Por añadidura, cada vez aumentan las condiciones comórbidas en las que muchos de estos procesos se entrelazan.

La transición epidemiológica de México se ha extendido ya durante varios años y ha propiciado el desarrollo de escenarios complejos que, con frecuencia, parecen rebasar las posibilidades de un sistema de salud cuyas capacidades de adaptación y cambio son más lentas que lo deseado. El reciente brote de influenza A(H1N1) lo ilustra cabalmente. La nueva pandemia era predecible y el nuevo virus -por fortuna con letalidad baja- llegó para quedarse una larga temporada.

Los trabajos que a continuación se presentan, analizan algunos problemas de salud, en el contexto de sus dimensiones globales, pero manteniendo como foco de interés su impacto local. Cada uno de ellos es abordado por expertos reconocidos nacional e internacionalmente. La Academia Nacional de Medicina de México da así continuidad a esta línea de estudio.

Referencias

1. Foro Inter-Académico en Problemas de Salud Global. ANM-ALANAM, México, octubre 2-3, 2006.
2. ANM/UNAM. Simposio: Algunos problemas globales de salud de impacto local. México, febrero 5-6, 2009.
3. Flanagin A, et al. Global Health, targeting problems and achieving solutions, JAMA 2003;290:10,1382-1384.
4. De la Fuente JR. Los estudios multicéntricos y multinacionales. En: Alarcón Segovia D, compilador. Fundamentos de la Investigación Clínica. México: Siglo XXI; 1988. pp. 184-196.
5. De la Fuente JR. Salud global, salud local, las adicciones. Este País 2009; 218:46-49.

* Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Juan Ramón de la Fuente. Av. Ciudad Universitaria 298, Col. Jardines del Pedregal, Deleg. Álvaro Obregón, 01900 México, D.F. Tel.: (55) 5622-0038. Correo electrónico: jrfuente@servidor.unam.mx

II. The economic and social consequences of type 2 diabetes

Martin Silink*

University of Sydney, The Children's Hospital at Westmead, Sydney, Australia.
International Diabetes Federation

Recibido en su versión modificada: 16 de julio de 2009

— Aceptado: 17 de julio de 2009

RESUMEN

La diabetes tipo 2 involucra la interacción de genes y del ambiente, y está ocurriendo en grupos de edad más jóvenes. El tamizaje universal no es costo-efectivo y es preferible identificar a las personas en riesgo según una escala de riesgo. La diabetes ha alcanzado proporciones epidémicas, con una prevalencia global estimada en 2007 de 246 millones de adultos; para 2025 se incrementará a 380 millones. En México, la apreciación para 2007 en adultos fue de 6.1 millones y la proyección para 2025 fue de 10.8 millones. La diabetes es responsable mundialmente de 3.8 millones de muertes, que excede las atribuidas a VIH/sida y paludismo juntos, y de 55.6 millones de años de vida perdidos. Los costos directos de atención médica de las personas con diabetes son generalmente dos a tres veces más que para aquellas sin diabetes, y cuatro a ocho más si hay complicaciones. Entre 2003 y 2005, la diabetes en México muestra un aumento de 26 % en costos de atención médica. El financiamiento internacional para la acción global en enfermedades no transmisibles continúa siendo bajo y es casi inexistente en países en desarrollo. La diabetes es una de las causas más importantes en el mundo de gastos en atención médica, mortalidad, morbilidad y pérdida de desarrollo económico, con implicaciones sociales y económicas graves.

Palabras clave:

Diabetes tipo 2, impacto económico, impacto social, enfermedad no transmisible

SUMMARY

Type 2 diabetes involves the interplay of multiple genes and the environment and is currently observed among younger age groups. Universal screening is not a cost-effective strategy since it is preferable to identify at risk groups based on at risk scores. Diabetes is now an epidemic with an estimated 2007 global prevalence among adults of 246 million; by 2025 it will increase to 380 million. For Mexico the 2007 estimated prevalence among adults was 6.1 million and the 2025 projections will be of 10.8 million.

Diabetes is globally responsible for 3.8 million deaths, which exceeds those attributed to HIV/AIDS and malaria combined and for 55.6 million life years lost. The direct health care costs of people with diabetes are generally 2-3 fold greater than for those without the disease and 4-8 fold more if diabetes complications are present. The impact of diabetes on Mexico illustrates an increase of 26% in health care expenditures between the years 2003 -2005. Many of these costs were out-of-pocket expenses. International funding for global action on non-communicable diseases remains very low; in the developing world it is virtually non-existent. Diabetes is one of the world's most important causes of health-care expenditure, mortality, morbidity and lost economic growth with profound societal and economic implications.

Key words:

Type 2 diabetes, economic consequences, social consequences, non-communicable diseases

Summary

The term diabetes mellitus encompasses a group of disorders which are all marked by a raised blood glucose level.¹ Whilst the diagnosis is based on the elevated glucose level, diabetes is complex and involves changes in the body's metabolism not only of glucose but also of fat and protein. The 3 main types of diabetes are type 1, type 2 and gestational diabetes (GDM) and these account for over 95 % of diabetes.¹ All three forms of diabetes are increasing but the greatest rise is in type 2 diabetes which has now reached epidemic proportions.

Type 1 diabetes

Type 1 diabetes is the predominant form of diabetes affecting childhood.¹ It does occur in adulthood but less so and the evidence is that the age of onset is decreasing. It is marked by a deficiency of insulin, the pancreatic hormone needed to control glucose metabolism. In children this form of diabetes is increasing at the rate of 3 % per annum, with a greater rise in those under the age of 6.¹ The aetiology of type 1 diabetes is still not fully understood but it involves interplay between genetic risk factors, mainly affecting the immune system, and environmental triggers. A simplistic explanation is that

* Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Martin Silink. Institute of Endocrinology and Diabetes, University of Sydney. The Children's Hospital at Westmead, Locked Bag 4001, Westmead, NSW, 2145, Australia. Tel. 00 (612) 9845-3172. Correo electrónico martin@idf.org/martins@chw.edu.au

an environmental trigger (for example a virus or chemical in the food) is perceived as foreign in an individual having the genetic predisposition and results in an unfocused immune response which, by mistake, is also directed at the insulin producing cells of the pancreas, destroying them and resulting in insulin deficiency. Type 1 diabetes is therefore classified as an auto-immune disease and typically presents over a few weeks with weight loss, lethargy, production of large volumes of urine, dehydration and the development of life-threatening derangement of the body's chemistry (acidosis). Insulin therapy lowers the elevated glucose levels and corrects the acidosis. It can only be given by injection and is not only life-saving but is needed life-long. Good control of the disease is essential to reduce the risk of developing blindness, kidney failure and nerve disease² as well as cardiovascular disease (heart attacks, strokes and amputations).

Type 2 diabetes

Type 2 diabetes is even more complex to understand but also involves the interplay of many genes (different to those responsible for the risks of type 1 diabetes) and the environment. A strong family history of diabetes is frequent and many ethnic groups are at greater risk of type 2 diabetes (virtually all indigenous populations, Asians, South-East Asians, Pacific Islanders, African and Hispanic peoples) (refs in 1). In this form of diabetes the environmental risk factors are linked to changes in the foods eaten (more energy-dense), an increasingly sedentary lifestyle, increases in body weight and probably social factors such as stress, lack of job satisfaction and poverty. These together with multiple genetic risk factors lead to the body becoming resistant to the effectiveness of insulin in lowering blood glucose levels (ie insulin resistance). Normal aging contributes to insulin resistance and until relatively recently type 2 diabetes was regarded as a disease of the elderly. However, over the past 50 years type 2 diabetes is occurring in younger and younger age groups and is increasingly being seen in adolescents and even children.³ With time the pancreas is unable to produce enough insulin to overcome the prolonged and increasing resistance to insulin and eventually, due to the combination of insulin resistance and developing insulin deficiency, glucose levels rise and changes in lipid levels occur. For many years the glucose abnormalities may only be detectable by elevated fasting blood glucose or after an oral glucose tolerance test and the clinical features remain very subtle. Often type 2 diabetes may only declare itself as lethargy and an increased risk of bacterial or yeast infections (monilia). Subsequently other symptoms such as thirst, passage of large quantities of urine, blurred vision may occur.

Universal screening for type 2 diabetes is not cost-effective and not recommended.⁴ It is preferable to identify people at risk according to a risk score featuring age, gender, family history, increased body weight or waist circumference, ethnic background and family history. Initially treatment is aimed at reducing insulin resistance by lifestyle modification

(healthy diet, loss of weight in those overweight, increased physical activity) but failing that, oral medication to reduce insulin resistance (eg metformin) or increase insulin secretion (eg sulphonamides) are introduced to control the disease.⁴ Newer drugs are being developed (eg incretin therapy to increase insulin secretion and stimulate regrowth of insulin producing cells or thiazolidinediones to reduce glucose resistance) but these remain expensive and usually if metformin and the sulphonamides are insufficient then the next line of treatment is the introduction of insulin injections.⁴ Type 2 diabetes increases the risk of cardiovascular disease and therefore control of blood pressure and cholesterol are as important as controlling glucose levels.⁴

Gestational diabetes

Gestational diabetes is diabetes diagnosed for the first time during pregnancy. The hormones of pregnancy cause insulin resistance and often this form of diabetes disappears after delivery of the baby. Women who have had gestational diabetes have an increased risk (as high as 30-70 %) of subsequently developing type 2 diabetes. In Asia the incidence of gestational diabetes has increased dramatically with 10-15 % of all pregnancies affected. Many countries now recommend routine screening of all pregnancies at 28-30 weeks with a 75 gram oral glucose test and if abnormal, institute dietary and lifestyle changes and when necessary insulin therapy. The problems related to gestational diabetes are significant and can affect the health of the foetus and the mother. There is a higher risk of abortions, stillbirths, foetal abnormalities and the need for Caesarean Sections. The baby has a greater risk of being born either small for gestational age with a low birth weight or macrosomic (high birth weight, typically > 4 kg) and be at risk of developing severely low blood glucose levels in the newborn period. Subsequently these individuals are at increased risk of developing insulin resistance, obesity and type 2 diabetes. Breast feeding should be encouraged and obesity avoided by discouraging over-feeding with nutrient-rich formulae, especially of the low-birth weight babies.

The diabetes epidemic globally and in Mexico

The data are robust now and indicate that diabetes has truly assumed epidemic proportions. The IDF Diabetes Atlas (3rd edition) estimated that in 2007 the global prevalence of diabetes among adults was 246 million, representing 6% of the adult population with annual projected rises of 7 million so that by 2025 the numbers would have risen to 380 million or 7 % of the adult population.¹ For Mexico the 2007 estimates and the projections for 2025 are indicated in table 1.

It can be seen that in Mexico the 2007 estimated prevalence of diabetes among adults was 9.4 % (6.1 million) and that by far the predominant diabetes prevalence was in urban areas indicating that, for the Mexican population, city living is a high

risk factor for diabetes. These figures suggest that the major public health risk reduction strategies in addressing the risk factors and the social determinants of diabetes should be focused on cities. Unless solutions are found, the problem is projected to increase so that by 2025 it is estimated that the numbers with diabetes will have risen to 10.8 million. It is very likely that these numbers are an under-estimate as all previous global projections since 1985 have been exceeded. It should also be noted that more women than men (ratio 1.54) have diabetes and this has significant social implications for family welfare and gender equity issues. The figures also bear out the fact that type 2 diabetes is no longer a disease of the elderly. In 2007, the estimates indicate that 3.9 million (62.3 %) are in the 20-59 year age group, which includes the reproductive years and the most economically productive age group.

Children, obesity, the metabolic syndrome and diabetes

The health of children should be seen as a national asset. It is distressing the high number of children who fulfill the IDF criteria for having the metabolic syndrome (increased waist circumference, elevated blood pressure, decreased plasma HDL cholesterol, raised plasma triglyceride levels and elevated fasting or 2 hour glucose tolerance levels).⁵⁻⁷ Their risk of developing frank diabetes and cardiovascular disease in adulthood is greatly increased. Clinically, the metabolic syndrome in children may also be suspected by the presence of acanthosis nigricans, a brown discolouration along the neck line, in the axillae and in pressure areas on the elbows, knees and knuckles, which indicates the presence of insulin resistance (Figure 1). Girls with the metabolic syndrome or type 2 diabetes may be further affected by having the polycystic ovarian syndrome which causes menstrual irregularities and hirsutism, with male type hair pattern on their face and body.

Accurate data on the prevalence type 2 diabetes in adolescence are not available however, in Japan, type 2 diabetes is 4 times more common than type 1 diabetes.⁸ In the USA and Australia 20-30 % of newly diagnosed diabetes in adolescence is type 2 diabetes. Type 2 may present with very high blood glucose levels as well as acidosis and is far from a benign condition. Insulin therapy is required in approximately 20-25% and long-term intensive medical management is needed to maintain good control. The risks for the diabetes-specific microvascular complications of blindness and nerve disease are at least as high as for type 1 diabetes, with Japanese data suggesting that the risk for kidney disease is even higher.⁹

The economic burden of diabetes

The World Health Organization's World Health Report in 2005 pointed out that 60 % of the burden of diabetes and other chronic diseases occurs in the low and middle income countries.¹⁰ It is only in the low income countries where the

Table 1. 2007 and 2025 prevalence estimates for diabetes in Mexico¹

2007		2025	
Prevalence 9.4 %		Prevalence 12.2%	
Total	6.1 million	Total	10.8 million
Males	2.4 million	Males	4.2 million
Females	3.7 million	Females	6.6 million
Urban	5.3 million	Urban	9.7 million
Rural	0.8 million	Rural	1.1 million
Age group		Age group	
20-39 years	1.1 million	20-39 years	1.3 million
40-59 years	2.8 million	40-59 years	4.9 million
60-79 years	2.2 million	60-79 years	4.6 million

deaths attributable to communicable and non-communicable disease are similar in number and these countries struggle with a double burden of disease. In the middle income and upper income countries, non-communicable diseases are responsible for the largest burden of disease and far outweigh the burden of communicable diseases. Diabetes now is responsible globally for 3.8 million deaths, which exceeds those for HIV/AIDS (2.6 million) and malaria (1.2 million) combined. In terms of DALYs (Disability Adjusted Life Years) diabetes is estimated to be responsible for 55.6 million life years lost compared to 168.4 million for cardiovascular disease, 70.8 million for HIV/AIDS and 39.9 million for malaria.¹

The financial crisis which declared itself in 2008, together with environmental factors such as climate change, will undoubtedly have a major impact on chronic disease. The consequences of the global economic recession (the "Great Recession"), rising food prices, the failure of food crops due to climate change, the diversion of food crops to bio-fuels will increase unemployment and reduce access to more healthy foods and reduce affordability of essential medicines for



Figure 1. Acanthosis nigricans.

diabetes, blood pressure and lipid control. During economic downturns, the health of a country's population worsens due to lowered household income and reduced access to health care. The poor in low-income countries are most affected because they pay a large portion of their health-care costs out-of-pocket without the benefit of social safety nets.

The economic impact of cardiovascular disease, stroke and diabetes on developing countries is immense. The WHO estimates that the mortality from diabetes, heart disease and stroke cost about 250 billion International dollars (ID) in China, ID 225 billion in the Russian Federation, and ID 210 billion in India. Much of the heart disease and stroke in these estimates was linked to diabetes. WHO estimates that diabetes, heart disease and stroke together will cost about ID 555 billion in lost income in China over 2005-2010, ID 303 billion in the Russian Federation, ID 337 billion in China and ID 2.5 billion even in a very poor country like Tanzania. These estimates are based on lost productivity, resulting primarily from premature death. Accounting for disability might double or triple these figures.¹

The direct health care costs of people with diabetes are generally 2-3 fold greater than for those without diabetes and 4-8 fold more if diabetes complications are present.¹ Indirect costs of diabetes become increasingly more important in low income countries when costs such as the cost of travel to clinics and loss of earnings have a greater impact on the whole family. Newer health economic research has identified this ripple effect on low income families who bear a greater proportion of healthcare costs as out-of-pocket expenses. Often the greatest impact is on the children, especially girls, who are denied educational and vocational training and are at greater risk of turning to crime and prostitution. Clearly diabetes in the bread-winner in the family has an obvious effect on reducing household income, but because of the extended family structure in developing countries, the impact of chronic disease on the elderly is also significant as they fulfil an important role in freeing the breadwinners from childcare duties. There are good data on the impact of diabetes on Mexico with one report indicating a 26 % increase in health care costs between 2003 and 2005, with 140 million dollars spent on direct and 177 million dollars on indirect costs and another report outlining the high proportion of out-of-pocket expenses in diabetes care.^{11,12}

Prevention of diabetes and its complications

Prevention of diabetes itself (primary prevention) and its complications (secondary prevention) are largely feasible and clearly desirable. Globally, the benefits of preventing 7 million more people having diabetes annually would be immense. Most developed economies are already spending 10-12 % of their health-care budgets on diabetes.¹ For Mexico, the projected number of people developing diabetes each year is approximately 260,000.¹

Strategies to prevent this rise can be directed at the individual or more generally at the population. Finland has

made the decision that everyone is at risk of non-communicable diseases and that nationwide public health measures are warranted.¹³ In some developed countries with well developed health care systems, the emphasis has been on identifying individuals at risk by using self-applied health-risk score instruments. Randomized control studies have demonstrated that weight loss in those overweight, together with a modest increase in physical activity is able to reduce by half the conversion of people with impaired glucose tolerance to diabetes.^{14,15} Those at high risk of diabetes and cardiovascular disease would be encouraged to visit their doctor for assessment, given dietary and lifestyle modification advice and, if needed, prescribed medication such as metformin, aspirin and treatment for hypertension and lipid elevation.^{4,15} Those with morbid obesity could be considered for bariatric surgery (gastric banding, gastric sleeve resection or in extreme circumstances, pancreatico-biliary by-pass surgery). The scale and urgency of the non-communicable disease epidemics in low and middle income countries exceeds their capacity to pay for strategies focusing on individual risk factors and individual treatments.

Population-based methods will be more cost-effective but much research will be needed to optimize public health strategies to promote healthy eating and physical activity, breast feeding, school sport and eating programs, tobacco reduction, government controls over inappropriate advertising, urban design and transport. In addition, whole-of-government population based strategies will need to address the social gradients in health within countries "caused by the unequal distribution of power, income, goods, and services, globally, and nationally, the consequent unfairness in the immediate, visible circumstances of people's lives – their access to health care, schools, and education, their conditions of work and leisure, their homes, communities, towns, or cities – and their chances of leading a flourishing life "as outlined in the 2008 report of the WHO Commission on Social Determinants of Health.¹⁶

For the secondary prevention of diabetic complications, the World Bank has identified the following four treatments which were not only cost-effective but actually cost-saving if applied in any country: improved glucose control for those with a HbA1c > 9.0 %, blood pressure reduction to below 160/95, foot care for those with a high-risk diabetic foot, and pre-pregnancy care in women known to have diabetes.¹⁷ These would be regarded as minimal care and current glucose control recommendations aim to achieve HbA1c < 6.5 %, BP < 130/80, normal blood lipids, regular screening for eye, kidney, nerve and vascular disease with intervention to prevent progression where indicated.⁴

International recognition of impact of diabetes

Globally, the potential role of diabetes and other non-communicable diseases in subverting economic development is beginning to be recognized. Even though the 2000-2015 UN Millennium Development Goals do not contain any reference

to the impact of non-communicable diseases, the UN General Assembly in 2006 adopted UN Resolution 61/225 which recognized that "diabetes is a chronic, debilitating and costly disease associated with severe complications, which poses severe risks for families, Member States and the entire world and serious challenges to the achievement of internationally agreed development goals, including the Millennium Development Goals". In 2008, the World Health Assembly endorsed the Action Plan to achieve the recommendations of the 2004 World Health Assembly Resolution 57/17 ("Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health"). Yet despite this, international funding for global action on non-communicable diseases remains very low. WHO and PAHO funding for non-communicable diseases is only 10 % of that for communicable diseases and international aid funding (government and philanthropic) for non-communicable diseases in the developing world is virtually non-existent.

Conclusions

Diabetes is one of the world's most important causes of health-care expenditure, mortality, morbidity and lost economic growth. The type 2 diabetes epidemic has profound societal and economic implications and threatens to subvert the economic development in low and middle-income countries. Even though much research still needs to be done, we know enough to be able to make evidence-based recommendations for the prevention of type 2 diabetes and its complications. The prevention of diabetes and of its complications will not be easy and will involve the acceptance of both societal and individual responsibility. Individual responsibility in maintaining normal body weight, a healthy diet and regular physical activity is essential but cannot be achieved by government decree and will not be successful unless there is governmental attention to the social determinants of health. Promotion of government and societal involvement in the UN World Diabetes Day (November 14) and other awareness-raising activities has the potential of enhancing societal engagement and provide the incentive for translating knowledge into behaviour change. Active strategies to engage civil society and provide them with ownership and leadership opportunities in public health campaigns are more likely to have an effect than passive educational messages. People with diabetes should be encouraged to be part of the solution and not simply be regarded as the problem. Affordable access to primary health care services and access to low cost medication for the control

of glucose, blood pressure and lipids needs to be made available to all to prevent the progression of costly complications in diabetes and other non-communicable diseases.

References

1. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 3rd edition. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2006.
2. DCCT Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993;329:977-986.
3. **Alberti G, Zimmet P, Shaw J, Bloomgarden Z, Kaufman F, Silink M.** Type 2 diabetes in the young: the evolving epidemic: the International Diabetes Federation Consensus Workshop. *Diabetes Care* 2004;27:1798-1811.
4. International Diabetes Federation. Global guideline for type 2 diabetes. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2005.
5. **Zimmet P, Alberti KGMM, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, Wong G, Bennett P, Shaw J, Caprio S.** IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents. An IDF consensus report. *Pediatric Diabetes* 2007;8:299-306.
6. **Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, et al.** Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004;350:2362-2374.
7. **Cruz ML, Weigensberg MJ, Huang TT, Ball G, Shaibi GQ, Goran MI.** The metabolic syndrome in overweight Hispanic youth and the role of insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:108-113.
8. **Urakami T, Kubota S, Nitadori Y, Harada K, Owada M, Kitagawa T.** Annual incidence and clinical characteristics of type 2 diabetes in children as detected by urine glucose screening in the Tokyo metropolitan area. *Diabetes Care* 2005;28:1876-1881.
9. **Yokoyama H, Okudaira M, Otani T, Sato A, Miura H, Takaie H, et al.** Higher incidence of diabetic nephropathy in type 2 diabetes than in type 1 diabetes in early-onset diabetes in Japan. *Kidney Int* 2000;58(1):302-311.
10. World Health Organization. Preventing Chronic Diseases. A Vital Investment. World Health Report, 2005. Disponible en http://www.who.int/chp/chronic_disease_report/en/
11. **Arredondo A, Zúñiga A.** Economic consequences of epidemiological changes in diabetes in middle-income countries. The Mexican case. *Diabetes Care* 2004;27:104-109.
12. **Arredondo A, Barcelo A.** The economic burden of out-of-pocket medical expenditures for patients seeking diabetes care in Mexico. *Diabetologia* 2007;50:2408-2409.
13. Finnish Diabetes Association. Development Programme for the Prevention and Care of Diabetes in Finland DEHKO 2000-2010. Disponible en http://www.diabetes.fi/sivu.php?artikkeli_id=831
14. **Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson J, Valle T, Hamalainen H, Ilanne-parikka P, et al.** Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-1350.
15. **Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al.** Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
16. Commission on Social Determinants of Health. Closing the gap in a generation: Health equity through action on the social determinants of health. Geneva: World Health Organization; 2008. Disponible en <http://www.phaa.net.au/documents/Closingthegapinageneration.pdf>
17. **Jamison DT, Breman JG, Measham AR, Alleyne G, Claeson M, Evans DB, et al.** Disease Control Priorities in Developing Countries. 2nd edition. Oxford University Press/World Bank; 2006. Disponible en <http://www.who.int/management/referralhospitals.pdf>

III. Estrategias de prevención y control ante el incremento de la diabetes tipo 2

Rafael Violante-Ortiz*

Asociación Mexicana de Diabetes en Tampico, A.C., Tamaulipas, México

Recibido en su versión modificada: 16 de julio de 2009

Aceptado: 17 de julio de 2009

RESUMEN

La diabetes tipo 2 es un problema de salud pública en México, y su prevención y control es una prioridad para el Sector Salud. Esta enfermedad puede y debe ser prevenida. Evidencia reciente señala que puede ser retrasada o prevenida con cambios en el estilo de vida o con la utilización de distintos fármacos. La modificación del estilo de vida —aumentar la actividad física, reducir la ingesta calórica y de grasas saturadas y aumentar la fibra dietética— funciona en varias poblaciones. El reto es el mantenimiento a largo plazo de estos cambios de estilo de vida. Una intervención en estilo de vida intensiva por un tiempo limitado puede llevar a marcadas reducciones en el riesgo de diabetes sin una intervención posterior. Aunque los medicamentos reducen la aparición de la diabetes, se considera que solo retrasa la aparición de la enfermedad; el efecto protector se pierde a las semanas de suspendido el medicamento. Las estrategias de prevención y control de la diabetes deben centrarse en la educación y en el diagnóstico temprano. Hasta ahora, la intervención en el estilo de vida es la más poderosa herramienta para la prevención de la diabetes tipo 2 en población de alto riesgo.

Palabras clave:

Diabetes tipo 2, intervenciones de prevención y control, estilo de vida

SUMMARY

Type 2 diabetes is a public health problem in Mexico; prevention and control measures constitute a priority for the health care sector. This disease can and must be prevented. Recent evidence indicates that it can be delayed or prevented with lifestyle changes or with the use of different therapeutic regimens. Lifestyle changes—such as an increase in physical activity, reduction of calorie intake and saturated fats and increase in fiber consumption—has been an effective strategy among several populations worldwide. The challenge is the long term maintenance of these changes. An intensive lifestyle intervention for a short time can lead to noticeable reductions in diabetes risk even without a later intervention. Although drugs reduce the occurrence of diabetes, they are thought to delay the appearance of the disease. The protective effect is lost within a few weeks after drug use is stopped. Diabetes prevention and control strategies must focus jointly on educational and health strategies such as early screening. Until now, lifestyle interventions are the most powerful tool available for type 2 diabetes prevention in high risk populations.

Key words:

Type 2 diabetes, prevention and control measures, lifestyle

La diabetes es una de las enfermedades crónicas más costosas y amenazantes de nuestros tiempos. Es un problema de salud pública que amenaza la expectativa de vida e incrementa la morbilidad, principalmente debido a complicaciones de tipo vascular.

Su prevalencia continúa incrementándose de manera alarmante, con más de 10 % en los adultos mayores de 20 años de edad en este país con la enfermedad.¹ De hecho, se ha proyectado que existan 11.7 millones de mexicanos con diabetes en el año 2025,² y desde el año 2000 esta enfermedad y la cardiopatía isquémica constituyen las dos causas más frecuentes de muerte en México.³

La epidemia actual de diabetes tipo 2 ocurre a tres niveles:

- *Primero:* en una relación directa con la epidemia de obesidad: más y más individuos se están volviendo obesos.
- *Segundo:* con una base fisiopatológica que muestra que numerosos individuos obesos acumulan suficientes lípidos en hígado y músculo, o generan suficientes señales hormonales desde sus células grasas para crear resistencia a la insulina.
- *Tercero:* esta resistencia termina produciendo una caída progresiva en la función de la célula β que conduce al

* Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Rafael Violante Ortiz. Boulevard López Mateos s/n, Esq. Calle Zapotal, Col. Las Conchitas, 89360 Cd. Madero, Tamaulipas Tel. 01 (833) 221-2443. Correo electrónico dr.violante@prodigy.net.mx

aumento paulatino en los niveles de glucosa hasta alcanzar los niveles característicos de la diabetes tipo 2.⁴

Dado que es un problema de salud pública en nuestro país y considerando que a través de ella se condicionan diversas enfermedades, la prevención y control de la diabetes tipo 2 es una prioridad para nuestras autoridades de salud. Esto cobra una importancia mayor pues hoy sabemos que la prediabetes o intolerancia a la glucosa es un fenómeno altamente dinámico y reconocido factor de riesgo para enfermedad cardiovascular y muerte.^{5,6}

En 1979, el Grupo Nacional de Datos en Diabetes⁷ y en 1980 la Organización Mundial de la Salud,⁸ definieron un estado poscarga de glucosa que se encontraba entre los rangos normales y los rangos diabéticos. Dicho estado fue denominado "tolerancia a la glucosa alterada", y se determinó por una glucosa entre 140 y 199 mg/dl a las dos horas posteriores a una carga de 75 g de glucosa oral.

En 1997 y 1999, la Asociación Americana de Diabetes⁹ y la Organización Mundial de la Salud,¹⁰ respectivamente, agregaron el término "glucosa alterada en ayuno", la cual fue definida como una glucosa en ayunas de 110 a 125 mg/dl. Posteriormente, en 2003, un comité de expertos en el diagnóstico y la clasificación de la diabetes apoyado por la Federación Internacional de Diabetes bajó el umbral para este diagnóstico a un valor de 100 a 125 mg/dl.

Entonces, dentro de los estudios disponibles para identificar fácilmente a los individuos en riesgo se encuentra la glucosa en ayunas y la glucosa obtenida dos horas después de una carga de 75 g de glucosa. Ningún estudio ha examinado la utilidad de la HbA1c o de alguna otra prueba para predecir futura diabetes.

Si bien la intolerancia a la glucosa es un importante factor de riesgo para desarrollar diabetes, es importante recordar que no todos los individuos que la tienen evolucionan a la misma. Esta progresión incluso varía dependiendo del tipo de alteración que el paciente padece, debido a que puede tener solo glucosa alterada en ayunas o intolerancia a la glucosa alterada, o ambas.

Cuadro I. Factores de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2²⁵

- Edad > 45 años
- Sobrepeso (IMC > 25 kg/m²)
- Pacientes en primer grado con diabetes
- Inactividad física
- Miembro de una comunidad étnica de alto riesgo: nativo-americanos, afroamericanos, latinos, asiáticos, nativo de las islas del Pacífico
- Identificado previamente como prediabético (IFG o intolerancia a la glucosa alterada)
- Historia de diabetes mellitus gestacional o haber tenido un hijo > 4.5 kg al nacer
- Hipertensión (TA > 140/90 mm Hg)
- Hiperlipidemia: HDL < 35 mg/dl o triglicéridos > 250 mg/dl
- Síndrome de ovarios poliquísticos
- Historia de enfermedad vascular

La tasa acumulativa en la incidencia de diabetes en un periodo de cinco a seis años fue baja (4 a 5 %) en los pacientes que al inicio tenían glucosa en ayunas y dos horas posCTGO normales, intermedia (20 a 34 %) en los que tenían glucosa en ayunas > 110 mg/dl pero glucosa dos horas poscarga normal, o valor entre 140 y 199 mg a las dos horas poscarga pero glucosa en ayunas normal.

La diabetes reúne diversas condiciones para ser considerada una enfermedad que puede y debe ser prevenida:

- a) Es un problema de salud pública importante que impone una significativa amenaza en la población afectada.
- b) Existe cada vez mayor conocimiento de su historia natural y su fisiopatología. Se sabe que hay un largo periodo preclínico asintomático donde es posible intervenir. A pesar de esto, al momento del diagnóstico casi la mitad de los individuos tiene una o más complicaciones.¹¹
- c) Existen factores de riesgo claramente identificables (Cuadro I) y pruebas muy sencillas de tamizaje que permiten la identificación temprana de personas de alto riesgo para desarrollar la enfermedad.
- d) Es posible establecer medidas seguras, fáciles y efectivas de diversos tipos (farmacológicas y no farmacológicas) para retrasar la aparición de la enfermedad.
- e) Las medidas para encontrar individuos con alto riesgo de tener la enfermedad no deben ser riesgosas y deben ser costo-efectivas.

La necesidad de prevenir la diabetes fue reconocida desde la década de 1920,¹² pero poco fue hecho en las siguientes décadas para intentarlo, sin embargo, en los últimos años se ha acumulado evidencia de que la diabetes puede ser retrasada o prevenida con simples cambios en estilos de vida o con la utilización de distintos fármacos.¹³⁻²¹

Así, la modificación del estilo de vida que consiste en aumentar la actividad física, reducir la ingesta calórica y de grasas saturadas e incrementar la de fibra dietética, que conduzca a una discreta pérdida de peso de 5 a 7 %, ha funcionado en suecos, chinos, finlandeses, japoneses, varias poblaciones europeas y grupos multiétnicos de diferentes estratos sociales de Estados Unidos (Cuadro II).

Cuadro II. Resultados de la intervención no farmacológica y prevención de diabetes tipo 2

Estudio	Núm. sujetos	Duración intervención	Incidencia diabetes grupo control (% año)	Reducción riesgo
Malmo	217	5	5.6	63
DaQuing	577	6	15.7	41
DPS	522	3.2	7.8	58
DPP	2161	2.8	11.0	58
Chinese	145	3	11.6	33
Japanese	458	3	9.3	67
Total	4080			56

DPS = Diabetes Program Study.

Todas las investigaciones que han planeado y llevado a cabo un estudio con estas características han dado resultados exitosos. El gran reto ha sido siempre el mantenimiento a largo plazo de estos cambios de estilo de vida. Sin embargo, los resultados de la extensión del seguimiento del *Diabetes Program Study* mostró que los cambios originalmente alcanzados por la modificación del estilo de vida y la reducción del riesgo de diabetes persistieron después de que la intervención activa había terminado²² (4.3 versus 7.4 por 100 personas años en el grupo de intervención y control respectivamente, $p = 0.0001$, lo cual indica una reducción de 43 %).

El seguimiento del *Diabetes Program Study* fue el primer estudio en reportar que la intervención con cambios en el estilo de vida en individuos de alto riesgo para diabetes tipo 2 no solamente reduce el riesgo de diabetes a corto plazo cuando el proceso de intervención se está llevando a cabo, sino también el riesgo a largo plazo. Para intervenciones de salud pública el mensaje es claro: una intervención en estilo de vida intensiva por un tiempo limitado puede llevar a marcadas reducciones en el riesgo de diabetes en individuos con intolerancia a la glucosa alterada sin una intervención posterior.²³

Para los medicamentos la situación es diferente: si bien la metformina,¹¹ acarbose,¹⁴ orlistat,²⁴ y rosiglitazona¹⁵ han demostrado reducir la aparición de diabetes en diferentes estudios en porcentajes que van de 25 a 60 %, se ha considerado que más que una prevención es un retraso en la aparición de la misma, dado que en los individuos que tomaron los medicamentos lo que en realidad se refleja es el efecto del fármaco, que es precisamente reducir la glucosa sanguínea, y en realidad se enmascara el proceso patológico.⁴ Esto ha quedado en evidencia al revisar el resultado de los estudios DPP y STOP-DMNID, en los cuales el efecto protector en contra de diabetes se pierde a las semanas de suspendido el medicamento.

La intervención en estilo de vida es definitivamente la más poderosa herramienta que tenemos para la prevención de la diabetes en población de alto riesgo.

Las estrategias de prevención y control de la diabetes deben centrarse en la educación. Advertir y concientizar a la población en general de los factores de riesgo de la enfermedad, de la importancia de mantener un estilo de vida saludable, de mantener un peso adecuado desde la niñez o incluso durante la gestación, debe ir acompañado de estrategias de salud que le permitan al médico hacer diagnósticos más tempranos y precisos y al mismo tiempo alcanzar un mayor porcentaje de paciente en las metas de control establecidas.

Promover estas estrategias de prevención primaria para mejorar la nutrición y reducir el comportamiento sedentario, requerirán también una enorme participación gubernamental para proporcionar comunidades y espacios públicos más seguros para la práctica del ejercicio, no solo en gimnasios sino al aire libre; participación industrial, negociando alimentos más saludables; participación escolar, aumentando las horas obligatorias de educación física, así como mejorando los conocimientos nutricionales de los alumnos desde temprana edad; iniciativas legislativas, para dictar normas que reduzcan el consumo de comida chatarra y incentiven el

desarrollo de alimentos más sanos; y mucho más, entre lo que destacaría una participación pro activa de todos los profesionales de la salud involucrados en este campo, no solo en la prevención y manejo de la diabetes, esforzándose por llevar a más pacientes a lograr las metas de control, sino a convertirse en un auténtico ejemplo de estilo de vida, manteniendo un peso corporal adecuado a través de los cambios de dieta y ejercicio comentados.

Al final, se debe ser tan ambicioso en buscar no solo el control y la prevención de la diabetes sino incluso su cura. Esto involucrará una inversión sin precedentes de billones de dólares e ideas novedosas e imaginativas que exploren las causas de la diabetes.

Referencias

1. **Córdova-Villalobos JA, Barriguete-Meléndez JA, Lara-Esqueda A, Barquera S, Rosas-Peralta M, et al.** Las enfermedades crónicas no transmisibles en México: sinopsis epidemiológica y prevención integral. *Salud Publica Mex* 2008;50:419-426.
2. International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas*. 2nd edition. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2006.
3. **Velázquez-Monroy O, Barinagarrementeria-Aldatz F, Rubio-Guerra A, Verdejo J, Méndez-Bello MA, et al.** Morbilidad y mortalidad de la enfermedad isquémica del corazón y cerebrovascular en México. *Arch Cardiol Mex* 2005; 77:31-39.
4. **Buchanan T.** Prevention of type 2 diabetes. What is it really? *Diabetes Care* 2003;26:1306-1308.
5. **Eastman RC, Cowie CC, Harris MI.** Undiagnosed diabetes or impaired glucose tolerance and cardiovascular risk. *Diabetes Care* 1997;20:127-128.
6. **Saydha SH, Loria CM, Eberhardt MS, Brancati FL.** Subclinical states of glucose intolerance and risk of death in the U.S. *Diabetes Care* 2001;24:447-453.
7. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979;28:1039-1057.
8. World Health Organization. WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus: Second Report. Geneva: World Health Organization; 1980.
9. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183-1197.
10. World Health Organization. Definition, diagnosis, and classification of diabetes mellitus and its complications: reports of a WHO Consultation. Part I. Geneva: World Health Organization; 1999.
11. **Manley SM, Meyer LC, Neil HAW, Ross IS, Turner RC, Holman RR.** Complications in newly diagnosed type 2 diabetic patients and their association with different clinical and biochemical risk factors. UKPDS 6. *Diabetes Res* 1990;13:1-11.
12. **Joslin E.** The prevention of diabetes mellitus. *JAMA* 1921;76:79-84.
13. **Sartor G, Schersten B, Carlstrom S, Melander A, Norden A, Persson G.** Ten year follow up of subjects with impaired glucose tolerance: Prevention of diabetes by tolbutamide and diet regulation. *Diabetes* 1980;29:41-49.
14. **Eriksson KF.** Prevention of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise. The 6-year Malmo Feasibility Study. *Diabetologia* 1991;34:891-898.
15. **Xiao-Ren P.** Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997;20:537-544.
16. **Tuomilehto J.** Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-1350.
17. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:303-403.
18. **Kosaka K, Noda M, Kuzuya T.** Prevention of type 2 diabetes by lifestyle intervention. A Japanese trial in IGT males. *Diabetes Res Clin Pract* 2005;67:152-162.
19. **Ramachandran A, Snehalatha C, Mukesh MC, et al.** The Indian Diabetes Prevention Programme (IDPP) The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetologia* 2006;49:289-297.
20. **Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Laakso M.** Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus. The STOP-NIDDM randomized trial. *Lancet* 2002;359:2072-2077.

21. DREAM Trial Investigators. Effects of rosiglitazone on the incidence of diabetes in people with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose. *Lancet* 2006;368:1096-1105.
22. Lindstrom J Ilanne-Parikka P. Peltonen N, Aunona S, Ericson JG. The Finish Diabetes Prevention Study Group. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: the follow up results of the Finish Diabetes Prevention Study. *Lancet* 2006;238:1673-1679.
23. Roitman JL, Tuomilehto J. Counterpoint: evidence-based prevention of type 2 diabetes. The power of lifestyle management. *Diabetes Care* 2007;30:435-438.
24. Torgerson JS, Hauptman J Boldrin MN, Sjostrom L. XENical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) Study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004;27:155-161.
25. American Diabetes Association and National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Prevention or delay of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:S1,S47-S54.

IV. Diseño de estrategias para disminuir los daños a la salud asociados a hipertensión arterial

Luis Alcocer*

Servicio de Cardiología, Hospital General de México. Profesor de Cardiología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México. Académico Emérito, Academia Mexicana de Cirugía, México D.F., México

Recibido en su versión modificada: 16 de julio de 2009

Aceptado: 17 de julio de 2009

RESUMEN

Los niveles de presión arterial inadecuados representan para los adultos un problema mayor de salud, son la fuente principal de pérdida de tiempo de vida con calidad, especialmente para los habitantes de países con ingresos económicos medianos como México. Además, representan una carga económica muy importante. El tratamiento y la prevención de la hipertensión arterial han demostrado tener un beneficio claro en reducir las complicaciones de la enfermedad y su aplicación es costo-útil. Estas razones justifican el desarrollo de estrategias para el control del problema. Las estrategias que se proponen son poblacionales, conjuntas para la prevención del sobrepeso, la dislipidemia y la diabetes, el combate del sedentarismo y el tabaquismo; y estrategias de alto riesgo guiadas por los niveles de presión y el riesgo global, dirigidas a la consecución de metas de presión arterial, LDL-colesterol, glucosa, peso y cesación del tabaquismo. La adherencia y constancia en el tratamiento deben ser incentivadas al condicionar la entrega de medicamentos al éxito en el logro de las metas.

Palabras clave:

Presión arterial, países con ingresos medianos, grupos de riesgo

SUMMARY

Inadequate levels of arterial pressure constitute a serious health risk for adults and are the main source of decreased quality of life indicators especially among middle income countries such as Mexico. In addition, they also imply a great economic burden on families and the economy as a whole. The treatment and prevention of arterial hypertension have demonstrated a direct and clear benefit in reducing disease complications under a cost effective scheme. These reasons justify the development and implementation of control strategies at the community level which include: prevention of overweight dyslipidemia and diabetes, healthy lifestyles and decreasing smoking. Main target groups include at risk subjects that will be determined according to pressure levels and risk. Compliance and treatment adherence will help fight this global epidemic.

Key words:

Arterial pressure, middle income countries, risk groups

Se calcula que las enfermedades crónicas no transmisibles (enfermedades cardiovasculares, cáncer, enfermedad respiratoria crónica y diabetes) produjeron en 2005 más de 60 % de las muertes de los adultos en el mundo. Más de 80 % de estas muertes sucedió en países de bajos y medianos ingresos, entre ellos México. Las proyecciones para 2015 indican que 41 millones de personas morirán de estas enfermedades crónicas si no se concretan medidas de prevención y tratamiento adecuadas.¹ La Organización Mundial de Salud calcula que si entre 2005 y 2015 se cumple la meta global de reducir 2 % las muertes atribuibles a enfermedades crónicas, se pueden prevenir 36 millones de muertes prematuras.² El impacto en salud del problema es enorme por su efecto sobre la mortalidad y por los años de vida saludable (DALY, por sus siglas en inglés) que estas enfermedades harán perder, y que en 23 países en desarro-

llo (incluido México) corresponden a 60 % del total de DALY perdidos. Este daño cuantificado en dólares significa 8000 millones (10 % del total proyectado en el mundo), 1.4 billones en Argentina, Brasil, Colombia y México.³ Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en el mundo, aproximadamente representan 30 % del total de muertes y de DALY perdidos, y la hipertensión arterial explica casi 50 % de este impacto.

