

F U N D A D A E N 1 8 6 4

Gaceta Médica de México



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

Volumen 148 - N.º 1

Enero - Febrero 2012

ISSN: 0016-3813

www.anmm.org.mx

GIMM

En este número:

**Diabetes *mellitus* tipo 2
en población geriátrica**

**Factores de riesgo en la
retinopatía del prematuro**

**Mortalidad por cáncer
cervico-uterino**

**Medicamentos biotecnológicos
y biocomparables**



PUBLICACIONES PERMANYER
www.permanyer.com



Gaceta Médica de México

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

Volumen 148 - N.º 1

Enero - Febrero 2012

ISSN: 0016-3813

www.anmm.org.mx

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

EDITOR / EDITOR IN CHIEF

Alfredo Ulloa-Aguirre

COEDITOR / ASSOCIATE EDITOR

Fernando Larrea G.

EDITORES EMÉRITOS / HONORARY EDITORS

Luis Benítez Bribiesca
Silvestre Frenk

ASISTENTE EDITORIAL / EDITORIAL ASSISTANT

Ma. Carmen Porragas de la C.

CONSEJO EDITORIAL / EDITORIAL BOARD

Emilio García Procel
José Halabe Cherem
Pablo A. Kuri Morales

Juan Pedro Laclette
Alejandro Mohar Betancourt
José Narro Robles

Alberto Lifshitz
Manuel H. Ruiz de Chávez
Julio Sotelo

COMITÉ EDITORIAL / EDITORIAL COMMITTEE

Juan Miguel Abdo Francis	Luis Felipe Abreu	Ana Elena Lemus	Martín Rosas Peralta
Sara Gloria Aguilar Navarro	Luis Alberto Fernández Carrocera	Israel Lerman	Guillermo Ruiz Argüelles
Carlos A. Aguilar Salinas	Francis Gabbai Laval	Luis Llorente Peters	Fabio Salamanca Gómez
María del Carmen Amigo	Fernando Gabilondo Navarro	Marcía López Alarcón	Melchor Sánchez Mendiola
Lourdes Arellanes	Gerardo Gamba Ayala	Juan Carlos López Alvarenga	Raúl Sansores Martínez
Oscar Arrieta Rodríguez	Jaime García Chávez	Lizbeth López Carrillo	Patricio Santillán Doherty
José Alberto Ávila Funes	Ignacio García de la Torre	Malaquías López Cervantes	Raffaella Schiavon
Fernando Barinagarrementeria Aldatz	Emilio García Procel	Xavier López Karpovitch	Moisés Selman
Verónica Barois Boullard	Raquel Gerson Cwilich	Yolanda López Vidal	José Sifuentes Osornio
Hugo Barrera Saldaña	Diana Gómez Martín	Alejandro Macías Hernández	Xavier Soberón
Gerardo Barroso Villa	Roberto González Amaro	Abraham Majluf Cruz	Antonio Soda Merhi
Carlos Beyer Flores	Clara Gorodezky	Manlio Fabio Márquez Murillo	Julio Sotelo
Paulina Bezauri	Alicia Graef Sánchez	Jaime Mas Oliva	Miguel Stoopon
Rubén Burgos Vargas	Enrique Graue Wiechers	Héctor Mayani	Lizbeth Tejero
Carlos Campillo Serrano	Rosalinda Guevara	Jorge Meléndez Zajgla	Armando Tovar Palacio
Alessandra Carnevale Cantoni	Guerardo Guinto Balanzar	Nahúm Méndez Sánchez	Misael Uribe
Sebastián Carranza Lira	Luis Miguel Gutiérrez Robledo	Moisés Mercado Atri	Fermin Valenzuela
Raúl Carrillo Esper	José Halabe Cherem	Miguel Ángel Mercado	Mario Humberto Vargas Becerra
Edmundo Chávez Cosío	Ali Halhali Baghdad	Alejandro Mohar Betancourt	Florencia Vargas Vorácková
Teresa Corona Vázquez	Mauricio Hernández Ávila	Oswaldo M. Mutchinick B.	Juan Carlos Vázquez
Ricardo Correa Rotter	Miguel Herrera Hernández	Humberto Nicolini	Eduardo Vázquez-Vela Sánchez
Juan Ramón de la Fuente	Marcia Hiriart Urdanivia	Mario Peláez	Leopoldo Vega Franco
Camilo de la Fuente Sandoval	José Clemente Ibarra Ponce de León	Carlos Pineda Villaseñor	Ma. Elisa Vega Memije
José Guillermo Domínguez Cherit	Fiacro Jiménez Ponce	Samuel Ponce de León	Juan Verdejo
Judith Domínguez Cherit	Helgi Helene Jung Cook	José Luis Ramírez Arias	Cynthia Villarreal
Alfonso Dueñas González	Susana Koffman	Ana Cecilia Rodríguez de Romo	Leonardo Viniegra Velázquez
M. ^a Teresa Facha García	Eduardo Lazcano Ponce	Martha Eugenia Rodríguez Pérez	Niels Wachter Rodarte
			Enrique Wolpert Barraza