En la actualidad, las enfermedades cardiovasculares son un problema mayor para los países en desarrollo, mientras en los países de ingresos elevados han registrado un descenso notable y sostenido desde la década de 1960, con disminución en la mortalidad de hasta 75 % en países como Estados Unidos, Reino Unido, Canadá y Australia; en diversos países en desarrollo, incluido México, se han mantenido estables o han aumentado su mortalidad.⁴

* Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Luis Alcocer. Tuxpan 16 - 8o. Piso, Col. Roma Sur, Deleg. Cuauhtémoc, 06760 México, D.F. Tel. 5584-8988. Correo electrónico alcocerdb@gmail.com

La hipertensión arterial es un problema prioritario de salud por varias razones. La primera es su alta frecuencia: en México, de acuerdo a la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006, está presente en 30.8 % de las personas mayores de 20 años y más de 50 % de los hombres y 60 % de las mujeres mayores de 50 años la padecen.⁵

Otra razón es la enorme carga de enfermedad que origina: en 2002 sucedieron 7.6 millones de muertes prematuras atribuibles a presión arterial inapropiada, que representan 13.5 % del total global. Su impacto sobre la pérdida de años de vida ajustados a discapacidad corresponde a 6 % del total global (92 millones de DALY). Las cifras de presión arterial inadecuadas explican 54 % de los casos de enfermedad cerebrovascular aguda y 47 % de enfermedad isquémica coronaria; es importante hacer notar que casi la mitad de estas complicaciones se presenta en personas con cifras que permiten diagnosticar hipertensión arterial ($\geq 140/90$ mm Hg), el resto lo hace en el grupo considerado con "prehipertensión";⁶ 80 % de esta carga sucede en países de mediano a bajo ingreso y más de la mitad en personas entre 45 y 69 años de edad.⁷

En 2005, el costo de la presión arterial elevada en Latinoamérica y el Caribe fue calculado en 21 400 millones de dólares americanos, de los cuales la mayoría fue por costos directos (20 100 millones de dólares). Si se considera el nivel de infrarreporte de mortalidad en la región y el limitado acceso a los servicios de salud, esta cifra puede ser más del doble de la estimada.

Todos estos argumentos prueban que los niveles de presión inadecuados (prehipertensión e hipertensión arterial) constituyen un problema de salud que debe ser considerado una de las principales prioridades para ser resuelto, tanto en el ámbito personal como en el colectivo.

Beneficios de la reducción sostenida de la presión arterial

Con base en el *Framingham Heart Study*, hace algún tiempo se pudo concluir que una disminución de 2 mm Hg promedio de la presión diastólica en población caucásica de Estados Unidos de entre 35 y 64 años de vida, puede reducir 14 % el riesgo de enfermedad cerebrovascular aguda y crisis isquémicas cerebrales transitorias, y 6 % en el resto de enfermedades coronarias.⁸

Existen numerosas investigaciones que muestran que el tratamiento conductual y medicamentoso de la hipertensión arterial reduce sustancialmente la mortalidad y la aparición de complicaciones mayores. En un metaanálisis de 61 estudios prospectivos observacionales que comprendieron un millón de adultos y que corresponden a 12.7 millones de personas/años de tratamiento, se concluyó que una reducción de 2 % de la presión arterial sistólica disminuye 10 % el riesgo cardiovascular, 7 % el riesgo de mortalidad por cardiopatía isquémica y 10 % el riesgo de mortalidad por enfermedad vascular cerebral aguda.⁹

Existe la idea, por lo pronto inferida de análisis epidemiológicos, que la combinación de varios medicamentos en

forma de una polipíldora que contenga estatina, aspirina, betabloqueador y un inhibidor de la enzima de conversión de angiotensina, administrada como una estrategia poblacional, independiente del riesgo base, puede reducir hasta 80 % el riesgo cardiovascular.¹⁰ La Federación Mundial de Cardiología ha declarado su apoyo a esta idea y algunas compañías hindúes han desarrollado combinaciones de hasta cuatro medicamentos. Sin embargo, no existen evidencias directas sobre la seguridad, efectividad, impacto en desenlaces y costo-beneficio de esta estrategia.

Costo del control de la hipertensión arterial

La Organización Panamericana de la Salud estima que tratar todos los pacientes de hipertensión y diabetes en América Latina costaría 0.9 % del producto interno bruto de la región. En México, el costo anual por persona del tratamiento de la hipertensión es de 120 dólares americanos, mucho menor a 1800 dólares que cuesta en Estados Unidos.¹¹ En México, los costos asociados a la presión arterial elevada se calcularon en 2500 millones de dólares para el periodo 2005 a 2007, que corresponden a 6.8 % del gasto total en salud; 57 % de ese gasto es atribuible a las complicaciones de la hipertensión.¹²

Un problema mayor en el campo de la salud es la inequidad en el gasto. Anualmente el mundo adjudica 50 000 millones de dólares para el tratamiento de la hipertensión arterial. Los países con desarrollo económico bajo y mediano tienen una carga de salud por hipertensión cinco veces mayor que los países con alto desarrollo, pero 90 % del total del gasto se ejerce en los países desarrollados, esto quiere decir que los países de bajo y mediano desarrollo sufren 80 % de la carga por hipertensión y ejercen solo 10 % de los recursos económicos erogados en el mundo.¹³

Relación costo-utilidad de la prevención y tratamiento de la presión arterial

La Organización Mundial de la Salud considera que una intervención es costo-efectiva si tiene una razón incremental de costo-efectividad (ICER, por sus siglas en inglés), por DALY salvado menor que el producto interno bruto per cápita del país donde se aplica multiplicado por tres.¹⁴ El tratamiento de la hipertensión arterial en México con medicamentos genéricos tendría un ICER de aproximadamente 1400 dólares por DALY salvado (estimado por el autor). El producto interno per cápita en México en 2008 fue de 12 500 dólares, que multiplicado por tres equivale a 37 500 dólares, por lo que el tratamiento de la hipertensión arterial en general resultaría costo-efectivo en México.

Estrategias para la prevención de la hipertensión arterial y sus complicaciones

Tradicionalmente el tipo de estrategias que se pueden implementar para el manejo de un problema como la hipertensión arterial son:

- **Poblacionales:** se aplican en conjunto a toda la población para modificar los factores ambientales, el estilo de vida y sus determinantes socioeconómicas, causas subyacentes de la epidemia cardiovascular.
- **De alto riesgo:** se identifica a las personas en alto riesgo y se toman las medidas para reducir sus factores de riesgo.
- **Secundarias:** se trata a los pacientes con la enfermedad establecida, para prevenir los episodios recurrentes, la progresión de la enfermedad y la aparición de complicaciones.

Desde los orígenes de la medicina preventiva dirigida a las enfermedades cardiovasculares, se ha optado por separar los factores de riesgo cardiovascular modificables (sobrepeso, tabaquismo, dieta inapropiada, hipertensión, dislipidemia y diabetes) y formular indicaciones preventivas por separado para cada uno de ellos y existen guías, consensos, normas, particulares muy conocidas y difundidas que dictan conductas especiales para cada uno, por parte de la Organización Mundial de la Salud, la Organización Panamericana de la Salud, los ministerios de salud, las organizaciones no gubernamentales y las sociedades médicas de diferentes especialidades.

La anterior es una concepción a todas luces equivocada por varias razones. La primera de ellas es que cada vez es más difícil delinear una frontera entre las condiciones conocidas como factores de riesgo, que parecen estar relacionadas entre sí más de una manera causal que casual. Frecuentemente se dan combinaciones de ellas, por lo que es difícil encontrar a una persona con un solo factor aislado y la totalidad de las modificaciones conductuales y del estilo de vida recomendadas tienen efecto conjunto sobre todas ellas. Se ha llegado a tal punto, que se plantean campañas por separado para la detección y control de la hipertensión arterial, el sobrepeso, la diabetes y la dislipidemia; prácticamente no existen campañas con estrategias globales. Es cierto que cada una de estas condiciones es muy importante por sí misma y que la intervención sobre cada una por separado da muy buenos resultados, pero por las razones indicadas, especialmente para las estrategias poblacionales y la mayoría de las de alto riesgo, es mucho mejor considerarlas en conjunto.

Estrategias poblacionales para el manejo de la hipertensión arterial

Para que una estrategia poblacional sea efectiva y eficiente requiere que:

1. El factor atacado sea modificable y muy prevalente.
2. La maniobra empleada sea factible y sostenible, eficaz y demostradamente útil.

El *National High Blood Pressure Education Program* de Estados Unidos¹⁵ propone las siguientes estrategias para la prevención primaria de la hipertensión arterial:

Modificaciones al estilo de vida.

1. Actividad física regular aeróbica como caminar enérgicamente por lo menos 30 minutos, la mayoría de los días.

2. Mantener en los adultos un índice de masa corporal entre 18.5 y 24.9.
3. Limitar el consumo de alcohol a no más de 30 ml de etanol (720 ml de cerveza, 300 ml de vino o 60 ml de aguardiente) por día en hombres o 15 ml de etanol/día en mujeres y personas delgadas.
4. Reducir la ingesta diaria de sodio a no más de 100 mmol por día (aproximadamente 2.4 g de sodio o 6 g de cloruro de sodio).
5. Mantener una adecuada ingesta diaria de potasio (más de 90 mmol [3500 mg] por día).
6. Consumir una dieta rica en frutas y vegetales y en derivados de leche bajos en grasas, con un contenido reducido de grasas totales y saturadas tipo dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*).

Medidas conjuntas poblacionales

La Organización Mundial de la Salud recomienda para los países tipo "B" (baja mortalidad infantil y de adultos) como México, las siguientes medidas no personales para el control de la presión arterial, el sobrepeso y el colesterol:

1. Educación para la salud en medios masivos sobre la presión arterial, colesterol y sobrepeso (habría que agregar tabaquismo, ejercicio y dieta saludable).
2. Emisión de acuerdos voluntarios o leyes que obliguen a la industria de alimentos a reducir el contenido de sal en los alimentos procesados (habría que agregar la supresión de ácidos grasos trans y legislar sobre el correcto etiquetado nutrimental de alimentos procesados).
3. Reducción de la ingesta de sal en la población.¹⁶

Estas medidas tienen una relación costo-utilidad muy apropiada. La reducción de sodio por parte de la industria tiene una proporción costo/efectividad (millones de dólares/millones de DALY) de 24, su umbral de producto interno bruto per cápita aceptable es de 8000 dólares. Los números para la amplia reducción de sodio por parte de la población son 13 y 4300 dólares. Para la educación masiva y su combinación con la reducción de sodio es de 14 y 4600 dólares. Es importante recordar que México tiene un producto interno bruto per cápita multiplicado por tres de 37 500 dólares, por lo que estas medidas resultan altamente costo-efectivas.

Las intervenciones de salud personales incluyen la detección y empleo de modificaciones del estilo de vida y el tratamiento de la hipertensión y la hipercolesterolemia con drogas genéricas. Estas intervenciones son también costo-efectivas en un margen amplio, siempre y cuando se combinen y se apliquen según el riesgo; sus números son los siguientes.

Con el empleo de una estatina, betabloqueador, diurético y aspirina según riesgo global a 10 años, si el riesgo global calculado por Framingham es de 25 % su proporción costo/efectividad (millones dólares/millones de DALY) resulta de 37 y su umbral de producto interno bruto per cápita aceptable es de 12 333 dólares. Si el riesgo es de 15 % estas cifras aumentan a 37 y 12 333. Si el riesgo es de 15 %, serán 54 y

18 000 dólares, manteniéndose para México en un rango de costo-efectividad. Para México resultan marginalmente adecuadas económicamente si se aplican en población con un riesgo de 5 %, pues el costo se eleva a 31 000 dólares; si a estas medidas se agregan las no personales, el umbral mejora al convertirse en 30 000 dólares¹⁶ (recordar que México tiene un producto interno bruto per cápita por tres de 37 500 dólares).

Un estudio diferente de costo-efectividad utilizó el modelo de Markov para comparar la prevención primaria con una combinación de aspirina, antagonista de calcio, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina y una estatina, todos genéricos, con la prevención secundaria con aspirina, un betabloqueador un IECA y una estatina, administrada en diferentes regiones económicas del mundo. Se consideraron tres grupos: uno con enfermedad cardiovascular manifiesta, otro sin enfermedad cardiovascular y con un riesgo bajo (5 %) y un tercero sin enfermedad cardiovascular mayor de 55 años, sin otro factor de riesgo. En Latinoamérica, el riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular para el resto de la vida en personas no tratadas fue de 34 %; este riesgo se redujo con el tratamiento. El impacto de las medidas preventivas en la esperanza de vida puede resultar en dos años de ganancia. El mayor beneficio lo obtuvieron, como era de esperar, los pacientes en la estrategia de prevención secundaria y aquellos con riesgo global alto.

Para Latinoamérica, el ICER por QALY ganado comparado con no tratar fue para prevención secundaria de 388 dólares, para prevención primaria con riesgo menor de 25 % de 881 dólares, con riesgo mayor de 15 % de 930 dólares, con riesgo mayor de 5 % de 1219 dólares; en todos los casos resulta costo-efectivo, pues el producto interno bruto per cápita por tres de Latinoamérica es de 11 010.¹⁷

La inversión en un programa para la atención de riesgos cardiovasculares puede reducirse notablemente si las estrategias se aplican a población de mediano a alto riesgo. Esto es así si se toma en cuenta que, por ejemplo, en la ciudad de México, la población de bajo riesgo en adultos representa 85 % del total de adultos, la de mediano riesgo 3.8 % y la de alto riesgo 10.7 %.¹⁸ De esta forma se tendría que atender aproximadamente a 15 % de la población de adultos mexicanos.

Otra proposición que mejoraría la eficiencia de un programa de esta índole sería proporcionar medicamento gratis (IECA, calcioantagonista y estatina genéricos) en el primer nivel de atención a la salud, incluso por personal de enfermería a personas hipertensas mayores de 50 años, independientemente de sus cifras iniciales de lípidos. Solo se les resurte medicamento cada tres meses, siempre y cuando se encuentren en metas de presión arterial (cifras menores a 140/90 mm Hg). Esta estrategia permite incentivar el éxito, favorecer la adherencia y persistencia en el tratamiento y asegurar el beneficio de la campaña, al asegurar una reducción significativa de desenlaces cardiovasculares y de nuevos casos de diabetes.

Con base en los análisis de riesgo atribuible presentados se puede concluir que se podrían evitarse 20 a 30 % de todos los desenlaces coronarios en los próximos 10 años, tratando y previniendo la presión arterial inadecuada en los adultos,

y que se podrían aumentar significativamente estos beneficios hasta casi el abatimiento de las enfermedades cardiovasculares si se combate al mismo tiempo el sobrepeso, la obesidad, la hipercolesterolemia y el tabaquismo.¹⁹

Es importante hacer énfasis en que es muy difícil que las personas capten la importancia de su propio riesgo y más difícil que tomen las medidas para reducirlo, por lo que deben instituirse programas de detección y manejo de factores de riesgo cardiovascular en la población general por la autoridad sanitaria. Se debe entender que estas maniobras no solo tienen un beneficio en mejorar la salud del país sino también tienen una ganancia económica muy clara, al evitar costosos desenlaces cardiovasculares y muerte prematura de personas productivas.

La cultura de prevención para las enfermedades crónicas no trasmisibles es casi únicamente declarativa en Latinoamérica, y en los mejores casos se limita a campañas de detección que no responden a un programa estructurado de manejo de factores de riesgo. La excepción en algunos países ha sido el exitoso combate al tabaquismo, del cual se puede aprender mucho para el manejo de otros factores de riesgo.

Es muy importante hacer énfasis en que si bien no existen estudios prospectivos que prueben que la educación en salud en niños es la estrategia más importante a largo plazo, en general es más fácil y productivo desarrollar hábitos saludables durante la infancia que modificar hábitos inadecuados en la edad adulta.

Este documento pretende demostrar que las enfermedades cardiovasculares representan un problema mayor para México, Latinoamérica y el resto del mundo en desarrollo. Que se constituirán en un futuro cercano en un problema económico de proporciones gigantes, con un impacto enorme en la productividad y en el gasto en salud, y que es tiempo para diseñar, implantar y evaluar estrategias prácticas, costo-útiles, equitativas y sostenibles, para enfrentar de una manera activa y profesional y no simplemente declarativa este problema.

Referencias

1. **Strong K, Mathers C, Leeder S, Beaglehole R.** Preventing chronic diseases: How many lives can we save? *Lancet* 2005;366:1578-1582.
2. World Health Organization. Preventing chronic diseases: a vital investment. WHO Global Report. Geneva: World Health Organization; 2005. Disponible en http://www.who.int/chp/chronic_disease_report/contents/en/index.html
3. **Abegunde DO, Mathers CD, Adam T, Ortegón M, Strong K.** The burden and costs of chronic diseases in low-income and middle-income countries. *Lancet* 2007;370:1929-1938.
4. **Mathers CD, Lopez AD, Stein C, Fat DM, Rao C.** Deaths and disease burden by cause: global burden of disease estimates for 2001 by World Bank Country Groups. Bethesda, MD: WHO/World Bank/ Fogarty International Center/US National Institutes of Health/DCPP Working Papers Series No. 18, Second Project on Disease Control Priorities in Developing Countries; 2005. Disponible en <http://www.dcp2.org/file/33/wp18.pdf>
5. Secretaría de Salud. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006 (ENSANut 2006). Cuernavaca, Morelos, México: Secretaría de Salud/ Instituto Nacional de Salud Pública; 2005. Disponible en <http://www.insp.mx/ensanut/>
6. Chobanian AV; the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. *JAMA* 2003;289:2560-2572.
7. World Health Organization. The World Health Report. 2002: reducing risks, promoting healthy life. Geneva: World Health Organization; 2002. Disponible en http://www.who.int/chp/chronic_disease_report/contents/en/index.html

8. **Cook NR, Cohen J, Hebert PR, Taylor JO, Hennekens CH.** Implications of small reductions in diastolic blood pressure for primary prevention. *Arch Intern Med* 1995;155(7):701-709.
9. **Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R.** Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-1913.
10. **Wald NJ, Law MR.** A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003;326:1419. [Erratum *BMJ* 2003;327:586.]
11. Pan American Health Organization. (2006). FACTS sheet. Assessing the economic impact of obesity and associated chronic diseases: Latin America and the Caribbean. Disponible en <http://www.dpaslac.org/uploads/1164748750.pdf>
12. **Arredondo A, Zúñiga A.** Epidemiologic changes and economic burden of hypertension in Latin America: evidence from Mexico. *Am J Hypertens* 2006;19:553-559.
13. **Joshi R, Jan S, Wu, Mac Mahon S.** Global inequalities in access to cardiovascular health care. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1817-1825.
14. **Baltussen R, Adam T, Tan-Torres T, Hutubessy R, Acharya A, Evans D, et al.** Generalized cost-effectiveness analysis: a guide. Geneva, Switzerland: Global Programme on Evidence for Health Policy, World Health Organization; 2002. Disponible en http://www.who.int/choice/publications/p_2003_generalised_cea.pdf
15. **Whelton PK, He J, Appel LJ, Cutler JA, Havas S, Kotchen TA, et al.** For the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from the National High Blood Pressure Education Program. *JAMA* 2002;288:1882-1888.
16. **Murray CJ, Lauer JA, Hutubessy RC, Niessen L, Tomijima N, Rodgers A, et al.** Effectiveness and costs of interventions to lower systolic blood pressure and cholesterol: a global and regional analysis on reduction of cardiovascular-disease risk. *Lancet* 2003;361:717-725.
17. **Gaziano TA, Opie LH, Weinstein MC.** Cardiovascular disease prevention with a multidrug regimen in the developing world: a cost-effectiveness analysis. *Lancet* 2006;368:679-686.
18. **Schargrodsky H, Hernández-Hernández R, Champagne BM, Silva H, Vinuesa R, Silva Aycaguer L, et al.** CARMELA: assessment of cardiovascular risk in seven Latin American cities. *Am J Med* 2008;121:58-65.
19. **Bautista LE, Orostegui M, Vera LM, Prada G, Orozco L, Herrán O.** Prevalence and impact of cardiovascular risk factors in Bucaramanga, Colombia: results from the Countrywide Integrated Noncommunicable Disease Intervention Programme (CINDI/CARMEN) baseline survey. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006;13:769-775.

V. The role of the Office of the Assistant Secretary for Preparedness and Response (ASPR), within the U.S. Department of Health and Human Services, in global preparedness and response to pandemic influenza

Mary B. Mazanec,* Dorothée M. Bond y Laura A. Shackelton

Office of the Assistant Secretary for Preparedness and Response, U.S. Department of Health and Human Services

Recibido en su versión modificada: 16 de julio de 2009

— Aceptado: 17 de julio de 2009

RESUMEN

Cuando los virus de influenza en animales desarrollan la capacidad de infectar y transmitirse en poblaciones humanas inmunes sin exposición, pueden diseminarse rápidamente en el mundo con niveles significativos de morbilidad y mortalidad. Para prepararse y atenuar las consecuencias, se realizan esfuerzos de preparación en muchos países. El gobierno de Estados Unidos, incluyendo el Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos (HHS), participa en iniciativas internacionales sobre preparación en influenza. A través de estos mecanismos proporciona ayuda financiera y asistencia técnica a los países; contribuye a investigación, vigilancia, capacidad de producción y a la respuesta. México y Estados Unidos colaboran extensamente en el Plan de Norte América para la Influenza Aviar y Pandémica y en una iniciativa de transferencia de tecnología para incrementar la capacidad de producción de vacuna contra la influenza. La oficina de HHS de la Subsecretaría para Preparación y Respuesta (ASPR) tiene la responsabilidad de la preparación y respuesta a emergencias en salud pública. Dentro de la ASPR, el Biomedical Advanced Research and Development Authority (BARDA) apoya la innovación, desarrollo, reserva y fortalecimiento de la infraestructura para producir medidas, tales como vacunas, antimicrobianos y pruebas diagnósticas para influenza pandémica, enfermedades infecciosas emergentes y amenazas químicas, biológicas, radiológicas y nucleares.

Palabras clave:

Pandemia de influenza, Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos, emergencias en salud pública

SUMMARY

When animal influenza viruses evolve the capacity to infect and transmit among immune-naïve human populations, they may rapidly spread throughout the globe, resulting in significant levels of morbidity and mortality. To prepare for and mitigate the consequences of such an event, extensive preparedness efforts are underway in many nations. The U.S. Government, including the U.S. Department of Health and Human Services (HHS), is involved in a number of international initiatives on influenza preparedness. Through these mechanisms, the United States provides financial support, and technical assistance, to partner countries; and contributes to research, surveillance, manufacturing capacity, and response. Mexico and the United States collaborate extensively on preparedness; resulting in, for example, the North American Plan for Avian and Pandemic Influenza and a technology transfer initiative to increase influenza vaccine manufacturing capacity. The HHS Office of the Assistant Secretary for Preparedness and Response (ASPR) has the responsibility of preparing for, and responding to, public health emergencies. Within ASPR, the Biomedical Advanced Research and Development Authority (BARDA) supports the innovation, development, stockpile building, and building of infrastructure to manufacture medical countermeasures, such as vaccines, antimicrobial drugs, and diagnostics for pandemic influenza, emerging infectious diseases, and chemical, biological, radiological, and nuclear threats.

Key words:

Influenza pandemic, U.S. Department of Health and Human Services, medical countermeasures, public health emergencies

Pandemic influenza

The emergence and spread of novel influenza viruses are a pressing concern to the global public health community due to their potential to cause a pandemic. While seasonal human influenza viruses circulate widely each year

and cause epidemics with moderate levels of morbidity and mortality,¹ the appearance of a novel and highly-pathogenic strain of influenza in humans could be devastating. Of the many infectious diseases which have emerged in the past century, few have had as acute and widespread an impact as that of new influenza strains. The emergence of the H1N1

* Correspondencia y solicitud de sobretiros: Mary B. Mazanec. 200 Independence Ave., S.W.; Room 638G; Washington, D.C., 20201. Tel. y fax: 202 205 2882; 202 690 6512; Correo electrónico: mary.mazanec@hhs.gov

subtype in the human population in 1918 resulted in an estimated 50 million deaths worldwide. The subsequent emergence of the H2N2 subtype in 1957 and H3N2 in 1968 had smaller, yet significant, global tolls on the human population, resulting in up to two million and 700,000 deaths, respectively.² Some models suggest that if the currently circulating H5N1 avian influenza virus or another equally pathogenic subtype evolves the capacity to spread easily from one human to another, it could lead to the deaths of two to 70 million³ people and cost the global economy up to \$3 trillion.⁴

Seasonal influenza viruses are those which have become established in the human population and reappear in the fall/winter months in the Northern Hemisphere. Currently, these include influenza A subtypes H1N1 and H3N2 (A/H1N1 and A/H3N2, respectively), and influenza B; therefore, the annual trivalent vaccine for seasonal influenza includes a strain of each. Due to the continuous generation of genetic variation within the immunodominant proteins of seasonal influenza types and subtypes (termed “antigenic drift”), however, immunity to the predominant A/H1N1, A/H3N1, and B variants may not be fully effective against A/H1N1, A/H3N1, and B variants circulating in subsequent years. Thus, the vaccine is updated annually to protect against the newest variants.

The annual recurrence of seasonal influenza—and thus, an adequate degree of population-level immunity, to variants of A/H1N1, A/H3N2, and B—typically prevents severe seasonal morbidity and mortality. However, as in 1918, 1957, and 1968, novel influenza subtypes may emerge to which there is little or no population-level immunity. These novel subtypes are often generated via the replacement of the viral hemagglutinin (HA) and/or neuraminidase (NA) gene segments by the corresponding segments from a different subtype. This genetic reassortment, termed “antigenic shift”, can result in the widespread absence of neutralizing humoral immunity.

Birds are the main reservoir for influenza A viruses. Collectively, they harbor viruses that may express sixteen known HA genes and nine known NA genes. Differences in human and avian biology typically prevent the infection of humans by avian-specific viruses, unless these viruses have acquired HA or NA gene segments from human influenza viruses, or changes to the receptor-binding domain of the avian influenza HA have rendered it capable of binding human cell receptors. If the strain can be passed efficiently from one human to another, and there is little or no population-level immunity, it may sweep through the human population very quickly, with little or no advance warning. The emergence of the highly-pathogenic avian strain, H5N1, is particularly significant and worrisome as it has acquired the ability to infect humans. The virus likely circulated prior to 1997, but mutated that year from a form that caused mild symptoms in poultry to its current, highly pathogenic form that is nearly 100 percent fatal to poultry.⁵ The virus reemerged in 2003, and as of March 16, 2009, avian H5N1 has been detected in 50 countries, and has infected at least 6,601 birds.⁶ As of March 19, 2009, officials have confirmed human cases of H5N1 in 15 countries. Though only 411 people have had confirmed infections, the estimated case-fatality rate is currently 62.3 percent,⁷ which is extremely high when compared to case

fatality rates of 0.35 and 2.5 percent for seasonal influenza and the 1918 influenza epidemic, respectively.⁸ Most cases are thought to have occurred via direct and significant contact with birds; however, relatively few genetic adaptations may be required to achieve sustained and efficient human-to-human transmission in the immunologically-naïve human population. The consequences of an H5N1 pandemic could be catastrophic, and it is essential that the global public health community prepare in order to mitigate the impact of such an event.

The role of the U.S. Government, the U.S. Department of Health and Human Services, and the Office of the Assistant Secretary for Preparedness and Response

A pandemic will impact multiple segments of society including the healthcare system, the economic sector, transportation, and critical infrastructure services. Therefore, planning for a pandemic necessarily must involve all sectors and levels of society. In preparing for an influenza pandemic, the U.S. Government issued the *National Strategy for Pandemic Influenza*⁹ in November 2004, which involves Federal, State, local and Tribal authorities, the private sectors and communities. It expends significant and complementary resources and human capital for pandemic preparedness, both domestically and internationally. The U.S. Department of Homeland Security and the U.S. Department of State play key roles in coordinating overall U.S. Government efforts on pandemic influenza preparedness and response with foreign Governments, and the U.S. Agency for International Development manages programs that promote international preparedness. *Pandemicflu.gov*, a U.S. Government website, provides a comprehensive, Government-wide overview of these efforts for the general public, health and emergency preparedness professionals, policy makers, government and business leaders, school systems, and local communities.

The U.S. Department of Health and Human Services (HHS) is the U.S. Government lead for preparedness and response to public health and medical emergencies, including pandemic influenza. HHS is the U.S. Government’s principal agency for protecting the health of all Americans and providing essential human services. In the field of pandemics, the HHS Centers for Disease Control and Prevention (CDC) leads programs that focus on training, laboratory strengthening, capacity building (particularly for the early detection of novel pathogens), and rapid response,¹⁰ and the HHS National Institutes of Health supports extensive influenza research both intramurally and extramurally.¹¹ The HHS Food and Drug Administration regulates drugs, biological products, and medical devices, and is responsible for determining their safety and efficacy.

The Office of the Assistant Secretary for Preparedness and Response (ASPR), within HHS, was established on December 19, 2006, under the Pandemic and All-Hazards Preparedness Act (PAHPA),¹² to lead the United States in preventing, preparing for, and responding to public health emergencies and disasters.¹³ ASPR serves as the principal advising office on public health threats, including bioterrorism and public health emergencies, such as pandemic influenza, and coordinates intra- and inter-department preparedness

and response efforts. It aims to achieve its mission through three goals:

1. Promote preparedness to prevent and address the public health, medical, and human services effects of a disaster on individuals, families, and communities.
2. Enable public- and private-sector partners to prevent and address the effects of disasters on the healthcare and public health systems.
3. Lead HHS' emergency preparedness and response capabilities to prevent and address the public health, medical, and human services effects of disasters, both natural and man-made.

ASPR undertakes public health and medical emergency preparedness, policy and program development, analysis and evaluation. In addition, ASPR develops operational strategies and procedures, carries out training and simulations, coordinates plans nationally and internationally, provides public health advice on domestic and international programs and activities, and supports the development and acquisition of biomedical countermeasures against chemical, biological, radiological, and nuclear agents, and emerging infections such as pandemic influenza or other emerging infectious diseases.

Responsibility for the latter activity, the advanced development and building of a stockpile for medical countermeasures, such as vaccines, therapeutics, diagnostics, and non-pharmaceutical medical devices for public health and medical emergencies, lies within the *Biomedical Advanced Research and Development Authority (BARDA)*, one of the multiple offices in ASPR. To establish the manufacturing infrastructure, expand surge capacity, and provide new products necessary to mitigate the effects of severe influenza pandemics, HHS investments facilitate research and development of influenza vaccines, antiviral drugs, diagnostics, and other countermeasures.

Vaccines

The uncertain nature of the next pandemic virus, and the speed with which it will spread across the globe, pose unique problems for the development and stockpiling of new pandemic influenza countermeasures, particularly pre-pandemic vaccines (vaccines, made prior to the onset of a pandemic, against currently circulating influenza virus strains with high pandemic potential). In the event of a pandemic, these challenges to vaccine development would be accompanied by supply shortages, and vaccine manufacturing capacity would likely be inadequate to initially meet demand. To meet domestic and global pandemic vaccination challenges, ASPR/BARDA supports the advanced development of cell-based vaccines, antigen-sparing vaccines formulated with new adjuvants, and next-generation recombinant vaccines. By retrofitting existing manufacturing facilities and building new manufacturing facilities for cell-based influenza vaccine in the United States, ASPR/BARDA is expanding domestic vaccine manufacturing infrastructure multifold to provide pandemic vaccines for the entire U.S. population.

Presently, all seasonal influenza vaccines licensed in the United States are produced in embryonated hen's eggs. While

this process serves domestic seasonal influenza vaccine needs, it is vulnerable to avian pathogens such as H5N1 viruses, and dependent on the availability of eggs and specialized egg-processing equipment that may be limiting during an influenza pandemic. Cell-based influenza vaccines are produced with virus vaccine strains in secure closed tissue culture cell systems that are flexible, robust, and capable of rapid surge capacity. ASPR/BARDA also supports the development of recombinant vaccines that may be available sooner during an influenza pandemic than egg- and cell-based vaccines.

Additionally ASPR/BARDA supports the development of new adjuvants with H5N1 vaccine, which afford significant antigen-sparing effects (12-24 fold), broad cross-reactive immune protection against antigenically drifted virus variants, and prime-boost effects. These new vaccines may expand both stockpiles of pre-pandemic vaccines and pandemic vaccine manufacturing surge capacity.

The development and maintenance of the national pre-pandemic vaccine stockpile started in 2004, under the charge of ASPR/BARDA. The stockpile is comprised currently of four H5N1 vaccine strains using the manufacturers and the processes for U.S.-licensed seasonal influenza vaccines. The stockpile size is expected to reach its goal of 40 million doses by mid-2009.

Diagnostics

The ability to immediately and accurately diagnose those infected with the circulating novel pandemic strain would greatly facilitate the management of a pandemic. In recognition of this critical need, ASPR/BARDA and the CDC support the development of novel "point of care" rapid influenza diagnostics. These will enable healthcare providers to determine whether an individual is infected with influenza on-site for initial medical assessment, triage, and care.

Antivirals

To treat those infected with influenza, and improve their chances of survival, and/or prophylax those exposed or likely to be exposed, effective antiviral therapies are needed. Two adamantane-derived M2 inhibitors and two neuraminidase inhibitors are currently licensed as influenza antiviral drugs in the United States and ASPR/BARDA is supporting the advanced development of new and better influenza antiviral drugs including combination therapies and passive antibody therapies. ASPR/BARDA oversees the acquisition and management of Federal and State stockpiles of influenza antiviral drug for use during a pandemic.

Medical equipment

In the event of an influenza pandemic, there would also be an overwhelming demand for medical equipment, such as ventilators, which cannot be met with current technology and supplies. Thus, ASPR/BARDA sees a great need for the development of next-generation ventilators which are light-weight, portable and easy to use; have an extended battery

life and a closed-loop inspiratory pressure control system; and can accommodate a wide range of patients.

Global partnerships and initiatives

In addition to ASPR's activities related to medical countermeasures, the U.S. Government engages in a range of global initiatives and partnerships to mitigate the global impact of an influenza pandemic. The lead for initiatives on pandemic influenza is the U.S. Department of State, but HHS engages in a number of efforts as well. Though not a comprehensive list, below are some of the global partnerships and initiatives in which HHS, including the International Influenza Unit, engages.

The *International Partnership on Avian and Pandemic Influenza (IPAPI)* is an example of one of these. The U.S. Government has contributed substantially to the IPAPI which is comprised of approximately 120 countries and international organizations that strive to improve international surveillance, transparency, timeliness, and response capabilities and sharing of epidemiological information and samples critical for the response effort.

The United Nations also manages a number of programs aimed at preventing, preparing for, and responding to avian influenza. The *Central Fund for Influenza Action (CFIA)* is a multi-donor trust fund created in November 2006 by the United Nations. It enables donors to pool their resources and rapidly provide funding for urgent, unfunded and under-funded priority actions on avian influenza and influenza pandemics. Currently, the total portfolio of CFIA is \$40,590,473, which has been donated by Norway, Spain, and the United States. Projects range from targeting communication to travelers, and social mobilization of poultry workers, to developing simulation exercises on preparedness and response, and building the capacity of communities to respond to avian influenza.

The *Global Health Security Initiative (GHSI)* is an international partnership between the Ministers of Health of the United States, the United Kingdom, Japan, France, Germany, Italy, Canada, Mexico, the European Union, and the World Health Organization (WHO), focused on public health emergency preparedness and response. The Initiative was launched in November 2001, as an informal group to address pressing health issues, such as global health security. It was not intended to replace, overlap or duplicate existing fora or networks, but provides an opportunity for scientists and policy-makers to collaborate on biological, chemical, radio-nuclear terrorism and pandemic influenza threats. The GHSI Pandemic Influenza working group, co-chaired by an HHS representative and a representative from the United Kingdom, addresses topics such as pre-pandemic vaccine, antiviral drug use and stockpiling, border management and screening, health care surge capacity, and medical management.

In addition, the U.S. Government participates in the *Security and Prosperity Partnership (SPP)*, a collaboration among Canada, Mexico and the United States. The SPP was launched in March of 2005 as a trilateral effort to increase security and enhance prosperity among the three neighboring

North American countries, through greater cooperation and information sharing. One of the Partnership's key health deliverables, the *SPP North American Plan for Avian and Pandemic Influenza*, was released in August of 2007. This is a comprehensive plan that outlines ways in which Canada, Mexico and the United States intend to work together to combat an outbreak of avian influenza or an influenza pandemic in North America. Currently, the three countries are working together to implement the Plan.

In October 2006, the WHO established a program on international development of pandemic influenza vaccines, the *Global Pandemic Action Plan for Influenza Vaccine Supply*.¹⁴ The original supporters of this effort to increase vaccine supply, particularly in developing nations, included the Governments of Japan and the United States, as well as the WHO. In FY 2006-2008, ASPR/BARDA provided significant financial support for the accelerated development and production of an H5N1 vaccine for humans in Vietnam, Thailand, Indonesia, India, Mexico and Brazil. In addition, ASPR/BARDA has also provided subject matter expertise to assist nations to build their influenza vaccine production capacity. The ASPR/BARDA funding addresses global and country-specific needs for training, laboratory equipment, manufacturing process development, development and validation of product release assay methods, clinical sample analysis, manufacturing of clinical investigational lots, scale-up development for vaccine manufacturing, vaccine production equipment, and eventual commercial scale manufacturing of pandemic vaccines. A grant was awarded to Mexico through its laboratory, *Laboratorios de Biológicos y Reactivos de México (BIRMEX)*, which is collaborating with technology-transfer partner Sanofi Pasteur to increase in-country vaccine manufacturing capacity.

Finally, throughout all of its activities, the U.S. Government closely adheres to the *Revised International Health Regulations (IHR) (2005)*, an international legal instrument spearheaded by the WHO, binding in 194 countries, which aims to help the international community prevent and respond to acute public health risks that have the potential to cross borders.

Conclusions

A severe influenza pandemic is a catastrophic public health emergency that will have global consequences. The rapid development of effective medical countermeasures, along with collective action and coordinated international preparedness and response efforts, are essential to mitigate the possible consequences of this threat.

HHS, and ASPR in particular, participates in global initiatives, creating partnerships to prepare and respond to pandemic influenza internationally. In addition ASPR, through BARDA, promotes and supports the advanced research and development of countermeasures for influenza. Developing medical countermeasures is an exceedingly complex and resource-intensive endeavor which requires a large commercial market. Investments in new technologies, such as those being made by the U.S. Government, will expand

the global market and result in further improvements of these tools. The use of such countermeasures may save countless lives across the globe.

References

1. Centers for Disease Control and Prevention. Update: influenza activity, United States, September 28, 2008-January 31. *MMWR* 2009;58:115-119. Disponible en <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5805a4.htm>
2. U.S. Government. What is an influenza pandemic? (2009). Disponible en <http://www.pandemicflu.gov/general/whatis.html>
3. World Health Organization. Estimating the impact of the next influenza pandemic: enhancing preparedness (2004). Disponible en http://www.who.int/csr/disease/influenzpreparedness2004_12_08/en/
4. United Nations Development Group. Avian influenza pushed back by international effort, but estimates of the economic cost of a human pandemic rise (2008). Disponible en <http://www.undg.org/docs/9489/Progress-report-2008-press-release.pdf>
5. World Health Organization. Avian influenza: assessing the pandemic threat (2005). Disponible en http://www.who.int/csr/disease/influenza/H5N1-9_reduit.pdf
6. World Organization for Animal Health. Outbreaks of avian influenza (subtype H5N1) in poultry. From the end of 2003 to 16 March 2009 (2009). Disponible en http://www.oie.int/download/AVIAN%20INFLUENZA/Graph%20HPAI/graphs%20HPAI%2016_03_2009.pdf
7. World Health Organization. Cumulative value of confirmed human cases of avian influenza A/(H5N1) Reported to WHO (2009). Disponible en http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2009_03_11/en/index.html
8. **Taubenberger JK, Morens DM.** 1918 influenza: the mother of all pandemics. *Emerg Infect Dis* 2006. Disponible en <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol12no01/05-0979.htm>
9. U.S. Government. National strategy for pandemic influenza (2006). Disponible en <http://www.pandemicflu.gov/plan/federal/strategyimplementationplan.html>
10. Centers for Disease Control and Prevention. Avian influenza (bird flu) (2009). Disponible en <http://www.cdc.gov/flu/avian/>
11. National Institutes of Health. Bird flu (2009). Disponible en <http://health.nih.gov/topic/BirdFlu>
12. The Library of Congress. A bill to amend the Public Health Service Act with respect to public health security and all-hazards preparedness and response, and for other purposes (2006). Disponible en <http://thomas.loc.gov/cgi-bin/bdquery/z?d109:SN03678>
13. Office of the Assistant Secretary on Preparedness and Response (ASPR). Strategic Plan 2007-2012: A Nation Prepared (2007). Disponible en <http://www.hhs.gov/aspr/aspr-stratplan-08.pdf>
14. World Health Organization. Global pandemic influenza action plan (2006). Disponible en http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_IVB_06.13_eng.pdf

VI. Multifarmacorresistencia: situación actual

Miguel Ángel Salazar-Lezama*

Clinica de Tuberculosis, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas", México D.F., México

Recibido en su versión modificada: 16 de julio de 2009

Aceptado: 17 de julio de 2009

RESUMEN

Un tercio de la población mundial está infectada por Mycobacterium tuberculosis. La tuberculosis ocasiona la muerte de dos a tres millones de pacientes al año, más que cualquier otra enfermedad infecciosa por una sola bacteria. La tuberculosis multifarmacorresistente, o tuberculosis resistente al menos a isoniacida y rifampicina simultáneamente, es el resultado de un fenómeno producido por la exposición a un tratamiento inadecuado o a la deficiente adherencia al tratamiento, que propicia la selección de cepas resistentes; el principal factor de riesgo son los tratamientos previos. El tratamiento de la tuberculosis resistente puede ser difícil y necesitar fármacos de segunda línea o cirugía de resección, por lo tanto, debe ser llevado a cabo por expertos en el área. La estrategia para tratar la tuberculosis resistente puede ser estandarizada o individualizada. Los regímenes estandarizados están dirigidos a la vigilancia de resistencias representativas en regiones específicas; los individualizados son más específicos y se diseñan con base en la historia clínica del paciente y a cultivos y pruebas de susceptibilidad del aislado en particular. El tratamiento de la tuberculosis con resistencia extendida siempre tiene que ser individualizado.

Palabras clave:

Tuberculosis, multifarmacorresistencia, Mycobacterium tuberculosis

SUMMARY

Tuberculosis is among the leading causes of death worldwide. One third of the world population is infected with Mycobacterium tuberculosis. Drug resistance to isoniazid and rifampin, the 2 most potent first-line drugs for the treatment of TB (the definition for MDRTB), is increasing globally. MDRTB is caused by the sequential acquisition of single resistance trials. This has been a consequence of poor prescribing practice by doctors, patient non-compliance with treatment and the endogenous mutation of M. tuberculosis. Previous treatment for TB has been identified as an important risk factor for the acquisition of drug-resistant TB. The treatment of the MDRTB is difficult and may necessitate the use of second-line drugs or resectional surgery. Therefore, the management of patients should only be undertaken by, or in very close contact with, experts in this area. The individualized treatments are expensive and they are so difficult to implement in middle-low countries, which bear the highest burden of MDRTB cases. For this reason, the 1996 WHO recommendations for the treatment of MDRTB favored the use of standardized treatments in specific circumstances. The treatment of the XDRTB always has to be individualized.

Key words:

Tuberculosis, multidrug-resistant tuberculosis, standardized, individualized, outcome

Introducción

Mill seiscientos millones de personas o un tercio de la población mundial está infectada por *Mycobacterium tuberculosis*. La tuberculosis ocasiona entre dos y tres millones de muertes al año, más que cualquier otra enfermedad infecciosa por una sola bacteria. Cerca de 96 % de las muertes relacionadas con la tuberculosis ocurre en las naciones más pobres, y la enfermedad tiene una carga social y económica impresionante. En naciones desarrolladas, la tasa de tuberculosis ha descendido en los últimos 80 años, parcialmente como resultado del desarrollo de tratamientos efectivos, la detección activa de casos y el uso de la vacuna de Calmette-Guérin (BCG). Sin embargo, recientemente esta tendencia se

ha detenido en algunos países a causa del aumento de la incidencia en poblaciones de alto riesgo, incluyendo las comunidades más pobres, inmigrantes y pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

La tuberculosis multifarmacorresistente, conocida como tuberculosis resistente al menos a isoniacida y rifampicina simultáneamente, es el resultado de la exposición a un tratamiento inadecuado o a una deficiente adherencia terapéutica, que propicia la selección de cepas resistentes.¹

La tuberculosis farmacorresistente emergió rápidamente. La resistencia aislada a la estreptomina fue notada en la década de 1940, casi inmediatamente después de que el fármaco fue introducido para uso clínico. La emergencia de la tuberculosis multifarmacorresistente es un fenómeno más

* Correspondencia y solicitud de sobretiros: Miguel Ángel Salazar-Lezama. Calz. de Tlalpan 4502, Col. Sección XVI, Del. Tlalpan, 14080 México D.F., México. Tel. y fax: (55) 5487 1712. Correo electrónico: miguelsalazar02@gmail.com

reciente: fue evidente en paciente VIH-positivos a principios de la década de 1990 en Nueva York.² La resistencia a fármacos de segunda línea también ya ha sido informada.

La Organización Mundial de la Salud ha estimado que existen 489 mil casos de pacientes con tuberculosis multifarmacorresistente en el mundo.³

Definiciones

- *Tuberculosis resistente*: tuberculosis causada por un aislado de *Mycobacterium tuberculosis*, resistente a uno de los agentes antituberculosis de primera línea (isoniacida, rifampicina, pirazinamida, etambutol o estreptomina).
- *Tuberculosis multifarmacorresistente*: causada por un aislado de *M. tuberculosis* resistente simultáneamente al menos a isoniácida y rifampicina.
- *Tuberculosis con resistencia extendida*: resistente simultáneamente a isoniácida, rifampicina, fluoroquinolonas y a un agente inyectable (kanamicina, amikacina o capreomicina).

Los pacientes se dividen en casos nunca tratados y previamente tratados.

Diagnóstico

Se debe obtener una cuidadosa historia antes de iniciar el tratamiento. Las características clínicas y radiológicas de la presentación no son diferentes en comparación a tuberculosis susceptible. Los factores de riesgo son:

1. Tratamientos previos, particularmente los autoadministrados.
2. Fracaso a un tratamiento o recaída, sobre todo en un paciente con infección por VIH avanzada, tratado con un régimen intermitente.
3. Tuberculosis contraída en una región con alta tasa de farmacorresistencia.
4. Contacto con un caso de tuberculosis farmacorresistente.
5. Fracaso a un tratamiento empírico, particularmente si la adherencia a la terapia ha sido documentada.

Sin embargo, el principal factor de riesgo para tuberculosis resistente son los tratamientos previos. Kritsky y colaboradores separaron en tres grupos a los pacientes referidos para retratamiento a su hospital: 37 habían abandonado o recaído después de haber completado un tratamiento (grupo A), 91 habían fracasado a un tratamiento con fármacos de primera línea (grupo B) y 78 que fracasaron a regímenes de segunda línea (grupo C). Los pacientes con aislados de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes a isoniácida y rifampicina fueron encontrados como sigue: dos (6 %) en el grupo A, 29 (33 %) en el grupo B y 49 (65 %) en el C. La respuesta al tratamiento fue de 77, 54 y 36 %, respectivamente.⁴ Mendoza y colaboradores, en Filipinas, informaron que en tratamientos inadecuados por más de tres meses, la probabilidad de tuberculosis multifarmacorresistente era muy alta.⁵

El tratamiento de la tuberculosis resistente puede ser difícil y necesitar el uso de fármacos de segunda línea o cirugía de resección. Por lo tanto, el manejo de estos pacientes debe ser únicamente llevado a cabo por expertos en esta área.

Entre los fármacos disponibles para el tratamiento de la tuberculosis, únicamente isoniácida y rifampicina son altamente efectivas; en este contexto, curar a los pacientes con resistencia simultánea al menos a estos dos medicamentos representa un gran reto. Además, la escasez de ensayos controlados en el tratamiento ha dado lugar a controversias.⁶ Las guías de manejo de la enfermedad están basadas en las opiniones de expertos y en análisis de resultados de series de cohortes y casos, ya que no existe ningún trabajo a gran escala.

Aunque la factibilidad y la costo-efectividad del tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente y multifarmacorresistente en países con bajos recursos están bien establecidas,⁷ el éxito continúa siendo bajo, principalmente debido a lo largo del tratamiento, 18 a 24 meses, y a los efectos adversos, muy comunes. La larga duración y la toxicidad de los regímenes para la tuberculosis multifarmacorresistente impedirán obtener las metas del Plan Global de Alto a la Tuberculosis (Stop TB).⁸

La tuberculosis con resistencia extendida ha recibido sustancial atención en años recientes por el público en general y las comunidades científicas.⁹⁻¹¹

A pesar de la intensa atención que la epidemia ha recibido, la prevalencia de tuberculosis con resistencia extendida sigue al alza. Un informe de la Organización Mundial de la Salud en febrero de 2008 muestra que el número de casos farmacorresistentes ha alcanzado el más alto nivel nunca registrado.¹²

El término tuberculosis con resistencia extendida fue descrito primero por el *Center for Disease Control* en marzo de 2005,¹³ y consistía en resistencia al menos a isoniácida y rifampicina entre los fármacos de primera línea, y al menos a tres de las seis clases de fármacos de segunda línea (aminoglucósidos, polipéptidos, fluoroquinolonas, tioamidas, cicloserina y ácido paraamino salicílico).

Esta definición fue revisada en octubre de 2006, durante la Primera Reunión del Grupo de Trabajo en Tuberculosis con Resistencia Extendida de la Organización Mundial de la Salud, la cual sigue vigente, que redefine la resistencia a isoniácida y rifampicina y al menos a uno de los tres agentes inyectables: kanamicina, amikacina o capreomicina. Esta revisión fue hecha para facilitar la reproducibilidad de las pruebas de susceptibilidad y enfocar la atención en la accesibilidad a fármacos en países de bajos recursos. Esta definición práctica, de valor operativo y clínico, ha permitido uniformar la vigilancia en regiones internacionales variadas.¹⁴

Tratamiento

La estrategia para tratar la tuberculosis resistente puede ser categorizada como estandarizada o individualizada. Los regímenes estandarizados están determinados en vigilancia de resistencias representativas en regiones específicas. En

cambio, los individualizados son más específicos y se diseñan con base en la historia de fármacos tomados en el pasado por el paciente, y a cultivos y pruebas de susceptibilidad del aislado en particular. El tratamiento de la tuberculosis con resistencia extendida siempre tiene que ser individualizado.

En este contexto, como ya ha sido expuesto, la ausencia de ensayos controlados y las recomendaciones de diferentes sociedades científicas pueden diferir en el tratamiento, por lo que existen evidencias y controversias al respecto:

1. Valor de las pruebas de susceptibilidad y su confiabilidad.
2. Número de fármacos para tratar la enfermedad.
3. Uso racional de los fármacos antituberculosis requeridos para tratar la tuberculosis multifarmacorresistente.
4. Duración del agente inyectable para la fase inicial del tratamiento.
5. Contribución de la cirugía.
6. Tratamiento estandarizado *versus* individualizado.⁵

La Organización Mundial de la Salud ha publicado guías para el tratamiento de la tuberculosis resistente¹⁵ y ha considerado las pautas con base en la separación de los siguientes grupos:

1. *Fármacos de primera línea*: isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol. En la medida de lo posible incluir cuantos sean posibles.
2. *Agentes inyectables*: estreptomina, kanamicina, amikacina y capreomicina. Uno de éstos.
3. *Fluoroquinolonas*: ofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, gatifloxacino, sparfloxacino.

De los grupos dos y tres, uno de cada uno.

4. *Otros fármacos de segunda línea*: etionamida/protionamida, cicloserina, ácido paraaminosalicílico. De éstos, hasta completar cuatro.
5. *Fármacos de refuerzo*: amoxicilina/ácido clavulánico, clofazimina, tiacetazona, claritromicina, altas dosis de isoniacida. Fármacos de actividad dudosa, deben ser utilizados solo en casos desesperados.

Regímenes de tratamiento: estandarizado o individualizado

Con abundancia de recursos se pueden utilizar tratamientos individualizados agresivos basados en pruebas de susceptibilidad y en seguimiento cercano del paciente por personal de salud experimentado. Sin embargo, esta costosa estrategia no puede ser generalizarse en países de medianos o bajos recursos. Por esta razón, las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud en 1996 favorecieron el uso de tratamientos estandarizados para el tratamiento de la tuberculosis multifarmacorresistente.¹⁶

En este contexto, Park y colaboradores¹⁷ informaron un éxito terapéutico de 44.1 % (63 pacientes) cuando se administró pirazinamida, aminoglucósido, ofloxacino, protionamida y cicloserina; a pacientes en quienes se sospechó resistencia a pirazinamida se les administró ácido paraaminosalicílico. Van Deun y colaboradores¹⁸ obtuvieron un éxito de 69 % (58 pa-

cientes) con un régimen a base de kanamicina, ofloxacino, protionamida, pirazinamida, etambutol, isoniacida y clofazimina. Masjedi,¹⁹ en Irán, obtuvo resultados de éxito en 43 pacientes de 67.5 % (29 pacientes), con un esquema a base de ofloxacino, cicloserina, protionamida y amikacina. Con base en pruebas de susceptibilidad se agregaba etambutol o pirazinamida. En México, Martínez Mendoza²⁰ y colaboradores, en 55 pacientes, obtuvieron un éxito del tratamiento de 66.7 % con un esquema de quinolona, etionamida/protionamida, etambutol, pirazinamida, aminoglucósido.

Respecto a los tratamientos individualizados, como ya ha sido anotado, se requieren mayores recursos y solo pueden ser factibles en países desarrollados. Evidentemente que en el tratamiento de la tuberculosis con resistencia extendida es necesario el cultivo y las pruebas de susceptibilidad. Eker y colaboradores²¹ trataron a 184 pacientes, 177 con tuberculosis multifarmacorresistente y siete con tuberculosis con resistencia extendida; el éxito de tratamiento fue de 59 y 57 %. Concluyeron que con pruebas de susceptibilidad para resistencia extendida y con la factibilidad de contar con fármacos de segunda y tercera línea se pueden obtener relativas altas tasas de curación. Keshvjee y colaboradores, en Tomsk, Rusia, obtuvieron tasa de curación de 48.3 y 66.7 % en tuberculosis con resistencia extendida y tuberculosis multifarmacorresistente, respectivamente. Mitnick y colaboradores²² estudiaron a 651 pacientes, de los cuales 48 (7.4 %) tenían tuberculosis con resistencia extendida; las tasas de curación fueron de 60.4 y 66.3 % en los pacientes con tuberculosis multifarmacorresistente y con tuberculosis con resistencia extendida, respectivamente.

Independientemente del régimen, el éxito del tratamiento antituberculosis está relacionado con el estado microbiológico del paciente. Holtz y colaboradores²³ encontraron que 86 % de los pacientes con cultivo negativo al segundo mes de tratamiento obtuvieron éxito, contra 56 % de los que lo hicieron después.

Los resultados de ambos tratamientos en un metaanálisis mostraron que el individualizado tuvo un mayor porcentaje de éxito de tratamiento (64 %) que el estandarizado (54 %), sin embargo, la diferencia no fue significativa.²⁴

Como se puede concluir, las tasas de éxito en los retratamientos son bajas. Es por esto que el tratamiento acortado estrictamente supervisado sigue siendo la mejor estrategia para prevenir la aparición de casos multifarmacorresistentes y con resistencia extendida.

Referencias

1. Martínez MD, López SE, Torres CA, Ruiz PV, Mora PM, Salazar LMA. Consideraciones a los resultados de tratamiento en pacientes con tuberculosis resistente a múltiples fármacos (TBMDR). Una revisión de la literatura. *Neumol Cir Torax* 2008;67:34-43.
2. Nolan CM, Williams DL, Cave MD, et al. Evolution of rifampin resistance in human immunodeficiency virus-associated tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1067.
3. Wright A, Zignol M. Anti-tuberculosis drug resistance in the world: fourth global report. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2008.
4. Kritzki AL, Rodríguez de Jesús LS, Andrade MK, Werneck-Barroso E, Monteiro MA, Haffner A, Riley LW. Retreatment tuberculosis cases. Factors associated with drug resistance and adverse outcomes. *Chest* 1997;111:1162-1167.

5. **Mendoza MT, Gonzaga AJ, Roa C, Velmonte AV, Jorge M, Montoya JC, Tan Torres C, Ong M, Barez MYC, Ang CF.** Nature of drug resistance and predictors of multidrug-resistant tuberculosis among patients seen at the Philippine General Hospital, Manila, Philippines. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997;1:59-63.
6. **Caminero JA.** Treatment of multidrug-resistant tuberculosis: evidence and controversies. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:829-837.
7. **Suárez PG, Floyd K, Portocarrero J, Alarcón E, Rapiti E, et al.** Feasibility and cost-effectiveness of standardized second-line drug for chronic tuberculosis patients: A national cohort study in Peru. *Lancet* 2002;359:1980-1989.
8. Stop TB Partnership (2006). Global Plan to Stop TB 2006-2015. Disponible en <http://www.stoptb.org/globalplan/>
9. **Marris E.** Extreme TB strain threatens HIV victims worldwide. *Nature* 2006;443:131.
10. **Baleta A.** Forced isolation of tuberculosis patients in South Africa. *Lancet Infect Dis* 2007;7:771.
11. **Iseman MD.** Extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. Charles Darwin would understand. *Clin Infect Dis* 2007;45:1415-1416.
12. WHO/IUATLD Antituberculosis Drug Resistant in the World. Fourth Global Report. WHO/HTM/TB/2008.394. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2008.
13. Center for Disease Control. Emergence of *Mycobacterium tuberculosis* with extensive resistance to second line drugs worldwide. *MMWR* 2006;March 24;54.
14. **Jassal M, Bishai WR.** Extensively drug-resistant tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 2009;9:19-30.
15. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug resistant tuberculosis. WHO/HTM/TB/2006.361. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2006.
16. **Crofton J, Chaulet, Maher D, et al.** Guidelines for the management of drug-resistant tuberculosis. WHO/TB/96.210. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1997.
17. **Park SK, Lee WC, Lee DH, Mitnick CD, Han L, Seung KJ.** Self-administered, standardized regimens for multidrug-resistant tuberculosis in South Korea. *In J Tuberc Lung Dis* 2004;8:361-368.
18. **Van Deun A, Hamid Salim MA, Kumar Das AP, Bastian I, Portaels F.** Results of a standardized regimen for multidrug-resistant tuberculosis in Bangladesh. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:560-567.
19. **Masjedi MR, Tabarsi P, Chitsaz E, Baghaei P, Mirsaeidi M, Amiri MV, Farnia P, Javanmard P, Mansouri D, Velayati AA.** Outcome of treatment of MDR-TB patients with standardized regimens, Iran, 2002-2006. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12:750-755.
20. **Martínez-Mendoza D, Torres CA, Villarreal VH, Báez SR, Salazar-Lezama MA.** Resultado de retratamiento estandarizado en pacientes con tuberculosis resistente a múltiples fármacos (TB-MDR). Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas". México 2003-2005. *Neumol Cir Torax* 2009;68:7-16.
21. **Eker B, Ortamann J, Migliori GB, Sotgiu G, Muetterlein R, Centis R, Hoffman H, Kirsten D, Schaberg T, Ruesch-Gerdes S, Lange Ch;** German TBNET Group. Multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis, Germany. *Emerg Infect Dis* 2008;14:1700-1706.
22. **Mitnick CD, Shin SS, Seung KJ, Rich ML, Atwood SS, Furin JJ, et al.** Comprehensive treatment of extensively drug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 2008;359:563-574.
23. **Holtz TH, Sternberg M, Kammerer, Laserson K, Riekstina V, Zarovska E, Skripconoka V, Wells CHD, Leimane V.** Time to sputum culture conversion in multidrug-resistant tuberculosis: Predictors and relationship to treatment outcome. *Ann Intern Med* 2006;144:650-659.
24. **Orenstein EW, Basu S, Shah NS, Andrews JR, Friedland GH, Moll AP, Gandhi NR, Galvani AP.** Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2009;9:153-161.

VII. Trastornos de la alimentación. Obesidad en niños

Ninel Coyote-Estrada*

Departamento de Endocrinología, Hospital Infantil de México Federico Gómez. Universidad Autónoma Metropolitana, México D.F., México

Recibido en su versión modificada: 16 de julio de 2009

Aceptado: 17 de julio de 2009

RESUMEN

Según la última Encuesta Nacional de Nutrición, en siete años la obesidad infantil en nuestro país se incrementó de 5 a 11.8 % y en adolescente de 7.5 a 12.6 %, por lo que pasó a constituirse en una verdadera epidemia, con consecuencias graves ya que está asociada a enfermedades crónicas como diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, dislipidemia y síndrome metabólico. En la etiología de la obesidad se involucran factores hereditarios y ambientales. Entre los factores genéticos se han documentado algunos alelos asociados a la obesidad y al índice de masa corporal, sin embargo, se requieren estudios en diversas poblaciones para establecer el mecanismo que explica su contribución a la obesidad. Respecto a los factores ambientales se conoce que el cambio en los estilos de vida desempeña un papel fundamental. Todo niño y adolescente con obesidad debe ser evaluado en forma integral, para buscar comorbilidades asociadas. El manejo debe ser multidisciplinario e incluir dieta, ejercicio físico, educación y apoyo psicológico; el objetivo fundamental es lograr modificaciones en los estilos de vida, con reducción paulatina de peso, en el que participen todos los integrantes de la familia. Lo ideal es la prevención.

Palabras clave:

Obesidad infantil, dieta, ejercicio físico

SUMMARY

The prevalence of childhood obesity is increasing dramatically around the world. In Mexico, the prevalence has been increased in children (11.8 %) and adolescents (7.5 to 12.65 %) in the latest 5 to 7 years, according to the latest National Nutrition Survey (2006). Obesity is no longer a rare disease; it has become in a true epidemic that has been associated to comorbidities such as type 2 diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia and metabolic syndrome. The disease etiology includes environmental and genetics factors. Among genetic factors, some alleles have been documented associated with obesity and BMI; however more studies are required in different populations to establish the mechanism that explains their contribution to obesity. Regarding environmental factors, it is known that the change in lifestyle plays a major role in the development of obesity. All obese child should be assessed in a holistic approach, intentionally looking for the presence of comorbidities associated to obesity. The treatment should be carried out in a multidisciplinary approach that includes: diet, physical activity, education and psychological support. The aim is to achieve fundamental changes in lifestyle with a gradual reduction in weight, and it should include all family members. The aim is to prevent obesity in our children.

Key words:

Childhood obesity, diet, physical activity

En las últimas dos décadas la obesidad ha aumentado considerablemente en el mundo; en niños y adolescentes es uno de los trastornos nutricionales más frecuentes y está catalogada como uno de los principales problemas de salud pública en países desarrollados y en desarrollo, donde se está experimentando el fenómeno de transición nutricional.¹

Hace más de una década, la Organización Mundial de la Salud con base en informes provenientes de diversos grupos poblacionales donde se observaba el incremento en las tasas de obesidad en los últimos 50 años, indicó que estábamos enfrentando una verdadera epidemia. México no era la excepción, como lo demuestran las dos Encuestas Nacionales de Nutrición realizadas en 1999 y 2006: en la primera se encontró una prevalencia de sobrepeso y obesi-

dad de 5.5 % en niños menores de cinco años y en la segunda de 5.3 %; en la primera, 18.6 % en escolares y en la segunda, 26 %; para adolescentes 21.6 y 29.6 %, respectivamente. Como podemos observar, en los preescolares la prevalencia de estabilizó, pero tanto en éstos como en los adolescentes se incrementó entre 5 y 9 %.^{2,3} De continuar esta tendencia, para 2018 los niños de nuestro país tendrán los índices más altos de obesidad en el mundo, lo que es verdaderamente preocupante.

En 2007, Garson⁴ publicó que la obesidad y la diabetes estaban reduciendo la esperanza de vida en todo el mundo y que llegará el momento que sean las causas de más muertes que las relacionadas con el tabaquismo.

Se ha observado un crecimiento muy rápido de la obesidad en niños, que semeja una espiral sin control, fenómeno

* Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dra. Ninel Coyote. Hospital Infantil de México Federico Gómez, Jefatura del Departamento de Endocrinología, Dr. Marquez No. 162, Col. Doctores, Deleg. Cuauhtémoc, 06720 México, D.F. Tel. 5228-9158, 5228-9917 ext. 1500. Correo electrónico ninelc@prodigy.net.mx

también presente en otros países de América Latina, aunque de menor magnitud: en Argentina se documentó en los adolescentes un incremento de 12.1 a 20.8 % entre 1987 y 2003. En Chile, entre 1987 y 2000 la prevalencia de sobrepeso en los escolares de seis años se triplicó en los dos sexos; para obesidad en el mismo grupo de edad fue casi 2.5 veces el incremento, también en los dos sexos. Solo dos países, Bolivia y Guatemala mostraron decremento.⁵

Según informes de la Organización Mundial de la Salud, en el mundo existen aproximadamente 22 millones de niños menores de cinco años con sobrepeso; en Estados Unidos de Norteamérica, la cifra de niños con sobrepeso se ha duplicado y la de adolescentes se ha triplicado entre 1980 y 2006; en el mundo se calcula que hay 1600 millones de adultos (mayores de 15 años) con sobrepeso y por lo menos 400 millones de ellos tienen obesidad clínica, cifra que se duplicó entre 1995 y 2006. Las perspectivas para el futuro son más sombrías, se prevé que en 2015 habrá más de 700 millones de personas con obesidad, según la misma organización.

El análisis del Grupo Internacional de Trabajo sobre Obesidad informó que el sobrepeso y la obesidad afectan a uno de cada 10 niños en el mundo; específicamente en Norteamérica y Sudamérica esta relación se triplica.

La alta prevalencia de obesidad en los países en desarrollo generó que la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO) afirmara que esto representa una "ironía amarga", porque a medida que los países en desarrollo tratan de luchar para combatir el hambre y la desnutrición, muchos están librando una batalla contra la obesidad. Para la FAO esto no es ninguna sorpresa: desde 2002 una alta funcionaria de dicha organización comentó que "ya sabíamos que el mundo produce alimentos suficientes para todos, lamentablemente no siempre llegan a las personas que más los necesitan. El hambre es una de las consecuencias y la obesidad, otra".

La obesidad se asocia primero a alteraciones metabólicas y después a comorbilidades importantes como hipertensión arterial, dislipidemias (hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, elevación del c-LDL y disminución del c-HDL), enfermedad cerebrovascular, diabetes mellitus tipo 2, con la cual tiene una íntima relación de tal forma que se ha acuñado el término "diabesidad", por lo que la cifra alarmante de obesidad en niños y adolescentes hace vislumbrar una perspectiva muy preocupante en cuanto a la diabetes mellitus. Todas estas enfermedades son crónicas y generan una carga económica muy importante para su atención; además de los efectos emocionales producen incapacidad, por lo que su manejo significa un verdadero reto para el sistema de salud de cualquier país. En 2002, Killiliea publicó que la obesidad provoca 2 a 6 % de todos los gastos sanitarios de algunos países desarrollados.⁶ La obesidad se considera un "asesino silencioso"; una nueva generación de niños y adolescentes se incorporarán a la vida adulta con cifras de obesidad sin precedentes.

Este incremento de obesidad en los países desarrollados se atribuye al aumento en el nivel de vida, con lo que se incrementa la disponibilidad de los alimentos; pero también contribuyen los cambios en el estilo de vida como el consumo

elevado de alimentos industrializados altamente densos en calorías y la disminución en la actividad física;⁷ además, el tamaño de las porciones ha cambiado mucho. De 1977 a 1978, las hamburguesas, pizzas y papas fritas proporcionaban 18.1 % de todas las kilocalorías consumidas; para el periodo de 1994 a 1996 se elevó a 27.7 %; como sabemos, además de la gran cantidad de kilocalorías que proporcionan estos alimentos, tienen un porcentaje elevado de grasas.

El incremento en la prevalencia de obesidad obedece en gran parte a una compleja mezcla de comportamientos sociales, políticas gubernamentales, factores genéticos y elementos ambientales.

La obesidad es la acumulación excesiva de tejido adiposo que se produce como consecuencia del desequilibrio energético. Es una enfermedad compleja que implica múltiples factores genéticos y ambientales, uno de los principales factores condicionantes es la pérdida del balance entre la ingesta y el gasto energético, posiblemente estos dos factores se modulan por un tercer factor que canaliza la energía preferentemente hacia el almacenamiento en el tejido adiposo,⁸ lo que lleva a la acumulación de calorías en forma de triglicéridos.⁹

La Organización Mundial de la Salud ha considerado la obesidad una epidemia global, el desafío más importante para la salud que deberá enfrentar el mundo en el siglo XXI. Aun cuando su presentación es global, diversas investigaciones han observado que ciertos grupos étnicos como los afroamericanos y los hispanos presentan mayor susceptibilidad para desarrollarla, determinada por la interacción de factores genéticos y un ambiente "obesogénico",¹⁰ a lo que se suma un progresivo descenso en la actividad física.

Se ha tratado de determinar la participación de los factores genéticos en el desarrollo de la obesidad y se ha concluido que participa en 30 a 40 % de los casos; esta participación no solo es en las formas monogénicas sino también en la obesidad poligénica común.¹¹⁻¹³ Con el objeto de elegir los genes candidatos, la estrategia más utilizada hasta el momento es seleccionar los genes en los que se identifique la presencia de polimorfismos. Se ha encontrado gran cantidad de información entre la asociación de obesidad y variantes genéticas o polimorfismos en un solo nucleótido (SNP), esta relación se ha hecho aparente al comparar grupos de obesos y no obesos según alguna características fenotípica específica como índice de masa corporal, porcentaje de masa grasa, pliegues cutáneos, relación cintura/cadera, grasa abdominal, etcétera. Se han realizado estudios en gemelos idénticos y los que fueron dados en adopción, que apoyan la importancia del componente genético. Se ha estimado que entre 40 a 75 % de la variación en el índice de masa corporal puede atribuirse a factores genéticos.¹⁴ Desafortunadamente, la genética de la obesidad no es simple y muy rara vez sigue un patrón de herencia mendeliana; es una enfermedad compleja y multifactorial que resulta de la interacción de factores genéticos, conductuales y ambientales.

En la población mexicana se han identificado algunos genes asociados con fenotipos de obesidad: el del receptor adrenérgico beta 3 (ADRB3, codificado en el loci 8p12-p11.2, el del receptor de la leptina (LEPR) codificado en el loci 1p31,

y el del receptor activado por proliferadores de peroxisomas gamma (PPAR- γ) codificado en el loci 3p25, que también se han observado en otras poblaciones; esto sugiere que independientemente de la raza tienen un impacto importante sobre el desarrollo de obesidad.¹⁵ Otras variantes aparentemente son exclusivas de poblaciones amerindias o mestizas derivadas de amerindias, como R230C del gen ABCA1, aunque se considera necesario realizar más investigaciones para llegar a resultados concluyentes. Estudios recientes han informado regiones cromosómicas asociadas con el fenotipo de obesidad, pero los genes causales de dicho fenotipo no se han identificado, además, en algunos análisis realizados en América Latina los datos no provienen de muestras que alcancen representatividad nacional.¹⁶ México se encuentra entre los países con mayor índice de obesidad infantil.¹⁷

Con afán de explicar la causa del incremento tan importante de las tasas de obesidad, desde 1962 Neel propuso una hipótesis conocida como del "genotipo ahorrador": los genes que predisponen a la obesidad tuvieron una ventaja selectiva en las poblaciones que generacionalmente experimentaron hambrunas frecuentes. Dicha teoría podría aplicarse en ciertos grupos étnicos con alta tendencia a desarrollar obesidad y las comorbilidades asociadas a ella, entre los que se encuentran los indios pima, los habitantes de las islas del Pacífico, los afroamericanos y los mexicoamericanos. Lo anterior se apoyada en estudios realizados en genes involucrados en el metabolismo de carbohidratos y lípidos.¹⁸

En los últimos años se han realizado investigaciones en las formas monogénicas de la obesidad y en los síndromes genéticos que presentan obesidad como una de sus manifestaciones clínicas, en los cuales la obesidad es severa y se inicia en edades tempranas. Hasta el momento se han descrito cerca de 30 diferentes padecimientos con herencia autosómica recesiva, un porcentaje elevado se asocia con retraso mental, tienen dismorfias y talla baja; representan aproximadamente 7 % de los casos de obesidad infantil severa, existen en menos de 0.01 % de la población, son mutaciones raras. Gracias a estos análisis se descifró parte de complejo sistema de señales neuroquímicas que regulan el apetito y el gasto energético, además de proveer información adicional en los mecanismos moleculares que controlan el balance energético y la ingesta calórica.¹⁹

También se ha estudiado la programación fetal para desarrollar obesidad: la programación metabólica se establece como respuesta a los estímulos nutricionales inadecuados durante la gestación o como consecuencias a condiciones desfavorables que se experimentan durante la vida intrauterina en momentos cruciales del desarrollo, con el objeto de mantener la homeostasis; una vez que nace, el niño mantiene estas respuestas metabólicas que adquirió con el objeto de sobrevivir a un medio adverso y al estar expuesto a una alimentación hipercalórica en los primeros meses de vida acumula estos sustratos energéticos.²⁰

La alimentación se ha considerado una fuerza selectiva en la evolución de los seres humanos. En la génesis de la obesidad se involucran cambios ambientales profundos seguidos de modificaciones de la conducta de los seres humanos, especialmente la alimentaria, lo que ha provocado una

ruptura del equilibrio de la estructura genética del hombre con su ambiente. Se ha llegado a la conclusión de que el periodo histórico más importante en relación con la alimentación y su papel en la configuración genética actual es el Paleolítico. La evolución nos ha servido para ser consumidores flexibles de alimentos. Se han descrito las etapas por las que el hombre ha pasado hasta llegar al momento actual; los estudios realizados han encontrado una discordancia evolutiva. Hace 24 años, Eaton y Konner propusieron las características de la dieta paleolítica con base en análisis bromatológicos de especies animales y vegetales: concluyeron que 37 % de la energía provenía de proteínas, 41 % de carbohidratos y 22 % de grasas, con una relación de grasas poliinsaturadas-saturadas de 1.4, con un contenido de colesterol bajo. Comparando los micronutrientes y la fibra, la dieta paleolítica en todo supera a las recomendaciones actuales: un alto contenido de grasas, escasos carbohidratos complejos y fibras solubles. Podemos concluir que los cambios recientes en la alimentación son el resultado de dos fuerza sociales muy poderosas: la emergencia de la agricultura y de la ganadería y la revolución industrial, por lo tanto, son responsables de lo que se designa como "discordancia evolutiva".²¹ Simopoulos describió que "en términos de genética, los humanos actuales vivimos en un ambiente nutricional que difiere de aquel para el que nuestra constitución genética fue seleccionada".

En la actualidad se define a los trastornos de la conducta alimentaria como alteraciones específicas y severas en la ingesta de alimentos que se observan en personas con patrones distorsionados en el acto de comer (comer en exceso o dejar de comer), como resultado de un impulso psíquico y no por una necesidad metabólica o biológica. Realmente es un grupo de enfermedades que aunque comparten ciertos atributos varían ampliamente en cuanto sus expresiones físicas, psicológicas y conductuales. Se han estudiado mucho y a pesar de ello no se ha podido dilucidar el origen preciso de ellas, entre las más representativas están la anorexia y la bulimia, pero existe otra categoría: los trastornos de la conducta alimentaria no especificados, es decir, trastornos de la conducta alimentaria que no cumplen los criterios para ninguno de los trastornos específicos reconocidos en el DSM-IV-TR.

En diversos estudios se ha demostrado que los trastornos de la conducta alimentaria no especificados representan 60 % de los trastornos alimentarios; en este grupo se incluye el "síndrome por atracón": en 1959, en una muestra de pacientes obesos, Stunkard²² describió un síndrome caracterizado por atracones, el cual se encuentra con una prevalencia muy alta, entre 15 y 50 % en personas con obesidad; en general desencadena sentimientos de autodesprecio, culpa y depresión. Según el DSM-IV, se caracteriza por ingesta de cantidades importantes de comida en un periodo corto, sensación de pérdida del control sobre la ingesta, ingesta mucho más rápida de los normal, comer hasta sentirse desagradablemente lleno, ingerir cantidades grandes de comida a pesar de no tener hambre, comer a solas para esconder la voracidad, sentirse a disgusto con uno mismo; depresión, gran culpabilidad después del atracón, profundo malestar al recordar los atracones, que por lo

menos llevan a cabo dos días de la semana durante seis meses; el atracón no se asocia a estrategias compensatorias inadecuadas (purgas, ayuno o ejercicio excesivo, como sucede en la anorexia o la bulimia).²³

Realmente la obesidad puede diagnosticarse clínicamente, pero en pacientes pediátricos se define como un índice de masa corporal o índice de Quételet igual o mayor al percentil 95 de acuerdo con la edad y el sexo;^{24,25} en la actualidad es el indicador aceptado para comparaciones internacionales y se calcula dividiendo el peso corporal (en kilogramos) entre la talla (en metros cuadrados), este indicador se utiliza en los niños mayores de dos años de edad; en los menores de esas edad se emplea el indicador peso para la talla con valores superiores al percentil 95.²⁶ Se cataloga como obesidad extrema cuando el índice de masa corporal se encuentra en el percentil 99.

En la actualidad existen diversos estudios en los que se ha demostrado una fuerte correlación entre biomarcadores proinflamatorios y el aumento de la adiposidad, síndrome de resistencia a la insulina y riesgo de complicaciones metabólicas. Estas moléculas (como leptina, adiponectina, factor de necrosis tumoral alfa, interleucina-6 y resistina) son sintetizadas a nivel del tejido adiposo; sin embargo, cada vez es más evidente que la mayoría se sintetiza en macrófagos depositados en exceso en el tejido adiposo, además, es probable que alteraciones en el receptor PPAR- γ de los macrófagos estén directamente involucradas.²⁷

La acumulación de grasa visceral más que el grado de obesidad parece tener un papel importante en el desarrollo de resistencia a la insulina;²⁸ en esta fase, el paciente secreta grandes cantidades de insulina para mantener cifras normales de glucemia. La fisiopatología de la resistencia a la insulina es multifactorial, se encuentran alteradas varias vías moleculares de la homeostasis energética, metabolismo de lípidos, vías de señalización de los receptores de insulina, citocinas y proteínas fijadoras de hormonas. El diagnóstico de resistencia a la insulina puede sospecharse por datos clínicos, los cuales incluyen acantosis nigricans, datos de hiperandrogenismo en mujeres, como hirsutismo, distribución del vello sexual, acné macronodular, irregularidades menstruales, y confirmarse mediante la determinación de glucosa e insulina séricas en ayuno. Existen varios índices de sensibilidad y resistencia a la insulina dentro de los cuales se encuentran la relación insulina/glucosa, HOMA y QUICKI.²⁹

La obesidad tiene un papel importante en la patogénesis de la diabetes mellitus tipo 2, la cual ha incrementado su incidencia en niños y adolescentes en las últimas dos décadas; actualmente alrededor de 45 % de los pacientes pediátricos con diagnóstico reciente de diabetes mellitus es tipo 2.³⁰⁻³²

En los niños y adolescentes con obesidad deben realizarse estudios de laboratorio y gabinete, entre los que se incluyen glucemia de ayuno, posprandial con determinación de insulina de ayuno, perfil de lípidos (colesterol total, triglicéridos, c-HDL y c-LDL) y edad ósea. La edad ósea y la velocidad de crecimiento están aceleradas en pacientes obesos en etapa prepuberal, aun cuando los niveles plasmáticos de la hormona de crecimiento se encuentran disminuidos. Sin embargo, parece que esta disminución produce aumento en la sensibi-

lidad de los tejidos periféricos a la hormona de crecimiento. Se ha demostrado que la hiperinsulinemia incrementa los receptores tisulares de la hormona de crecimiento, los niveles séricos del factor de crecimiento similar a la insulina, principalmente el 1 (IGF1), se encuentran aumentados, y junto con el aumento en la ingesta calórica pueden acelerar la velocidad de crecimiento y la maduración ósea.

En los niños y adolescentes con obesidad debe realizarse una evaluación completa para descartar síndromes genéticos, alteraciones endocrinológicas y trastornos psicológicos asociados a obesidad; así como una encuesta dietética de 24 horas con registro de alimentos, preguntando gustos, preferencias, distribución y horario de los alimentos tanto del niño como del resto de la familia; de igual forma debe investigarse antecedentes familiares y evaluación psicológica, exploración física con signos vitales y tensión arterial. El riesgo de obesidad se incrementa si existe antecedente de obesidad en uno o ambos padres o si el peso al nacimiento fue de 4000 g o más, ya que el desarrollo del tejido adiposo se inicia desde la etapa prenatal, si bien el retardo del crecimiento intrauterino también favorece el desarrollo de obesidad en etapas posteriores de la vida. De igual forma debe investigarse la actividad física que se realiza y el número de horas al día dedicadas a ver televisión.³³

El manejo de la obesidad debe llevarse a cabo en forma multidisciplinaria; se considera fundamental la motivación y la participación activa del niño y la familia. En el manejo se debe incluir dieta, ejercicio físico, disminuir las horas de televisión, educación y apoyo psicológico con el objeto de manejar el estrés y su relación con la comida, como puede ser ansiedad, depresión, rapidez al comer y saciedad.³⁴

En el manejo dietético se debe evitar dietas especiales, ayunos prolongados, siestas, omitir comidas, y por otro lado, informar que el desayuno es fundamental, incluir una o dos colaciones, instaurar horarios estables y adecuados; tiene que ser individual con el objeto de cubrir necesidades nutricionales y requerimientos energéticos, actividad física y mantener velocidad de crecimiento. Por lo general, al inicio basta con disminuir 500 calorías diarias al consumo habitual; la Organización Mundial de la Salud recomienda que la distribución de macronutrientes debe ser 45 a 65 % de hidratos de carbono, 20 a 35 % de lípidos y 15 % de proteínas; algo fundamental es el consumo diario de fibra, que en promedio debe ser de 10 a 25 g diarios dependiente de la edad: a menor edad, menor cantidad de fibra hasta alcanzar 20 a 25 g diarios alrededor de los 15 años, ingesta recomendada para adultos. La alimentación debe ser apetitosa y equilibrada.^{35,36}

Es importante que los niños no dediquen más de una hora diaria a ver televisión, pues esta actividad condiciona sedentarismos. En un estudio se documentó que en promedio los niños de cuatro a siete años de edad pasan 1000 horas al año frente al televisor y solo dedican 860 horas a la escuela, y los de ocho a 14 años dedican 1400 horas *versus* 900 a la escuela.³⁷ Se recomienda no comer frente a la televisión, programar el ejercicio que se va a realizar y para ello es fundamental que se programen tiempos y se establezcan lugares específicos para las tareas, y que esta actividad no sea la excusa para no realizar ejercicio. Para ello

se necesita que la actividad física sea divertida, en grupo y con participación de los padres, ya que sirven de ejemplo; se debe evitar que sea competitiva, se recomiendan 30 minutos diarios cinco veces a la semana. Si bien es cierto que la mala urbanización, la inseguridad, así como la poca disponibilidad de espacios la limitan, es importante implementar acciones para llevarla a cabo dentro del hogar; lo importante es cambiar el estilo de vida, clave para lograr el éxito. El manejo ideal debe lograr pérdida gradual y constante de peso, evitar riesgo metabólico, producir saciedad, preservar la masa magra, no modificar el crecimiento normal, no provocar reacciones psicológicas, fácil de seguir, mantener la actividad normal y prevenir obesidad posterior.

Por lo expuesto, concluimos que el manejo de la obesidad no es fácil: deben participar profesionales de la salud, la escuela, la familia, la comunidad, la industria, las instituciones, tanto gubernamentales como privadas, y las de investigación. Esta participación debe darse basada en la motivación y en forma activa.

Recordar que la obesidad no es un problema estético y que puede causar la muerte. En el momento epidemiológico que estamos viviendo, es de vital importancia prevenir la obesidad desde etapas tempranas de la vida; para ello debemos fomentar la lactancia materna, retrasar la introducción de alimentos no lácteos en la etapa de lactante, promover la educación sanitaria que incluya hábitos dietéticos adecuados, actividad física regular, con el objetivo de establecer un estilo de vida saludable; pero también identificar a los sujetos con riesgo, como los niños y adolescentes por arriba del percentil 75, considerados con riesgo de presentar sobrepeso, así como los que tienen peso igual o mayor al percentil 85, con riesgo para desarrollar obesidad, e iniciar manejo temprano.

Para concluir es importante darnos cuenta que la obesidad es un trastorno notablemente resistente a la intervención, que requiere atención constante y que hasta el momento carecemos de los conocimientos necesarios para prevenir de forma efectiva la obesidad pediátrica.