EDITORES DE SECCIÓN / SECTION EDITORS

Salud y Derecho

José Ramón Cossío Díaz
Lorena Goslinga Remírez
Rodrigo Montes de Oca Arboleya

Biología Molecular y Medicina

Fabio Salamanca Gómez

Ejercicios Clínico-Patológicos

Jesús Aguirre-García
Manuel de la Llata-Romero
Juan Urrusti-Sanz

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

PRESIDENTE / PRESIDENT

David Kershenobich Stalnikowitz

VICEPRESIDENTE / VICE-PRESIDENT

Enrique Ruelas Barajas

SECRETARIO GENERAL / GENERAL SECRETARY

Enrique Graue Wiechers

TESORERO / TREASURER

Javier Mancilla Ramírez

SECRETARIO ADJUNTO / ASSISTANT SECRETARY

Francisco P. Navarro Reynoso

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

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

© 2012 GACETA MÉDICA DE MÉXICO

© 2012 de la presente edición P. Permanyer

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

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

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

© 2012 GACETA MÉDICA DE MÉXICO

© 2012 current edition P. Permanyer

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



PUBLICACIONES PERMANYER

www.permanyer.com

Mallorca, 310 - 08037 Barcelona, España

Tel.: +34 93 207 59 20

Fax: +34 93 457 66 42

Contacto en México: mexico@permanyer.com



Reservados todos los derechos.

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

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



Impreso en papel totalmente libre de cloro



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



Ref. 904AX121



Gaceta Médica de México

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

Volumen 148 - N.º 1

Enero - Febrero 2012

ISSN: 0016-3813

www.anmm.org.mx

Contenido

Editorial

- Sección de Salud y Derecho en la Gaceta Médica de México** 5
David Kershenobich Stalnikowitz, Alfredo Ulloa-Aguirre y Fernando Larrea

Artículos Originales

- Evaluación de la perfusión miocárdica con tomografía computarizada por emisión de fotones individuales (SPECT) cardíaco: utilidad del protocolo sólo-estrés** 6
Enrique Vallejo, César Acevedo, Samuel Varela, José Carlos Alburez y David Bialostozky

- Prevalencia de diabetes mellitus de tipo 2 y factores asociados en la población geriátrica de un hospital general del norte de México** 14
Hugo Gutiérrez-Hermosillo, Enrique Díaz de León-González, Patricia Pérez-Cortez, Héctor Cobos-Aguilar, Violeta Gutiérrez-Hermosillo y Héctor Eloy Tamez-Pérez

- Factores de riesgo asociados a retinopatía del prematuro** 19
Clara Aurora de Jesús Zamorano Jiménez, Manuel Salgado Valladares y Beatriz Velásquez Valassi

- Comparación de la ventriculografía isotópica de equilibrio y la tomografía computarizada con emisión de fotones individuales (SPECT) sincronizado para evaluar la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo en pacientes trasplantados de corazón** 26
Hugo Zetina Tun, Margarita Hernández Flores, Emidio García Nicasio, Carlos Alberto Lezama Urtecho, Gabriel Gómez Calzada y Guillermo Careaga Reyna

- Periodontitis severa, edentulismo y neuropatía en pacientes con diabetes mellitus tipo 2** 34
Rufino Menchaca-Díaz, Bernardo Bogarín-López, Miguel Alberto Zamudio-Gómez y María Cecilia Anzaldo-Campos

- Tendencias de mortalidad por cáncer cervicouterino en las siete regiones socioeconómicas y en las 32 entidades federativas de México en los años 2000-2008** 42
Juan Jesús Sánchez-Barriga

Artículos de Revisión

- El papel de la genética de poblaciones en la inmunología del trasplante en México** 52
Rodrigo Barquera Lozano

- Trampas extracelulares de neutrófilos (NET), consecuencia de un suicidio celular** 68
Juan Carlos Yam-Puc, Liliانا García-Marín y Luvia Enid Sánchez-Torres

Caso Clínico

- Fístula arteriovenosa pial traumática que simula una fístula carotidocavernosa: una enfermedad infrecuente con una presentación excepcional** 76
Jorge Arturo Santos-Franco, Ángel Lee, Giovanna Nava-Salgado, Marco Zenteno, Thamar Gómez-Villegas y Julio César Dávila-Romero

Imágenes de Medicina

- Síndrome de Yunis-Varon** 81
Ricardo Elizondo-Dueñez, Gerardo Rivera-Silva, Hernán Marcos Abdala, Marcelo López-Altamirano y Héctor R. Martínez-Menchaca

Salud y Derecho

- México retoma un liderazgo regulatorio sobre medicamentos biotecnológicos y biocomparables** 83
Christian López Silva

Historia y Filosofía de la Medicina

- Neurorrehabilitación: de un pasado rígido a un futuro plástico** 91
Jaime Bayona-Prieto, Edgardo Bayona y Fidias E. Leon-Sarmiento

In Memoriam

- César Chavarría Bonequi** 97
Silvestre Frenk

- Intrucciones para los Autores** 99

- Índice Global del Volumen 147** 101



Gaceta Médica de México

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

Volume 148 - No. 1

| January - February 2012

| ISSN: 0016-3813

www.anmm.org.mx

Content

Editorial

- Health Law section in the Gaceta Médica de México** 5
David Kershenobich Stalnikowitz, Alfredo Ulloa-Aguirre y Fernando Larrea

Original Articles

- Cost-Effectiveness of stress-only myocardial perfusion single photon emission computed tomography (SPECT) imaging** 6
Enrique Vallejo, César Acevedo, Samuel Varela, José Carlos Alburez y David Bialostozky
- Prevalence of type 2 diabetes mellitus in elderly patients and associated factors in a general hospital of the north of Mexico** 14
Hugo Gutiérrez-Hermosillo, Enrique Díaz de León-González, Patricia Pérez-Cortez, Héctor Cobos-Aguilar, Violeta Gutiérrez-Hermosillo y Héctor Eloy Tamez-Pérez
- Risk factors associated to retinopathy of prematurity** 19
Clara Aurora de Jesús Zamorano Jiménez, Manuel Salgado Valladares y Beatriz Velásquez Valassi
- Gated single photon emission computed tomography (SPECT) and radionuclide ventriculography for evaluate the left ventricle ejection fraction in heart transplant recipients. Comparative study** 26
Hugo Zetina Tun, Margarita Hernández Flores, Emidio García Nicasio, Carlos Alberto Lezama Urtecho, Gabriel Gómez Calzada y Guillermo Careaga Reyna
- Severe periodontitis, edentulism and neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus** 34
Rufino Menchaca-Díaz, Bernardo Bogarín-López, Miguel Alberto Zamudio-Gómez y María Cecilia Anzaldo-Campos
- Mortality trends from cervical cancer in the seven socioeconomics regions and the thirty two federative entities of Mexico, 2000-2008** 42
Juan Jesús Sánchez-Barriga

Opinion Article

- The role of population genetics of Mexico in transplant immunology** 52
Rodrigo Barquera Lozano
- Neutrophil extracellular traps (NET), consequence of a cellular suicide** 68
Juan Carlos Yam-Puc, Liliana García-Marín y Luvia Enid Sánchez-Torres

Clinical Case

- Traumatic arteriovenous pial fistula masquerading as a carotid-cavernous fistula: an uncommon disorder with an unusual presentation** 76
Jorge Arturo Santos-Franco, Angel Lee, Giovanna Nava-Salgado, Marco Zenteno, Thamar Gómez-Villegas y Julio César Dávila-Romero

Medical Images

- Yunis-Varon syndrome: a case report** 81
Ricardo Elizondo-Dueñez, Gerardo Rivera-Silva, Hernán Marcos Abdala, Marcelo López-Altamirano y Héctor R. Martínez-Menchaca

Health and Law

- Mexico recovers leadership on regulation of biosimilar biotech drugs** 83
Christian López Silva

History and Philosophy of Medicine

- Neurorehabilitation: from a rigid past to a plastic future** 91
Jaime Bayona-Prieto, Edgardo Bayona y Fidias E. Leon-Sarmiento

In Memoriam

- César Chavarría Bonequi** 97
Silvestre Frenk

- Instructions to Authors** 99

- Global Index for Volume 147** 101

Sección de Salud y Derecho en la Gaceta Médica de México

David Kershenobich Stalnikowitz^{1*}, Alfredo Ulloa-Aguirre² y Fernando Larrea³

¹Presidente de la Academia Nacional de Medicina; ²Editor; ³Coeditor

En este número de la *Gaceta Médica de México* nos congratula presentar la sección «Salud y Derecho», la cual tiene como antecedente el espacio conocido como «El médico y la ley». El cambio en la denominación no es una cuestión caprichosa. El nuevo nombre va acorde con la amplitud de temas que se busca exponer, los mismos que estarán encaminados a analizar la interrelación que existe entre los ámbitos de la salud y el derecho.

Todos los días los profesionales de la salud nos enfrentamos a situaciones diversas en las que convergen ambas disciplinas, el derecho y la medicina. Las más de las veces es evidente la falta de una adecuada regulación o el desconocimiento sobre las formas de vinculación entre ambas. Como sociedad tenemos una gran necesidad de lograr la comunicación de conocimientos para que, por un lado, los responsables de crear las normas y aplicarlas lo hagan con un mejor entendimiento de la problemática que aqueja al sector de la salud y, por el otro, para que la comunidad médica esté informada de lo que sucede en el mundo jurídico, se familiarice con las normas e instituciones que la rigen, con las resoluciones judiciales que la vinculan y, en general, para que tenga un mayor acceso al conocimiento jurídico orientado a fomentar su participación en la configuración del marco normativo en la materia.