Referencias

- Friedman JM. Obesity in the new millenium. *Nature* 2000;4034:632-634.
- Rivera J, Shamah T, Villalpando S, González-de Cossío T, et al. Encuesta Nacional de Nutrición 1999. Estado nutricional de niños y mujeres en México. México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2001.
- Olaiz-Fernández G, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Rojas R, Villalpando-Hernández S, Hernández-Ávila M, et al. Encuesta Nacional de Nutrición 2006. México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2006.
- Garson A Jr, Engelhard CL. Attacking obesity: lessons from smoking. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1673-1675.
- López-Alarcón MG, Rodríguez-Cruz M. Epidemiología y genética del sobrepeso y la obesidad. Perspectiva de México en el contexto mundial. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2008;65:421-430.
- Kiillilliea T. Long-term consequences of type 2 diabetes mellitus: economic impact on society and managed care. *Am J Manag Care* 2002;8:5441-5449.
- Weiss R, Taksali SE, Dufour S, Yeckel CW, Papademetris X, et al. The "obese insulin-sensitive" adolescent: importance of adiponectin and lipid partitioning. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3731-3737.
- Spiegelman B, Flier J. Adipogenesis and obesity: Rounding out the big picture. *Cell* 1996;87:377-389.
- American Academy of Pediatrics. Prevention of pediatrics overweight and obesity. *Pediatrics* 2003;112:424-430.
- Bouchard C, Loos R. Obesity is it a genetic disorder? *J Intern Med* 2003;254:401-425.
- Ochoa M, Martí A, Martínez J. Estudios sobre la obesidad en genes candidatos. *Med Clin* 2004;122:542-551.
- O'Rahilly S, Farooqi IS, Teo GS, Challis BG. Minireview: Human obesity-lessons from monogenic disorders. *Endocrinology* 2003;144:3757-3764.
- Bell CG, Walley AJ, Froguel P. The genetics of human obesity. *Nat Rev Genet* 2005;6:221-234.
- Canizalez QS. Aspectos genéticos de la obesidad humana. *Rev Endocrinol Nutr* 2008;16:9-15.
- Chen L, Velasco-Mondragón HE, Lazcano-Ponce E, Collins A, Shugart YY. Effect of the peroxisome proliferators-activated receptor (PPAR) gamma 3 gene on BMI in 1210 school students from Morelos, Mexico. *Pac Symp Biocomput* 2006;11:467-477.
- Canizalez-Quinteros CA, Aguilar-Salinas G, Ortiz-López M, Rodríguez-Cruz MT, Villarreal-Molina R, Coral-Vázquez A, et al. Association of PPARG2 Pro12Ala variant with larger body mass index in Mestizo and Amerindian populations of Mexico. *Human Biol* 2007;79:111-119.
- Perichart-Perera O, Balas-Nkash M, Schiffmann-Selechnick E, Barbato-Dosal A, Vadillo-Ortega F. Obesity increases metabolic syndrome risk factors in school-age children from urban school in Mexico City. *JADA Revista* 2007;107:81-91.
- Voight BF, Kudaravalli S, Wen X, Pritchard JK. A map of recent positive selection in the human genome. *Plos Biol* 2006;4:72-76.
- Farooqi IS. Insights from the genetics of severe childhood obesity. *Horm Res* 2007;68:5-7.
- Plagemann A. A matter of insulin: developmental programming of body weight regulation. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2008;21:143-148.
- Cordain L, Eaton SB, Sabastian A, Mann N, Lindeberg S, Watkins BA, et al. Origins and evolutions of the Western diet: health implications for the 21st century. *Am J Clin Nutr* 2004;81:341-354.
- Stunkard AJ. Eating patterns and obesity. *Psychiatry Q* 1959;33:284-295.
- Méndez JP, Vázquez VV, García GE. Los trastornos de la conducta alimentaria. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2008;65:579-592.
- Calzada-León R. Obesidad en niños y adolescentes. México: Academia Americana de Pediatría. Editores de Textos Mexicanos; 2003.
- Dietz WH, Bellizzi MC. Introduction: the use of body mass index to assess obesity in children. *Am J Nutr* 1999;70:1235-1255.
- Krebs NK, Himes JH, Jacobson D, Nicklas TA, Guilday P, Styne S. Assessment of child and adolescent overweight and obesity. *Pediatrics* 2007;120: S193-S228.
- Ten S, MacLaren N. Insulin resistance syndrome in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2526-2539.
- Nishina M, Kikuchi T, Yamazaki H, Kameda K, Hiura M, et al. Relationship among systolic blood pressure, serum insulin and leptin and visceral fat accumulation in obese children. *Hypertens Res* 2003;26:281-288.
- Ferranini E, Balkau B, Coppack SW, Dekker JM, Mari A, Nolan J, et al. Insulin resistance, insulin response, and obesity as indicators of metabolic risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2885-2892.
- Crus M, Bergman R, Goran M. Unique effect of visceral fat on insulin sensitivity in obese Hispanic children with a family history of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:1631-1635.
- Cisneros-Tapia R, Navarrete FA, Gallegos AC, Robles-Sardin AE, Méndez RO, Valencia ME. Insulin sensitivity and associated risk factors in Mexican children and adolescents. *Diabetes Care* 2005;28:2546-2547.
- Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. Hyperinsulinemia in healthy children and adolescents with a positive family history for type 2 diabetes. *Pediatrics* 2006;118:1516-1522.
- Burdette HL, Whitaker RC. A national study of neighborhood safety, outdoor play, television viewing, and obesity in oreschool children. *Pediatrics* 2005;116:657-662.
- Vásquez-Garibay EM, Romero-Velarde E, Ortiz-Ortega MA, Gómez-Cruz Z, González-Rico JL, Corona-Alfaro R. Guía clínica para el diagnóstico, tratamiento y prevención del sobrepeso y obesidad en pediatría. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2007;45:173-186.
- Gibson LJ, Peto J, Warren JM, Silva I. Lack of evidence on diets for obesity for children: A systematic review. *Int J Epidemiol* 2006;35:1544-1552.
- Pereira MA, Ludwig DS. Dietary fiber and body weight regulation: observations and mechanisms. *Pediatr Clin North Am* 2001;48:969-980.
- Gordon-Larsen P, Nelson MC, Page P, Popkin BM. Inequality in the built environment underlies key health disparities in physical activity and obesity. *Pediatrics* 2006;117:417-424.

VIII. La respuesta local ante una pandemia de influenza

Miguel Betancourt-Cravioto*

Servicios de Salud del Estado de Yucatán, México

Recibido en su versión modificada: 16 de julio de 2009

Aceptado: 17 de julio de 2009

RESUMEN

Con la creciente posibilidad de ocurrencia de una pandemia de influenza en las próximas décadas, es necesario que los niveles subnacionales de gobierno (estados, provincias, municipios) estén adecuadamente preparados con planes operativos basados en los lineamientos generales establecidos por organizaciones multinacionales o gobiernos nacionales. La planeación local debe fundamentarse en cinco pilares: coordinación y organización, vigilancia epidemiológica y laboratorio, atención médica, control del brote, comunicación de riesgos. Una de las mayores dificultades en el proceso de planeación ante una pandemia ha sido la traducción de los planes nacionales en planes locales eficaces y eficientes para prevenir o retrasar la introducción y su diseminación de la enfermedad en la comunidad. No hay certeza sobre cuándo y cómo ocurrirá la próxima pandemia, pero es un hecho que ocurrirá y sus efectos podrán ser de gran magnitud en cuanto a morbilidad y mortalidad. La organización y planeación de acciones de preparación y respuesta permitirá mitigar el impacto de dicha emergencia, además de fortalecer la capacidad de respuesta ante otras emergencias de gran magnitud, independientemente de su origen y naturaleza.

Palabras clave:

Pandemia, influenza, planeación local

SUMMARY

The growing risk of occurrence of an influenza pandemic in the next decades requires that sub-national orders of government (States, Provinces, Municipalities) be adequately prepared, through the translation of national and International guidelines into operative action plans. Local planning needs to be based on five pillars: 1. Coordination and Organization, 2. Epidemiological Surveillance and Laboratory, 3. Health Care, 4. Outbreak Control, and 5. Risk Communications. One of the greatest difficulties in the pandemic planning process has been the translation of national preparedness plans into efficient and effective local plans for preventing and delaying the introduction of the disease in the community and its dissemination. There is no certainty of how and when the next pandemic will occur, but the fact is that one will occur and its effects can be of great magnitude in terms of morbidity and mortality. The organization and planning of preparedness and response activities will allow for the mitigation of that impact. Also, pandemic planning helps to strengthen the response to other emergencies of great magnitude, irrespective of its origin and nature.

Key words:

Pandemic, influenza, local planning

Desde hace poco menos de una década, las autoridades sanitarias mundiales han buscado desarrollar estrategias que permitan mitigar el impacto de una posible pandemia de influenza. El objetivo de dichas acciones está orientado a prevenir o reducir al mínimo la morbilidad y la mortalidad por la enfermedad, así como las posibles alteraciones del orden social y las consecuencias económicas que pudieran derivar de una catástrofe de esta naturaleza.¹

Hasta el momento, las acciones de preparación y respuesta se han llevado a cabo en el nivel regional e incluso nacional, mediante el desarrollo de guías para la planeación nacional y estatal, y planes y lineamientos que establecen los principios generales de respuesta ante una pandemia de influenza, los cuales deben ser traducidos a acciones específicas en el nivel subnacional (estatal o provincial y local).² Los planes estatales y locales deberán

traducir esos principios generales en acciones precisas, en las que se señalen los actores, ubicaciones, recursos e insumos necesarios para atender las necesidades de la población en caso de una pandemia, considerando todos los posibles escenarios.

Los planes estatales y locales de preparación y respuesta ante una pandemia de influenza típicamente deben estar fundamentados en cinco pilares:

1. *Coordinación y organización*: asegurar la participación de todos los actores relevantes para una respuesta integral y multisectorial.
2. *Vigilancia epidemiológica y laboratorio*: detección oportuna de cambios en los patrones de distribución de la influenza en la población, y de la aparición de nuevas cepas virales.

* Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Miguel Betancourt Cravioto. Servicios de Salud del Estado de Yucatán, Periférico Norte Km. 1, casa 128, Fraccionamiento Cocoyoles, 97305 Mérida, Yucatán. Tel. 01 (999) 923-0453. Correo electrónico betancom70@gmail.com

3. *Atención médica*: asegurar la disponibilidad de servicios médicos y sociales para la atención de la población antes, durante y después de la ocurrencia del brote pandémico.
4. *Control del brote*: acciones de control a nivel comunitario para fomentar el distanciamiento social y reducir la velocidad de dispersión de la enfermedad, además de atención a la población en las poblaciones para reducir la sobrecarga de los servicios de salud.
5. *Comunicación de riesgos*: diseminación de información a la población general y al personal especializado (salud, fuerzas armadas, seguridad, emergencias), para contribuir al desarrollo de una cultura saludable y para generar actitudes que permitan la mejor respuesta de cada individuo de la sociedad ante una pandemia de influenza.

Dados los alcances potenciales de una pandemia más allá del campo de la salud pública, afectando los aspectos económicos, sociales, culturales, y económicos de la sociedad, además de los cinco pilares básicos, la planeación para la respuesta estatal y local debe llevarse cabo con un enfoque multisectorial que incluya aspectos de políticas públicas y legislación, estrategias de protección de la salud pública y la salud animal, atención médica para la población afectada, y comunicación social. Otro aspecto elemental de la planeación es la incorporación de la comunidad, a través de la activación de redes sociales y la invitación de todos los sectores de la sociedad a la toma de decisiones en la planeación y la respuesta.^{3,4}

El desarrollo de las estrategias y planes de preparación para emergencias y desastres requiere estar basado en uno o varios escenarios, e idealmente se debe utilizar el peor escenario posible. En una pandemia de influenza, según lo ocurrido en pandemias pasadas, tales como la pandemia de gripe española de 1918, el escenario de planeación que se ha propuesto es una pandemia de influenza humana muy probablemente originada en el sudeste asiático o Indonesia, ocasionada por un virus de susceptibilidad casi universal para los humanos. La tasa de ataque se estima entre 30 y 35 % con personas transmitiendo la enfermedad durante el periodo de incubación, siendo los niños los mayores transmisores. En promedio, cada persona infectada transmite la influenza a otras dos, y 50% de todos los enfermos solicitará atención de algún tipo en los servicios de salud. Los principales grupos de riesgo son las personas en los extremos de la vida, las mujeres embarazadas y los enfermos crónicos. Se estima que el ausentismo laboral por enfermedad, muerte, cuidado de familiares enfermos o miedo de contagio, alcance hasta 40 %. Finalmente, se considera que el brote durará seis a ocho semanas y se podrá presentar en dos o tres olas.⁵

En México, la planeación de una respuesta organizada a nivel nacional para hacer frente a una pandemia de influenza inició en 2003, bajo el liderazgo de la Secretaría de Salud Federal, la cual ha coordinado las acciones intersectoriales de preparación. En 2004 se presentó la primera versión del Plan Nacional de Preparación y Respuesta ante una Pandemia de Influenza, el cual se encuentra actualmente en su tercera versión y que comprende lineamientos generales de

preparación y respuesta a nivel nacional para mitigar el impacto de una pandemia en el país.⁶ Asimismo, considerando la necesidad de una preparación trans-sectorial, desde 2006 se inició el desarrollo de una Estrategia Operativa Multisectorial con la participación de todos los sectores del gobierno federal, la cual permitirá establecer un plan de continuidad de operaciones para mantener en funcionamiento al país ante una pandemia.

El Plan Nacional de Preparación y Respuesta ante una Pandemia de Influenza está basado en una escala de incidente, adaptada de la escala de incidente establecida por la Organización Mundial de la Salud. Las escalas de incidente son herramientas para apoyar la planeación y cada una de sus fases representa un incremento en el riesgo del fenómeno en cuestión. La escala de la Organización Mundial de la Salud cuenta con seis fases, dos de pre-pandemia, tres de alerta pandémica, y la fase de pandemia propiamente dicha. Actualmente nos encontramos en fase 3: alerta pandémica (casos de enfermedad humana con nuevo subtipo de virus, sin transmisión de humano a humano). En el caso de la escala del plan mexicano se tienen cuatro fases:⁵

1. *Prepandemia*: que agrega las cuatro primeras fases de la Organización Mundial de la Salud y en la que se llevan a cabo actividades de preparación a nivel nacional.
2. *Alerta pandémica*: presencia de transmisión limitada de persona a persona.
3. *Pandemia*: coincide con la fase de pandemia de la Organización Mundial de la Salud y se divide en dos: casos de influenza pandémica en el mundo sin confirmación en México y casos confirmados de influenza pandémica en México.
4. *Pospandemia*: actividades de recuperación a nivel nacional.

La organización del Plan se organiza en seis líneas de acción que establecen las actividades centrales en cada una de las fases de la escala de incidente. Como se mencionó, se trata de lineamientos generales de acción que deben ser traducidos a planes específicos de operación a nivel estatal y local. Las líneas de acción son: comunicación y promoción de la salud; coordinación, vigilancia epidemiológica y laboratorio; investigación y desarrollo; reserva estratégica, y atención médica. Cada línea de acción describe actividades específicas para cada una de las fases de la escala, de acuerdo con el escenario de planeación.⁵

A la fecha, una de las mayores dificultades a nivel mundial en el proceso de planeación para enfrentar una pandemia, es la traducción de los lineamientos internacionales y nacionales en planes locales eficaces y eficientes para prevenir o retrasar la introducción de la enfermedad en la comunidad, que retrasen la diseminación de la misma entre los individuos susceptibles y disminuyan la morbilidad y mortalidad por la epidemia. Además, se requiere que los planes locales contribuyan a establecer las actividades y responsabilidades de cada actor relevante y sector involucrado en la respuesta, definiendo procedimientos específicos para cada línea de acción.⁷

A continuación se describen aspectos fundamentales a considerar al desarrollar los cinco pilares de la planeación local para una pandemia de influenza:

1. *Coordinación y organización.* Es importante no sobrecargar al personal con el desarrollo de una nueva estructura organizacional, por lo que es preferible utilizar los consejos o comités existentes, pero en los que se involucre a todos los actores relevantes. Es necesario establecer un proceso de instrumentación del plan con metas específicas y cronogramas. Finalmente, se debe evaluar periódicamente los avances en la instrumentación del plan, haciendo uso de indicadores y ejercicios, estos últimos para apoyar el proceso de capacitación del personal.
2. *Vigilancia epidemiológica y laboratorio.* Al igual que en todas las líneas de acción, en la vigilancia epidemiológica y el laboratorio se debe definir las actividades específicas a realizar, de acuerdo con las fases de la escala de incidente, incluyendo el personal involucrado y los recursos necesarios. Como recomendación general se debe fortalecer los sistemas rutinarios de vigilancia, particularmente los de síndromes respiratorios agudos y de enfermedad tipo influenza. Asimismo, se debe establecer estrategias alternativas de detección de casos, tales como sistemas de vigilancia del consumo de medicamentos en farmacias. Todos los sistemas de vigilancia y detección deben evaluarse en cuanto a sus niveles de sensibilidad y especificidad, y en los laboratorios de salud pública se requieren estrictos mecanismos de control de calidad. Por último, es importante llevar a cabo intercambios de información de manera rutinaria con autoridades de los servicios veterinarios nacionales.
3. *Atención médica-hospitalaria.* Aun cuando parte fundamental de las estrategias de respuesta están orientadas a la limitación de la extensión del brote y la reducción de la velocidad de ocurrencia de casos, las instituciones que brindan servicios de salud serán el principal "órgano de choque" durante la pandemia. Es por ello que se requiere que los planes estatales y locales definan las estrategias de ampliación de la capacidad de atención de los servicios, incluyendo la instrumentación de esquemas de clasificación de pacientes o *triage*, el diseño de una red de atención universal en la que se integren todas las instituciones de salud y se organicen de acuerdo con su capacidad resolutoria. Finalmente, se debe establecer reservas estratégicas de medicamentos e insumos para hacer frente al incremento en la demanda de atención.
4. *Control del brote-atención comunitaria.* A pesar de contar con estrategias para incrementar la capacidad de respuesta de las unidades de atención médica, el punto central del plan de respuesta local debe dirigirse a lograr el control de la epidemia en la comunidad, mediante acciones de control del brote. Para ello es necesario acercar los servicios de salud a la comunidad mediante la instalación de puestos móviles de salud para la atención de personas que no requieren atención especializada en una unidad hospitalaria. En los puestos móviles se contará

con medicamentos, vacunas (en caso de que éstas estén disponibles) e información sobre cuidados a la salud. Adicionalmente a los puestos móviles, es necesario instrumentar medidas de distanciamiento social, aislamiento voluntario de personas enfermas y cuarentena, las cuales incluyen el cierre de escuelas, cancelación de eventos masivos (conciertos, deportes, eventos religiosos, etcétera). Por último, se debe reforzar las actividades de control sanitario para el manejo de desechos humanos potencialmente infecciosos, para evitar que se conviertan en focos de riesgo para la población.

5. *Comunicación de riesgos.* El último pilar consiste en estrategias de difusión de información relevante para la prevención y control de la enfermedad, útil para el personal de salud y otro personal estratégico, y para la población general. Una correcta estrategia de difusión y comunicación social debe incluir el establecimiento de alianzas estratégicas con el sector público, privado y social, así como con los medios masivos de comunicación. La disseminación de información adecuada para los distintos grupos de usuarios potenciales, permitirá el mantenimiento de la credibilidad de la población en las instituciones. Estas estrategias deben centrarse, entre otras actividades, en el establecimiento de voceros únicos adecuadamente capacitados en la difusión de mensajes prediseñados. Los mensajes de comunicación de riesgo deben contribuir a generar una cultura de higiene y salud entre la población.

Considerando el amplio impacto en la sociedad que se espera de la ocurrencia de una pandemia de influenza, el establecimiento de una estrategia que involucre a todos los sectores gubernamentales (salud, economía, comunicaciones, gobierno, seguridad pública, salud animal, educación, etc.), privados y sociales, es fundamental para reducir las afectaciones sociales y económicas de la pandemia. El establecimiento de la estrategia debe ir precedida por sensibilización de todos los actores involucrados, recordando que la preparación de un plan de continuidad de operaciones para una pandemia puede servir para desarrollar planes de continuidad de operaciones para otros escenarios adversos. Por último, es necesario tomar en cuenta que para lograr la correcta instrumentación de la estrategia multisectorial se debe obtener y canalizar recursos adecuados para ello.

Si bien es difícil saber cuándo y cómo ocurrirá la próxima pandemia, es un hecho que ésta ocurrirá y sus efectos podrán ser devastadores sobre las comunidades a lo largo y ancho del país. La única forma de mitigar el impacto de una emergencia de tal magnitud consiste en la organización y planeación de acciones de preparación y respuesta que se basen en lineamientos internacionales y nacionales existentes, pero diseñados específicamente para que la respuesta se dé en el nivel local, estatal o provincial, con la participación de todos los sectores de la sociedad (público, privado, y social), mediante el fortalecimiento de estructuras y mecanismos de organización existentes.

La planeación para responder efectivamente ante una pandemia permitirá fortalecer la capacidad de respuesta

ante otras emergencias de gran magnitud, independientemente de su origen.

Referencias

1. World Health Organization. Influenza pandemic preparedness and response. Report by the Secretariat. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2005.
2. Organización Mundial de la Salud. Lista de verificación de la OMS del plan de preparación para una pandemia de influenza. Ginebra, Suiza: Organización Mundial de la Salud; 2005.
3. Department of Health. NHS resilience and business continuity management guidance. London: DoH; 2008.
4. Homeland Security Council. National strategy for pandemic influenza. Washington, DC: DHS; 2005.
5. Secretaría de Salud. Plan nacional de preparación y respuesta ante una pandemia de influenza. México: Secretaría de Salud; 2008.
6. **Kuri-Morales P, Betancourt-Cravioto M, Velázquez-Monroy O, Álvarez-Lucas C, Tapia-Conyer R.** Pandemia de influenza: la respuesta de México. *Salud Publica Mex* 2006;48:72-79.
7. **Holmberg SD, Layton CM, Ghneim GD, Wagener DK.** State plans for containment of pandemic influenza. *Emerg Infect Dis* 2006;12:1414-1417.

Se agradece el apoyo de la Dra. Guadalupe Soto, la Sra. Patricia Cruz Gómez, la Sra. Reyna Judith Barradas de la Secretaría de Salud y del Lic. Juan Carlos Nolte de la UNAM, así como a las autoridades de la Secretaría de Salud, los Servicios Estatales de Salud, la Facultad de Medicina de la UNAM y la Academia Nacional de Medicina por el apoyo recibido para la organización de este simposio.

Dr. Pablo Kuri Morales Coordinador Ejecutivo.

Principales mecanismos de evasión de la respuesta inmune por *Mycobacterium tuberculosis*

Leslie Chávez-Galán,^a María del Carmen Arenas-Del Ángel,^a Isabel Sada-Ovalle^a y Ricardo Lascurain^{b*}

^aDepartamento de Bioquímica, Unidad de Investigación, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, México D.F., México

^bDepartamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, México D.F., México

Recibido en su versión modificada: 12 de diciembre de 2008

Aceptado: 15 de mayo de 2009

RESUMEN

En la actualidad, la tuberculosis pulmonar es considerada un problema grave de salud mundial. Para entender el proceso infeccioso de la tuberculosis es necesario conocer las interacciones entre la respuesta inmune del hospedero y su agente causal. Actualmente se han realizado grandes avances en la identificación de nuevas moléculas y genes que participan activamente en los mecanismos de evasión, generando la posibilidad de que en un futuro próximo se diseñen diversos compuestos químicos para el desarrollo de vacunas o terapias que tengan como blanco estas moléculas o genes. Sin embargo, no se han esclarecido completamente los diversos mecanismos con que cuenta la micobacteria para evadir la respuesta inmune del hospedero. En esta revisión se discute la evidencia experimental reciente sobre los mecanismos propuestos para el éxito de la bacteria.

Palabras clave:

Mycobacterium tuberculosis, evasión respuesta inmune, tuberculosis

SUMMARY

Pulmonary tuberculosis is currently considered a serious health problem worldwide. To understand tuberculosis infection we need to know the interaction between the host's immune response and the microorganism causing tuberculosis. Ample research has been carried out to identify new molecules and genes involved in the evasion mechanism of the host's immune response. This knowledge has generated the possibility that future therapeutic schemes will be designed to fight these particular molecules or genes. We reviewed recent experimental evidence on the mechanisms that will successfully fight against mycobacteria.

Key words:

Mycobacterium tuberculosis, avoid immune response, tuberculosis

Introducción

El último informe de la Organización Mundial de la Salud indica que cada año hay 9.2 millones de casos nuevos de tuberculosis a nivel mundial.¹ Si se considera que solo 5 a 10 % llega a desarrollar la enfermedad, debe existir alrededor de 92 millones de individuos infectados por *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) anualmente. En la mayoría de los casos el proceso infeccioso es controlado por el sistema inmune.^{2,3}

M. tuberculosis es un patógeno intracelular que tiene la capacidad de sobrevivir y persistir dentro de las células fagocíticas mononucleadas del hospedero. Esto se debe en parte a que su pared celular es abundante en lípidos bioactivos que le confieren baja permeabilidad y algunos están relacionados con la patogénesis.⁴⁻⁶ La primera interacción que tiene *M. tuberculosis* con el hospedero es con componentes

del sistema inmune innato, como macrófagos alveolares y células dendríticas (DC) a través de receptores como los tipo Toll (TLR). Estos receptores promueven la transcripción de genes que favorecen la secreción de citocinas y quimiocinas e inducen apoptosis, entre otras reacciones, con la finalidad de regular la respuesta inmune adaptativa.⁷⁻¹¹ La interacción entre *M. tuberculosis* y el sistema inmune innato inicia la respuesta inflamatoria local, que se caracteriza por un reclutamiento exagerado de células mieloides al pulmón.² Posteriormente, las bacterias viables se diseminan hacia los ganglios linfáticos regionales, donde los linfocitos T son activados vía MHC y se generan linfocitos T efectoros que también serán reclutados al pulmón.^{2-3,12} En la respuesta inmune adaptativa las principales poblaciones celulares que intervienen son los linfocitos T CD4+, cuya función principal es secretar citocinas tipo Th1 (TNF α , IFN γ e IL2) y los linfocitos T CD8+, que llevan a cabo su actividad citotóxica contra

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Ricardo Lascurain. Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, México, D.F., México. Fax: (55) 5665 4623. Correo electrónico: rlascurain@yahoo.com.mx

células infectadas.^{3,12} Existen otras subpoblaciones celulares que también participan en el control de la tuberculosis pulmonar pero en bajo porcentaje; un ejemplo de estas subpoblaciones son los linfocitos T $\gamma\delta$ y los linfocitos NKT, que no presentan restricción a moléculas MHC para reconocer al antígeno.^{13,14}

La participación de las diferentes poblaciones celulares en la respuesta inmune a *M. tuberculosis* ha sido ampliamente documentada. Sin embargo, la bacteria tiene gran capacidad para persistir de manera indefinida dentro de los macrófagos¹⁵ gracias a una variedad de mecanismos que ha desarrollado para evadir la respuesta inmune del hospedero. Por tal motivo, en esta revisión se discutirán los más relevantes que *M. tuberculosis* utiliza para favorecer su vida intracelular por largos periodos.

***M. tuberculosis* inhibe a los intermediarios reactivos del nitrógeno e intermediarios reactivos del oxígeno**

Los macrófagos son considerados células altamente dinámicas que desempeñan un papel fundamental en la defensa del hospedero contra *M. tuberculosis*. Una vez que los macrófagos alveolares fagocitan a *M. tuberculosis* se inicia una serie de mecanismos bactericidas por parte del sistema inmune innato.^{2,12} Uno de los más importantes se conoce como “estallido respiratorio”, cuyo objetivo es la eliminación de las bacterias fagocitadas.¹⁶ El mecanismo requiere el adecuado ensamblaje y activación de la enzima NADPH oxidasa para producir anión superóxido (O_2^-)¹⁷ y de la sintasa inducible de óxido nítrico (iNOS) para producir óxido nítrico (NO).¹⁸ En 1997 se identificó el gen *noxR1* en *M. tuberculosis*, el cual codifica para la proteína NoxR1,¹⁹ dicho gen solo se ha encontrado en cepas virulentas de *M. tuberculosis* y al parecer le confiere resistencia contra los radicales libres.

iNOS es una enzima cuya función en macrófagos es inducida por el estímulo de citocinas proinflamatorias como TNF α e IFN γ . Su función es favorecer la formación de NO^{18,20} cuando es reclutada en los fagosomas. Sin embargo, evidencia experimental sugiere que los fagosomas donde se encuentra *M. tuberculosis* excluyen a iNOS.²¹ Aparentemente la presencia de la enzima iNOS en el fagosoma es dependiente de una proteína llamada EBP50 (*Ezrin/radixin/moesin-binding phosphoprotein 50*).²² La función de EBP50 es mantener a las proteínas celulares ancladas a la actina del citoesqueleto. Sin embargo, los fagosomas que contienen a *M. tuberculosis* no retienen a EBP50 y en consecuencia se excluye a iNOS del fagosoma.²²

M. tuberculosis secreta proteínas con propiedades antigénicas a través de diversos sistemas de secreción como Sec, SecA2, ESX1.^{23,24} Se ha descrito que el sistema SecA2 es importante para la liberación de las enzimas superóxido dismutasa (SodA) y catalasa peroxidasa (KatG).²³ La función de ambas enzimas es mantener el fagosoma sin radicales libres. Debido a que SodA actúa sobre O_2^- para convertirlo en H_2O_2 y O_2 , H_2O_2 inmediatamente es transformado en H_2O y O_2 por la enzima KatG.²³ De esta manera, el ambiente intracelular

está exento de radicales libres, lo cual es benéfico para la sobrevivencia de la bacteria.²³⁻²⁵

Recientemente se describió que el sistema de secreción SecA2 también es un mecanismo importante que evita que el macrófago infectado produzca citocinas inflamatorias. Se ha observado que macrófagos infectados con la cepa H37Rv deficiente de *secA2* fueron capaces de controlar el crecimiento intracelular bacteriano, incrementando de manera considerable la producción de TNF α e IL6. Asimismo, aumentó la expresión de moléculas MHC-II e intermediarios reactivos del nitrógeno.²⁶ La disminución de iNOS también ha sido informada en ratones deficientes de *MyD88*^{-/-},²⁷ por lo que en este contexto es de interés evaluar la participación de otras vías de señalización como las dependientes de TLR (Figura 1).

***M. tuberculosis* inhibe la maduración del fagosoma**

La fagocitosis de *M. tuberculosis* es un proceso activo que depende de la interacción con diversos receptores de superficie expresados en las células presentadoras de antígeno, ejemplos de estos receptores son el receptor 3 de complemento (CR3), el receptor de manosa DC-SIGN y los receptores Fc.²⁸⁻³⁰ Sin embargo, cada uno puede tener un efecto distinto en la sobrevivencia de *M. tuberculosis* una vez que se encuentre dentro del macrófago. Se ha propuesto que la fagocitosis de patógenos a través de receptores Fc induce el estallido respiratorio y favorece la respuesta inflamatoria en macrófagos, mientras que la fagocitosis dependiente de

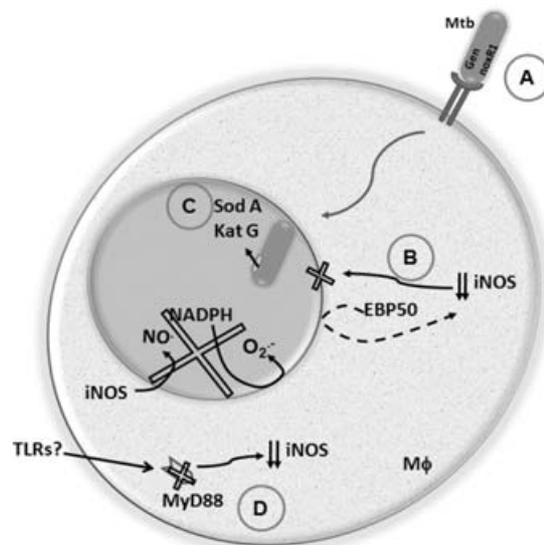


Figura 1. *M. tuberculosis* inhibe la formación de radicales libres. A) El gen *noxR1* de micobacterias patógenas inhibe la formación de radicales libres. B) El fagosoma infectado no retiene EBP50 y en consecuencia iNOS no ingresa al fagosoma para realizar su función. C) El sistema de secreción SecA2 de *M. tuberculosis* libera las enzimas SodA y KatG, las cuales neutralizan el efecto de los radicales libres. D) La deficiencia de moléculas MyD88 afecta la expresión de iNOS aunque se desconoce si algún TLR participa en regular a iNOS.

CR3 evita la activación del macrófago.³¹ Shilamada y colaboradores²⁸ informaron que el receptor de manosa puede inducir señales que inhiben la fusión fagolisosomal de una manera dependiente de glucosfolípidos. Por lo tanto, el receptor que utiliza *M. tuberculosis* para ingresar a la célula hospedera puede ser una estrategia benéfica que le ayuda a evadir su eliminación inmediata o a largo plazo.

Una vez que la bacteria se encuentra en el fagosoma se inicia un proceso de maduración cuya finalidad es la fusión del fagosoma con lisosomas. Los lisosomas contienen una gran cantidad de enzimas líticas que trabajan a pH de 4.5 a 5, lo que favorece un ambiente ácido idóneo para la degradación de las partículas fagocitadas.³² No obstante, desde la década de 1990 se ha demostrado que *M. tuberculosis* tiene la capacidad de detener el proceso de maduración fagosomal permaneciendo en un estadio de fagosoma temprano.³³ Inicialmente se observó que la falta de acidificación en los fagosomas que contenían a la micobacteria se debía a una exclusión de la ATPasa vacuolar.³⁴ La falta de acidificación por exclusión de ATPasa vacuolar tiene efectos negativos porque la degradación y presentación de antígeno no es eficiente. En 2006, Singh y colaboradores³⁵ demostraron que la ATPasa vacuolar es necesaria para la degradación de antígenos de *M. tuberculosis*, como el antígeno de 85 kDa.

Otra estrategia propuesta como responsable de evitar la fusión fagosoma-lisosoma fue descrita por Ferrari y colaboradores,³⁶ quienes demostraron que cerca de 90 % de los fagosomas que contienen bacilos vivos retienen una proteína denominada TACO (*tryptophane aspartate-containing coat protein*, también llamada P57 o coronina 1). La función de TACO es mantener unida la membrana plasmática con el citoplasma celular para de esta manera integrar las señales recibidas de manera extracelular con el citoplasma.³⁷ Otra observación aportada por el grupo de Ferrari es que cuando el macrófago fagocita a *M. tuberculosis*, la proteína tubulina se disocia inmediatamente de TACO y es liberada hacia el citoplasma, mientras que TACO permanece retenida en el fagosoma. No es claro si TACO modifica la polimerización de la tubulina y en consecuencia se inhiben algunas funciones de movilidad en el citoesqueleto, o si TACO bloquea algún receptor importante para que se lleve a cabo la fusión. Otro posible mecanismo de acción de TACO en la infección por *M. tuberculosis* fue propuesto por Jayachandran y colaboradores;³⁸ ellos sugirieron que TACO es capaz de evitar la fusión fagolisosomal debido a que regula procesos de señalización dependientes de calcio. Así, una vez que el macrófago ha sido infectado ocurre un influjo normal de calcio, sin embargo, al estar TACO retenida en el fagosoma hay ausencia de ésta en el citoplasma, en consecuencia, en ausencia de esta molécula no hay actividad de la calcineurina, la cual es necesaria para la fusión fagolisosomal. En infecciones por *Mycobacterium leprae* se observó que la retención de TACO se asocia a productos de secreción de la micobacteria en el fagosoma y no por una interacción directa con la micobacteria,³⁹ por lo que sería interesante determinar si los productos de secreción de *M. tuberculosis* también son eficientes para retener a TACO. Se ha propuesto que TACO permanece retenida en el fagosoma debido a que las mico-

bacterias patógenas liberan una enzima llamada LpdC (*lipamide dehydrogenase C*), la cual se une a TACO mediante interacciones dependientes de colesterol e IFN γ .⁴⁰

Otras proteínas del macrófago son las llamadas Rab, las cuales son GTPasas de bajo peso molecular que forman parte de la superfamilia de las proteínas Ras y están relacionadas en el proceso de fusión de membranas y transporte vesicular.⁴¹ Estas proteínas se han identificado como marcadores importantes de la maduración fagosomal, por ejemplo: Rab5 se encuentra en fagosomas tempranos, mientras que Rab7 en fagosomas tardíos.^{42,43} Sun y colaboradores publicaron que la micobacteria secreta un factor que inactiva la interacción de Rab7 con RILP (*Rab7-interacting lysosomal protein*), unión necesaria para que ocurra la fusión con los lisosomas.⁴⁴ También existe evidencia experimental que sugiere que Rab14 es reclutada y mantenida por largos periodos en los fagosomas que contienen *M. tuberculosis*; al parecer la bacteria inhabilita a Rab14 para que promueva la interacción fagosoma-lisosoma.⁴⁵

Recientemente, Master y colaboradores describieron que *M. tuberculosis* expresa un gen denominado *zmp1*, el cual codifica para la metaloproteasa Zn(z+), cuya función es evitar el procesamiento de la IL1 β que promueve un efecto negativo para la activación del inflamósoma y esto a su vez retarda la maduración fagosomal.⁴⁶ Sin embargo, Makino y colaboradores⁴⁷ demostraron *in vitro* que cuando los monocitos precursores de DC son incubados con IL1 β , la DC es ineficiente para estimular linfocitos T. Por lo que la función de la IL1 β en el contexto de la tuberculosis pulmonar no es concluyente.

Por otra parte, algunos glucolípidos de la pared micobacteriana pueden interactuar con diversos receptores en la célula hospedera, importantes para iniciar la respuesta inmune. Por ejemplo, los TLR pueden iniciar señales significativas de activación en la célula.¹¹ Posterior a la interacción TLR/ligando se inducen señales de activación celular en donde participa la vía de las MAPK cinasas. No obstante la activación de esta vía, puede interferir con la fusión del fagosoma porque la vía de las MAPK cinasas converge con la vía de las moléculas EEA1 (*early endosome autoantigen 1*) y Rab5, deteniendo el proceso de maduración fagosomal.⁴⁸ Al respecto, Jung y colaboradores informaron que cuando se activa la vía de las MAPK como consecuencia de la interacción de las glucoproteínas de 38 kDa de *M. tuberculosis* con TLR2 o TLR4, se favorece la secreción de citocinas proinflamatorias como TNF α e IL6.⁴⁹ De manera más reciente, Souza y colaboradores demostraron que la acidificación fagosomal es parcialmente dependiente de TLR2; la evidencia experimental sugiere que el bloqueo de este receptor incrementa la acidificación de los fagosomas.⁵⁰

Las citocinas también ejercen un efecto importante sobre el transporte endocítico; se ha señalado que la citocina IL6 induce la expresión de Rab5, lo que estimula compartimentos en etapas tempranas.⁵¹ Sobre esta misma citocina previamente se informó que cuando es secretada por macrófagos infectados, tiene la capacidad de inducir una respuesta subóptima al IFN γ en macrófagos no infectados.⁵²

Además de las funciones que se modifican en el macrófago a consecuencia de la infección por *M. tuberculosis*, se

han estudiado componentes de la micobacteria que pueden ser responsables de la inhibición de la fusión fagolisosomal. Por ejemplo, lipoarabinomanana (LAM) es un glucolípidos de membrana secretado dentro del fagosoma que contiene a la bacteria.⁵³ Se ha propuesto que LAM inhibe la fusión fagolisosomal debido a que tiene la capacidad de modificar tamaño, peso y estructura de los dominios "raft" ricos en colesterol-esfingomielina de las membranas fagosomales; estas modificaciones impiden una fusión adecuada,⁵⁴ aunque falta definir si estos raft "modificados" están involucrados para retener a la proteína TACO en el fagosoma. Existen informes donde células suprimidas de colesterol disminuyen su capacidad de fagocitosis pero promueven una adecuada fusión fagolisosomal.^{55,56} Por otra parte, la molécula fosfatidilinositol 3-fosfato (PI3-P) es un lípido que se genera de manera local en las membranas fagosomales y es el sitio de anclaje de proteínas como EEA1 y Hrs (*early endosome antigen 1* y *hepatocyte growth factor-regulated tyrosine kinase substrate*, respectivamente), las cuales están involucradas en el proceso de maduración fagosomal,^{57,58} siendo necesaria la presencia de PI3-P en el fagosoma para promover la fusión fagolisosomal. En este sentido, Vergne y colaboradores demostraron que *M. tuberculosis* secreta al citosol la fosfatasa lipídica SapM, la cual hidroliza al PI3-P, lo que promueve que continuamente PI3-P se esté eliminando de los fagosomas que contienen a la micobacteria, y en consecuencia no hay anclaje de las proteínas mencionadas para formar el fagolisosoma.⁵⁹ Este mecanismo de exclusión de PI3-P puede ser mediado principalmente por LAM.⁶⁰ La proteína PknG (*eukaryotic-like serine/threonine protein kinase G*) de *M. tuberculosis* también es secretada dentro del fagosoma y participa en la inhibición de la fusión fagosomal por un mecanismo poco claro.⁶¹ No obstante, Majlessi y colaboradores corroboran que la proteína PknG participa en la inhibición fagosomal sin afectar la presentación antigénica restringida al MHC-II.⁶²

MacGurn y colaboradores demuestran que las micobacterias deficientes del sistema de secreción ESX-1 son menos eficientes para sobrevivir dentro del macrófago y observaron que hay una fusión fagolisosomal efectiva, por lo que proponen que las proteínas liberadas por el sistema ESX-1 inhiben dicha maduración.⁶³ Xu y colaboradores⁶⁴ demuestran que a través del sistema de secreción ESX-1 en *M. marinum* se liberan cuatro proteínas: CFP10, ESAT6, MM1553 y Mh3881c, esta última es homóloga de Rv3881c en *M. tuberculosis*. Los autores señalan que la porción c-terminal de la proteína Mh3881c es requerida para que sea secretada ESAT6 y participe en la inhibición de la fusión fagolisosomal^{63,64} (Figura 2).