La evolución constante del conocimiento médico y de la ciencia en general tiene que ir aparejada de una adecuada regulación. Esta sólo puede lograrse si existe un diálogo constante entre las diversas disciplinas. El hecho de que el conocimiento generado por las diferentes disciplinas continúe creciendo y practicándose en condiciones de aislamiento en nada beneficia a nuestra sociedad. Además, la antigua idea de la autonomía de las profesiones es superada diariamente por el modo mismo de generación del conocimiento

y los problemas que generan, y que como sociedad debemos tratar de conciliar o resolver. Tanto enfermeras, médicos y científicos como legisladores, jueces y abogados deben construir puentes de comunicación para abordar las diversas problemáticas que se presentan en el desempeño de sus labores, a partir de un enfoque interdisciplinario que les ayude a la comprensión total del fenómeno que buscan tratar.

Con este esfuerzo de los editores de la *Gaceta* y de la sección «Salud y Derecho», se espera que los lectores puedan encontrar en cada número artículos que, además de transmitir información respecto a temas relevantes para ambas disciplinas, les permitan prever los desafíos y anticiparse a los problemas que puedan surgir a través de la convergencia de estos ámbitos del conocimiento.

La idea es dar un nuevo enfoque a esta sección a través de la publicación de trabajos novedosos sobre temas actuales vinculados con la salud y el derecho, para lo cual queremos contar con la contribución de expertos, profesionales, profesores, académicos e investigadores interesados en temas médicos y jurídicos, que aborden la interrelación entre ambos universos desde un enfoque crítico y analítico.

Teniendo en cuenta todos estos elementos, nos complace también comunicar que la Academia Nacional de Medicina y la *Gaceta Médica de México* hemos encomendado la edición de la sección «Salud y Derecho» a José Ramón Cossío Díaz, Lorena Goslinga Remírez y Rodrigo Montes de Oca Arboleya, quienes, con el fin de mantener un diálogo permanente con los lectores y colaboradores de la sección, han generado una cuenta de correo electrónico: gacetasaludyderecho@gmail.com.

Esperamos que esta sección llene las expectativas de información sobre el tema de los lectores de la *Gaceta Médica de México*, órgano informativo oficial de la Academia Nacional de Medicina.

Correspondencia:

*David Kershenobich Stalnikowitz
Academia Nacional de Medicina
E-mail: acadmed@servidor.unam.mx

Evaluación de la perfusión miocárdica con tomografía computarizada por emisión de fotones individuales (SPECT) cardíaco: utilidad del protocolo sólo-estrés

Enrique Vallejo*, César Acevedo, Samuel Varela, José Carlos Alburez y David Bialostozky
Servicio de Cardiología Nuclear, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, México, D.F.

Resumen

La evaluación de la perfusión miocárdica con single photon emission computed tomography (SPECT) está indicada en pacientes con sospecha de cardiopatía isquémica (CI). Sin embargo, el costo del estudio, el tiempo de adquisición y la radiación limitan su indicación. **Objetivos:** Demostrar que el protocolo sólo-estrés del SPECT cardíaco es suficiente para establecer el diagnóstico en pacientes con sospecha de CI, optimizando los recursos en cardiología nuclear. **Métodos:** 122 pacientes con sospecha de CI fueron evaluados con el protocolo sólo-estrés. Para evaluar los valores diagnóstico y pronóstico de este protocolo, los pacientes con SPECT anormal fueron evaluados con angiografía invasiva y los pacientes con SPECT normal fueron evaluados clínicamente durante tres años. **Resultados:** Con el protocolo sólo-estrés se obtuvo el diagnóstico en el 30% del tiempo requerido por el protocolo convencional, con un costo un 40% menor y con un 55% menos de radiación. La certeza diagnóstica y el valor pronóstico del protocolo sólo-estrés fueron comparables con los del protocolo convencional: valor predictivo positivo para enfermedad arterial coronaria (EAC) del 85% y valor predictivo negativo para eventos coronarios del 97%. **Conclusiones:** En pacientes con riesgo intermedio para CI, evaluar la perfusión miocárdica sólo con la fase de estrés es una estrategia que optimiza los recursos en cardiología nuclear y conserva el valor diagnóstico y pronóstico de la prueba.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad arterial coronaria. Perfusión miocárdica. SPECT cardíaco. Imagen de estrés

Abstract

Single photon emission computed tomography (SPECT) myocardial perfusion imaging is widely used for diagnosing coronary artery disease (CAD). However, SPECT costs, imaging time, and radiation exposure, limit SPECT indications. **Objective:** Determine whether a stress-only SPECT imaging would be enough to obtain a diagnosis of CAD improving nuclear laboratory efficiency. **Methods:** 122 patients with unknown CAD were evaluated with stress-only SPECT imaging. In order to evaluate diagnostic accuracy and the prognostic value of the stress-only protocol, patients with abnormal SPECT underwent invasive angiography and patients with normal SPECT were followed-up during 3 years. **Results:** Diagnosis time, SPECT cost, and radiopharmaceutical dosage were significantly lower as compared with the conventional SPECT imaging protocol (30, 40 and 55%, respectively). Diagnostic accuracy and cardiac prognosis information were comparable to those obtained with the conventional imaging protocol (positive predictive value for CAD of 85% and negative predictive value for cardiac events of 97%). **Conclusions:** In patients with intermediate risk for CAD, stress-only SPECT imaging will significantly improve nuclear laboratory efficiency, and with similar accuracy than that the one obtained with the conventional protocol.

KEY WORDS: Coronary artery disease. Myocardial perfusion. Cardiac SPECT. Stress-only imaging.

Correspondencia:

*Enrique Vallejo
Servicio de Cardiología Nuclear y Tomografía Cardíaca
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez
Juan Badiano, 1
Col. Sección XVI, C.P. 14080, México, D.F.
e-mail: vallejo.enrique@gmail.com

Fecha de recepción: 18-02-2011
Fecha de aceptación: 23-08-2011

Introducción

La evaluación de la perfusión miocárdica con *single photon emission computed tomography* (SPECT) cardíaco es un método no invasivo, confiable y reproducible¹⁻³ para el diagnóstico, seguimiento y estratificación del riesgo coronario⁴⁻⁶ en pacientes con EAC y/o CI. El SPECT cardíaco requiere de dos inyecciones del radiotrazador y de la adquisición respectiva de dos imágenes de perfusión (protocolo convencional); una de estas imágenes es adquirida 45-60 min después de la administración del radiotrazador en reposo y la otra, 30-45 min después de la administración del radiotrazador durante el estrés (físico y/o con vasodilatación farmacológica)⁷⁻¹¹. Con la primera imagen se analiza la perfusión miocárdica en reposo (esto es [i.e.], evaluación indirecta del flujo coronario basal) y en pacientes con historia de infarto, la presencia de tejido viable. Con la segunda imagen se analiza la perfusión miocárdica en estrés (i.e., evaluación indirecta del flujo coronario máximo). En general, el diagnóstico de isquemia se obtiene cuando la imagen de estrés es anormal y la imagen de reposo es normal (i.e., disminución del flujo de reserva coronario)¹².

El SPECT cardíaco tiene algunas limitaciones tales como el costo elevado del estudio, el tiempo prolongado de adquisición y la radiación administrada al paciente⁷. El costo por estudio, calculado en el Servicio de Cardiología Nuclear del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, es de 6,000 pesos y el tiempo mínimo de adquisición, de 4 h⁸. En nuestro servicio se realizan, en promedio, 12.5 estudios por día o 2,500 estudios anuales. El 85% de los pacientes referidos a este servicio son portadores conocidos de EAC y/o CI; por tanto, el SPECT cardíaco está indicado para el seguimiento y/o estratificación del riesgo coronario (10.6 pacientes por día). El otro 15% de los pacientes son referidos con el diagnóstico de dolor precordial en estudio y el SPECT cardíaco está indicado para descartar o confirmar la presencia de CI (1.8 pacientes por día). Es decir, que el Servicio de Cardiología Nuclear de nuestra institución invierte aproximadamente 2,160,000 pesos anuales y utiliza 1,600 h por año para obtener el diagnóstico definitivo en este grupo de pacientes, utilizando el protocolo de imagen convencional (Fig. 1 A).

Una alternativa para optimizar los recursos y mejorar la eficiencia del Servicio de Cardiología Nuclear es utilizar únicamente la fase de estrés y obtener el diagnóstico definitivo con una sola imagen en pacientes

con sospecha de CI (protocolo sólo-estrés [Fig. 1 B]). Si esta imagen no demuestra defectos de perfusión, se infiere que el flujo de reserva coronario es normal y que no existe CI; si la imagen demuestra defectos de perfusión, se infiere que el flujo de reserva coronario es anormal y el paciente es portador de CI, y se procede con el tratamiento definitivo¹³. En ambas situaciones, la imagen de reposo no aporta mayor información diagnóstica al estudio y, por tanto, es innecesaria¹⁴.

El objetivo de este estudio es demostrar que el protocolo sólo-estrés es suficiente para establecer el diagnóstico definitivo, estratificar el riesgo coronario y optimizar los recursos utilizados en cardiología nuclear para la evaluación de la perfusión miocárdica en pacientes con dolor torácico y sospecha de CI.

Material y métodos

En un periodo de nueve meses se evaluaron 320 pacientes consecutivos referidos al Servicio de Cardiología Nuclear del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez por dolor precordial y sospecha de CI. En este protocolo fueron incluidos aquellos pacientes con riesgo preprueba intermedio para CI obtenido con base en la estratificación de riesgo propuesta por Diamond y Forrester¹⁵, con electrocardiograma (ECG) en ritmo sinusal, sin alteraciones en la conducción y/o ondas anormales. Fueron excluidos los pacientes que rechazaron participar en el estudio o bien aquellos en los que el médico tratante solicitó la evaluación con el protocolo SPECT estándar.