Regulación negativa de moléculas MHC-II

Los linfocitos T CD4+ son una población celular ampliamente estudiada en tuberculosis pulmonar; reconocen antígenos peptídicos presentados por moléculas MHC clase II y posteriormente secretan citocinas tipo Th1 como TNF α , IFN γ e IL2,^{65,66} promoviendo la activación y proliferación de macró-

fagos y otras poblaciones linfocitarias. Hmama y colaboradores informaron que los macrófagos infectados *in vitro* con *M. tuberculosis* disminuyen la expresión de MHC-II probablemente por un defecto en el transporte endocítico.⁶⁷ Posteriormente, Sánchez y colaboradores observaron que monocitos de sangre periférica de pacientes con tuberculosis pulmonar también tienen una expresión disminuida de MHC-II, específicamente la isoforma DR, aunque los niveles óptimos fueron recuperados después de iniciado el tratamiento antituberculoso.⁶⁸ La disminución en la expresión de MHC-II disminuye la presentación de antígenos a los linfocitos T CD4+, en consecuencia hay menor activación celular, producción de citocinas y reducción de los mecanismos micobactericidas, favoreciendo la supervivencia de *M. tuberculosis* dentro de los macrófagos infectados. Se ha informado que los linfocitos

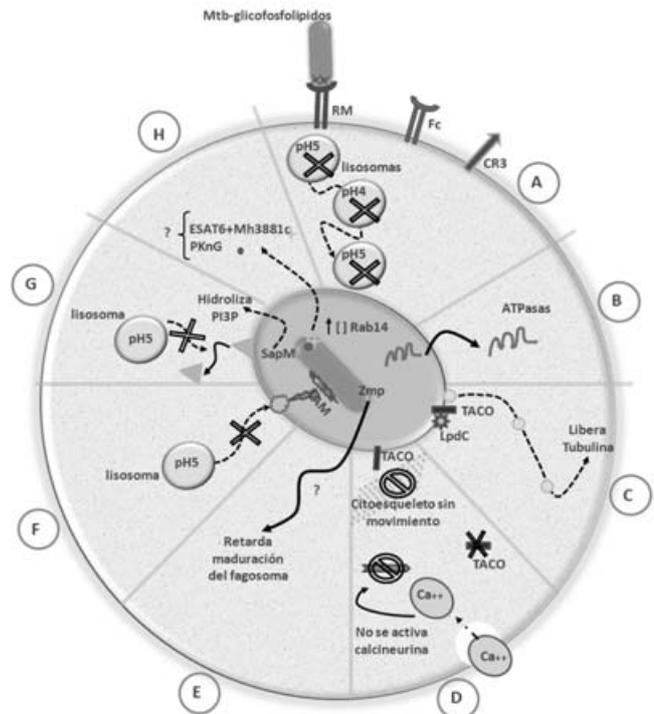


Figura 2. Inhibición del proceso de maduración fagolisosomal. A) *M. tuberculosis* favorece una fagocitosis mediada por receptor de manosa (MR) y este receptor puede evitar la fusión fagolisosomal. B) Los fagosomas infectados excluyen ATPasas, lo que evita una acidificación. C) La proteína TACO permanece retenida en el fagosoma, al parecer por la proteína LpdC, lo que promueve liberación de tubulina y un probable movimiento ineficiente del citoesqueleto. D) TACO regula los movimientos del citoesqueleto dependientes de calcio, pero al estar retenida en el fagosoma no ocurren estos movimientos. E) El gen *zmp* de *M. tuberculosis* puede inducir un retardo en la maduración fagosomal. F) LAM induce una modificación en los lípidos de la membrana fagosomal y en consecuencia no hay fusión con los lisosomas. G) SapM hidroliza a PI3-P, liberándose de la membrana fagosomal y, por lo tanto, no hay sitio de anclaje para moléculas que participan en la fusión fagolisosomal. H) ESAT6 requiere la porción c-terminal de Mh3881c para poder inhibir la fusión fagolisosomal. También es liberada la proteína PknG pero se desconoce su función.

T CD4+ de pacientes con tuberculosis pulmonar que son activados por el complejo HLA-DR2/péptido-*M. tuberculosis*, regulan de manera negativa la activación de células citotóxicas, dichos linfocitos TCD4+ reducen la producción de IFN γ e IL12,⁶⁹ aunque se requiere mayor evidencia experimental para determinar el papel de la isoforma DR2 en la infección por *M. tuberculosis*.

En el modelo murino se ha descrito que después de la infección *in vitro* por *M. tuberculosis* las DC no disminuyen la expresión de MHC-II, pero al igual que los macrófagos infectados son ineficientes para activar a los linfocitos T CD4+ probablemente por una respuesta disminuida al IFN γ .⁷⁰ Diversa evidencia experimental demuestra que la vía de señalización dependiente de TLR2 es importante para que se responda de manera deficiente al IFN γ .⁷¹⁻⁷³ Se ha descrito que algunos antígenos de *M. tuberculosis* pueden interactuar con TLR2, entre éstos las lipoproteínas LpqH (19 kDa) y LprG.^{74,75} De manera más reciente se aisló una tercera proteína denominada LprA, cuya función no es completamente clara debido a que al estar en co-cultivo con células dendríticas promueve un incremento en la expresión de las moléculas coestimuladoras CD80 y CD86, pero cuando LprA se pone en contacto con macrófagos induce disminución en la expresión de moléculas MHC-II y en consecuencia hay menor presentación de antígeno.⁷⁶ Aunque la disminución de moléculas MHC-II es un mecanismo de defensa que utiliza *M. tuberculosis* para sobrevivir y modificar la respuesta inmune, no es completamente

clara la participación de los diferentes antígenos de *M. tuberculosis* y su impacto en la expresión de MHC-II (Figura 3).

Necrosis versus apoptosis

Uno de los mecanismos que utiliza el hospedero para defenderse de *M. tuberculosis* es la muerte celular por apoptosis,^{77,78} la cual puede ser desencadenada por dos vías distintas: la intrínseca (dependiente de daño mitocondrial) o la extrínseca (dependiente de receptores de muerte). La apoptosis depende de la activación de una cascada de proteínas llamadas caspasas, las cuales mediante una serie de procesos enzimáticos degradan el ADN e inducen la formación de cuerpos apoptóticos que son fagocitados por otras células para evitar que se libere el contenido intracelular. Otro tipo de muerte celular es por necrosis, proceso que ocurre en menos tiempo y permite que el contenido intracelular se libere debido a que la célula "estalla".⁷⁹ En la infección por *M. tuberculosis* está ampliamente documentado que las cepas patógenas evaden frecuentemente la apoptosis con la finalidad de disminuir la presentación antigénica y favorecen la necrosis para facilitar la infección de nuevas células.⁸⁰⁻⁸²

Existen informes de antígenos de *M. tuberculosis* que tienen la capacidad de inducir apoptosis, por ejemplo, López y colaboradores informaron que la porción proteica de la lipoproteína de 19 kDa induce apoptosis en células fagocíticas por un mecanismo que depende de la interacción con TLR2 y de la participación de la caspasa-8, pero no de la caspasa-9.⁸³ A diferencia de este informe, Lee y colaboradores describieron una apoptosis independiente de caspasas y al parecer dependiente de proteasas lisosomales, que puede observarse cuando infectan macrófagos murinos con alto MOI (*multiplicities of infection*).⁸⁴ Al respecto, O'Sullivan y colaboradores coinciden en que altos MOI de infección promueven una apoptosis independiente de caspasas pero no la apoptosis clásica, ya que carece de características fundamentales de este proceso, por ejemplo, no ocurre la fragmentación nuclear.⁸⁵

Un mecanismo asociado a mayor necrosis de macrófagos infectados fue descrito por Chen M y colaboradores, quienes demuestran que la cepa patógena H37Rv promueve la formación de un poro mitocondrial que afecta a la membrana interna y externa de la mitocondria, lo que ocasiona pérdida del potencial de membrana y en consecuencia se genera un gradiente de protones que altera la cadena respiratoria, esto aumenta la producción de anión superóxido y, finalmente, la muerte por necrosis.⁸⁶ Park JS y colaboradores concluyeron que las células fagocíticas infectadas con cepas clínicas virulentas morían en su mayoría por necrosis.⁸⁷

Otras tácticas que utiliza *M. tuberculosis* para inhibir el proceso apoptótico han sido analizadas a través del estudio de ciertos genes. En 2007 se identificó el gen *nuoG* que solo está presente en las cepas patógenas de *M. tuberculosis*, el cual al parecer le confiere la propiedad de evadir la apoptosis en macrófagos infectados.⁸⁸ El mecanismo de evasión puede estar asociado a la sobreexpresión de la molé-

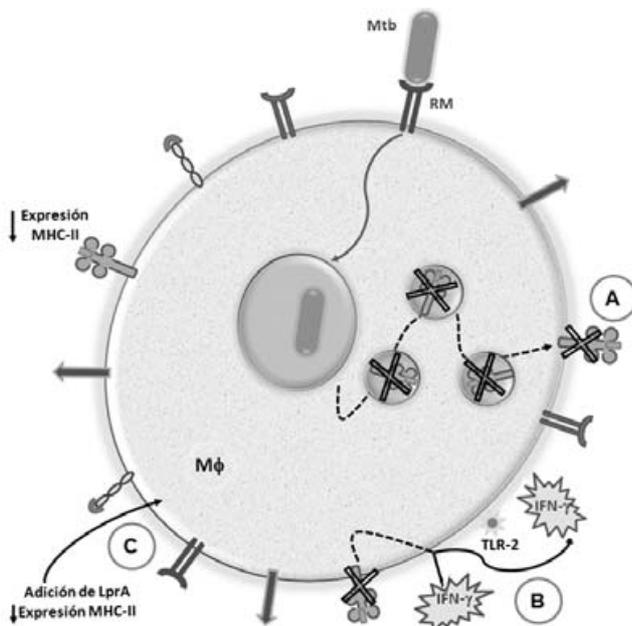


Figura 3. Regulación negativa de la expresión de moléculas MHC-II. A) *M. tuberculosis* puede afectar el transporte endocítico de moléculas MHC-II. B) Los antígenos de la micobacteria al interactuar con TLR2 promueven una respuesta disminuida al IFN γ , lo que causa la disminución de MHC-II. C) En el macrófago LprA induce una disminución en la expresión de MHC-II. MR = receptor de manosa. MHC-II = moléculas del complejo principal de histocompatibilidad clase II.

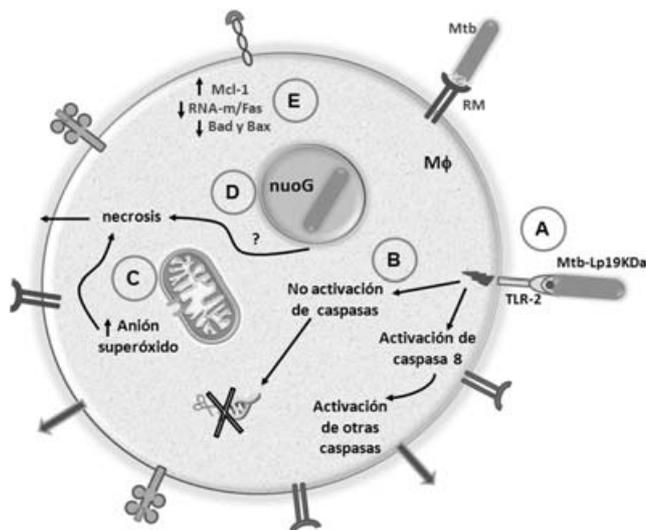


Figura 4. Necrosis versus apoptosis en infección por *M. tuberculosis*. A) Al interactuar TLR2 con la lipoproteína de 19 kDa induce muerte celular a través de caspasa-8. B) También se ha observado muerte independiente de caspasas sin fragmentación de ADN. C) *M. tuberculosis* puede dañar la capa externa e interna de la mitocondria, lo que favorece la pérdida del potencial de membrana, aumento de anión superóxido y finalmente necrosis. D) El gen *nuoG* favorece la necrosis por un mecanismo no esclarecido. E) También hay aumento de la molécula antiapoptótica Mcl-1 y disminución de RNAm para Fas y moléculas Bax y Bad, lo cual favorece la inhibición de la apoptosis.

cula antiapoptótica Mcl-1, cuya función es promover la integridad de la membrana mitocondrial. Parece que solo las cepas patógenas como H37Rv son capaces de inducir la sobreexpresión de Mcl-1.⁸⁹ Asociado al incremento en la expresión de Mcl-1 se ha encontrado que hay disminución en el RNAm para Fas, proceso que favorece la proliferación bacteriana intracelular.⁹⁰ En diversos modelos de infección con *M. leprae* se ha descrito que aunado al incremento de Mcl-1, la bacteria es capaz de inducir disminución de las moléculas proapoptóticas Bad y Bax,⁹¹ siendo necesario realizar una caracterización completa de las diferentes moléculas involucradas en un proceso de apoptosis durante la infección por *M. tuberculosis*, lo cual puede facilitar el desarrollo de futuros blancos terapéuticos para inducir apoptosis, evitar la muerte por necrosis y un mejor control en la replicación de *M. tuberculosis* (Figura 4).

Conclusiones

M. tuberculosis es un patógeno intracelular cuyo éxito de supervivencia consiste en su gran capacidad para evadir la respuesta inmune de su hospedero. En este sentido se han descrito vías de secreción en la micobacteria que liberan enzimas que neutralizan los radicales libres. Este efecto puede también ser mediado por el gen *noxR1*. El proceso de

inhibición de la fusión fagolisosomal es otro mecanismo por el que la micobacteria permanece en el macrófago, y puede ser consecuencia de proteínas del microambiente intracelular como TACO, EBP50 o PI3-P, o extracelulares como L6, o incluso por efecto de genes propios de la bacteria como *zmp1*. Otra estrategia eficiente para *M. tuberculosis* es inducir disminución en la expresión de moléculas MHC-II, ya que de esta manera evita la activación de poblaciones celulares e induce que su célula hospedero tenga una respuesta disminuida a IFN o mediante un transporte endocítico ineficiente. Finalmente, aunque existen informes respecto a que en la infección por *M. tuberculosis* se promueve la muerte por necrosis mediante daño mitocondrial, al parecer esto le da ventaja para infectar nuevas células vecinas, así también se informan procesos de apoptosis que no presentan características propias de este tipo de muerte.

Referencias

1. World Health Organization. Global TB control report 2008. Geneva, Switzerland: WHO; 2008.
2. Martino A. Mycobacteria and innate cells: critical encounter for immunogenicity. *J Biosci* 2008;33:137-144.
3. Stenger S. Immunological control of tuberculosis: role of tumour necrosis factor and more. *Ann Rheum Dis* 2005;64:iv24-iv28.
4. Brown AK, Bhatt A, Singh A, Salaria E, Evans AF, Besra GS. Identification of the dehydratase component of the mycobacterial mycolic acid-synthesizing fatty acid synthase-II complex. *Microbiology* 2007;153:4166-4173.
5. Cole ST, Brosch R, Parkhill J, Garnier T, Churcher C, Harris D, et al. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. *Nature* 1998;393:537-544.
6. Bhatt A, Fujiwara N, Bhatt K, Gurcha SS, Kremer L, Chen B, et al. Deletion of *kasB* in *Mycobacterium tuberculosis* causes loss of acid-fastness and subclinical latent tuberculosis in immunocompetent mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:5157-5162.
7. Bulut Y, Michelsen KS, Hayrapetian L, Naiki Y, Spallek R, Singh M, et al. *Mycobacterium tuberculosis* heat shock proteins use diverse Toll-like receptor pathways to activate pro-inflammatory signals. *J Biol Chem* 2005;280:20961-20967.
8. Pompei L, Jang S, Zamlynny B, Ravikumar S, McBride A, Hickman SP, et al. Disparity in IL-12 release in dendritic cells and macrophages in response to *Mycobacterium tuberculosis* is due to use of distinct TLRs. *J Immunol* 2007;178:5192-5199.
9. Puissegur MP, Lay G, Gilleron M, Botella L, Nigou J, Marrakchi H, et al. Mycobacterial lipomannan induces granuloma macrophage fusion via a TLR2-dependent, ADAM9- and beta integrin-mediated pathway. *J Immunol* 2007;178:3161-3169.
10. Aliprantis AO, Yang RB, Mark MR, Suggest S, Devaux B, Radolf JD, et al. Cell activation and apoptosis by bacterial lipoproteins through toll-like receptor-2. *Science* 1999;285:736-739.
11. Brightbill HD, Libraty DH, Krutzik SR, Yang RB, Belisle JT, Bleharski JR, et al. Host defense mechanisms triggered by microbial lipoproteins through toll-like receptors. *Science* 1999;285:732-736.
12. Russell DG. Who puts the tubercle in tuberculosis? *Nat Rev Microbiol* 2007;5:39-47.
13. Huang D, Shen Y, Qiu L, Chen CY, Shen L, Estep J, et al. Immune distribution and localization of phosphoantigen-specific Vγ2Vδ2 T cells in lymphoid and nonlymphoid tissues in *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Infect Immun* 2008;76:426-436.
14. Kulpraneet M, Sukwit S, Sumransurp K, Chuenchitra T, Santiwatanakul S, Srisurapanon S. Cytokine production in NK and NKT cells from *Mycobacterium tuberculosis* infected patients. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2007;38:370-375.
15. Hernández-Pando R, Jeyanathan M, Mengistu G, Aguilar D, Orozco H, Harboe M, et al. Persistence of DNA from *Mycobacterium tuberculosis* in superficially normal lung tissue during latent infection. *Lancet* 2000;356:2133-2138.
16. Iles KE, Forman HJ. Macrophage signaling and respiratory burst. *Immunol Res* 2002;26:95-105.
17. Singh R, Wiseman B, Deemagarn T, Donald LJ, Duckworth HW, Carpene X, et al. Catalase-peroxidases (KatG) exhibit NADH oxidase activity. *J Biol Chem* 2004;279:43098-43106.

18. **MacMicking JD, North RJ, LaCourse R, Mudgett JS, Shah SK, Nathan CF.** Identification of nitric oxide synthase as a protective locus against tuberculosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:5243-5248.
19. **Ehrt S, Shiloh MU, Ruan J, Choi M, Gunzburg S, Nathan C, et al.** A novel antioxidant gene from *Mycobacterium tuberculosis*. *J Exp Med* 1997;186:1885-1896.
20. **Lin QY, Jin LJ, Cao ZH, Xu YP.** Inhibition of inducible nitric oxide synthase by *Acanthopanax senticosus* extract in RAW264.7 macrophages. *J Ethnopharmacol* 2008;118:231-236.
21. **Miller BH, Fratti RA, Poschet JF, Timmins GS, Master SS, Burgos M, et al.** Mycobacteria inhibit nitric oxide synthase recruitment to phagosomes during macrophage infection. *Infect Immun* 2004;72:2872-2878.
22. **Davis AS, Vergne I, Master SS, Kyei GB, Chua J, Deretic V.** Mechanism of Inducible Nitric Oxide Synthase Exclusion from *Mycobacterium* Phagosomes. *PLoS Pathog* 2007;3:e186.
23. **Braunstein M, Espinosa BJ, Chan J, Belisle JT, Jacobs WR Jr.** SecA2 functions in the secretion of superoxide dismutase A and in the virulence of *Mycobacterium tuberculosis*. *Mol Microbiol* 2003;48:453-464.
24. **McLaughlin B, Chon JS, MacGurn JA, Carlsson F, Cheng TL, Cox JS, et al.** A *Mycobacterium* ESX-1-secreted virulence factor with unique requirements for export. *PLoS Pathog* 2007;3:e105.
25. **Ng VH, Cox JS, Sousa AO, MacMicking JD, McKinney JD.** Role of KatG catalase-peroxidase in mycobacterial pathogenesis: countering the phagocyte oxidative burst. *Mol Microbiol* 2004;52:1291-1302.
26. **Kurtz S, McKinnon KP, Runge MS, Ting JP, Braunstein M.** The SecA2 secretion factor of *Mycobacterium tuberculosis* promotes growth in macrophages and inhibits the host immune response. *Infect Immun* 2006;74:6855-6864.
27. **Scanga CA, Bafica A, Feng CG, Cheever AW, Hiency S, Sher A.** MyD88-deficient mice display a profound loss in resistance to *Mycobacterium tuberculosis* associated with partially impaired Th1 cytokine and nitric oxide synthase 2 expression. *Infect Immun* 2004;72:2400-2404.
28. **Shimada K, Takimoto H, Yano I, Kumazawa Y.** Involvement of mannose receptor in glycopeptidolipid-mediated inhibition of phagosome-lysosome fusion. *Microbiol Immunol* 2006;50:243-251.
29. **Le Cabec V, Carréno S, Moisan D, Bordier C, Maridonneau-Parini I.** Complement receptor 3 (CD11b/CD18) mediates type I and type II phagocytosis during nonopsonic and opsonic phagocytosis, respectively. *J Immunol* 2002;169:2003-2009.
30. **Tailleux L, Schwartz O, Herrmann JL, Pivert E, Jackson M, Amara A, et al.** DC-SIGN is the major *Mycobacterium tuberculosis* receptor on human dendritic cells. *J Exp Med* 2003;197:121-127.
31. **Caron E, Hall A.** Identification of two distinct mechanisms of phagocytosis controlled by different Rho GTPases. *Science* 1998;282:1717-1721.
32. **Harrison RE, Bucci C, Vieira OV, Schroer TA, Grinstein S.** Phagosomes fuse with late endosomes and/or lysosomes by extension of membrane protrusions along microtubules: role of Rab7 and RILP. *Mol Cell Biol* 2003;23:6494-6506.
33. **Clemens DL, Horwitz MA.** Characterization of the *Mycobacterium tuberculosis* phagosome and evidence that phagosomal maturation is inhibited. *J Exp Med* 1995;181:257-270.
34. **Sturgill-Koszycki S, Schlesinger PH, Chakraborty P, Haddix PL, Collins HL, Fok AK, et al.** Lack of acidification in *Mycobacterium tuberculosis* phagosomes produced by exclusion of the vesicular proton-ATPase. *Science* 1994;263(5147):678-681.
35. **Singh CR, Moulton RA, Armitage LY, Bidani A, Snuggs M, Dhandayuthapani S, et al.** Processing and presentation of a mycobacterial antigen 85B epitope by murine macrophages is dependent on the phagosomal acquisition of vacuolar proton ATPase and in situ activation of cathepsin D. *J Immunol* 2006;177:3250-3259.
36. **Ferrari G, Langen H, Naito M, Pieters J.** A coat protein on phagosomes involved in the intracellular survival of mycobacteria. *Cell* 1999;97:435-447.
37. **Gatfield J, Albrecht I, Zanolari B, Steinmetz MO, Pieters J.** Association of the leukocyte plasma membrane with the actin cytoskeleton through coiled coil-mediated trimeric coronin 1 molecules. *Mol Biol Cell* 2005;16:2786-2798.
38. **Jayachandran R, Sundaramurthy V, Combaluzier B, Mueller P, Korf H, Huygen K, et al.** Survival of mycobacteria in macrophages is mediated by coronin 1-dependent activation of calcineurin. *Cell* 2007;130:37-50.
39. **Suzuki K, Takeshita F, Nakata N, Ishii N, Makino M.** Localization of CORO1A in the macrophages containing *Mycobacterium leprae*. *Acta Histochem Cytochem* 2006;39:107-112.
40. **Deghmane AE, Soualhine H, Bach H, Sendide K, Itoh S, Tam A, et al.** Lipoamide dehydrogenase mediates retention of coronin-1 on BCG vacuoles, leading to arrest in phagosome maturation. *J Cell Sci* 2007;120:2796-806.
41. **Wickner W, Schekman R.** Membrane fusion. *Nat Struct Mol Biol* 2008;15:658-664.
42. **Vieira OV, Bucci C, Harrison RE, Trimble WS, Lanzetti L, Gruenberg J, et al.** Modulation of Rab5 and Rab7 recruitment to phagosomes by phosphatidylinositol 3-kinase. *Mol Cell Biol* 2003;23:2501-2514.
43. **Bucci C, Parton RG, Mather IH, Stunnenberg H, Simons K, Hoflack B, et al.** The small GTPase rab5 functions as a regulatory factor in the early endocytic pathway. *Cell* 1992;70:715-728.
44. **Sun J, Deghmane AE, Soualhine H, Hong T, Bucci C, Solodkin A, et al.** *Mycobacterium bovis* BCG disrupts the interaction of Rab7 with RILP contributing to inhibition of phagosome maturation. *J Leukoc Biol* 2007;82:1437-1445.
45. **Kyei GB, Vergne I, Chua J, Roberts E, Harris J, Junutula JR, et al.** Rab14 is critical for maintenance of *Mycobacterium tuberculosis* phagosome maturation arrest. *EMBO J* 2006;25:5250-5259.
46. **Master SS, Rampini SK, Davis AS, Keller C, Ehlers S, Springer B, et al.** *Mycobacterium tuberculosis* prevents inflammasome activation. *Cell Host Microbe* 2008;3:224-232.
47. **Makino M, Maeda Y, Mukai T, Kaufmann SH.** Impaired maturation and function of dendritic cells by mycobacteria through IL-1beta. *Eur J Immunol* 2006;36:1443-1452.
48. **Fratti RA, Chua J, Deretic V.** Induction of p38 mitogen-activated protein kinase reduces early endosome autoantigen 1 (EEA1) recruitment to phagosomal membranes. *J Biol Chem* 2003;278:46961-46967.
49. **Jung SB, Yang CS, Lee JS, Shin AR, Jung SS, Son JW, et al.** The mycobacterial 38-kilodalton glycolipoprotein antigen activates the mitogen-activated protein kinase pathway and release of proinflammatory cytokines through Toll-like receptors 2 and 4 in human monocytes. *Infect Immun* 2006;74:2686-2696.
50. **Souza CD, Evanson OA, Weiss DJ.** Role of cell membrane receptors in the suppression of monocyte anti-microbial activity against *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis. *Microb Pathog* 2008;44:215-223.
51. **Bhattacharya M, Ojha N, Solanki S, Mukhopadhyay CK, Madan R, Patel N, et al.** IL-6 and IL-12 specifically regulate the expression of Rab5 and Rab7 via distinct signaling pathways. *EMBO J* 2006;25:2878-2888.
52. **Nagabhushanam V, Solache A, Ting LM, Escaron CJ, Zhang JY, Ernst JD.** Innate inhibition of adaptive immunity: *Mycobacterium tuberculosis*-induced IL-6 inhibits macrophage responses to IFN-gamma. *J Immunol* 2003;171:4750-4757.
53. **Sibley LD, Hunter SW, Brennan PJ, Krahenbuhl JL.** Mycobacterial lipooligosaccharide inhibits gamma interferon-mediated activation of macrophages. *Infect Immun* 1988;56:1232-1236.
54. **Hayakawa E, Tokumasu F, Nardone GA, Jin AJ, Hackley VA, Dvorak JA.** A *Mycobacterium tuberculosis*-derived lipid inhibits membrane fusion by modulating lipid membrane domains. *Biophys J* 2007;93:4018-4030.
55. **De Chastellier C, Thilo L.** Cholesterol depletion in *Mycobacterium avium*-infected macrophages overcomes the block in phagosome maturation and leads to the reversible sequestration of viable mycobacteria in phagolysosome-derived autophagic vacuoles. *Cell Microbiol* 2006;8:242-256.
56. **Kaul D, Anand PK, Verma I.** Cholesterol-sensor initiates *M. tuberculosis* entry into human macrophages. *Mol Cell Biochem* 2004;258:219-222.
57. **Raiborg C, Bache KG, Mehlem A, Stang E, Stenmark H.** Hrs recruits clathrin to early endosomes. *EMBO J* 2001;20:5008-5021.
58. **Patki V, Virbasius J, Lane WS, Toh BH, Shpetner HS, Corvera S.** Identification of an early endosomal protein regulated by phosphatidylinositol 3-kinase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:7326-7330.
59. **Vergne I, Chua J, Lee HH, Lucas M, Belisle J, Deretic V.** Mechanism of phagolysosome biogenesis block by viable *Mycobacterium tuberculosis*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:4033-4038.
60. **Fratti RA, Chua J, Vergne I, Deretic V.** *Mycobacterium tuberculosis* glycosylated phosphatidylinositol causes phagosome maturation arrest. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:5437-5442.
61. **Walburger A, Koul A, Ferrari G, Nguyen L, Prescianotto-Baschong C, Huygen K, et al.** Protein kinase G from pathogenic mycobacteria promotes survival within macrophages. *Science* 2004;304:1800-1804.
62. **Majlessi L, Combaluzier B, Albrecht I, Garcia JE, Nouze C, Pieters J, et al.** Inhibition of phagosome maturation by mycobacteria does not interfere with presentation of mycobacterial antigens by MHC molecules. *J Immunol* 2007;179:1825-1833.
63. **MacGurn JA, Cox JS.** A genetic screen for *Mycobacterium tuberculosis* mutants defective for phagosome maturation arrest identifies components of the ESX-1 secretion system. *Infect Immun* 2007;75:2668-2678.
64. **Xu J, Laine O, Masciocchi M, Manoranjan J, Smith J, Du SJ, et al.** A unique *Mycobacterium* ESX-1 protein co-secreted with CFP-10/ESAT-6 and is necessary for inhibiting phagosome maturation. *Mol Microbiol* 2007;66:787-800.
65. **Antas PR, Sales JS, Pereira KC, Oliveira EB, Cunha KS, Sarno EN, et al.** Patterns of intracellular cytokines in CD4 and CD8 T cells from patients with mycobacterial infections. *Braz J Med Biol Res* 2004;37:1119-1129.
66. **Millington KA, Innes JA, Hackforth S, Hinks TS, Deeks JJ, Dosanjh DP, et al.** Dynamic relationship between IFN-gamma and IL-2 profile of *Mycobacterium tuberculosis*-specific T cells and antigen load. *J Immunol* 2007;178:5217-5226.
67. **Hmama Z, Gabathuler R, Jefferies AR, de Jong G, Reiner NE.** Attenuation of HLA-DR expression by mononuclear phagocytes infected with *Mycobacterium tuberculosis* is related to intracellular sequestration of immature class II heterodimers. *J Immunol* 1998;161:4882-4893.
68. **Sánchez MD, García Y, Montes C, París SC, Rojas M, Barrera LF, et al.** Functional and phenotypic changes in monocytes from patients with tuberculosis are reversed with treatment. *Microbes Infect* 2006;8:2492-2500.

69. **Rajeswari DN, Selvaraj P, Raghavan S, Jawahar MS, Narayanan PR.** Influence of HLA-DR2 on perforin-positive cells in pulmonary tuberculosis. *Int J Immunogenet* 2007;34:379-384.
70. **Wolf AJ, Linas B, Trevejo-Núñez GJ, Kincaid E, Tamura T, Takatsu K, et al.** Mycobacterium tuberculosis infects dendritic cells with high frequency and impairs their function in vivo. *J Immunol* 2007;179:2509-2519.
71. **Kincaid EZ, Wolf AJ, Desvignes L, Mahapatra S, Crick DC, Brennan PJ, et al.** Codominance of TLR2-dependent and TLR2-independent modulation of MHC class II in Mycobacterium tuberculosis infection in vivo. *J Immunol* 2007;179:3187-3195.
72. **Lafuse WP, Álvarez GR, Curry HM, Zwilling BS.** Mycobacterium tuberculosis and Mycobacterium avium inhibit IFN- γ -induced gene expression by TLR2-dependent and independent pathways. *J Interferon Cytokine Res* 2006;26:548-561.
73. **Fortune SM, Solache A, Jaeger A, Hill PJ, Belisle JT, Bloom BR, et al.** Mycobacterium tuberculosis inhibits macrophage responses to IFN- γ through myeloid differentiation factor 88-dependent and -independent mechanisms. *J Immunol* 2004;172:6272-6280.
74. **Banaiee N, Kincaid EZ, Buchwald U, Jacobs WR Jr, Ernst JD.** Potent inhibition of macrophage responses to IFN- γ by live virulent Mycobacterium tuberculosis is independent of mature mycobacterial lipoproteins but dependent on TLR2. *J Immunol* 2006;176:3019-3027.
75. **Gehring AJ, Dobos KM, Belisle JT, Harding CV, Boom WH.** Mycobacterium tuberculosis LprG (Rv1411c): a novel TLR-2 ligand that inhibits human macrophage class II MHC antigen processing. *J Immunol* 2004;173:2660-2668.
76. **Pecora ND, Gehring AJ, Canaday DH, Boom WH, Harding CV.** Mycobacterium tuberculosis LprA is a lipoprotein agonist of TLR2 that regulates innate immunity and APC function. *J Immunol* 2006;177:422-429.
77. **Placido R, Mancino G, Amendola A, Mariani F, Vendetti S, Piacentini M, et al.** Apoptosis of human monocytes/macrophages in Mycobacterium tuberculosis infection. *J Pathol* 1997;181:31-38.
78. **Danelishvili L, McGarvey J, Li YJ, Bermúdez LE.** Mycobacterium tuberculosis infection causes different levels of apoptosis and necrosis in human macrophages and alveolar epithelial cells. *Cell Microbiol* 2003;5:649-660.
79. **Edinger AL, Thompson CB.** Death by design: apoptosis, necrosis and autophagy. *Curr Opin Cell Biol* 2004;16:663-669.
80. **Keane J, Remold HG, Kornfeld H.** Virulent Mycobacterium tuberculosis strains evade apoptosis of infected alveolar macrophages. *J Immunol* 2000;164:2016-2020.
81. **Schaible UE, Winau F, Sieling PA, Fischer K, Collins HL, Hagens K, et al.** Apoptosis facilitates antigen presentation to T lymphocytes through MHC-I and CD1 in tuberculosis. *Nat Med* 2003;9:1039-1046.
82. **Winau F, Weber S, Sad S, de Diego J, Hoops SL, Breiden B, et al.** Apoptotic vesicles crossprime CD8 T cells and protect against tuberculosis. *Immunity* 2006;24:105-117.
83. **López M, Sly LM, Luu Y, Young D, Cooper H, Reiner NE.** The 19-kDa Mycobacterium tuberculosis protein induces macrophage apoptosis through Toll-like receptor-2. *J Immunol* 2003;170:2409-2416.
84. **Lee J, Remold HG, leong MH, Kornfeld H.** Macrophage apoptosis in response to high intracellular burden of Mycobacterium tuberculosis is mediated by a novel caspase-independent pathway. *J Immunol* 2006;176:4267-4274.
85. **O'Sullivan MP, O'Leary S, Kelly DM, Keane J.** A caspase-independent pathway mediates macrophage cell death in response to Mycobacterium tuberculosis infection. *Infect Immun* 2007;75:1984-1993.
86. **Chen M, Gan H, Remold HG.** A mechanism of virulence: virulent Mycobacterium tuberculosis strain H37Rv, but not attenuated H37Ra, causes significant mitochondrial inner membrane disruption in macrophages leading to necrosis. *J Immunol* 2006;176:3707-3716.
87. **Park JS, Tamayo MH, González-Juarrero M, Orme IM, Ordway DJ.** Virulent clinical isolates of Mycobacterium tuberculosis grow rapidly and induce cellular necrosis but minimal apoptosis in murine macrophages. *J Leukoc Biol* 2006;79:80-86.
88. **Velmurugan K, Chen B, Miller JL, Azogue S, Gurses S, Hsu T, et al.** Mycobacterium tuberculosis nuoG is a virulence gene that inhibits apoptosis of infected host cells. *PLoS Pathog* 2007;3:e110.
89. **Sly LM, Hingley-Wilson SM, Reiner NE, McMaster WR.** Survival of Mycobacterium tuberculosis in host macrophages involves resistance to apoptosis dependent upon induction of antiapoptotic Bcl-2 family member Mcl-1. *J Immunol* 2003;170:430-437.
90. **Zhang J, Jiang R, Takayama H, Tanaka Y.** Survival of virulent Mycobacterium tuberculosis involves preventing apoptosis induced by Bcl-2 upregulation and release resulting from necrosis in J774 macrophages. *Microbiol Immunol* 2005;49:845-852.
91. **Hasan Z, Ashraf M, Tayyebi A, Hussain R.** M. leprae inhibits apoptosis in THP-1 cells by downregulation of bad and bak and upregulation of Mcl-1 gene expression. *BMC Microbiol* 2006;6:78.

Patogénesis de la distrofia miotónica tipo 1

Jonathan J. Magaña,^a Norberto Leyva-García^a y Bulmaro Cisneros^{b*}^aDepartamento de Genética, Instituto Nacional de Rehabilitación, México D.F., México^bDepartamento de Genética y Biología Molecular, CINVESTAV-Instituto Politécnico Nacional, México D.F., México

Recibido en su versión modificada: 7 de mayo de 2009

Aceptado: 12 de junio de 2009

RESUMEN

La distrofia miotónica tipo 1 (DMI) es la forma más común de distrofia muscular en el adulto, presenta una incidencia mundial de 1/8000. La DMI tiene un patrón de herencia autosómico dominante, caracterizado por un cuadro clínico multisistémico que afecta principalmente el músculo esquelético, el corazón y los sistemas nervioso y endocrino. La mutación causante de la DMI se localiza en la región 3' no traducida del gen DMPK y consiste en un incremento del número de repetidos del triplete CTG; los individuos normales presentan de cinco a 37 repeticiones de este trinucleótido, mientras que los enfermos poseen más de 50 y hasta 4000 unidades repetidas del triplete CTG. La presente revisión ofrece una descripción detallada de los hallazgos científicos que han llevado a definir las bases moleculares de la DMI en el músculo y cerebro. Actualmente se sabe que el transcrito mutante del gen DMPK se acumula en el núcleo de las células musculares y nerviosas en donde se une de manera aberrante con diversas proteínas nucleares, como los reguladores del procesamiento alternativo de transcritos y factores de transcripción, formando agregados nucleares visibles mediante técnicas de inmunofluorescencia. Este evento afecta de manera indirecta la expresión de genes implicados con la diferenciación muscular y nerviosa, lo que podría explicar la sintomatología tan diversa de la enfermedad. En la parte final de la revisión se detallan los principales hallazgos científicos encaminados al desarrollo de una terapia génica para la DMI.

Palabras clave:

Distrofia miotónica, repetidos trinucleótidos, mecanismos moleculares, DMPK, ARNm

SUMMARY

Myotonic dystrophy type 1 (DMI) is the most common form of muscular dystrophy in adults, affecting 1/8000 individuals. DMI is a dominant disorder characterized by multisystemic clinical features affecting skeletal muscle, heart and the nervous and endocrine systems. DMI is caused by an expansion of CTG trinucleotide repeats within the 3'-untranslated region (3'-UTR) of the DMPK gene. This repeat is polymorphic in normal individuals with alleles ranging from 5 to 37 in length. Repeats exceeding a threshold of approximately 50 and reaching up to a number of 4,000 result in disease. This review offers a detailed description of the scientific findings that have allowed the establishment of the molecular basis of the DMI in the muscle and nervous systems. Currently, it is known that mutant DMI transcript accumulates in the nucleus of muscle and neuronal cells sequestering nuclear proteins, such as splicing regulators and transcription factors to form nuclear foci that are observed under immunofluorescence techniques. This event disturbs the expression of several muscular and neuronal genes impairing cell differentiation, which may explain the multiple symptoms of the disease. Finally, the main findings towards the development of a gene therapy for DMI are discussed.

Key words:

Myotonic dystrophy, trinucleotide repeats, molecular mechanism, DMPK, mRNA

Introducción

El conocimiento de la secuencia completa del genoma humano ha revelado que los seres humanos compartimos 99.9 % de su secuencia, por lo que solo 0.1 % de la misma permite diferenciar un individuo de otro, confiriendo identidad dentro de la misma especie.¹ En la actualidad se estima que 3 % del genoma humano está constituido por elementos repetidos en tándem (*short tandem repeats* o STR),² también conocidos como ADN microsatélite. Los STR están conformados por repeticiones que pueden ir desde mononucleótidos

hasta hexanucleótidos, son altamente polimórficos y en ocasiones pueden comportarse de manera inestable presentando expansiones en el número de unidades repetidas durante los procesos de mitosis o meiosis. De manera interesante, el incremento anormal de repetidos se ha relacionado con el desarrollo de múltiples enfermedades genéticas.^{3,4} Hasta el momento se han registrado más de 30 desórdenes neurológicos y musculares atribuidos a expansiones de trinucleótidos (CTG)_n, (CGG)_n, (GAA)_n y (CAG)_n, entre los que se incluyen la distrofia miotónica tipo 1, el síndrome de X frágil, diversos tipos de ataxia espinocerebelar, ataxia tipo

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

Friedreich y la corea de Huntington.⁵⁻⁷ Entre estas patologías, la distrofia miotónica tipo 1 (DM1), también conocida como enfermedad de Steinert, es un padecimiento neuromuscular degenerativo de gran importancia, ya que constituye la forma más común de distrofia muscular en los adultos.⁸

Distrofia miotónica tipo 1 (DM1)

La DM1 fue inicialmente descrita por el médico alemán Hans Steinert en 1909, siendo la primera entidad clínica que se definió por miotonía (prolongación involuntaria en el tiempo de relajación de un músculo que se ha contraído). La DM1 presenta un patrón de herencia autosómica dominante con expresión variable, su incidencia a nivel mundial es de 1/8000;⁸ sin embargo, esta cifra varía entre las diferentes poblaciones, por ejemplo, en algunas regiones de Norteamérica como Canadá se ha informado una incidencia de hasta 1/475.

El cuadro clínico de la DM1 es multisistémico, se caracteriza por miotonía, debilidad y atrofia progresiva del músculo esquelético, principalmente de los músculos distales de las extremidades (músculos flexores cortos de los pulgares y los flexores colaterales de los dedos), músculos faciales superficiales, músculos de la masticación y anteriores del cuello. Otros rasgos de la DM1 son la alopecia frontal, cataratas, problemas respiratorios, alteraciones del músculo cardíaco que inducen arritmias auriculares y bloqueo cardíaco, anomalías gastrointestinales, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hipogonadismo y atrofia testicular. Los pacientes presentan, además, alteraciones del sistema nervioso central y periférico, que incluyen hipersomnolencia, hipoventilación central, alteraciones de la personalidad y retraso mental.⁹⁻¹¹

Generalmente la DM1 se presenta entre la tercera o cuarta década de la vida, sin embargo, existe amplia variabilidad fenotípica de la enfermedad y diferentes edades de inicio, por lo que se ha clasificado en cuatro subtipos:

1. *Leve*: se presenta entre los 30 y 70 años de edad y se caracteriza por cataratas y ausencia de síntomas neuromusculares; los pacientes tienen una expectativa de vida normal.
2. *Clásica*: aparece entre los 12 y 60 años de edad y presenta un cuadro clínico multisistémico que incluye daño muscular, miotonía y alopecia, entre otros síntomas.

mas. Los pacientes tienen una expectativa de vida entre los 48 y 55 años de edad.

3. *Infantil*: se distingue por la aparición de síntomas antes de los 12 años de edad, los cuales incluyen daño muscular, retraso mental (deficiencia en el aprendizaje) y problemas respiratorios; la expectativa de vida se sitúa alrededor de los 45 años de edad.
4. *Congénita*: se caracteriza por la aparición de síntomas desde el útero o al nacimiento. Durante la etapa del embarazo, el feto presenta una serie de complicaciones como hiperhidramnios, movimientos reducidos, hipotonía generalizada, deformidades esqueléticas y problemas respiratorios. Este subtipo de la DM1 presenta alta tasa de mortalidad perinatal y los pacientes que sobreviven este periodo desarrollan los signos clásicos de la enfermedad antes de los 10 años de edad.^{9,10}

Genética de la DM1

En 1992 se identificó la mutación causante de la DM1, una expansión del número de repeticiones del triplete CTG que se localiza en la región 3' no traducida (3'-UTR) del gen DMPK, ubicado en el cromosoma 19q.13.3 (Figura 1).¹²⁻¹⁴ A este gen se le denominó DMPK (*dystrophy myotonic protein kinase*) ya que la proteína que codifica presenta características propias de la familia de las proteínas cinasas de serina/treonina.¹⁵⁻¹⁷

Los alelos del gen DMPK que portan de cinco a 37 repeticiones del trinucleótido CTG se encuentran en individuos sanos y se comportan de una manera estable a través de la herencia, ya que tienen una tasa de mutación relativamente baja. Por el contrario, los alelos con un número de repeticiones del triplete CTG mayor de 50 y hasta aproximadamente 4000 están presentes en los pacientes con DM1 y son inestables al heredarse.^{18,19} De manera interesante, la DM1 manifiesta el fenómeno de "anticipación", el cual consiste en que a medida que la enfermedad pasa de generación en generación la sintomatología aparece en edades más tempranas y con mayor gravedad, lo que correlaciona directamente con aumento en el número de repetidos CTG.^{20,21} Por lo tanto, la determinación del número de repetidos CTG en los pacientes o individuos asintomáticos es fundamental para el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad.¹⁰

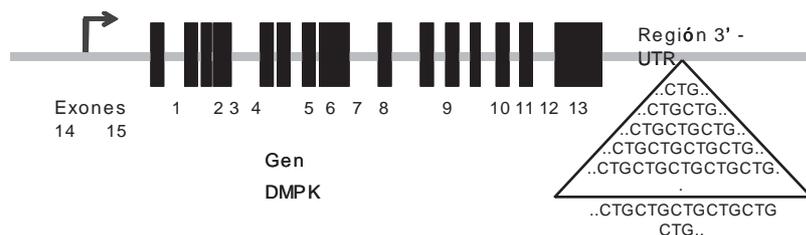


Figura 1. Estructura del gen DMPK, localizado en el cromosoma 19 humano. Los cuadros negros simbolizan los 15 exones que codifican para la proteína DMPK. La flecha indica el sitio de inicio de la transcripción. Un número mayor de 50 repetidos CTG en la región 3' no traducida (3'UTR) del gen produce las manifestaciones clínicas de la DM1.