Protocolo de imagen

Todos los pacientes fueron evaluados únicamente con la fase de estrés, realizada mediante esfuerzo físico en banda sin fin con el protocolo de Bruce o bien, en caso de existir alguna contraindicación a la prueba de esfuerzo en banda sin fin¹⁶, con vasodilatación farmacológica utilizando la infusión intravenosa de dipiridamol (0.56 mg/kg durante 4 min)¹¹. El radiotrazador utilizado en todos los estudios fue sestamibi marcado con tecnecio-99 metaestable (Tc99m), inyectando 15 mCi (555 MBq) al momento de alcanzar el 85% de la frecuencia cardíaca (FC) calculada de acuerdo a la edad del paciente o bien 3 min después de finalizada la infusión del dipiridamol. Las imágenes postestrés fueron adquiridas 30 min después de la inyección del radiotrazador en los pacientes sometidos a estrés físico, o bien 45 min después en los pacientes sometidos a estrés farmacológico con dipiridamol.

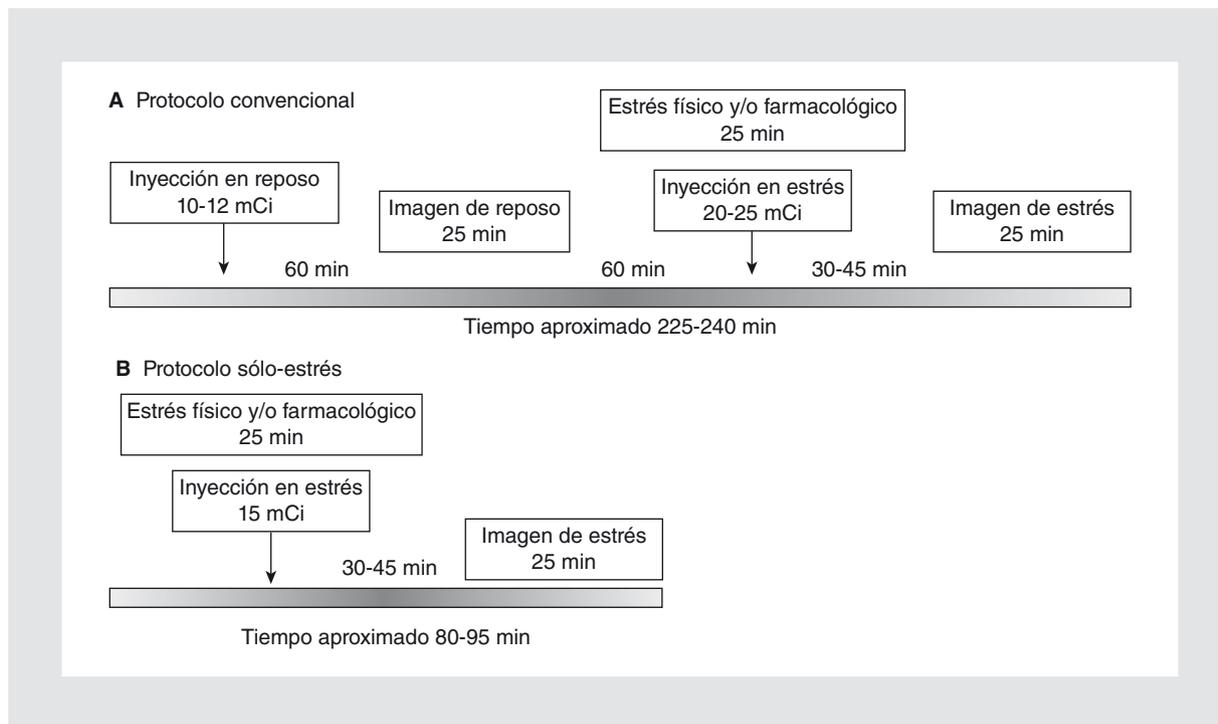


Figura 1. A: se esquematiza la secuencia del protocolo convencional, compuesto por una fase de reposo (1.^a inyección y 1.^a imagen) y una fase de estrés (2.^a inyección y 2.^a imagen). **B:** ilustra que el protocolo sólo-estrés está compuesto únicamente por una inyección del radiotrazador durante la fase de estrés y su respectiva imagen.

Adquisición y procesamiento de las imágenes

Las imágenes fueron adquiridas en sincronización con el ECG (SPECT-gated [SPECT-G]) utilizando una gammacámara de dos detectores (Hawkeye, General Electric), equipada con un tomógrafo de baja resolución para corrección de atenuación (SPECT/CT). Se utilizó el modo de adquisición secuencial (*step and shoot*) con un tiempo parcial de 40 s por imagen y un tiempo total de 21 min (más 4 min requeridos para la colocación del paciente en la gammacámara). La ventana energética fue simétricamente establecida al 20% sobre el valor máximo de energía fotónica para el Tc99m, que es de 140 KeV. El tamaño de la matriz de adquisición fue de 64 x 64 píxeles. Las imágenes fueron reconstruidas con un filtro de bajas frecuencias (Butterworth orden: 5; frecuencias de corte: 0.5 ciclos por píxel) y un filtro de altas frecuencias (filtro de rampa en la proyección posterior). Las imágenes planares dinámicas (*raw data*) fueron evaluadas en dos ocasiones (de forma posterior a la adquisición del estudio y durante la interpretación) para la detección de artificios de imagen. En todos los pacientes fueron evaluadas las imágenes postestrés sin corrección y con corrección para atenuación, utilizando el mapa

tomográfico creado automáticamente durante la reconstrucción de las imágenes¹⁷.

Análisis de las imágenes

Las imágenes fueron analizadas utilizando un modelo de 17 segmentos¹⁸. Las imágenes fueron evaluadas independientemente por dos observadores utilizando una calificación semicuantitativa basada en 5 puntos: 0 = normal, 1 = defecto pequeño, 2 y 3 = defecto moderado y 4 = ausencia de captación. La evaluación final fue obtenida por la suma de las calificaciones de cada uno de los 17 segmentos analizados («índice de perfusión»). Las imágenes de estrés fueron consideradas como normales si el índice de perfusión era igual o menor a 3. El resultado fue considerado como anormal si el índice de perfusión postestrés era igual o mayor a 4 (defecto ligero: entre 4 y 8, defecto moderado: entre 9 y 13, defecto grave: mayor de 13)¹⁹.

Seguimiento de los pacientes

El seguimiento de cada uno de los pacientes se realizó durante los siguientes 36 meses posteriores a la fecha del SPECT cardíaco, mediante la revisión del expediente clínico o una entrevista telefónica cada

seis meses. Se registraron todos los eventos de hospitalización por angina y/o revascularización coronaria (eventos menores), así como infarto y/o muerte (eventos mayores), sucedidos 60 días después del SPECT cardíaco. Los procedimientos de revascularización coronaria realizados en los siguientes 60 días al estudio de perfusión no fueron reportados como eventos adversos, sino como parte de la terapia establecida como consecuencia del resultado del SPECT cardíaco. Los resultados de la angiografía diagnóstica en estos pacientes fueron útiles para el análisis de la certeza diagnóstica de este protocolo. Los procedimientos de revascularización realizados después de 60 días del SPECT cardíaco fueron considerados como eventos mayores debido al deterioro en las condiciones clínicas de los pacientes. Para el cálculo de la certeza diagnóstica se utilizaron los hallazgos de la angiografía invasiva en aquellos pacientes que fueron sometidos a cateterismo por un resultado anormal del SPECT (valor predictivo positivo). En pacientes con perfusión normal en el SPECT el cateterismo cardíaco no está justificado y, por tanto, la certeza diagnóstica fue evaluada mediante el seguimiento clínico del paciente (valor predictivo negativo).

Análisis estadístico

Los valores numéricos fueron expresados en promedio \pm desviación estándar (DE). La prueba *t* de Student, pareada y no pareada, fue utilizada para comparar los valores intragrupal e intergrupales, respectivamente. La concordancia de las calificaciones semicuantitativas de las imágenes fue analizada con la prueba de κ . El análisis del seguimiento clínico se realizó mediante la curva de supervivencia de Kaplan-Meier. La certeza diagnóstica y los valores predictivos positivo y negativo fueron calculados de forma convencional. Un valor de *p* menor de 0.05 fue considerado estadísticamente significativo.

Resultados

Características de los pacientes

De los 320 pacientes evaluados en este periodo de tiempo, 105 (33%) fueron excluidos del estudio por alteraciones basales en el ECG, 63 (20%) porque el médico tratante solicitó la realización del estudio completo y 30 (9%) porque rechazaron ser parte de este protocolo. La población final del estudio quedó constituida por 122 pacientes: 71 del sexo femenino (58%) y 51 del sexo masculino (42%). El promedio de edad fue de

Tabla 1. Características clínicas de la población

n	122
Edad (años)	58 \pm 8
Hombres	51 (42%)
FEVI (%)	61 \pm 6%
Factores de riesgo	
DM	30 (25%)
Hipertensión arterial	80 (66%)
Tabaquismo	29 (24%)
Dislipidemia	30 (25%)
Índice de masa corporal (kg/m ²)	
20-25	88 (72%)
25-30	22 (18%)
> 30	12 (10%)
Estrés	
Físico	83 (68%)
Farmacológico	39 (32%)
Resultado del SPECT	
Normal	96 (79%)
Anormal	26 (21%)

DM: diabetes mellitus.

58 \pm 8 años. Con base en la estratificación de Diamond y Forrester, el riesgo clínico de ser portador de CI fue de 0.50 \pm 0.17 (i.e., riesgo intermedio). Las características clínicas de esta población se resumen en la tabla 1.

Fase de estrés

La fase de estrés se realizó con esfuerzo físico en 83 pacientes (68%). El promedio del tiempo de ejercicio fue de 7.5 \pm 3.4 min y el gasto energético, de 8.6 \pm 1.8 METS. En 16 pacientes (19%) se observó infradesnivel del punto J mayor de 1 mm con rectificación del segmento ST en el ECG. La fase de estrés se realizó con vasodilatación farmacológica en 39 pacientes (32%). En ninguno de los pacientes se observaron cambios en el ECG.