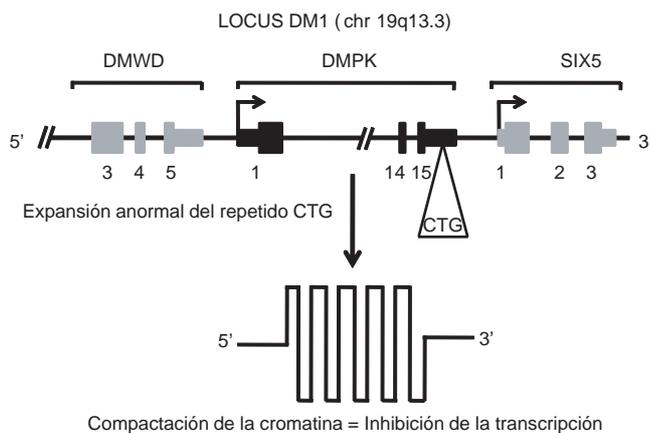


Figura 2. Haploinsuficiencia de los genes adyacentes al gen DMPK. Este modelo sugiere que la presencia de más de 50 repetidos CTG en el gen DMPK altera la formación de nucleosomas, lo que a su vez produce una compactación de la cromatina en el locus DMPK y afecta la transcripción de los genes contiguos DMWD y SIX5.

Bases moleculares de la DM1 en el tejido muscular

Por largo tiempo, la paradoja de que una mutación fuera de la región codificadora del gen DMPK causara la extensa variedad de síntomas de la DM1 se mantuvo sin resolver. Sin embargo, después de un extenso número de estudios en pacientes, ratones transgénicos y modelos celulares para la DM1, se han logrado proponer diversos modelos para explicar las bases moleculares de la DM1.

Haploinsuficiencia del gen DMPK

Debido a que los pacientes con DM1 son generalmente heterocigotos, por mucho tiempo se ha especulado que la DM1 es causada por un efecto de dosis (haploinsuficiencia), es decir, la expansión del triplete CTG dañaría la expresión del alelo mutante, ocasionando una reducción de 50 % en los niveles de la proteína DMPK. Aunque no se ha identificado la función precisa de la DMPK, se piensa que participa en la reorganización del citoesqueleto, modulando la interacción entre la miosina y la actina y de esta forma incide en la formación de las fibras de estrés y en el tráfico de proteínas desde el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi hacia la membrana plasmática de las células musculares. Por lo tanto, una deficiencia en los niveles de la DMPK podría causar alteraciones en los procesos mencionados.^{15,22}

Los primeros estudios en células musculares de pacientes fueron consistentes con esta hipótesis, ya que la mutación se correlacionó con disminución en la expresión del gen DMPK, tanto a nivel de ARN como de proteína.^{23,24} Dereck y colaboradores propusieron que la haploinsuficiencia del gen DMPK es provocada por la vulnerabilidad del transcrito mutante hacia las nucleasas intracelulares, o a que el transcrito

mutante forma estructuras secundarias complejas que le impiden atravesar el poro nuclear para ser traducido en el citoplasma.²⁵ Sin embargo, los ratones *knockout* para el gen DMPK no presentan las características multisistémicas propias de la enfermedad, lo que sugiere que la haploinsuficiencia del gen DMPK es solo uno de los factores que contribuyen para que se genere la DM1.²⁶

Haploinsuficiencia de genes adyacentes al gen DMPK

Una hipótesis alternativa para explicar la patogénesis de la DM1 postula que la expansión de los repetidos CTG del gen DMPK afecta la expresión de genes contiguos. Respecto a ésta se ha demostrado que los repetidos CTG mutantes del gen DMPK afectan el ensamblaje de los nucleosomas, ocasionando una alteración local en la estructura de la cromatina, lo que podría perturbar la transcripción de los genes vecinos: SIX5 (gen del homeodominio asociado al locus DM) y DMWD (gen de la proteína DMR-N9) (Figura 2).^{26,27}

Los repetidos CTG del gen DMPK co-localizan con la región 5' del promotor del gen SIX5. Este gen presenta una fuerte homología con la familia de los genes murinos que regulan el desarrollo de los músculos distales, así como con el gen *sine oculis* de la mosca de la fruta, necesario para el apropiado desarrollo ocular. Con la finalidad de analizar si el gen SIX5 está relacionado con la DM1, se generó un ratón *knockout* para este gen, el cual presentó como síntoma principal cataratas,^{28,29} lo cual apoya la hipótesis de la haploinsuficiencia del gen SIX5 como componente de la patogénesis de la DM1. Por otra parte, la disminución en la expresión del gen DMWD, localizado corriente arriba del gen DMPK, podría explicar la atrofia testicular en los pacientes con DM1, ya que se expresa en el testículo y se le ha asignado un papel relevante en el desarrollo de la infertilidad masculina.^{30,31} No obstante, existen algunos informes contradictorios donde la expresión de los genes SIX5 y DMWD no difiere entre personas sanas y pacientes.²⁶

Acumulación del ARN mutante del gen DMPK en el núcleo

Existen evidencias experimentales tanto en pacientes con DM1 como en modelos celulares que demuestran que la expansión anormal de los repetidos CTG induce la formación de estructuras secundarias de tallo y burbuja en el ARNm mutante del gen DMPK (Figura 3),^{32,33} y que esta alteración estructural es la base para que se acumule en el núcleo y ejerza funciones anómalas.³⁴⁻³⁶

Mediante la técnica de hibridación *in situ* se ha evidenciado la acumulación nuclear del ARNm mutante en fibroblastos, mioblastos³⁷ y neuronas de diferentes tejidos cerebrales (corteza cerebral, hipocampo, giro dentado, tálamo, sustancia nigra y tallo cerebral)³⁸ de pacientes con DM1. Estos hallazgos se han corroborado en el tejido muscular de pacientes con DM1 mediante análisis de *Northern blot*.^{32,33} De manera interesante se ha demostrado que a medida que los transcritos mutantes portan un número más alto de repetidos CUG, su acumulación nuclear es también mayor,

lo que sugiere que la longitud de los repetidos CUG determina la formación de los agregados nucleares.³³

La acumulación del ARNm mutante en el núcleo de células musculares o nerviosas provoca su unión aberrante con proteínas que participan en la regulación de procesos nucleares, como moduladores del proceso alternativo de transcritos (*splicing*) y factores de transcripción, lo que modifica finalmente la expresión de ciertos genes, impidiendo que las proteínas para las cuales codifican lleven a cabo sus funciones.

- a) **Secuestro de factores de transcripción por el ARNm mutante de la DM1:** de manera interesante se ha identificado que los factores de transcripción Sp1 (proteína específica 1), STAT1 y STAT3 (miembros de la familia de proteínas de transducción de señales y de activación de la transcripción) y la subunidad gamma del receptor del ácido retinoico (RAR γ), son secuestrados por el ARNm mutante del gen DMPK en las células musculares de pacientes con DM1.³⁵ Se piensa que la disminución de la expresión del gen CIC-1 (canal de cloro 1) presente en el músculo esquelético de pacientes con DM1 está relacionada con el secuestro de Sp1, ya que este factor de transcripción modula positivamente su expresión.³⁵
- b) **Efecto de los tripletes CTG mutantes sobre el procesamiento alternativo de transcrito.** El ARNm mutante de la DM1 se asocia con proteínas que participan en el procesamiento alternativo de RNA (*splicing*), como la proteína de unión a regiones con repetidos CUG (CUG-BP1), la proteína de unión a regiones con repetidos CUG-2 (ETR-3), las proteínas similares a *muscleblind* (MBNL1, MBLN2 y MBLN3), las proteínas de unión a ARN con actividad cinasa PKR y las ribonucleoproteínas heterogéneas nucleares (hnRNPH).³⁸⁻⁴⁰ La función de estos

reguladores de *splicing* determina la expresión tejido-específica o en alguna etapa particular del desarrollo de ciertas isoformas de proteínas.⁴¹ De este grupo de reguladoras de *splicing*, las más estudiadas son las proteínas CUG-BP1 y MBNL. De manera general se ha observado que el ARN mutante de la DM1 provoca que la actividad de MBLN se disminuya y de manera contraria que la actividad de la CUG-BP1 disminuya y se originen formas de *splicing* fetales (Figura 3).

Durante el desarrollo de la DM1 se presentan alteraciones en al menos 14 eventos de procesamiento alternativo de ARN,³⁶ de los cuales siete ocurren tanto en el músculo cardíaco como en el esquelético, afectando los genes TNNT2 (gen de la troponina T cardíaca), IR (gen del receptor de insulina), MTMR1 (gen de la proteína 1 relacionada con la miotubularina), TNNT3 (gen de la troponina T de músculo esquelético), RyR (gen del receptor de rianodina), SERCA2 (gen de la ATPasa 2 Ca²⁺ del retículo endoplásmico/sarcoplasmático) y gen CIC-1.⁴²⁻⁴⁸ Por otra parte, en el cerebro de individuos con DM1 se han identificado alteraciones en el procesamiento de transcritos de los genes de la proteína tau, del receptor N-metil-D-aspartato (NMDAR1) y del precursor de la proteína amiloide (APP).^{38,49-53}

Mediante estudios en pacientes, modelos celulares y ratones transgénicos, se ha logrado correlacionar las alteraciones en la maduración de estos transcritos con la sintomatología de la DM1.

En los pacientes con DM1 se ha observado un ARNm del gen IR que carece del exón 11, lo que origina la síntesis de una isoforma del receptor insensible a la insulina.^{43,52} Este hecho explicaría la diabetes en los pacientes con DM1. Asimismo, se ha reportado que los pacientes miotónicos expresan transcritos inmaduros de los genes RyR y SERCA2

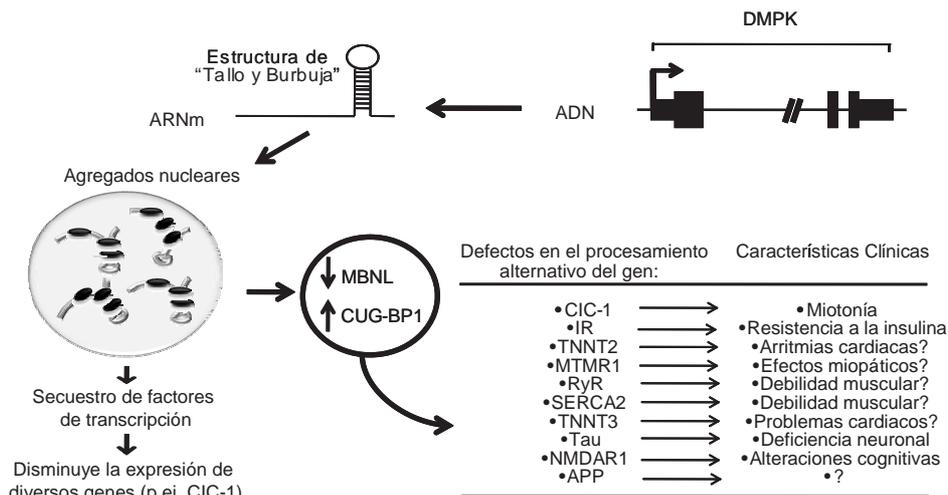


Figura 3. Modelo de la patogénesis por la acumulación nuclear del ARNm mutante. El transcrito del gen DMPK que porta un número anormal de repetidos CUG forma una estructura terciaria de "tallo y burbuja", la cual tiene la capacidad de secuestrar factores de transcripción y reguladores de *splicing* (MBNL y CUG-BP1), formando agregados nucleares. Este fenómeno origina cambios en la expresión y procesamiento alternativo de diversos genes, ocasionando el desarrollo de la DM1.

en el músculo esquelético. Se conoce que las proteínas codificadas por estos genes regulan la homeostasis del calcio durante la despolarización del sarcolema del músculo esquelético; para el inicio de la contracción muscular es necesario que el ión calcio se libere desde el retículo sarcoplasmático a través de los canales formados por la proteína RyR, mientras que la proteína SERCA2 bombea el ión de regreso al retículo sarcoplasmático para disminuir los niveles de calcio citoplasmático y generar la relajación del músculo. Por lo tanto, alteraciones en este proceso podrían estar relacionadas con la debilidad muscular de los enfermos.⁴⁶

Respecto a las investigaciones en ratones transgénicos, se reportó que un ratón que sobreexpresa la CUG-BP1 presenta alteraciones en el procesamiento alternativo del ARNm del gen TNNT2.⁴⁵ La troponina T, producto de este gen, forma parte de un complejo proteico cuya función es regular las interacciones actina-miosina durante la contracción. Tanto el ratón transgénico como los pacientes con DM1 producen un transcrito del gen TNNT2 con la inclusión del exón 5, el cual se encuentra solamente en el tejido fetal. Esta isoforma de la troponina cardíaca es menos sensible al calcio, lo que provoca menor contracción del músculo cardíaco. Con base en estos resultados se ha propuesto que el procesamiento aberrante del gen de la troponina T es la causa del desarrollo de arritmias y la pérdida de la función del miocardio en los pacientes con DM1.^{42,51} La caracterización de un segundo ratón transgénico para la sobreexpresión de la proteína CUG-BP1 demostró ARNm del gen CIC-1 con la inclusión del exón 7 en el tejido muscular. Esta alteración propicia que el transcrito tenga mayor degradación, lo que se refleja en una caída de hasta 10 % en los niveles de la proteína, componente del canal de cloro.^{47,48} La consecuencia funcional de esta alteración transcripcional es la disminución de la conductancia transmembranal de los iones cloro en las fibras musculares, lo cual se ha correlacionado con el desarrollo del signo clínico más característico de la DM1, la miotonía. Por otra parte, ratones homocigotos noqueados para el gen de las proteínas MBLN (Mbn11^{Δ3/Δ3}) desarrollan miotonía, cataratas y alteraciones en el procesamiento alternativo de los genes TNNT2, TNNT3 y CIC-1.⁵⁴⁻⁵⁶

Finalmente, el desarrollo de modelos celulares para la DM1 ha permitido la identificación de los mecanismos moleculares que permiten el desarrollo de esta patología. Mediante el uso de las células musculares de ratón C2C12 se demostró que el secuestro de CUG-BP1 por el transcrito mutante de la DM1 afecta la traducción de las proteínas reguladoras de la miogénesis MEF2A (factor potenciador 2A miocito-específico), MyoD (miogenina D) y p21 (inhibidor de Cdk1A), lo que causa inhibición del programa de diferenciación muscular.⁴⁵

La DM1 en el sistema nervioso

Aun cuando el cerebro es el segundo órgano afectado por la DM1, las bases moleculares de la enfermedad en el sistema nervioso no se han elucidado.

Una de las características distintivas del daño cerebral en los pacientes con DM1 es la presencia de agregados de la proteína tau hiperfosforilada en la neurocorteza.^{38,57} La proteína tau se expresa abundantemente en el sistema nervioso central y periférico, está enriquecida en los axones de neuronas en crecimiento y maduras, donde se asocia con los microtúbulos para conferirles estabilidad. La fosforilación anormal de tau afecta negativamente esta función y se ha relacionado en forma directa con la enfermedad de Alzheimer.⁵⁸ En el cerebro humano se expresan seis isoformas de tau por procesamiento alternativo de los exones 2, 3 y 10. Los pacientes con DM1 expresan isoformas de tau con la exclusión preferencial de los exones 2/3 y 10.^{38,59} El exón 2 codifica para el dominio N-terminal de tau, el cual interactúa con la membrana axonal, mientras que el exón 10 codifica para un dominio de unión a microtúbulos. Por lo tanto, es probable que la ausencia de estos dominios en la proteína tau afecte su función como molécula estabilizadora de los microtúbulos y finalmente se dañe la actividad de las neuronas.⁶⁰

Como se mencionó, se han observado alteraciones en la maduración de los transcritos del gen NMDAR1 en el cerebro de pacientes con DM1,³⁸ específicamente en las neuronas corticales y subcorticales, lo que podría estar relacionado con la sintomatología neuronal de esta enfermedad. El receptor NMDAR1 regula la transmisión sináptica excitadora en el hipocampo, participando en la potenciación a largo plazo y el aprendizaje.⁶¹ El gen NMDAR1 produce ocho isoformas de procesamiento alternativo, sin embargo, los pacientes con DM1 presentan prioritariamente una isoforma que incluye el exón 5, lo cual cambia las características farmacológicas y la distribución celular del receptor. Por lo tanto, la presencia de esta isoforma podría estar relacionada con el daño en la memoria de los pacientes.^{38,62,63}

El desarrollo de modelos musculares para la DM1 basados en líneas celulares ha permitido evaluar los eventos moleculares que desencadenan la enfermedad en el tejido muscular. Por lo tanto, siguiendo esta vertiente exitosa nuestro grupo de trabajo estableció un modelo neuronal para DM1 basado en la línea celular PC12.⁶⁴ Esta línea celular ha sido ampliamente utilizada para estudios de diferenciación neuronal, ya que bajo el estímulo del factor de crecimiento neuronal (NGF) las células desarrollan neuritas, se excitan eléctricamente y secretan neurotransmisores.⁶⁴ Generamos líneas celulares que expresan la región 3'UTR del gen DMPK3 con cinco, 30 o 90 repetidos CUG.⁶⁴ De manera interesante, demostramos que la expresión del transcrito mutante que porta 90 repetidos CUG inhibe la diferenciación neuronal de las células PC12.⁵⁷ Concomitantemente, el transcrito mutante provoca la hiperfosforilación de tau, la disminución de la expresión de proteínas que se asocian a los microtúbulos (MAP2, MAP6 y MAP1b) y alteraciones en los canales de Ca²⁺.^{57,65} Tomando en consideración que el ensamble de microtúbulos es un paso necesario para la extensión de las neuritas,⁶⁶⁻⁶⁸ nuestros resultados sugieren que el transcrito mutante afecta la diferenciación neuronal de las células PC12 mediante el efecto negativo que ejerce sobre las proteínas MAP.

Perspectivas en el estudio de la DM1

El cuadro clínico multisistémico de la DM1 ha complicado de sobremanera el diseño y aplicación de terapias para esta enfermedad. Las evidencias experimentales obtenidas a la fecha indican que la DM1 es el resultado de la función aberrante que adquiere el ARNm mutante del gen DMPK, secuestrando factores de transcripción y moduladores de *splicing*, lo que finalmente daña el programa genético de la diferenciación muscular y nerviosa.

Debido a que la DM1 afecta una gran cantidad de genes, es difícil elegir un blanco para el desarrollo de una terapia génica. La aproximación más obvia basada en la eliminación del transcrito mutante se ha abordado experimentalmente con cierto éxito. Mediante el uso de una ribozima que corta sitios accesibles en la región 3'-UTR del gen DMPK para la posterior degradación del ARNm, se logró reducir el número de agregados nucleares y se restableció el patrón normal de *splicing* del gen del receptor de la insulina en mioblastos de pacientes;⁶⁹ sin embargo, el tratamiento elimina también de manera irremediable el transcrito proveniente del alelo normal, lo que afecta la síntesis de la proteína DMPK, necesaria para el funcionamiento muscular.⁷⁰ Tomando este punto en consideración, se han desarrollado estrategias alternativas para reducir el número de repetidos CTG del gen de la DMPK sin dañar la región codificadora. Mediante el uso de agentes quimioterapéuticos como la mitomicina C y el etil-metano-sulfonato se logró inducir eliminaciones de los repetidos CTG en linfoblastos derivados de pacientes.⁷¹ Asimismo, por medio de moléculas artificiales que inducen *trans-splicing* se corrigió el número anormal de repetidos CUG del transcrito mutante en células de miosarcoma.⁷²

Dado que uno de los eventos primarios para el desarrollo de la patología es la acumulación del transcrito mutante en el núcleo, es probable que la liberación del transcrito se transporte hacia el citoplasma y evite la progresión de la enfermedad. En apoyo a esta hipótesis, la eliminación de la expresión de la proteína HnRNP, una de las proteínas con las que se asocia el transcrito mutante, suprimió su retención nuclear.⁷³

El establecimiento de una terapia génica para la DM1 se ve todavía lejano, consideramos que es necesario obtener un inventario de los genes afectados por la DM1 para lograr identificar vías metabólicas y cascadas de señalización involucradas con la patología. De esta manera se podría desarrollar ARN interferentes o ribozimas dirigidas a blancos específicos que no alteren la fisiología normal del organismo.

Agradecimientos

Este trabajo fue financiado por el ICyTDF, proyecto PIFUTP08-164.

Referencias

- Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural RJ, Sutton GG, et al. The sequence of the human genome. *Science* 2001;291:1304-1351.
- Ellegren H. Heterogeneous mutation processes in human microsatellite DNA sequences. *Nat Genet* 2000;24:400-402.
- Fan H, Chu JY. A Brief Review of Short Tandem Repeat Mutation. *Geno Prot Bioinfo* 2007;5:7-14.
- Shao J, Diamond MI. Polyglutamine diseases: emerging concepts in pathogenesis and therapy. *Hum Mol Genet* 2007;16:115-123.
- Gatchel JR, Zoghbi HY. Diseases of unstable repeat expansion: mechanisms and common principles. *Nat Rev Genet* 2005;6:743-755.
- Orr HT, Zoghbi HY. Trinucleotide repeat disorders. *Annu Rev Neurosci* 2007;30:575-621.
- Magaña JJ, Vergara MD, Sierra-Martínez M, García-Jiménez E, Rodríguez-Antonio F, Gómez MR, et al. Molecular analysis of the CAG repeat among patients with Type-2 spinocerebellar ataxia in the Mexican population. *Gac Med Mex* 2008;144:413-418.
- Harper PS, van Engelen BG, Eymard B, Rogers M, Wilcox D. 99th ENMC International Workshop: myotonic dystrophy: present management, future therapy. 9-11 November 2001, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2002;12:596-599.
- D'Angelo MG, Bresolin N. Cognitive impairment in neuromuscular disorders. *Muscle Nerve* 2006;34:16-33.
- Bird TD. Myotonic dystrophy type I. Gene clinics: clinical genetic information resource [data base on line]. University of Washington, Seattle. Disponible en www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=myotonic-d
- Day JW, Ricker K, Jacobsen JF, Rasmussen LJ, Dick KA, Kress W, et al. Myotonic dystrophy type 2: molecular, diagnostic and clinical spectrum. *Neurology* 2003;60:657-664.
- Cho DH, Tapscott SJ. Myotonic dystrophy: emerging mechanisms for DM1 and DM2. *Biochimica Biophysica Acta* 2007;1772:195-204.
- Tian B, White RJ, Xia T, Welle S, Turner DH, Mathews MB, et al. Expanded CUG repeat RNAs form hairpins that activate the double-stranded RNA-dependent protein kinase PKR. *RNA* 2000;6:79-87.
- Harper PS, Monckton, D.G. Myotonic dystrophy. En: Engel AG, Franzini-Armstrong C, editors. 3rd edition. New York: McGraw Hill Professional; 2004, pp. 1039-1076.
- Kaliman P, Llagostera E. Myotonic dystrophy protein kinase (DMPK) and its role in the pathogenesis of myotonic dystrophy 1. *Cell Signal* 2008;20:1935-1941.
- Fu YH, Pizzuti A, Fenwick RG Jr, King J, Rajnarayan S, Dunne PW, et al. An unstable triplet repeat in a gene related to myotonic muscular dystrophy. *Science* 1992;255:1256-1258.
- Mahadevan M, Tsilfidis C, Sabourin L, Shuttler G, Amemiya C, Jansen G, et al. Myotonic dystrophy mutation: an unstable CTG repeat in the 3' untranslated region of the gene. *Science* 1992;255:1253-1255.
- Barcelo JM, Mahadevan MS, Tsilfidis C, MacKenzie AE, Korneluk RG. Intergenerational stability of the myotonic dystrophy protomutation. *Hum Mol Genet* 1993;2:705-709.
- Day JW, Ranum LP. RNA pathogenesis of the myotonic dystrophies. *Neuromuscul Disord* 2005;15:15-16.
- Kurihara T. New classification and treatment for myotonic disorders. *Intern Med* 2005;44:1027-1032.
- Sarkar PS, Chang HC, Boudi FB, Reddy S. CTG repeats show bimodal amplification in *E. coli*. *Cell* 1998;95:531-540.
- Carrasco M, Canicio J, Palacín M, Zorzano A, Kaliman P. Identification of intracellular signaling pathways that induce myotonic dystrophy protein kinase expression during myogenesis. *Endocrinology* 2002;143:3017-3025.
- Schara U, Schoer BG. Myotonic dystrophies type 1 and 2: a summary on current aspects. *Semin Pediatr Neurol* 2006;13:71-79.
- Fu YH, Friedman DL, Richards S, Pearlman JA, Gibbs RA, Pizzuti A, et al. Decreased expression of myotonin-protein kinase messenger RNA and protein in adult form of myotonic dystrophy. *Science* 1993;36:59-61.
- Machuca-Tzili L, Brook D, Hilton-Jones D. Clinical and molecular aspects of the myotonic dystrophies: A review. *Muscle Nerve* 2005;32:1-18.
- Ranum LP, Day JW. Myotonic dystrophy: RNA pathogenesis comes into focus. *Am J Hum Genet* 2004;74:793-804.
- Wang YH, Amirhaeri S, Kang S, Wells RD, Griffith JD. Preferential nucleosome assembly at DNA triplet repeats from the myotonic dystrophy gene. *Science* 1994;265:669-671.
- Kiesert TR, Cho DH, Clark JI, Maylie J, Adelman J, Snider L, et al. Mice deficient in Six5 develop cataracts: implications for myotonic dystrophy. *Nat Genet* 2000;25:105-109.
- Sarkar PS, Appukuttan B, Han J, Ito Y, Ai C, Tsai W, et al. Heterozygous loss of Six5 in mice is sufficient to cause ocular cataracts. *Nat Genet* 2000;25:110-114.
- Alwazzan M, Newman E, Hamshere MG, Brook JD. Myotonic dystrophy is associated with a reduced level of RNA from DMWD allele adjacent to the expanded repeat. *Hum Mol Genet* 1999;8:1491-1497.
- Junghans RP, Ebralidze A, Tiwari B. Does (CUG)_n repeat in DMPK mRNA paint chromosome 19 to suppress distant genes to create the diverse phenotype of myotonic dystrophy?: a new hypothesis of long-range cis autosomal inactivation. *Neurogenetics* 2001;3:59-67.
- Taneja KL, McCurrach M, Schalling M, Housman D, Singer RH. Foci of trinucleotide repeat transcripts in nuclei of myotonic dystrophy cells and tissues. *J Cell Biol* 1995;128:995-1002.
- Davis BM, McCurrach M, Taneja KL, Singer RH, Housman DE. Expansion of CUG trinucleotide repeat in the 3' untranslated region of myotonic dystrophy

- protein kinase transcripts results in nuclear retention of transcripts. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:7388-7393.
34. **Amack JD, Paguio AP, Mahadevan MS.** Cis and trans effects of the myotonic dystrophy (DM) mutation in a cell culture model. *Hum Mol Genet* 1999;8:1975-1984.
 35. **Ebralidze A, Wang Y, Petkova V, Ebralidze K, Junghans RP.** RNA leaching of transcription factors disrupts transcription in myotonic dystrophy. *Science* 2004;303:383-387.
 36. **Ranum LP, Cooper TA.** RNA-mediated neuromuscular disorders. *Annu Rev Neurosci* 2006;29:259-277.
 37. **De León MB, Cisneros B.** Myotonic dystrophy 1 in the nervous system: From the clinic to molecular mechanisms. *J Neurosci Res* 2008;86:18-26.
 38. **Jiang H, Mankodi A, Swanson MS, Moxley RT, Thornton CA.** Myotonic dystrophy type 1 is associated with nuclear foci of mutant RNA, sequestration of muscleblind proteins and deregulated alternative splicing in neurons. *Hum Mol Genet* 2004;13:3079-3088.
 39. **Mankodi A, Urbinati CR, Yuan Q-P, Moxley RT, Sansone V, Krym M, et al.** Muscleblind localizes to nuclear foci of aberrant RNA in myotonic dystrophy types 1 and 2. *Hum Mol Genet* 2001;10:2165-2170.
 40. **Fardaei M, Rogers MT, Thorpe HM, Larkin K, Hamshere MG, Harper PS, et al.** Three proteins, MBNL, MBL and MBXL, co-localize in vivo with nuclear foci of expanded-repeat transcripts in DM1 and DM2 cells. *Hum Mol Genet* 2002;11:805-814.
 41. **Kuyumcu-Martinez NM, Cooper TA.** Misregulation of alternative splicing causes pathogenesis in myotonic dystrophy. *Prog Mol Subcell Biol* 2006;44:133-159.
 42. **Philips AV, Timichenko LT, Cooper TA.** Disruption of splicing regulated by a CUG-binding protein in myotonic dystrophy. *Science* 1998;280:737-741.
 43. **Savkur RS, Philips AV, Cooper TA.** Aberrant regulation of insulin receptor alternative splicing is associated with insulin resistance in myotonic dystrophy. *Nat Genet* 2001;29:40-47.
 44. **Buj-Bello A, Furling D, Tronchere H, Laporte J, Lerouge T, Butler-Browne GS, et al.** Muscle-specific alternative splicing of myotubularin-related 1 gene is impaired in DM1 muscle cells. *Hum Mol Genet* 2002;11:2297-2307.
 45. **Ho TH, Bundman D, Armstrong DL, Cooper TA.** Transgenic mice expressing CUG-BP1 reproduce splicing mis-regulation observed in myotonic dystrophy. *Hum Mol Genet* 2005;14:1539-1547.
 46. **Kimura T, Nakamori M, Lueck JD, Pouliquin, Aoike F, Fujimura H, Dirksen RT, et al.** Altered mRNA splicing of the skeletal muscle ryanodine receptor and sarcoplasmic/endoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase in myotonic dystrophy type 1. *Hum Mol Genet* 2005;14:2189-2200.
 47. **Mankodi A, Takahashi MP, Jiang H, Beck CL, Bowers WJ, Moxley RT, et al.** Expanded CUG repeats trigger aberrant splicing of CIC-1 chloride channel pre-mRNA and Hyperexcitability of skeletal muscle in myotonic dystrophy. *Mol Cell* 2002;10:35-44.
 48. **Charlet BN, Savkur RS, Singh G, Philips AV, Grice EA, Cooper TA.** Loss of the muscle-specific chloride channel in type 1 myotonic dystrophy due to misregulated alternative splicing. *Mol Cell* 2002;10:45-53.
 49. **Sergeant N, Sablonniere B, Schraen-Maschke S, Ghestem A, Maura CA, Wattez A, et al.** Dysregulation of human brain microtubule-associated tau mRNA maturation in myotonic dystrophy type 1. *Hum Mol Genet* 2001;10:2143-2155.
 50. **Leroy O, Dhaenens CM, Schraen-Maschke S, Belarbi K, Delacourte A, Andreadis A, et al.** ETR-3 represses tau exons 2/3 inclusion, a splicing event abnormally enhanced in myotonic dystrophy type 1. *J Neurosci Res* 2006;84:852-859.
 51. **Timichenko NA, Cai ZJ, Welm AL, Reddy S, Ashizawa T, Timichenko LT.** RNA CUG repeats sequester CUGBP1 and alter protein levels and activity of CUGBP1. *J Biol Chem* 2001;276:7820-7826.
 52. **Savkur RS, Philips AV, Cooper TA, Dalton JC, Moseley ML, Ranum LP, et al.** Insulin receptor splicing alteration in myotonic dystrophy 2. *Am J Hum Genet* 2004;74:1309-1313.
 53. **Copley LM, Zhao WD, Kopacz K, Herman GE, Kioschis P, Poustka A, et al.** Exclusion of mutations in the MTMR1 gene as a frequent cause of X-linked myotubular myopathy. *Am J Med Genet* 2002;107:256-258.
 54. **Artero R, Prokop A, Paricio N, Begemann G, Pueyo I, Mlodzik M, et al.** The muscleblind gene participate in the organization of Z-bands and epidermal attachments of *Drosophila* muscles and is regulated by Dmef2. *Dev Biol* 1998;195:131-143.
 55. **Begemann G, Paricio N, Artero R, Kiss I, Pérez-Alonso M, Mlodzik M.** Muscleblind, a gene required for photoreceptor differentiation in *Drosophila*, encodes novel nuclear Cys3His-type zinc-finger-containing proteins. *Development* 1997;124:4321-4331.
 56. **Kanadia RN, Johnstone KA, Mankodi A, Lungu C, Thornton CA, Esson D, et al.** A muscleblind knockout model for myotonic dystrophy. *Science* 2003;302:1978-1980.
 57. **Hernández-Hernández O, Bermúdez-de-León M, Gómez P, Velázquez-Bernardino P, García-Sierra F, Cisneros B.** Myotonic dystrophy expanded CUG repeats disturb the expression and phosphorylation of tau in PC12 cells. *J Neurosci Res* 2006;84:841-851.
 58. **Buée L, Bussiére T, Buée-Scherrer V, Delacourte A, Hof PR.** Tau protein isoforms, phosphorylation and role in neurodegenerative disorders. *Brain Res Brain Res Rev* 2000;33:95-130.
 59. **Goedert M, Spillantini MG, Potier MC, Ulrich J, Crowther RA.** Cloning and sequencing of the cDNA encoding an isoform of microtubule-associated protein tau containing four tandem repeats: differential expression of tau protein mRNAs in human brain. *EMBO* 1989;8:393-399.
 60. **Wang Y, Wang J, Gao L, Lafyatis R, Stamm S, Andreadis A.** Tau exons 2 and 10, which are misregulated in neurodegenerative diseases, are partly regulated by silencers which bind a SRp30c.SRp55 complex that either recruits or antagonizes htra2beta1. *J Biol Chem* 2005;280:14230-14239.
 61. **Tsien JZ, Huerta PT, Tonegawa S.** The essential role of hippocampal CA1 NMDA receptor-dependent synaptic plasticity in spatial memory. *Cell* 1996;87:1327-1338.
 62. **Cull-Candy SG, Leszkiewicz DN.** Role of distinct NMDA receptor subtypes at central synapses. *Sci STKE* 2004;re16.
 63. **Winblad S, Lindberg C, Hansen S.** Cognitive deficits and CTG repeat expansion size in classical myotonic dystrophy type 1 (DM1). *Behav Brain Funct* 2006;2:16.
 64. **Quintero-Mora ML, Depardon F, Waring J, Korneluk RG, Cisneros B.** Expanded CTG repeats inhibit neuronal differentiation of the PC12 cell line. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;295:289-294.
 65. **Andrade A, de-León MB, Hernández-Hernández O, Cisneros B, Félix R.** Myotonic dystrophy CTG repeat expansion alters Ca^{2+} channel functional expression in PC12 cells. *FEBS Lett* 2007;581:4430-4438.
 66. **Drubin DG, Feinstein SC, Shooter EM, Kirschner MW.** Nerve growth factor-induced neurite outgrowth in PC12 cells involves the coordinate induction of microtubule assembly and assembly-promoting factors. *J Cell Biol* 1985;101:1799-1807.
 67. **Black MM, Aletta JM, Greene LA.** Regulation of microtubule composition and stability during nerve growth factor-promoted neurite outgrowth. *J Cell Biol* 1986;103:545-557.
 68. **Brugg B, Matus A.** PC12 cells express juvenile microtubule-associated proteins during nerve growth factor-induced neurite outgrowth. *J Cell Biol* 1988;107:643-650.
 69. **Langlois MA, Lee NS, Rossi JJ, Puymirat J.** Hammerhead ribozyme-mediated destruction of nuclear foci in myotonic dystrophy myoblasts. *Mol Ther* 2003;7:670-680.
 70. **Harmon EH, Larsen TD, Paulson AF, Perryman MB.** Myotonic dystrophy protein kinase is expressed in embryonic myocytes and is required for myotube formation. *Dev Dyn* 2008;237:2353-2366.
 71. **Hashem VI, Pytlos MJ, Klysiak EA, Tsuji K, Khajavi M, Ashizawa T, et al.** Chemotherapeutic deletion of CTG repeats in lymphoblast cells from DM1 patients. *Nucleic Acids Res* 2004;32:6334-6346.
 72. **Chen HY, Kathirvel P, Yee WC, Lai PS.** Correction of dystrophin myotonic type 1 pre-mRNA transcripts by artificial trans-splicing. *Gene Ther* 2009;16:211-217.
 73. **Kim DH, Langlois MA, Lee KB, Riggs AD, Puymirat J, Rossi JJ.** HnRNP H inhibits nuclear export of mRNA containing expanded CUG repeats and a distal branch point sequence. *Nucleic Acid Res* 2005;33:3866-3874.

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

Mujer de 29 años de edad con odinofagia, disnea ocasional, disfonía intermitente, tos con expectoración hemoptoica y pérdida de peso

Raquel Valencia-Cedillo,^a José Francisco Gallegos-Hernández,^b Marissa Quintal-Ramírez^a e Isabel Alvarado-Cabrero^{a*}

^aDepartamentos de Patología y ^bde Cabeza y Cuello, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, México D.F., México

Presentación del caso

Mujer de 29 años de edad, originaria y residente del Distrito Federal, sin antecedentes de tabaquismo, toxicomanías ni exposición laboral; refirió alcoholismo social sin llegar al estado de ebriedad; el resto de los antecedentes sin datos patológicos de importancia.

Inició su padecimiento seis semanas antes de su ingreso al hospital con odinofagia, tos húmeda productiva y expectoración hemoptoica, que se acompañó de expulsión de fragmentos del tumor por cavidad oral; disfagia a sólidos, disfonía intermitente que se agudizó dos días antes del ingreso hospitalario, otalgia derecha esporádica, así como pérdida de 4 kg de peso y disnea ocasional.

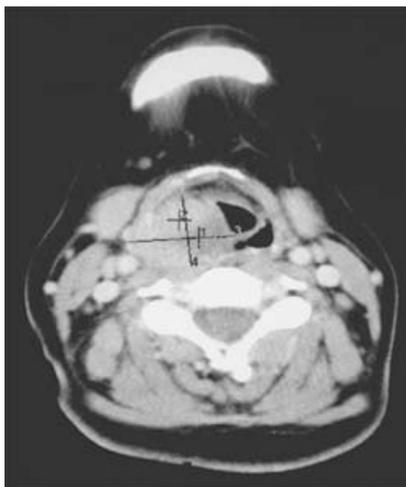


Fig. 1. La tomografía axial computarizada muestra un tumor originado en la hemilaringe derecha extendiéndose por el repliegue aritenopiglótico.

A la exploración física se corroboró disfonía franca, predominantemente inspiratoria, estridor laríngeo, tiraje supraclavicular y eritema discreto de la mucosa orofaríngea.

Por laringoscopia se apreció un tumor de crecimiento exofítico que obstruía parcialmente la supraglotis y que en apariencia dependía de la pared lateral derecha de la faringe. Por lo anterior se realizó tomografía axial computarizada (Figura 1), que indicó lesión dependiente de hemilaringe derecha. El resto de la exploración, así como la telerradiografía de tórax, biometría hemática y química sanguínea no mostraron alteraciones (Cuadro I).

Cuadro I. Estudios de laboratorio

Biometría hemática	
Hemoglobina	13.8 g/dl
Hematócrito	38 %
VCM	86 fl
CMHB	34 g/100 ml
HCM	30 pg
Leucocitos	6300/mm ³
Linfocitos	30 %
Neutrófilos	65 %
Eosinófilos	0.8 %
Monocitos	4 %
Basófilos	0.2 %
Plaquetas	185 mil
Química sanguínea	
Glucosa	80 mg/dl
Urea	30 mg/dl
Creatinina	0.6 mg/dl

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Isabel Alvarado-Cabrero. Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, Del. Cuauhtémoc, 06725 México D.F., México. Tel.: (55) 5627 6957. Correo electrónico: isa98@prodigy.net.mx

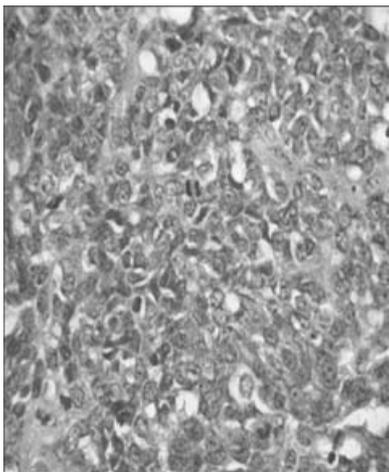


Fig. 2. Neoplasia hipercelular, constituida por células pequeñas, con núcleos redondos y cromatina granular gruesa (HE, 40x).

Durante la estancia hospitalaria, la paciente presentó incremento de la disnea, por lo que se le practicó nueva laringoscopia (15 días después de la inicial); en esta ocasión, la neoplasia obstruía 75 % de la supraglotis. La primera posibilidad diagnóstica fue de pólipo laríngeo.

Diagnóstico anatomopatológico

El tejido tumoral expectorado por la paciente se envió de primera instancia al Laboratorio de Patología, donde se identificaron múltiples fragmentos tumorales irregulares, deleznales, blanco-grisáceos, con dimensiones de 1 a 2.5 cm. En el estudio microscópico se observó una neoplasia hipercelular, con células pequeñas, escaso citoplasma y núcleos redondos, algunos ligeramente alargados (Figura 2). El diagnóstico inicial fue carcinoma neuroendocrino. Por el diagnós-

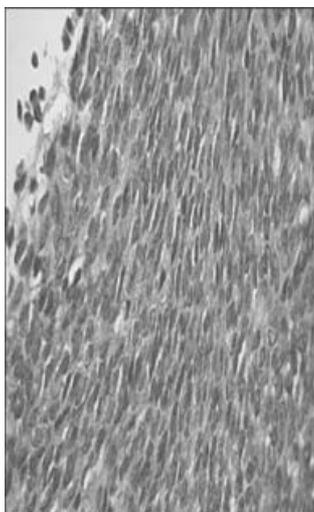


Fig. 4. Neoplasia hipercelular compuesta por células fusiformes organizadas en haces cortos (HE, 40x).

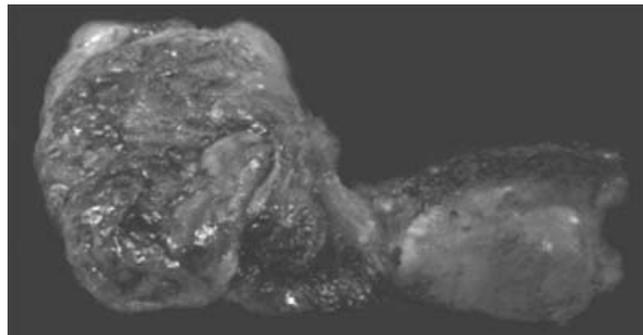


Fig. 3. Hemilaringectomía derecha, que muestra un tumor irregular, blando de 5 x 5cm, en el repliegue aritenopiglótico derecho.

tico histopatológico se decidió practicar hemilaringectomía parcial derecha con disección radical de cuello ipsolateral.

La resección quirúrgica extraída fue enviada al Servicio de Patología, donde se registró haber recibido una hemilaringectomía derecha de 8 x 4 cm, con neoplasia ubicada en el repliegue aritenopiglótico derecho, de aspecto nodular, con dimensión de 5 x 5 cm (Figura 3). Al corte, la superficie era de color café rojizo, con áreas extensas de hemorragia y necrosis.

Los nuevos cortes histológicos de la lesión mostraron una neoplasia hipercelular, con áreas poco diferenciadas compuestas por células redondas, pequeñas, que alternaban con células fusiformes con alto grado nuclear y numerosas figuras mitóticas (Figura 4). En este segundo espécimen se planteó la posibilidad diagnóstica de sarcoma sinovial, por lo que se efectuó un panel de inmunohistoquímica que incluyó *cocktail* de citoqueratinas (CK), antígeno leucocitario común (ALC), BCL-2, CD99, TLE 1 y marcadores neuroendocrinos (Cuadro II).

El diagnóstico definitivo fue sarcoma sinovial poco diferenciado, corroborado mediante estudio citogenético que reveló translocación característica en t (x:18). Los ganglios linfáticos de la disección de cuello no presentaron metástasis.

Cuadro II. Panel de inmunohistoquímica

Anticuerpo	Resultado
CD20	Negativo
CD45	Negativo
CK5/6	Negativo
CKAE1/AE3	Negativo
Sinaptofisina	Negativo
Cromogranina	Negativo
Desmina	Negativo
WT1	Negativo
Vimentina	Positivo focal
CD56	Positivo
CD99	Positivo focal
BCL2	Positivo
TLE1	Positivo

Cuadro III. Revisión de la literatura de sarcomas sinoviales de laringe

Autor, año	Edad/sexo	Sitio del tumor	Tratamiento	Evolución	Seguimiento
Jernstrom, 1954	21/H	Hemilaringe izquierda, hipofaringe	Ninguno	Muerte	0
Pricolo, 1957	37/H	Hemilaringe izquierda, hipofaringe	Tumorectomía, RT	Desconocido	Desconocido
Miller, 1975	23/M	Aritenoide derecho, región interaritenoides	Tumorectomía, laringectomía parcial, laringectomía total	Sin enfermedad	12 años
Gatti, 1975	28/H	Hemilaringe izquierda, hipofaringe	Faringolaringectomía, QT, RT	Metástasis pulmonares, muerte	1 año 2.5 años
Geahchan, 1983	24/H	Aritenoides izquierda, repliegue aritenopiglótico	Laringectomía parcial, laringectomía total	Recurrencia, metástasis pulmonares	4 años 6 años
Quinn, 1984	76/H	Hipoglotis derecha	Hemilaringectomía	Sin enfermedad	12 años
Kitsmaniuk, 1985	15/H	Glottis derecha, aritenoides, epiglotis, seno piriforme	Laringectomía total	Sin enfermedad	8 meses
Kleinsasser, 1988	58/M	Subglotis	Resección parcial	Recurrencia	7 años
Pruszczynski, 1989	28/M	Repliegue aritenopiglótico derecho, cuerda vocal falsa	Tumorectomía, radioterapia (66 Gy)	Sin enfermedad	3 años
Ferlito, 1991	28/H	Repliegue aritenopiglótico derecho, epiglotis	RT (25 Gy) preoperatoria, disección de ganglios de cuello, RT (50 Gy) posoperatoria	Sin enfermedad	16 años
Danninger, 1994	53/H	Repliegue aritenopiglótico derecho	Laringectomía radical, disección de cuello, RT (64 Gy)	Sin enfermedad	1.3 años
Morland, 1994	14/H	Aritenoide izquierdo	Tumorectomía, laringectomía total, QT, RT (60 Gy)	Recurrencia, sin enfermedad	3 años 10 meses
Dei Tos, 1998	27/H	Repliegue aritenopiglótico derecho	Escisión, hemilaringectomía después de la recurrencia, QT, RT (62 Gy)	Recurrencia, sin enfermedad	3 meses 9 meses
Bilgic, 2003	24/H	Repliegue aritenopiglótico izquierdo, epiglotis	Tumorectomía, hemilaringectomía, laringectomía total, disección de cuello, RT (45 Gy), QT	Recurrencia, metástasis pulmonares, sin enfermedad	1 año 10 meses 3.5 años
Papaspyrou, 2003	16/H	Repliegue aritenopiglótico	Resección con láser CO ₂ , RT (50 Gy)	Sin enfermedad	2 años
Boniver, 2005		Repliegue aritenopiglótico derecho	Resección con láser CO ₂	Sin enfermedad	3 años
Capelli, 2007	59/H	Ventrículo izquierdo	Resección con láser CO ₂	Sin enfermedad	15 meses
Mhawech-Fauceglia, 2007	79/M	Repliegue aritenopiglótico derecho, cuerda vocal falsa derecha, aritenoides	Laringectomía total	Sin enfermedad	3 meses
Valencia Cedillo, 2009	29/M	Repliegue aritenopiglótico derecho	Hemilaringectomía, laringectomía total, RT	Sin enfermedad	5 meses

H = hombre, M = mujer, Qt = quimioterapia, RT = radioterapia.

Discusión

Informamos sarcoma sinovial originado en la laringe de una mujer de 29 años de edad, con diagnóstico inicial de carcinoma neuroendocrino.

El sarcoma sinovial es una neoplasia que en la mayoría de las ocasiones se presenta en las extremidades inferiores de adultos jóvenes (15 a 40 años de edad).¹⁻⁸ El segundo sitio afectado por el sarcoma sinovial, pero con menor frecuencia, es la región de la cabeza y el cuello. De acuerdo con una serie referida por McKinney y colaboradores,⁹ de un grupo de

345 casos de sarcomas sinoviales, los ubicados en la cabeza y cuello solo representaron 9 %. Por otro lado, en la literatura únicamente se han informado 18 casos en laringe (Cuadro III), la mayoría presentó disfonía y disnea. Nuestra paciente, además de estas manifestaciones, expectoró fragmentos del tumor, lo cual se informa por primera vez.

El sarcoma sinovial muestra una morfología característica, por lo cual en pocas ocasiones resulta de difícil diagnóstico, pero debido a que ocurre en ubicaciones poco comunes y que puede ser poco diferenciado, la confirmación diagnóstica suele ser difícil.

El sarcoma sinovial poco diferenciado puede mostrar una morfología similar a un linfoma, un tumor neuroectodérmico primitivo o un carcinoma, como sucedió en la paciente descrita. Por lo tanto, es necesario llevar a cabo un panel amplio de inmunohistoquímica para descartar las opciones diagnósticas mencionadas.⁴

La supervivencia en pacientes con sarcoma sinovial a cinco años varía entre 23.5 y 45 %, mientras que a 10 años es de 11.2 a 30 %.²

El sarcoma sinovial es positivo para BCL-2 y CD99, como en este caso, sin embargo, dichos marcadores no son específicos. En fechas recientes se ha descrito un nuevo marcador, el TLE1,⁹ gen que inhibe determinadas señales celulares y tiene un papel fundamental en la represión de la diferenciación celular. Este gen puede evaluarse por métodos de inmunohistoquímica y su especificidad en el sarcoma sinovial es alta. Nuestra paciente fue positiva para el mismo, hecho que aunado a las características morfológicas descritas, permitió llegar al diagnóstico definitivo. Sin embargo, el dato más fidedigno fue encontrar la translocación característica en t (x:18), también positiva en nuestro caso.

De los pacientes con sarcoma sinovial laríngeo, 50 % ha desarrollado recurrencia o metástasis pulmonares en un lapso de tres meses a siete años. No existe un tratamiento estandarizado para el sarcoma sinovial en esta localización, pero se sugiere una laringectomía con márgenes negativos; dado que el tumor no involucra los ganglios linfáticos, la disección de cuello no se recomienda.^{4,10} La radioterapia es actualmente el método más eficaz para el control de la enfermedad, mientras que la eficacia de la quimioterapia es controversial, no obstante que puede ser útil para tratar metástasis a distancia.²

En los tejidos blandos, el tamaño del tumor (> 4 cm), la edad (20 a 25 años), las recurrencias locales, los altos índices de proliferación celular (Ki67), las mutaciones en p53 y el tipo de fusión diferente (SSX1), son indicadores de mal pronóstico. Sin embargo, la validez de estos factores en cabeza y cuello carece de sustento por los pocos casos informados.^{7,11}

A seis meses de seguimiento y tratamiento con radioterapia, la paciente descrita actualmente está viva y sin evidencia de enfermedad.

Conclusiones

El sarcoma sinovial laríngeo es una neoplasia inusitada, con solo 19 casos referidos en la literatura (incluyendo el nuestro), que puede manifestarse con un cuadro de disfonía y disnea, pero también con expectoración de fragmentos del tumor.

Es importante considerar al sarcoma sinovial como una posibilidad diagnóstica cuando el patólogo se enfrenta a una neoplasia poco diferenciada y localizada en dicho órgano.

Referencias

1. **Enzinger FM, Weiss SW.** Soft tissue tumors. 5th edition. St Louis, Mo: Mosby; 2007.
2. **Capelli M, Bertino G, Morbini P, Proh M, Falco C, Benazzo M.** CO₂ laser in the treatment of laryngeal synovial sarcoma: a clinical case. *Tumori* 2007;93:296-299.
3. **Taylor SM, Ha D, Elluru R, El-Mofty S, Haughey B, Wallace M.** Synovial sarcoma of the pericricoidal soft tissue. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;126:428-429.
4. **Pruszczynski M, Manni JJ, Smedts F.** Endolaryngeal synovial sarcoma: case report with immunohistochemical studies. *Head Neck* 1989;11:76-80.
5. **Morland B, Cox G, Randall C, Ramsay A, Rodford M.** Synovial sarcoma of the larynx in a child. *Med Pediatr Oncol* 1994;23:64-68.
6. **Dei Tos AP, Dal Cin P, Sciot R, Furlanetto A, Da Mosto MC, Giannini C, Rinaldo A, Ferlito A.** Synovial sarcoma of the larynx and hypopharynx. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1998;107:1080-1085.
7. **Bilgic B, Mete O, Ozturk AS, Demiryont M, Keles N, Basaran M.** Synovial sarcoma: a rare tumor of the larynx. *Pathol Oncol Res* 2003;9:242-245.
8. **Amble FR, Olsen KD, Nascimento AG.** Head and neck synovial sarcoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1992;107:631-635.
9. **Terry J, Saito T, Subbaya S, Ruttan C, Antonescu C, Goldblum J, et al.** TLE-1 as a diagnostic immunohistochemical marker for synovial sarcoma emerging from gene expression profiling studies. *Am J Surg Pathol* 2007;31:240-246.
10. **McKinney CD, Mills SE, Fehrer RF.** Intraarticular synovial sarcoma. *Am J Surg Pathol* 1992;16:1017-1020.
11. **Mhawech-Fauceglia P, Ramzy P, Bshara W, S Sheila, Rigual N.** Synovial sarcoma of the larynx in a 79-year-old woman, confirmed by karyotyping and fluorescence in situ hybridization analysis. *Ann Diag Pathol* 2007;11:223-227.

Cardiomiopatía hipertrófica en ataxia de Friedreich. Presentación de dos casos

Amin Cervantes-Arriaga,^{a*} Mayela Rodríguez-Violante,^b Alejandra Villar-Velarde y Steven Vargas-Cañas^c

^aMedicina Interna, Clínicas de ^bMovimientos Anormales y ^cNervio y Músculo y Laboratorio Clínico de Enfermedades Neurodegenerativas, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Manuel Velasco Suárez, México D.F., México

Recibido en su versión modificada: 14 de mayo de 2009

Aceptado: 12 de junio de 2009

RESUMEN

Antecedentes: La ataxia hereditaria más frecuente es la de Friedreich y dentro de su espectro clínico puede acompañarse de enfermedad cardíaca, en particular de cardiomiopatía hipertrófica.

Métodos: Se presentan dos casos con diagnóstico molecular de ataxia de Friedreich y alteraciones cardíacas identificadas por electrocardiograma y ecocardiograma.

Resultados: Se describen las alteraciones neurológicas que condujeron al diagnóstico, así como las manifestaciones cardíológicas acompañantes. Se presentan los hallazgos en los estudios de imagen y gabinete.

Conclusiones: Los casos presentados ilustran la importancia de conocer e identificar las complicaciones sistémicas y cardíológicas en este grupo de pacientes con enfermedad neurológica.

Palabras claves:

Ataxia de Friedreich, cardiopatía, cardiomiopatía hipertrófica

SUMMARY

Background: Friedreich's ataxia is the most common hereditary ataxia and its clinical spectrum includes cardiac disease, mainly hypertrophic cardiomyopathy.

Methods: We present two cases with molecular diagnosis of Friedreich's ataxia and cardiac disease shown on electrocardiogram and echocardiogram.

Results: Neurological symptoms which lead to the diagnosis are described together with cardiac comorbidities.

Conclusions: The cases here described highlight the importance of early screening and identification of systemic complications, specifically cardiac disease, in patients with this neurological disease.

Key words:

Friedreich's ataxia, cardiopathy, hypertrophic cardiomyopathy

Introducción

La ataxia de Friedreich es la ataxia hereditaria más frecuente, con una incidencia de aproximadamente 1 en 50 mil; su transmisión es autosómica recesiva, la edad de inicio es entre los cinco y 25 años de edad y se caracteriza principalmente por ataxia, disartría y alteraciones sensitivas; sin embargo, también puede acompañarse de otras manifestaciones, entre las que destacan cardiomiopatía, diabetes y escoliosis.

La enfermedad cardíaca en la ataxia de Friedreich se caracteriza por hipertrofia de miocitos, fibrosis intersticial, engrosamiento de la pared ventricular izquierda, taquicardia sinusal y función sistólica normal.¹ La mayor parte de los pacientes tiene alteraciones menores en el electrocardiograma, por lo general cambios en el ST y onda T.² Por ecocardiograma destaca hipertrofia del ventrículo izquierdo, y de forma ocasional y tardía puede existir dilatación ventricular y disfunción sistólica. Asimismo, las arritmias letales y muer-

te súbita son raras,³ aunque estudios iniciales informan que hasta la mitad de los sujetos con ataxia de Friedreich moría por insuficiencia cardíaca.⁴

A continuación reseñamos dos pacientes con diagnóstico de ataxia de Friedreich y alteraciones cardíacas asociadas; la primera con sintomatología cardiovascular y la segunda, asintomática.

Casos clínicos

Caso 1

Mujer de 19 años de edad valorada por cuadro de cuatro años de evolución de inicio lentamente progresivo, caracterizado por incoordinación para la marcha con lateropulsión indistinta, caídas frecuentes, incoordinación de manos y disartría fluctuante sin disfagia. Presenta también incoordinación en miembros torácicos de mismo tiempo de evolu-

* Correspondencia y solicitud de sobretiros: Amin Cervantes-Arriaga. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Insurgentes Sur 3877, Col. La Fama, Del. Tlalpan, 14269 México D.F., México. Tel.: (55) 5606 3822, extensión 5018. Fax: (55) 5171 6456. Correo electrónico: acervantes@innn.edu.mx

ción, así como discreto temblor cefálico y distal. En los antecedentes heredofamiliares solo destaca una hermana cinco años menor con sintomatología similar pero menos aparente. A la exploración física, signos vitales normales, ruidos cardiacos rítmicos de buena intensidad sin fenómenos agregados, discreta xifoesciosis con la convexidad hacia la derecha. A la exploración neurológica, funciones mentales normales, nervios craneales con discreta disimetría de la mirada; el resto normal. Fuerza muscular 5/5 generalizada, reflejos de estiramiento muscular++ proximal y distal+ en miembros torácicos, y abolidos en miembros pélvicos, hipopalestesia de miembros inferiores y tono normal. Se encuentra reflejo palmomentoniano izquierdo y respuesta plantar extensora bilateral. Sensibilidad superficial normal. No hay movimientos anormales. Marcha con base de sustentación amplia, discretamente atáxica. Exploración cerebelosa con disimetría bilateral moderada, teledisimetría, bradicinesia, discreta disidiococinesia, Romberg positivo, tándem presente. Signos meníngeos ausentes, sistema nervioso autónomo normal.

Ante la impresión diagnóstica de síndrome pancerebeloso se inicia estudio para descartar ataxia de Friedreich y otras degeneraciones espinocerebelares.

El estudio de velocidades de conducción nerviosa y potenciales evocados somatosensoriales mostraron alteraciones indicativas de severa polineuropatía periférica sensitiva pura, caracterizada por degeneración axonal que afecta las cuatro extremidades de forma simétrica y severa disfunción bilateral y asimétrica de predominio izquierdo de la vía lemniscal lateral, especialmente en su trayecto bulbo-pontino. La resonancia magnética de encéfalo y los estudios de laboratorio general fueron normales al igual que las determinaciones de vitamina B₁₂ y vitamina E. Fue valorada por el Servicio de Genética, donde se solicitan pruebas para diagnóstico molecular de ataxia de Friedreich, que resultaron positivas para expansión de GAA en ambos

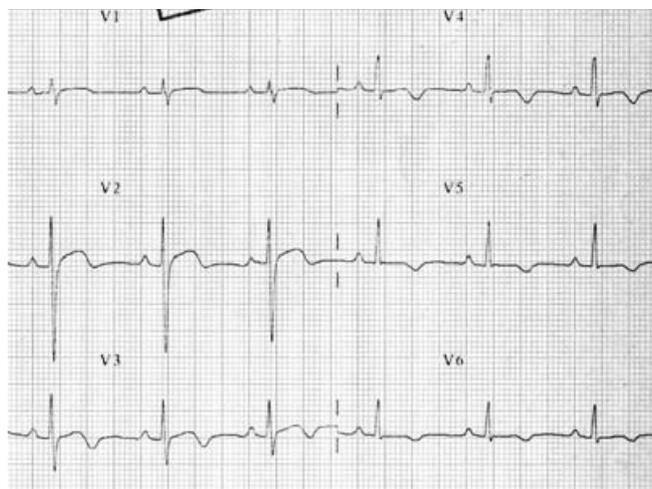


Figura 1. Electrocardiograma en reposo, derivaciones precordiales. QT 364 ms, QTc 395 ms, alteraciones inespecíficas del ST e inversión de onda T de V2 a V6.

alelos. Se inicia manejo con ácido gamma-amino-beta-hidroxibutírico e idebenona.

En el electrocardiograma se observa ritmo sinusal destacando inversión de onda T en todas las derivaciones precordiales (Figura 1), por lo que la paciente es referida a valoración por el Servicio de Medicina Interna, donde se solicita ecocardiograma, sin embargo, la paciente no acude a citas subsiguientes. Dos años después de la valoración inicial regresa por lipotimia y palpitaciones. A la exploración física se encuentran ruidos cardiacos disrítmicos, por lo que se indica estudio de monitoreo cardiaco de 24 horas en el cual se identifica extrasistolia ventricular frecuente (21 % del total de latidos) con presentación aislada y en parejas, y tríos con morfología principal correspondiente a bloqueo incompleto de rama, que a su vez sugiere origen en el tracto de salida del ventrículo derecho y con intervalos de acoplamiento variables que hacen pensar en foco parasistólico (Figura 2). Debido al diagnóstico de base se solicita nuevamente ecocardiograma transtorácico, el cual demuestra miocardiopatía hipertrófica medio apical sin gradiente intraventricular, y función sistólica del ventrículo izquierdo normal con fracción de expulsión de 70 %. La paciente es referida al Servicio de Cardiología, donde se comienza tratamiento con propafenona, con el que se resuelve la extrasistolia.

Caso 2

Mujer de 21 años de edad sin antecedentes de relevancia, valorada por cuadro de siete años de evolución el cual inició con marcha inestable, sensación de desequilibrio que se exagera durante la marcha, y tropiezos frecuentes. A los dos años se agrega disminución de la fuerza en mano izquierda y torpeza de la misma, la cual evoluciona de forma insidiosa. Tres años atrás inicia con franca lateropulsión hacia izquierda y finalmente se agrega dificultad para subir escaleras. A la exploración física, signos vitales normales con exploración cardiaca normal. Exploración neurológica con disimetría ocular, optocinéticos normales. Fuerza muscular disminuida en miembros inferiores con 4+/5 proximal y 4-/5, reflejo idiomuscular presente, tono muscular normal, trofismo conservado, reflejos de estiramiento muscular en miembros torácicos proximales+ y distal 0, y en miembros inferiores proximal y distal 0. Respuesta plantar extensora bilateral, hipopalestesia en miembros inferiores con preservación a la sensibilidad al tacto, dolor y temperatura. Conserva topognosia, batiestesia, bariestesia, grafestesia y extergnosia. Romberg positivo y marcha tabética con aumento en la

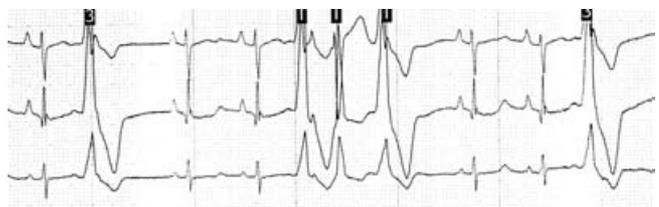


Figura 2. Tira de ritmo de estudio Holter de 24 horas. Extrasistolia ventricular aislada y en tríos.

base de sustentación. Los estudios de imagen muestran atrofia cerebelosa e hipotrofia del tallo cerebral con cuarto ventrículo aumentado. Los estudios de neurofisiología muestran datos de neuropatía sensitiva. Resultados de laboratorios generales y perfil hormonal normales, al igual que determinaciones de vitamina alfa-tocoferol y gamma-tocoferol. Electrocardiograma con ritmo sinusal e inversión de onda T en todas las precordiales (Figura 3); en ecocardiograma se identifica miocardiopatía hipertrófica septal media y apical sin obstrucción significativa en reposo; masa ventricular calculada en 178 g y fracción de expulsión de 68 %.

La paciente es tratada con idebenona, vitamina E, vitamina C y referida al Servicio de Cardiología donde se prescriben betabloqueadores.

Discusión

Aunque la ataxia hereditaria más frecuente es la de Friedreich, un estudio de 134 sujetos con ataxia recesiva o esporádica en población mestiza mexicana encontró una frecuencia de solo 10 %.⁵ Las manifestaciones clínicas incluyen ataxia progresiva de las extremidades y de la marcha, ausencia de reflejos en extremidades inferiores, respuesta plantar extensora, disartria y disminución o pérdida de la propiocepción y vibración.⁶ Existen otras manifestaciones que pueden presentarse de forma variable como la cardiomiopatía, escoliosis y pie cavo. Desde el punto de vista genético, la mutación en el gen de la ataxia de Friedreich se localiza en el brazo largo del cromosoma 9 y codifica para la proteína denominada frataxina. La función de esta proteína aún no es comprendida totalmente, sin embargo, existe acuerdo en su papel en la homeostasis del hierro y que su deficiencia conlleva a múltiples alteraciones enzimáticas que producen disfunción mitocondrial y daño oxidativo.

La mutación que causa la ataxia de Friedreich es la hiperexpansión de tripletes GAA en el primer intrón; la mayor parte de los casos son homocigotos. El gen normal tiene hasta 38 repetidos de tripletes, mientras que en los pacientes con ataxia de Friedreich se presentan entre 70 y 1000.⁷



Figura 3. Electrocardiograma de reposo, derivaciones precordiales. Alteraciones inespecíficas del ST e inversión de onda T de V1 a V6.

Los criterios diagnósticos propuestos por Harding⁸ incluyen como criterios primarios una edad menor de 25 años al inicio de la sintomatología, ataxia de extremidades y marcha de forma progresiva y sin remisiones, ausencia de reflejos patelar y aquileo; de forma secundaria, disartria y respuesta plantar extensora. En ausencia de criterios secundarios, los adicionales incluyen la presencia de un hermano con criterios primarios y secundarios y velocidad de conducción nerviosa en el nervio mediano menor de 40 ms. En población mexicana estos criterios tuvieron un valor predictivo positivo de 39 % y un valor predictivo negativo de 96 %, por lo que son útiles para descartar pero no para identificar la enfermedad.

Los dos casos presentados cumplieron con los criterios clínicos mencionados, además de contar con el diagnóstico molecular de la enfermedad. Las manifestaciones cardiacas se presentan en aproximadamente 60 % de los pacientes con ataxia de Friedreich, las más frecuentes son disnea de esfuerzo y palpitaciones; ni la severidad de la ataxia ni el número de repetidos de GAA parecen tener relación con la enfermedad cardíaca.

El electrocardiograma por lo general muestra inversión de la onda T de forma generalizada² y por ecocardiograma se ha documentado hipertrofia del septum, hipertrofia de la pared posterior del ventrículo izquierdo, independientemente de si existe sintomatología cardíaca o no.⁹ Una investigación longitudinal con seguimiento de 104 pacientes con ataxia de Friedreich registra una prevalencia de dolor torácico y disnea en 26 % y palpitaciones en 3 % de los sujetos al momento de reclutamiento (16 ± 8 años de evolución). El estudio de monitoreo de Holter en estos pacientes demostró extrasistolia ventricular en 21 %; 63 % presentó hipertrofia septal en el ecocardiograma, ningún caso con obstrucción del flujo y la fracción de expulsión media fue de 71 ± 9 %.¹⁰ Otro análisis de 41 pacientes encontró mediante resonancia magnética cardíaca, hipertrofia septal en 40 % e hipertrofia cardíaca en 29 % de los sujetos.¹¹ Asimismo, se ha informado enfermedad coronaria en este grupo de pacientes, por lo regular en asociación a otros factores de riesgo cardiovascular.¹²

El primer caso manifestó sintomatología cardiovascular a los seis años del inicio de la ataxia, caracterizada por palpitaciones y datos sugestivos de bajo gasto. Las alteraciones en el electrocardiograma correspondían a las descritas en la literatura y estaban presentes desde la primera valoración. El estudio Holter documentó disritmia y el ecocardiograma, miocardiopatía hipertrófica con función sistólica normal. En el segundo caso no existía sintomatología cardíaca, sin embargo, además de los cambios en la repolarización en el electrocardiograma también se documentó miocardiopatía hipertrófica.

El tratamiento de la ataxia de Friedreich va dirigido a la disfunción mitocondrial y se ha registrado que dosis altas de idebenona, análogo sintético de la coenzima Q10, se asocian con mejoría de la función neurológica y de las actividades de la vida diaria.^{13,14} Por otra parte, dosis bajas del mismo análogo, con o sin vitamina E, se relacionan con mejoría en la función cardíaca y reducción de la hipertrofia cardíaca, pero no producen cambios en la función neurológica.¹⁵ La L-carnitina y creatina no han demostrado ser efectivas en mejorar la

sintomatología neurológica ni para la reducción de la hipertrofia cardiaca.¹⁶

Los casos presentados ilustran la importancia de conocer e identificar las complicaciones sistémicas y cardiológicas en este grupo de pacientes con enfermedad clínicamente neurológica pero cuya fisiopatología involucra la función mitocondrial.

Referencias

1. **Unverferth DV, Schmidt WR, Baker PB, Wooley CF.** Morphologic and functional characteristics of the heart in Friedreich's ataxia. *Am J Med* 1987;82:5-10.
2. **Harding AE, Hewer RL.** The heart disease of Friedreich's ataxia: a clinical and electrocardiographic study of 115 patients, with an analysis of serial electrocardiographic changes in 30 cases. *Q J Med* 1983;52:489-502.
3. **Spear WH, Wilber DJ.** Cardiac arrhythmias. En: Biller J, editor. *The interface of neurology and internal medicine*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 63.
4. **Hewer RL.** Study of fatal cases of Friedreich's ataxia. *Br Med J* 1968;3:649-652.
5. **Rasmussen A, Gómez M, Alonso E, Bidichandani SI.** Clinical heterogeneity of recessive ataxia in the Mexican population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:1370-1372.
6. **Pandolfo M.** Friedreich ataxia: The clinical picture. *J Neurol* 2009;256(Suppl 1):3-8.
7. **Pandolfo M.** Friedreich ataxia. *Arch Neurol* 2008;65:1296-1303.
8. **Harding AE.** Friedreich's ataxia: a clinical and genetic study of 90 families with an analysis of early diagnostic criteria and intrafamilial clustering of clinical features. *Brain* 1981;104:589-620.
9. **Dutka DP, Donnelly JE, Palka P, Lange A, Núñez D, Nihoyannopoulos P.** Echocardiographic characterization of cardiomyopathy in Friedreich's ataxia with tissue Doppler echocardiographically derived myocardial velocity gradients. *Circulation* 2000;102:1276-1282.
10. **Ribaï P, Pousset F, Tanguy ML, Rivaud-Pechoux S, Le Ber I, Gasparini F, et al.** Neurological, cardiological and oculomotor progression in 104 patients with Friedreich ataxia during long term follow up. *Arch Neurol* 2007;64:558-564.
11. **Meyer C, Schmid G, Görlitz S, Ernst M, Wilkens C, Wilhelms I, et al.** Cardiomyopathy in Friedreich's ataxia. Assessment by cardiac MRI. *Mov Disord* 2007; 22:1615-1622.
12. **Giuglano GR, Sethi PS.** Friedreich's ataxia as a cause of premature coronary artery disease. *Tex Heart Inst J* 2007;34:214-217.
13. **Di Prospero NA, Baker A, Jeffries N, Fischbeck KH.** Neurological effects of high-dose idebenone in patients with Friedreich's ataxia: a randomized, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2007;6:878-886.
14. **Buyse G, Mertens L, Di Salvo G, Matthijs I, Weidemann F, Eyskens B, et al.** Idebenone treatment in Friedreich's ataxia: neurological, cardiac, and biochemical monitoring. *Neurology* 2003; 60: 1679-1681.
15. **Hausse AO, Aggoun Y, Bonnet D, et al.** Idebenone and reduced cardiac hypertrophy in Friedreich's ataxia. *Heart* 2002;87:346-349.
16. **Schöls L, Zange J, Abele M, Schillings M, Skipka G, Kuntz-Hehner S, et al.** L-carnitine and creatine in Friedreich's ataxia. A randomized, placebo-controlled crossover trial. *J Neural Transm* 2005;112:789-796.

A woman with multiple autoimmune diseases: pathologic correlations and complications

Roberto Manfredi*

Department of Clinical and Experimental Medicine, Division of Infectious Diseases, "Alma Mater Studiorum"
University of Bologna, S. Orsola-Malpighi Hospital, Bologna, Italy

Recibido en su versión modificada: 8 de julio de 2009

Aceptado: 8 de julio de 2009

RESUMEN

Se reporta el caso poco común de una mujer joven con trastornos autoinmunes (incluyendo tiroiditis, miastenia gravis, enfermedad de Crohn y eritema nodoso). El tratamiento con esteroides se complicó con una infección severa del tracto urinario superior. La correlación clínico-patológica entre las diferentes complicaciones autoinmunes amerita discusión, así como el apoyo eventual del tratamiento con inmunosupresores, el cual agrega riesgos significativos adicionales a estos factores predisponentes. Los médicos responsables deben estar informados de que estos pacientes pueden presentar trastornos múltiples, concurrentes o subsecuentes y que las complicaciones por infección severa son de especial importancia.

Palabras clave:

Tiroiditis, miastenia gravis, timectomía, enfermedad de Crohn, eritema nodoso, autoinmunidad, infección sistémica

SUMMARY

A very uncommon case report of a young woman suffering from multiple autoimmune-dysreactive disorders (including thyroiditis, myasthenia gravis, Crohn's disease, and erythema nodosum), while undergoing steroideal therapy, was complicated by a severe upper urinary tract infection. The pathogenetic and clinical association between the different autoimmune-dysreactive complications deserves discussion, as well as the eventual supporting role of the immunosuppressive treatment, which might contribute significantly to these risk factors. Clinicians who are engaged in the management of these patients should be aware that multiple, concurrent or subsequent disorders may occur in these subjects, and also severe infectious complications may be of relevant concern.

Key words:

Thyroiditis, myasthenia gravis, thymectomy, Crohn's disease, erythema nodosum, autoimmunity, systemic infectious complications

Introduction

Broad pathologic associations including autoimmune thyroiditis, myasthenia gravis, thymectomy (performed for the control of the neurological disease), Crohn's disease, and a wide range of autoimmunity disorders (i.e. systemic lupus erythematosus, ulcerative colitis, biliary cirrhosis, rheumatoid arthritis, lichen planus, and vitiligo), associated with immune system imbalances, are already known since 1960s, although the majority of clinical reports has been represented by anecdotal cases.¹⁻⁶ On the other hand, the association with other immune-mediated disorders (i.e. erythema nodosum), and the increased risk to develop severe infectious complications, need major attention, since both pathogenetic and clinical relations with the development of systemic infectious complications remain still unknown (concurrent immune system impairment, iatrogenic immunosuppression, or other).

An exemplary case of multiple autoimmune-dysreactive disorders associated with erythema nodosum and a severe upper urinary tract infection is reported, to shed light on an enlarged spectrum of immune-mediated complications possibly accompanying these disorders.

Case report

A young, 26-year-old female patient, with an already known post-thyroiditis hypothyroidism, polycystic ovaries, and a diagnosis of myasthenia gravis posed since four years, two months before hospitalization developed an ileal-colonic Crohn's disease treated with systemic corticosteroids. After the occurrence of irregular hyperpyrexia (with septic-like body temperature spikes reaching 40 °C, and preceded by intense chills), not responsive to an empiric combination of oral cephalosporins and clarythromycin (which probably prompted

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Roberto Manfredi. University of Bologna c/o Infectious Diseases, S. Orsola Hospital, Via Massarenti 11, I-40138 Bologna, Italy. Tel: +39 051 636 3355. Fax: +39-051 34 3500. Correo electrónico: roberto.manfredi@unibo.it

an allergic-toxic diffuse maculo-papular, itching skin rash), the patient was moved to our Division of Infectious Diseases, where she underwent an extensive workup. Upon admission, a frank leukocytosis (total white blood cells 23,550 cells/ μ L), with neutrophilia (88.3%), was associated with an evident increase of erythrocyte sedimentation rate (ESR) (96, first hour), an increased platelet number (669,000 cells/ μ L), mild alterations of serum liver enzymes, an hemorrhagic conjunctivitis, and a painful, swelling erythema-nodosum-like picture involving the extensor site of both lower limbs. An emerging dysuria and lumbar pain, assessed by both ultrasonographic and contrast-enhanced CT scan of the abdomen, detected a severe, left multifocal pyelonephritis, in association with an urinalysis typical of upper urinary tract infection, and the repeated isolation from urine of *Escherichia coli* strains which proved susceptible to the large majority of tested antimicrobial compounds, in absence of any other significant cultural, serological, laboratory, and/or instrumental data. After the suspension of prior, empiric antibiotic regimens carried out with co-amoxiclav, and subsequently with i.v. ticarcillin-clavulanate, an antimicrobial chemotherapy initially performed with i.v. full-dose cefotaxime and metronidazole for 8 days, was changed at the time of discharge with oral ciprofloxacin and the resumption of steroid therapy, shared with the Gastroenterologists who are following-up our patient due to the recent bowel inflammatory disease. Neither recurrences nor sequelae of the acute infectious complication, nor other autoimmune-dysreactive disorders, were registered during the subsequent, 18-month follow-up.

Discussion

A broad spectrum of predisposing conditions pose selected subjects already suffering from autoimmune-dysreactive disorders at an increased risk to develop even severe infectious complications. The frequent, prolonged immunosuppressive treatments may be associated with multiple immune system disturbances often disclosed just during the diagnostic workup of these underlying syndromes.

When patients with autoimmune diseases are of concern, the concurrence of multiple, dysreactive pathologic conditions involving different organs and systems is proportionally frequent. In our case, an autoimmune thyroiditis, a myasthenia gravis, a Crohn's disease, and an erythema nodosum have been already diagnosed in a young woman aged 26 (in particular, to the best of our knowledge an erythema nodosum was never reported until now concurrently with myasthenia gravis).

Internal Medicine physicians, and all Rheumatological, Dermatological, and Infectious Disease specialists, as well as consultants asked to contribute to the diagnosis, staging, and management of each single complication and the entire syndrome, have to consider that each single manifestation

may be part of the proteiform, systemic features of all linked disorders and their possible complications.

In particular, an infectious etiology may take advantage from the chronic administration of corticosteroids or other immunosuppressive agents.⁷ Moreover, infectious complications may be supported by an already imbalanced immune system response characterized by an increased Th1-like response, which is opposed to the increased Th2 response typical of these autoimmune disorders.^{6,8} This laboratory picture occurs in patients who suffer from an association of chronic inflammatory bowel syndrome and myasthenia gravis with an increased overall incidence, when compared with that of the general population.^{9,10}

In particular, a relationship has been established between inflammatory bowel diseases and thymus disorders.¹¹ From a pathogenetic point of view, the intrathymic process of T-lymphocyte maturation is altered during myasthenia gravis,¹² while intrathymic B-lymphocyte abnormalities may also contribute to support the onset of autoimmune disorders.¹³

In many cases like that presented by us, the co-existence of multiple, concurrent illnesses may lead to a delayed differential diagnosis and a delayed, adequate management of infectious diseases which are potentially severe, and may lead to permanent sequelae.

References

1. Alarcón-Segovia D, Galbraight RF, Maldonado JE, Howard FM Jr. Systemic lupus erythematosus following thymectomy for myasthenia gravis. Report of two cases. *Lancet* 1963;ii:662-665.
2. Galbraight RF, Summerskill WH, Murray J. Systemic lupus erythematosus, cirrhosis and ulcerative colitis after thymectomy for myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1964;270:229-231.
3. Miller TN. Myasthenia gravis, ulcerative colitis and lichen planus. *Proc R Soc Med* 1971;64:807-808.
4. Souadjian JV, Enríquez P, Silverstein MN, Pépin JM. The spectrum of diseases associated with thymoma. *Arch Intern Med* 1974;134:374-379.
5. McCann P, Pramarić A. Dysphagia and unexpected myasthenia gravis associated with primary cirrhosis, ulcerative colitis and vitiligo. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:1407-1408.
6. Foroozan R, Sambursky R. Ocular myasthenia gravis and inflammatory bowel disease: a case report and literature review. *Br J Ophthalmol* 2003;87:1186-1187.
7. Bach JF. Infections and autoimmune diseases. *J Autoimmun* 2005;25(Suppl): 74-80.
8. Bansal AS, Ollier W, Marsh MN, Pumphrey RS, Wilson PB. Variations in serum cCD23 in conditions with either enhanced humoral or cell-mediated immunity. *Immunology* 1993;79:285-289.
9. Martin RW, Shah A. Myasthenia gravis coexistent with Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 1991;13:112-113.
10. Finnie IA, Shields R, Sutton R, Donnelly R, Morris AI. Crohn's disease and myasthenia gravis: a possible role for thymectomy. *Gut* 1994;35:278-279.
11. Mizuno Y, Muraoka M, Shimabukuro K, Toda K, Miyagawa K, Yoshimatsu H, Tsuchiya A. Inflammatory bowel diseases and thymus disorder: reactivity of thymocytes with monoclonal antibodies. *Bull Tokyo Dent Coll* 1990;31:137-141.
12. Aiso S, Yoshida T, Watanabe M, Hibi T, Asakura H, Tsuchiya A, Tsuru S. *J Clin Lab Immunol* 1984;13:137-138.
13. Yokono H, Hibi T, Fujisawa T, Suzuki T, Ohbu M, Muraoka M, Tsuchiya M, Hata J. Immunohistochemical study of thymic B cells in myasthenia gravis and ulcerative colitis. *Acta Patol Jpn* 1993;43:386-395.

Leonardo da Vinci, el primer imagenólogo del cuerpo humano. Una breve nota sobre las imágenes del tórax óseo

Raúl Cicero,^{a*} José Luis Criales^b y Manuel Cardoso^b

^aHospital General de México, Secretaría de Salud, México D.F., México

^bCT Scanner del Sur, México D.F., México

RESUMEN

A principios del siglo XVI, Leonardo da Vinci dibujó con gran exactitud el tórax óseo. Esos dibujos tienen un notable parecido con las imágenes obtenidas mediante tomografía computarizada helicoidal en tercera dimensión, que permite ver con gran detalle la representación espacial del esqueleto de la caja torácica. Si se toma en cuenta el difícil trabajo de ese genio renacentista, el mérito de su trabajo anatómico es de gran valor y un ejemplo de lo que puede lograrse con el estudio cuidadoso de las estructuras del cuerpo humano. La imagenología moderna no puede prescindir de este conocimiento para la correcta interpretación de las imágenes topográficas. El ejemplo de Leonardo está vigente para quienes se dedican a la tomografía moderna.

Palabras clave:

Tórax óseo, tomografía helicoidal en tercera dimensión

SUMMARY

The impressive development of computed tomography (CT) techniques such as the three dimensional helical CT produces a spatial image of the thoracic skull. At the beginning of the 16th century Leonardo da Vinci drew with great precision the thorax oseum. These drawings show an outstanding similarity with the images obtained by three dimensional helical CT. The cumbersome task of the Renaissance genius is a prime example of the careful study of human anatomy. Modern imaging techniques require perfect anatomic knowledge of the human body in order to generate exact interpretations of images. Leonardo's example is alive for anybody devoted to modern imaging studies.

Key words:

Thorax oseum, three dimensional helical computed tomography

En la última década, la tecnología para obtener imágenes de las diferentes estructuras del cuerpo humano ha registrado un notable avance.¹ Ejemplos evidentes son las imágenes de las estructuras intratorácicas y del corazón, incluyendo las arterias coronarias, el mediastino y los grandes vasos, al igual que las del sistema nervioso central hasta en sus mínimos detalles. El esqueleto también puede ser apreciado en su totalidad, de tal manera que los detalles normales y anormales de los huesos se observan con precisión.

Si se compara la aparente facilidad con que actualmente se obtienen las imágenes helicoidales a partir de complejos programas de cómputo diseñados por expertos ingenieros en sistemas, con la labor de Leonardo da Vinci quien a principios del siglo XVI realizaba sus trabajos anatómicos de noche, en sitios siniestros a la débil luz de las velas, con ayudantes francamente agresivos y poco colaboradores,² se reconoce el genio de este gran primer científico renacentista al vencer enormes dificultades por las restricciones que

había para la disección de los cadáveres y el estudio de los huesos humanos, consideradas prácticas sacrílegas, y por su extraordinario poder de observación e inmensa habilidad para trasladar lo que veía al papel con dibujos de un detalle sorprendente.³

Los dibujos de Leonardo abarcan prácticamente todo el cuerpo humano; la mayor parte de ellos se encuentra en la colección del Castillo de Windsor en Inglaterra.^{4,5} Entre los que más llaman la atención están los relativos al tórax óseo, en posiciones anterolateral y dorsal, que se correlacionan con las imágenes obtenidas mediante tomografía computarizada helicoidal en tercera dimensión empleando el sistema multicorte (Discovery 16 General Electric) con grosor de colimación promedio de 1.25 mm en plano axial, desde el opérculo torácico hasta la base del tórax, con reconstrucciones multiplanares y tridimensionales mediante la técnica de volumen rendering, con umbral específico para estructuras óseas (Figuras 1 y 2).

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Raúl Cicero. Unidad de Neumología, Hospital General de México. Apdo. postal B-84, CAP Coahuila 5, 06703 México D.F., México. Correo electrónico: rc1neumo@servidor.unam.mx

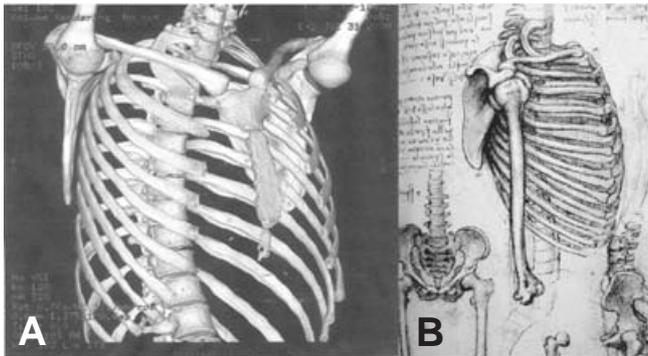


Figura 1. A) Imagen tridimensional de la cara posterior del esqueleto de la caja torácica obtenida por tomografía computarizada helicoidal en tercera dimensión. B) Dibujo de Leonardo da Vinci que muestra una notable semejanza con la imagen en tercera dimensión.

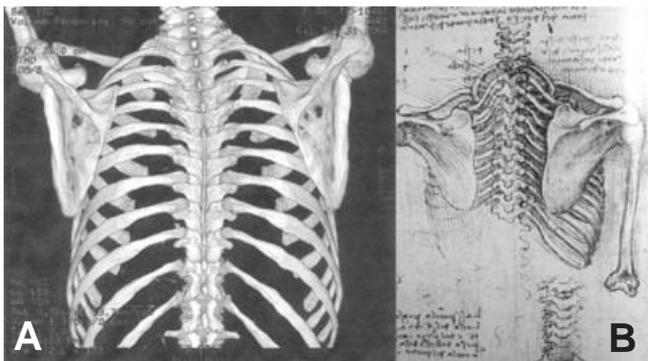


Figura 2. A) Imagen tridimensional de la caja torácica en posición oblicua anterior derecha obtenida por tomografía computarizada helicoidal en tercera dimensión. B) El dibujo de Leonardo corresponde casi exactamente a la imagen radiográfica. Los brazos están hacia abajo, a diferencia de la imagen anterior, donde se encuentran levantados.

Por su parte, Andreas Vesalius (1514-1564), en su obra *Humani corporis fabrica*, ilustró la anatomía esquelética del tórax y la columna dorsal en posiciones frontal y dorsal.⁶⁻⁸

De hecho, la correcta interpretación de las imágenes radiográficas requiere un conocimiento anatómico exacto para obtener un diagnóstico definitivo.⁹ En general, el estudio de la anatomía humana se ha reducido solo a nociones muy generales,* sin embargo, es un requisito indispensable para



Figura 3. Leonardo da Vinci (1452-1519).

los radiólogos y los especialistas que ejercen seriamente su profesión. En realidad se ha desarrollado la anatomía radiológica en imágenes. El genio e insaciable curiosidad anatómica de Leonardo da Vinci continúan vigentes (Figura 3).

Referencias

1. **Boiselle PhM, White ChS.** New techniques in thoracic imaging. New York: Marcel Decker; 2002. pp. 223-234.
2. **White M.** Leonardo. El primer científico. Barcelona: Plaza & Janés; 2001. p. 78.
3. **López-Rosetti D.** El cerebro de Leonardo. Segunda edición. Lumen. Buenos Aires, Argentina; 2006. p. 64.
4. **Zöllner F, Nathan J.** Leonardo da Vinci (1452-1519). Taschen. Köln, Alemania. 2008. pp. 436-437.
5. **O'Malley ChD, Saunders JB.** Leonardo da Vinci on the human body. New York: Greenwich House Crown Publishers; 1984. pp. 24,25,41.
6. **Romero HA, Ramírez BJ, Ponce LJ, et al.** La cátedra de cirugía y anatomía en el Renacimiento. *Cir Ciruj* 2005;73:151-158.
7. **Cicero R.** Carta. *Cir Ciruj* 2005;73:421-422.
8. **Saunders JB de CM, D'O Nakket Ch.** Vesalius. The illustrations from his works Cleveland. USA: The World Publishing Company; 1950. p. 69.
9. **Naidich DP, Webb WR, Müller NL, et al.** Computed tomography and magnetic resonance of the thorax. 4th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Williams and Wolters Kluwer Business; 2007. p. 834.

*En una encuesta informal realizada en tres grupos de alumnos de cuarto año de pregrado de diferentes escuelas de medicina, solo 5% contestó correctamente las preguntas sobre anatomía torácica.

Nuevo modelo biomédico: un primate no humano transgénico

Fabio Salamanca-Gómez*

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

La investigación biomédica se ha beneficiado grandemente del desarrollo de modelos animales transgénicos. Los primeros utilizados fueron ratones transgénicos en cuyo genoma se insertaron genes humanos, con ello fue posible hacer investigaciones más adecuadas en organismos vivos que en células cultivadas *in vitro*.

El desarrollo de estas tecnologías permite disponer en la actualidad de otros modelos de mamíferos transgénicos tales como ratas, conejos, cerdos, animales vacunos, perros y gatos.

Algunas enfermedades como la fibrosis quística tienen modelos en el ratón y el cerdo,¹ pero dada la lejanía genómica de estas especies con el genoma humano, estos modelos no presentan todas las manifestaciones que se encuentran en los humanos.

Por otra parte, es difícil que los roedores sean un modelo adecuado para enfermedades en las cuales se altera la función cerebral, como la de Alzheimer o la de Huntington. Por esta razón es importante el desarrollo de modelos transgénicos en animales genéticamente más cercanos a los humanos. Es así como se han desarrollado monos *Rhesus* transgénicos;² más recientemente, en estos mismos animales se cuenta con un modelo de la enfermedad de Huntington.³

Sasaki y colaboradores,⁴ un equipo perteneciente a siete instituciones japonesas, han alcanzado un logro extraordinario: han generado en un primate no humano, el mono *titi* *Callithrix jacchus*, un modelo transgénico en el cual el gen integrado es transmitido a la descendencia por la línea germinal, óvulos y espermatozoides. Al cruzar entre sí esta descendencia es posible obtener por primera vez cepas de primates transgénicos. El modelo es interesante no solo por la cercanía genética con los humanos sino también por el hecho de que los *titi* alcanzan la madurez sexual en un año, tienen un periodo de gestación de solo 144 días y una hembra puede tener hasta 80 descendientes y con frecuencia algunos son gemelos.

Los investigadores⁴ emplearon animales obtenidos naturalmente o mediante fertilización *in vitro* y en ellos inyectaron el gen que codifica para la proteína verde fluorescente, GFP por sus siglas en inglés, y observaron que este gen reportero

se expresó en todos los animales obtenidos naturalmente, mientras que solo lo hizo en 70 % de los obtenidos por fertilización *in vitro*.

Sasaki y colaboradores⁴ siguieron la descendencia de estos animales transgénicos hasta su madurez sexual y demostraron la presencia del transgene en los gametos, óvulos y espermatozoides, obteniendo descendencia transgénica.

Un hallazgo aún más extraordinario fue que uno de los machos transgénicos fue el padre de un neonato transgénico que nació en buenas condiciones. Este logro abre la puerta para el establecimiento de colonias de primates no humanos transgénicos.

Este modelo tiene un complemento en la reciente obtención en primates de células troncales embrionarias obtenidas mediante transferencia nuclear de células somáticas en *macacus Rhesus*⁵ y en el logro de células troncales pluripotentes inducidas obtenidas de células de la piel de sujetos humanos adultos, sin la participación del gen *Myc*, lo cual implicaba un riesgo potencial de transformación maligna en estas células.⁶

Reviste interés mencionar que el grupo de investigadores que ha logrado la transmisión en la línea germinal en primates no humanos transgénicos, también había informado previamente la recuperación de lesiones medulares en monos *titi* mediante el trasplante de células troncales o progenitoras neuronales procedentes de humanos.⁷

Si bien los monos *titi* transgénicos son un modelo experimental muy útil en biomedicina, presentan algunas limitaciones ya que son primates del Nuevo Mundo y los primates del Viejo Mundo, como los *macacus Rhesus*, son genéticamente más cercanos a los humanos.

Por otra parte, esta investigación debe estar normada bajo estrictas regulaciones de naturaleza bioética aplicables a toda experimentación con animales, particularmente las que implican modificaciones reproductivas.

A pesar de sus limitaciones, es incuestionable que el logro de Sasaki y colaboradores⁴ ofrece posibilidades de notable interés como un modelo para el estudio y el desarrollo de potenciales tratamientos de enfermedades actualmente incurables en los humanos.

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

Referencias

1. **Rogers CS, Stoltz DH, Meyerholz DK, Ostedgaard LS, Rokhlina T, Toft PJ, et al.** Disruption of the CFTR gene produces a model of cystic fibrosis in newborn pigs. *Science* 2008;321:1837-1844.
2. **Chan AWS, Chong KY, Martinovich C, Simerly C, Schatten G.** Transgenic monkeys produced by retroviral gene transfer into mature oocytes. *Science* 2001;291:309-312.
3. **Yang SH, Chen PH, Banta H, Piotrowska-Nitsche K, Yang JJ, Chen EC, et al.** Towards a transgenic model of Huntington's disease in a non-human primate. *Nature* 2008;453:921-924.
4. **Sasaki E, Suemizu H, Shimada A, Hanazawa K, Oiwa R, Kamioka M, et al.** Generation of transgenic non-human primates with germline transmission. *Nature* 2009;459:523-527.
5. **Byrne JA, Pedersen DA, Clepper LL, Nelson M, Sanger WG, Gokhale S, et al.** Producing primate embryonic stem cells by somatic cell nuclear transfer. *Nature* 2007;450:497-502.
6. **Nakagawa M, Koyanagi M, Tanabe K, Takahashi K, Iclaisaka T, Aoi T, et al.** Generation of induced pluripotent stem cells without Myc from mouse and human fibroblasts. *Nature Biotechnol* 2008;26:101-106.
7. **Iwanami A, Kaneko S, Nakamura M, Kanemura Y, Mori H, Kobayashi S, et al.** Transplantation of human neural stem cells for spinal cord injury in primates. *J Neurosci Res* 2005;80:182-190.

La medicina en México hacia el siglo XX*

Ana Flisser

Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, México D.F., México

Recibido en su versión modificada: 19 de enero de 2009

Aceptado: 30 de enero de 2009

RESUMEN

El final del siglo XIX y el inicio del siglo XX fueron un parteaguas en la medicina, ya que con la revolución industrial surgió la revolución médica, que siguió el mismo patrón: la creación de aparatos e instrumentos. Esto inició la transformación de la medicina como ciencia y el establecimiento de las especialidades médicas. El mérito de los médicos mexicanos fue adaptarse rápidamente al pensamiento imperante. Ocurrieron cambios importantes en la práctica médica y en el gremio médico, asociados a la fundación de diversas instituciones médicas. La salud pública surge como concepto sanitario enfocado al individuo y la población.

Palabras clave:

Historia de la medicina, México, salud pública

SUMMARY

The end of the 19th and the beginning of the 20th century constitute a breakthrough in medicine. The Industrial Revolution was soon followed by a revolution in medicine characterized by a similar pattern where novel technology was produced. This initiated the transformation of medicine as a science and the establishment of medical specialties as we know them to date. Mexicans physicians must be commended for quickly adapting to this new way of thinking and practicing medicine. Important changes in clinical practice and in the medical community took place and were associated with the creation of several medical institutions. The field of public health grew as a medical concept focused on the individual and the population.

Key words:

History of medicine, Mexico, public health

El final del siglo XIX y el inicio del siglo XX fueron un parteaguas en la medicina, que se puede agrupar en dos áreas: la práctica médica y la salud pública.

La práctica médica

Con la revolución industrial surgió la revolución médica, que siguió el mismo patrón: la creación de aparatos e instrumentos. Esto inició la transformación de la medicina como ciencia y el establecimiento de las especialidades médicas. Los médicos, con aparatos como el oftalmoscopio, el espejo de cabeza, el cistoscopio y los rayos X, podían “ver” dentro del ser humano. Esto hizo que la anatomía sustituyera los antiguos sistemas y se abandonara el concepto humoral de las funciones y las enfermedades. Para entonces, el clínico pensaba y hablaba en términos anatómicos. El mérito de los médicos mexicanos fue adaptarse rápidamente al pensamiento imperante. Ejemplos de ello fueron los doctores Lucio, Pascua, Alvarado y Miguel Jiménez, quienes realizaron numerosas necropsias.

Concluyó el siglo XIX con la introducción de la antisepsia y las prácticas asépticas como acontecimientos notables para la salud y bienestar del hombre; los líderes en México fueron los doctores Eduardo Liceaga y Ricardo Vértiz, este último introdujo el concepto de asepsia al Hospital Juárez en 1880. En 1901 se funda el Hospital General de México, que hasta hoy es la institución más importante en asistencia, beneficencia y enseñanza médica del país, organizada por pabellones de diferentes especialidades médicas, con lo que nace la modernidad hospitalaria. El poeta Amado Nervo escribió una oda para la inauguración del nosocomio, celebrando la justicia social: “amigo mío desheredado, hermano mío desconsolado, ya tienes casa, ya tienes pan, entra si sufres a esta guarida, verás la limpia mesa servida, todos los labios te sonreirán”.¹

En 1904, conforme la incipiente industrialización llegaba al territorio mexicano, José Vicente Villada expidió en el Estado de México un decreto que reconocía la incidencia de los accidente de trabajo; dos años después, Bernardo Reyes aprobó, en Nuevo León, una ley similar. En 1910, en su campaña presidencial, Francisco I. Madero señaló la conve-

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Ana Flisser. Av. Universidad 3000, Col. Copilco Universidad, Del. Coyoacán, 04510 México D.F., México. Tel.: (55) 5623 2466. Fax: (55) 5623 2382. Correo electrónico: flisser@servidor.unam.mx

*Este trabajo fue presentado como examen del módulo IV en el diplomado presencial “México: un país, muchas historias”, Instituto de Investigaciones Históricas, Universidad Nacional Autónoma de México, mayo de 2008.

niciencia de elaborar leyes "...para asegurar pensiones a obreros mutilados en la industria". La Constitución Política de 1917 plasmó demandas sociales básicas al crear, mediante el artículo 16, el Departamento de Salubridad. A partir de esto ocurrió una serie de sucesos: durante la presidencia de Abelardo L. Rodríguez, la creación del Instituto Mexicano del Seguro Social en 1935; dos años después, la de la Secretaría de Asistencia Pública y en 1943, su fusión con el Departamento de Salubridad que dio lugar al nacimiento de la Secretaría de Salubridad y Asistencia; en los siguientes 20 años surgieron el Hospital Central Militar, el Hospital de La Raza, el Centro Médico Nacional, el Centro Médico 20 de Noviembre y, como el primero de los hospitales de financiamiento privado, el Hospital Americano British Cowdray.¹

Este conjunto de sucesos muestra que la organización de la práctica médica obedece a la estructura económica y social de un momento histórico dado. Así, a una estructura feudal altamente religiosa corresponden instituciones de caridad y beneficencia; conforme el Estado asume las funciones que antaño correspondieron a la iglesia, se construyen las instituciones de salud pública y seguridad social; por último, a medida que el capitalismo se arraiga en la nación mexicana, surgen hospitales y seguros médicos de carácter privado.¹

La comunidad médica porfiriana estaba formada por médicos cirujanos, farmacéuticos, parteros (as) y dentistas con un título legal. Para 1900, el gremio médico contaba con 2262 médicos titulados a nivel nacional, de los cuales 525 ejercían su profesión en el Distrito Federal. Múltiples eran sus deberes y obligaciones: la atención y el cuidado médico, fuese en una clínica privada, en un hospital o a la cabecera del paciente; la supervisión de las condiciones sanitarias de fábricas, talleres, escuelas y otros sitios de aglomeración de personas, para evitar la propagación de epidemias, así como la elaboración de estadísticas médicas; además, tenían una clara labor pedagógica. Los profesionales de la salud consideraban que tenían una base distintiva de legitimidad y autoridad, la cual los constituía como miembros de una comunidad o gremio que compartía una serie de normas y códigos de conducta, así como un elevado sentido de responsabilidad. Para los médicos era fundamental pertenecer e identificarse con una tradición médica, que era la tradición médica occidental, en particular la francesa, la cual a su vez se remontaba, en última instancia, a la tradición médica griega antigua.²

El doctor José Eleuterio González en su libro *Lecciones orales de moral médica*, publicado en 1878, insistía en la necesidad de que el médico evitara enriquecerse a costa del enfermo y en que debía ser caritativo con los pobres, los extranjeros, los huérfanos y los desvalidos. También aclaraba que cuando el médico era llamado para ver a un enfermo, debía ir sin dilación y acudir vestido decentemente y muy limpio, sin demasiada elegancia para que no lo creyeran superficial y casquivano, ni tampoco ir desaliñado y sucio para que no diera asco a la gente. Para González era preciso que se estableciera una tajante separación entre el público y el médico. La falta de limpieza y de pulcritud podía mostrar debilidad, reducir el prestigio del médico, así como intentar

en contra de la dignidad y estima que el público debía tener hacia este profesional. Después de todo, el médico no era una persona ordinaria, ya que, como señalaba el doctor José Olvera, "ser médico no es un medio como cualquier otro para ganarse la vida".²

Continuaba el doctor González señalando que el médico, a la cabecera del enfermo, debía procurar tratar a todos los familiares y acompañantes con atención y franqueza, mostrando interés por la salud del enfermo. También era indispensable que fuera muy cuidadoso al examinar al enfermo, sin que nada se le escapase, todo conforme a las prescripciones de la ciencia, preguntando a los asistentes todo cuanto supieran acerca de la enfermedad de que se trataba. Solo entonces podía el médico elaborar el diagnóstico y prescribir un tratamiento. Para dicho tratamiento era fundamental utilizar un lenguaje claro, sencillo y directo, sin emplear términos técnicos, y ser muy cuidadoso al prescribir remedios, pues era de crucial importancia evitar perjudicar al paciente, debido a que un solo caso de negligencia médica constituía un atentado hacia la honorabilidad del gremio médico en su totalidad.²

Otros requisitos indispensables eran ser honrado con los pacientes y no prometer curaciones maravillosas o milagrosas, guardar con el celo de un sacerdote el secreto profesional y no cobrar honorarios exorbitantes pero sí justos, de acuerdo con la situación del cliente y en relación con la importancia de los servicios prestados.²

Los salarios fluctuaban entre 50 centavos y 8 pesos en la capital y 50 centavos y 1 peso en el resto del país. En opinión de los médicos Secundino Sosa y Alberto Salinas y Rivera, era costumbre pagarle al médico de "manera verdaderamente humillante", como si éste recibiese una "limosna dada con el más piadoso disimulo a un pobre de solemnidad", haciéndolo "de manera oculta"; es más, en la alta sociedad "los individuos de la familia no se dignan pagar personalmente al médico, sino que se le manda su honorario con el último de los domésticos, lo que da lugar a que se cometan abusos que el médico no aclara por dignidad".²

El doctor Secundino Sosa sostenía que era fundamental que los médicos se unieran para estudiar, para consultarse e incluso para ponerse de acuerdo en sus negocios. El doctor Demetrio Mejía consideraba que cada médico "se lleva al sepulcro todo lo que conquistó, todo aquello que no aprendió en libros, que fue, en fin, exclusivo fruto de su experiencia personal". Probablemente por esto, fue precisamente durante el porfiriato cuando proliferaron numerosas asociaciones y sociedades médicas y cuando fueron celebrados múltiples congresos médicos e higiénicos, tanto nacionales como internacionales. Esto apunta hacia la necesidad de asociación, unión, intercambio de ideas y compartir una serie de normas y códigos de conducta tanto públicos como privados, cuyo pilar era, y sigue siendo, la Academia Nacional de Medicina, fundada en 1864 como Sección Médica de la Comisión Científica de México. La figura 1 muestra un cuadro, ubicado en la Academia Nacional de Medicina, que reúne a los académicos de 1923; dicho cuadro fue pintado por don Manuel del Valle.³

La salud pública

El doctor Eduardo Liceaga, quien tenía una inteligencia excepcional y gozaba de la confianza del general Porfirio Díaz, fue nombrado presidente del Consejo Superior de Salubridad en 1885; en la ceremonia comentó que no había aprendido nada en absoluto de higiene pública o de la ciencia sanitaria. Este comentario favoreció que a partir de 1888 se separara la cátedra de Higiene de la de Fisiología, denominándose Higiene y Metrología Médica. Unos años después, en 1889, el doctor Luis E. Ruiz, veracruzano de Alvarado, partero en la práctica diaria e higienista por autodidactismo, tuvo a su cargo la cátedra de Higiene, en la cual expresó conceptos y trazó un programa que nos permiten saber qué era la higiene para los médicos mexicanos de hace un siglo. Entre varios conceptos señalaba que “la higiene es el arte científico de conservar la salud y vigorizar el organismo. En consecuencia, la higiene es la primera de las artes, puesto

que la salud es el primero de los bienes”. El doctor Ruiz afirmaba que la conservación de la salud consiste en la prevención de las enfermedades, y que para la vigorización del organismo “se tienen tres recursos soberbios: primero, dar buena y adecuada alimentación y llevar vida activa, sobre todo muscular, porque de esta manera serán evitadas o vencidas las enfermedades que nos invaden cuando el organismo está debilitado; segundo, someterse de un modo incansante a la eficaz hidroterapia, pues de este modo es seguro que nos precavemos de todas las enfermedades que nos vienen del frío y de la humedad y, tercero, debemos someternos a las vacunaciones”.

El doctor Eduardo Liceaga, con su nombramiento de presidente del Consejo Superior de Salubridad, durante su viaje a Europa en 1887, visitó el laboratorio de Louis Pasteur en París y recibió ahí el virus atenuado de la rabia en el cerebro de un conejo. Lo trasladó a México y reprodujo el virus según la técnica aconsejada para fijarlo, y el 23 de abril de 1888 vacunó al niño Isidro Delgadillo, quien había sido mordido por un perro rabioso, salvándole la vida. Liceaga creó el Instituto Antirrábico, para la producción de la vacuna antirrábica.⁴

Relacionado con el concepto de higiene personal, lo dicho en 1901 por el doctor Porfirio Parra resulta de gran importancia por la profunda e ineludible relación de la higiene con las condiciones socioeconómicas del individuo o de la comunidad:

La higiene personal es la base de la higiene pública, ya que aquella está estrechamente relacionada con la economía y con cierta cultura intelectual y moral. Ciertamente, para que un individuo siga los preceptos higiénicos, el primer requisito es que tenga los medios para hacerlo, pues no cumple con la higiene todo el que quiere sino el que además de querer, puede. En efecto, los primeros mandamientos de la higiene se refieren a la habitación, que debe ser amplia, bien ventilada y bien iluminada; a los vestidos, que deben ser convenientes y adecuados; a la alimentación, que debe componerse de alimentos de buena calidad, ingeridos en cantidad conveniente; al aseo personal, lo cual supone agua y jabón y, por lo menos, varias piezas de ropa interior. Esmerar estas condiciones es lo mismo que decir que ellas no pueden ser cumplidas por los desheredados de la fortuna y del trabajo.

Al finalizar el siglo XIX, la evolución de las ideas,⁴ de las relaciones y de las diferencias y semejanzas entre los países y las comunidades de América, desencadenó la búsqueda de un modelo de integración formativo, normativo y de regulación en lo referente a la salud pública. El interés de México en el proceso de creación de la Organización Panamericana de la Salud data de hace más de 100 años y se debe, en gran parte, a los doctores Eduardo Liceaga y José Ramírez. En 1892, la Asociación Americana de Salud Pública realizó su congreso en la ciudad de México, habiéndose nombrado vicepresidente al doctor Liceaga. Uno de los logros del congreso fue el reforzamiento de las acciones sanitarias entre México y Estados Unidos. Cinco años después, en 1897, el doctor Ramírez asistió al siguiente congreso, realizado en Washington DC, con la representación de México. La participación de los doctores Liceaga y Ramírez

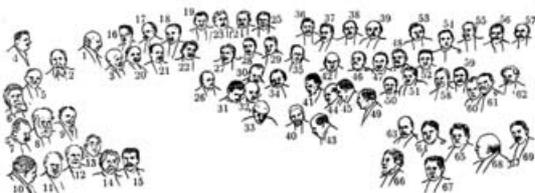


Fig. 26. Pauta para la identificación de los académicos representados en el cuadro de 1923.

1. Manuel S. Soriano (1837-1927); 2. Manuel Villada (1841-1924); 3. Manuel Toscanini (1860-1927); 4. Santiago Ramírez (1880-1945); 5. Francisco Hurtado (1859-1937); 6. Gregorio Mirandabal (1846-1932); 7. Octaviano González Fabila (1870-1928); 8. Alberto López Herrera (1850-1928); 9. José de Jesús González (1873-1933); 10. Enrique O. Aragón (1880-1942); 11. Samuel García (1862-vivo); 12. Ramón Icaza (1848-1926); 13. Miguel R. Sobosón (1875-1947); 14. Jesús E. Monjarás (1846-1944); 15. Novilla Ramírez de Arellano (1831-1924); 16. Gabriel M. Mahla (1876-vivo); 17. José Terré (1864-1924); 18. Germán Elías Lombardo (1872-1924); 19. Luis S. Viramontes (1879-1947); 20. Luis Trocena Alcala (1857-1946); 21. Julián Villarreal (1869-1934); 22. Emilio F. Montado (1863-1936); 23. Ignacio Prieto (1870-1930); 24. Joaquín Coto (1866-1943); 25. Manuel Uribe y Troncoso (1867-vivo); 26. Daniel M. Vélez (1867-1935); 27. Francisco Bulman (1868-1943); 28. Juan Manuel Noriega (1860-vivo); 29. Antonio F. Lanza (1871-1947); 30. Donato López (1860-1940); 31. José Joaquín Inguero (1893-vivo); 32. Ricardo E. Cicero (1869-1935); 33. Fernando Ocaranza (1876-vivo); 34. Jesús Arcoo (1888-vivo); 35. Ángel Briceno Vasconcelos (1883-1933); 36. Francisco Paz (1881-vivo); 37. Rosendo Amor (1878-vivo); 38. Emilio del Razo (1868-1947); 39. Gonzalo Castañeda (1872-1947); 40. Ricardo E. Manuél (1867-1949); 41. Ulises Valdez (1874-1930); 42. Rafael Silva (1876-1949); 43. Francisco de P. Miranda (1890-1930); 44. Antonio F. Alonso (1868-1935); 45. Evarado Landa (1877-1950); 46. Tomás G. Ferrín (1881-vivo); 47. Miguel E. Cordero (1869-1931); 48. Manuel Godoy Álvarez (1867-1936); 49. Pedro F. Peredo (1863-1923); 50. Alonso Francia (1878-vivo); 51. Ernesto Covarrubias (1883-vivo); 52. Juan Volquero Uribe (1863-1943); 53. Eliseo Ramírez (1889-1940); 54. José Tomás Rojas (1891-vivo); 55. Daniel Vergara López (1863-1938); 56. Manuel S. Iglesias (1860-1941); 57. Antonio Matienzo (1859-1932); 58. Ángel Vallarino (1876-vivo); 59. Rafael Carrillo (1870-1941); 60. Indro Espinosa de los Reyes (1881-1931); 61. Luis Rivera Borrás (1883-1935); 62. Ramón Parde (1866-1940); 63. Ernesto Uchib (1876-1940); 64. Francisco Castillo Nájera (1896-1935); 65. Ricardo Tapia Fernández (1873-vivo); 66. José María Gama (1836-1936); 67. Genaro Escobedo (1878-1941); 68. Novilla Lado (1858-1929); 69. Rafael Rojas Lina (1879-vivo).

Figura 1. Cuadro ubicado en la Academia Nacional de Medicina, que reúne a los académicos de 1923; pintado por don Manuel del Valle. Para facilitar su identificación, en la parte inferior se muestra un listado numérico de los académicos. Fotografía reproducida del libro *Historia de la Academia Nacional de Medicina de México*, de Fernández del Castillo (1956), con autorización de la Academia Nacional de Medicina.

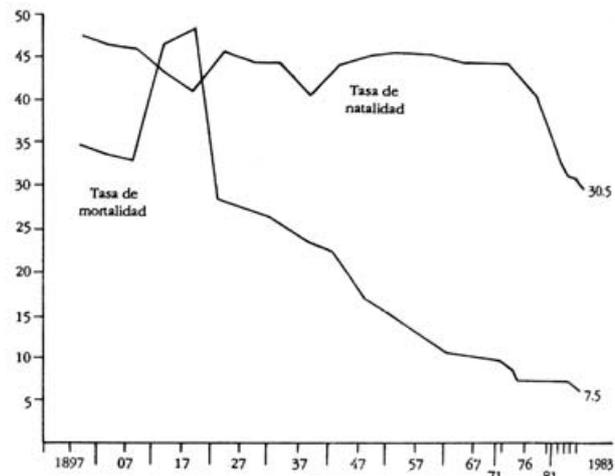
en los citados congresos constituyó un respaldo valioso para los proyectos que se presentarían en los primeros años del siglo XX sobre el control de enfermedades sometidas a cuarentena en América.⁵

En la década siguiente, en octubre de 1901, en la ciudad de México se llevó a cabo la Segunda Conferencia Internacional de los Estados Americanos, la cual tuvo como propósito general acercar a los países de América en cuanto a la solución de problemas comunes. Aunque la agenda era básicamente político-económica, se dio espacio a la salud pública. La Conferencia acordó que el Consejo Directivo de la Unión Internacional de Repúblicas Americanas (hoy Organización de Estados Americanos) programara y organizara convenciones periódicas sobre sanidad, con la presencia de representantes de las naciones americanas, para formular normas y regulaciones con el propósito de que las medidas de la cuarentena pudieran ser reducidas al mínimo en relación con el cólera, la fiebre amarilla, la peste bubónica y otras enfermedades endémicas. Por ese entonces, la salud no era un valor común en América.⁵

La primera guerra mundial impidió el desarrollo de conferencias, además de que México se encontraba bajo las diversas acciones del movimiento revolucionario. Para septiembre de 1926 se inició una nueva etapa en la salud pública continental con la organización, en Washington DC, de la Primera Conferencia Panamericana de Directores de Sanidad Pública. El doctor Bernardo Gastelum, representante de México, presentó el libro *La persecución de la sífilis desde el punto de vista de la garantía social*, a raíz de lo cual el delegado de Brasil expresó: "México se presenta como siempre igual, a la vanguardia". Dicha conferencia fue el principio de las reuniones de Ministerios de Salud de América.⁵

El gran crecimiento poblacional observado a partir del periodo posrevolucionario tiene gran impacto en la salud pública. El número de mexicanos aumentó de 13 millones en 1900 a 20 millones en 1940 y de 37 millones en 1960 a 70 millones en 1980, llegando en 2005 a 103 millones de habitantes. Este enorme incremento se asocia con las áreas mencionadas al inicio de este ensayo: la práctica médica progresa de manera estable y reconoce a la higiene como valor prioritario, tanto en las personas como en la comunidad, debido a esto último surge la salud pública como interés nacional y continental. La figura 2 muestra la principal causa de este gran aumento poblacional: la disminución de la mortalidad en una población cuyo índice de natalidad se mantuvo estable. La causa de la disminución constante de la mortalidad se debe básicamente a dos causas: el surgimiento de vacunas y de antibióticos, así como el incremento sólido en el uso de ambos.⁶

Respecto al inicio del siglo XX, el doctor Fernando Martínez Cortés señala: "en síntesis, la última década del siglo XIX entra de lleno a una nueva época; ahora son otros los conceptos y otras las acciones para luchar contra las enfermedades que constituyen problemas de salud pública.



GRÁFICA XX.1. México: Tasas de natalidad y mortalidad

Figura 2. Principal causa del gran aumento poblacional en México: la disminución de la tasa de mortalidad de 17 a 8 (número de defunciones por cada 1000 habitantes), en el mismo periodo (1947-1974) en el que la tasa de natalidad (número de nacimientos por cada 1000 habitantes) se mantuvo estable. Reproducida de "Dinámica de la población y la salud" (Urbina Fuentes, 1990), con autorización del autor.

Lo que en adelante se haga tendrá que enmarcarse en otros conocimientos o teorías. El corte histórico se impone". Por su parte, el doctor Federico Ortiz Quesada, respecto a la conclusión del siglo XX, considera que "a un siglo de haberse iniciado la construcción de una red médica y hospitalaria de salud y seguridad sin paralelo, tal experiencia histórica condujo a México en 1994 a la reforma del sistema de salud que habría de contemplar la descentralización, la ampliación de cobertura, un paquete básico de salud y la mejoría en la calidad, la eficiencia y la equidad de los servicios médicos, en particular de los hospitales".^{1,4}

Referencias

1. **Ortiz-Quesada F.** Hospitales. México: McGraw-Hill-Interamericana; 2000.
2. **Agostini C.** El arte de curar: deberes y prácticas médicas porfirianas. En: Agostini C, Speckman E, editores. Modernidad, tradición y alteridad. La ciudad de México en el cambio de siglo (XIX-XX). México: Instituto de Investigaciones Históricas, Universidad Nacional Autónoma de México; 2001, pp. 97-111.
3. **Fernández del Castillo F.** Historia de la Academia Nacional de Medicina de México. Libro conmemorativo del Nonagésimo Aniversario de la Fundación de la Sección Médica de la Comisión Científica de México (19 de abril de 1864). México: Academia Nacional de Medicina; 1956.
4. **Martínez-Cortés F.** La medicina científica y el siglo XIX mexicano. Segunda edición. México: Fondo de Cultura Económica; 1997.
5. **Fajardo-Ortiz G.** México y su participación en los inicios de la Organización Panamericana de la Salud. En: Academia Nacional de Medicina, editora. Cooperación Internacional sobre Salud en México. México: Piensa; 1995.
6. **Urbina-Fuentes M.** Dinámica de la población y la salud. En: De la Fuente JR, Martuscelli J, Alarcón D, editores. La investigación en salud: balance y transición. México: Fondo de Cultura Económica/SSA; 1990.

Doctora María Elena Anzures López (1926-2008)

Luis Guevara-González*

Clínica Médica Sur, México D.F., México

En su momento, fui uno de los cinco académicos elegidos por la doctora María Elena Anzures López para avalar su solicitud de ingreso a esta Academia. Ahora me corresponde leer esta pequeña nota en su honor.

La doctora María Elena Anzures López recibió el título de médico cirujano en la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México, el 17 de octubre de 1951. Su examen profesional y lo destacado de su carrera ameritaron que fuera distinguida con mención honorífica.

La vida académica de la doctora Anzures López transcurrió íntegramente en el Hospital General de la Secretaría de Salud. Estudió Medicina General y Gastroenterología en distintas unidades de ese hospital, fue profesora de pregrado de la Clínica de Gastroenterología desde 1954, en que fue nombrada profesora ayudante, luego profesora adjunta de 1956 a 1963 y, por fin, profesora titular de la Clínica del Aparato Digestivo a partir de 1964.

Asimismo, su actividad institucional la inició como médica adscrita por oposición del Servicio de Gastroenterología, luego fue profesora adjunta de Gastroenterología por concurso, y al final fue nombrada por oposición jefa del Servicio de Gastroenterología a partir de 1958.

Escribió numerosos artículos sobre diversos aspectos clínicos de la gastroenterología, pero también en torno a temas de investigación original.

La mayor parte de su bibliografía está en *Revista del Hospital General*, pero también publicó en *Revista de Gastroenterología de México* y *Gaceta Médica de México*, órgano de difusión de esta Academia.

También fue miembro de la Sociedad Médica del Hospital General y de la Asociación Mexicana de Gastroenterología, donde ocupó puestos de importancia hasta llegar a ser presidenta en el periodo 1971-1972.

Ingresó a nuestra corporación el 9 de septiembre de 1979, en calidad de socia numeraria. Posteriormente ascendió a socia titular.

Fue miembro de distintas comisiones de la Academia Nacional de Medicina, la más importante de ellas fue la de presidenta del Área de Gastroenterología del Departamento de Medicina.

La doctora Anzures tuvo tres grandes amores en su vida: la Clínica de Gastroenterología, la docencia y su querido Hospital General.

La conocí en 1950, cuando yo era alumno de cuarto año de la Carrera de Médico Cirujano y cursaba la Clínica de Gastroenterología, en la cátedra que impartía el doctor Flores Espinosa, en el Pabellón 19 del tantas veces mencionado Hospital General de la Secretaría de Salud.

Ella no laboraba en el Pabellón 19 sino en el 24, uno de los más grandes del hospital y consagrado a la gastroenterología médico-quirúrgica.

La doctora Anzures López, junto con otros destacados gastroenterólogos del Pabellón 24, recibía pequeños grupos de alumnos para introducirlos en los secretos de la clínica y patología gastrointestinales.

A veces nos citaba en las tardes para tratar temas específicos de la especialidad. Aún recuerdo haber recibido de ella algunos consejos que contribuyeron en forma importante a mi formación profesional.

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Luis Guevara-González. Puente de Piedra 150, consultorio 603, torre II, Col. Toriello Guerra, Del. Tlalpan, 14050 México D.F., México. Tel.: (55) 5606 2277, extensión 4395. Correo electrónico: lguevara@medicasur.org.mx

Algunas consideraciones sobre los tumores GIST

Hemos leído el artículo de Medina-Franco y colaboradores acerca de los factores pronósticos de los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) publicado en el número 2 del volumen 145 de *Gaceta Médica de México*.¹ Llama la atención la escasa relevancia prestada a las mutaciones KIT y PDGFRA, pues el tratamiento combinado para los tumores GIST resultado de la integración de la terapia quirúrgica y molecular ha sido demostrado.²

Se ha comprobado que las deleciones del exón 11 de KIT y la pérdida somática de la forma normal de KIT identifican a un grupo de pacientes con pronóstico poco alentador. La mutación del receptor de c-KIT tiene un valor predictivo acerca del curso de la enfermedad y puede contribuir al manejo individualizado de los pacientes.³ El mesilato de imatinib, fármaco ampliamente usado, bloquea la actividad del receptor de cinasa de tirosina de c-KIT y otros, y actualmente es el tratamiento de primera línea en pacientes con enfermedad avanzada no quirúrgica y con mutación del exón 11 de KIT.

El sunitinib, otro inhibidor de cinasa de tirosina, ha mostrado ser muy útil en los pacientes con mutaciones del exón 9 de c-KIT, quienes por lo general presentan menor respuesta a imatinib.^{4,5} La terapia molecular dirigida y el

mejor conocimiento del efecto del estado mutacional en las respuestas terapéuticas podrán optimizar el pronóstico de los tumores GIST avanzados, y no fueron considerados en el trabajo referido.

Dr. Guillermo J. Ruiz Delgado,
Dr. Guillermo J. Ruiz-Argüelles,
Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla,
Laboratorios Clínicos de Puebla.
Correo electrónico: grui22@clincarui.com
www.clinicarui.com

Referencias

1. Medina-Franco H, Aguilar-Jiménez JR, Medina-Cuairán JZ. Tumores del estroma gastrointestinal. Análisis de factores pronósticos en un grupo de pacientes mexicanos. *Gac Med Mex* 2009;145:91-96.
2. Gold JS, Dematteo RP. Combined surgical and molecular therapy: the gastrointestinal stromal tumor model. *Ann Surg* 2006;244:176-184.
3. Hou YY, Grabellus F, Weber F, Zhou Y, Tan YS, Li J, et al. Impact of KIT and PDGFRA gene mutations on prognosis of patients with gastrointestinal stromal tumors after complete primary tumor resection. *J Gastrointest Surg* 2009 Mar 17 (Epub ahead of print).
4. Blay JY. New paradigms in gastrointestinal stromal tumour management. *Ann Oncol* 2009;20(Suppl 1):18-24.
5. Siehl J, Thiel E. C-Kit, GIST and imatinib. Recent results. *Cancer Res* 2007;176:145-151.

Estimados Editores:

Agradecemos el interés y los comentarios del doctor Ruiz Delgado respecto al artículo "Tumores del estroma gastrointestinal: análisis de factores pronósticos en una población de pacientes mexicanos".¹ El comentario es atinado al mencionar que las mutaciones en el c-KIT y PDGFR han demostrado ser de valor no solo para predecir el pronóstico de estos pacientes sino como marcadores de respuesta a la terapia blanco molecular, es decir, tanto a mesilato de imatinib como a sunitinib.² De tal forma, se ha observado que los tumores con la mutación en el exón 11 del c-KIT responden mejor a imatinib que aquellos con mutaciones del exón 9, los cuales suelen tener mejor respuesta al sunitinib.^{2,3} El objetivo del estudio fue, sin embargo, establecer factores pronósticos de utilidad práctica en nuestra población mexicana.

Es bien conocido que incluso en países del primer mundo todavía no es rutinario el análisis mutacional de los tumores GIST. Probablemente el doctor Ruiz Delgado tenga acceso a él en su laboratorio, y lo felicitamos por ello; sin embargo, ante la evidencia de la utilidad de la terapia blanco molecular como tratamiento adyuvante,⁴ consideramos importante categorizar los grupos de riesgo con herramientas disponibles para la mayoría de los laboratorios y tratando de ir más allá de los marcadores morfológicos tradicionales, como el número de mitosis, el tamaño tumoral y su localización, factores utilizados actualmente en la clasificación de riesgo tumoral.^{5,6}

De hecho, en el citado estudio de tratamiento adyuvante con mesilato de imatinib, el único criterio de inclusión fue el tamaño tumoral mayor de 3 cm. Como demostramos en

nuestro trabajo, el tamaño tumoral dista mucho de reflejar en forma fidedigna el comportamiento biológico de una neoplasia. Por otra parte, la falta de análisis mutacional en este tipo de tumores no se debe a la falta de interés ni al desconocimiento de su importancia en nuestro medio sino a una realidad en la que se trata de buscar con los recursos a la mano, una mejor categorización del riesgo de los tumores GIST, lo que podría redundar en un manejo más selectivo de los pacientes con esta patología.

Dr. Heriberto Medina Franco,
Dr. Juan Ramón Aguilar Jiménez,
Dr. Jorge Zerón Medina-Cuairán,
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". Correo electrónico: herimd@hotmail.com

Referencias

1. Medina-Franco H, Aguilar-Jiménez JR, Medina-Cuairán JZ. Tumores del estroma gastrointestinal. Análisis de factores pronósticos en un grupo de pacientes mexicanos. *Gac Med Mex* 2009;146:91-96.
2. Lasota J, Miettinen M. Clinical significance of oncogenetic KIT and PDGFR mutations in gastrointestinal stromal tumours. *Histopathology* 2008;53:245-266.
3. Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, et al. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* 2003;21:4342-49.
4. DeMatteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localized, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;373:1097-104.
5. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol* 2002;33:459-465.
6. Miettinen M, El-Rifai W, HL Sobin L, Lasota J. Evaluation of malignancy and prognosis of gastrointestinal stromal tumors: a review. *Hum Pathol* 2002;33:478-483.