Resultados del estudio SPECT

Los pacientes fueron divididos en dos grupos: grupo 1: enfermos con SPECT anormal (n = 26, 21%) y

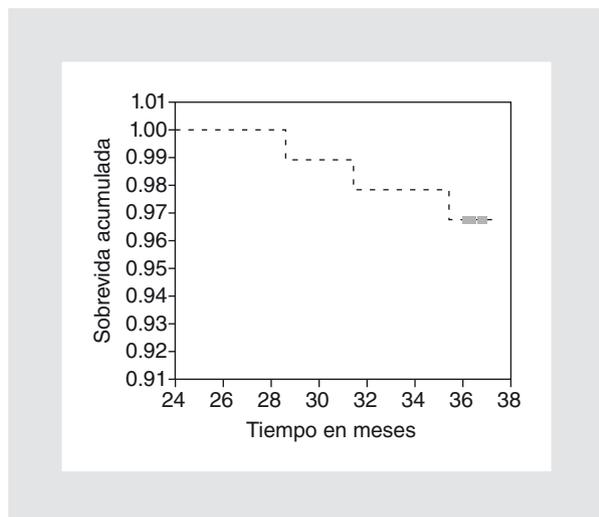


Figura 2. La curva de Kaplan-Meier demuestra la sobrevida acumulada libre de eventos coronarios durante el periodo de seguimiento de los pacientes con SPECT normal evaluados con el protocolo sólo-estrés. La sobrevida anualizada libre de eventos fue del 1%.

grupo 2: pacientes con SPECT normal ($n = 96$, 79%). En 89 pacientes (73%) el diagnóstico definitivo se obtuvo con sólo una imagen (imagen postestrés no corregida para atenuación). En cinco pacientes del grupo 1 y en 28 del grupo 2 ($n = 33$ pacientes, 27%) se requirió de las imágenes postestrés corregidas para atenuación. El análisis semicuantitativo de las imágenes SPECT de los pacientes del grupo 1 demostró, en promedio, un índice de perfusión de 10.01 ± 3.10 (i.e., perfusión anormal). El análisis semicuantitativo de la perfusión en los pacientes del grupo 2 demostró, en promedio, un índice de perfusión de 3.12 ± 0.62 (i.e., perfusión normal). La concordancia del análisis semicuantitativo entre los dos observadores fue significativa ($k = 0.8$; intervalo de confianza [IC] 95%: 0.223-1.231; $p < 0.05$).

Correlación angiográfica y seguimiento clínico

Todos los pacientes del grupo 1 fueron evaluados con angiografía coronaria. En 22 de estos enfermos el estudio angiográfico demostró lesiones coronarias significativas en por lo menos un vaso (valor predictivo positivo: 85%). En dos pacientes con SPECT anormal se demostraron lesiones no significativas de la coronaria derecha (obstrucción menor al 50% de la luz vascular) y en los otros dos no se demostraron placas ateromatosas. El seguimiento clínico de los pacientes del grupo 2 se completó en 94 sujetos (98%) con una duración de 36 ± 3 meses. Durante este periodo,

cuatro pacientes fallecieron por causas no cardíacas y tres fueron internados con el diagnóstico de angina. La angiografía invasiva de estos enfermos demostró EAC significativa en el territorio de la circunfleja (dos pacientes) y en el de la coronaria derecha (un paciente). No se reportaron eventos coronarios mayores (valor predictivo negativo: 97%). La sensibilidad del protocolo sólo-estrés fue del 88% y la especificidad, del 95%. La incidencia anualizada de eventos coronarios fue del 1% (Fig. 2).

Optimización de los recursos

Con el protocolo sólo-estrés, el diagnóstico final se obtuvo en menor tiempo que con el protocolo de dos imágenes (59.7 vs 204.7 min; $p < 0.001$). El costo calculado para obtener el diagnóstico definitivo con el protocolo sólo-estrés fue de 439,200 pesos (3,600 pesos por estudio) en comparación con los 732,000 pesos que se hubieran necesitado para evaluar a estos 122 pacientes con el protocolo convencional. Es decir, que utilizando sólo la imagen postestrés los costos en la evaluación de la perfusión miocárdica se redujeron en un 40%.

Finalmente, con el protocolo sólo-estrés se administraron únicamente 15 mCi a cada uno de los pacientes y, en comparación con el protocolo convencional, la exposición a la radiación se redujo en un 55%. La calidad de la imagen obtenida con el protocolo sólo-estrés fue diagnóstica en todos los estudios e incluso la calidad del SPECT-G fue suficiente para evaluar la función ventricular izquierda de acuerdo a los parámetros establecidos previamente²⁰ (Fig. 3).

Discusión

La certeza diagnóstica y el valor pronóstico del SPECT cardíaco han establecido esta técnica como una herramienta confiable en la evaluación no invasiva de los pacientes con sospecha de CI¹⁻⁶. Sin embargo, el tiempo prolongado de adquisición, el costo elevado del estudio y la radiación administrada al paciente limitan sus indicaciones. Por tanto, es necesario evaluar nuevos protocolos de imagen que modifiquen favorablemente estas limitaciones. Los resultados de nuestro estudio demostraron que la certeza diagnóstica y el valor pronóstico del protocolo sólo-estrés son comparables al protocolo convencional en la evaluación de pacientes con sospecha de CI, pero con menor costo, menor tiempo de adquisición y menor radiación administrada al paciente.

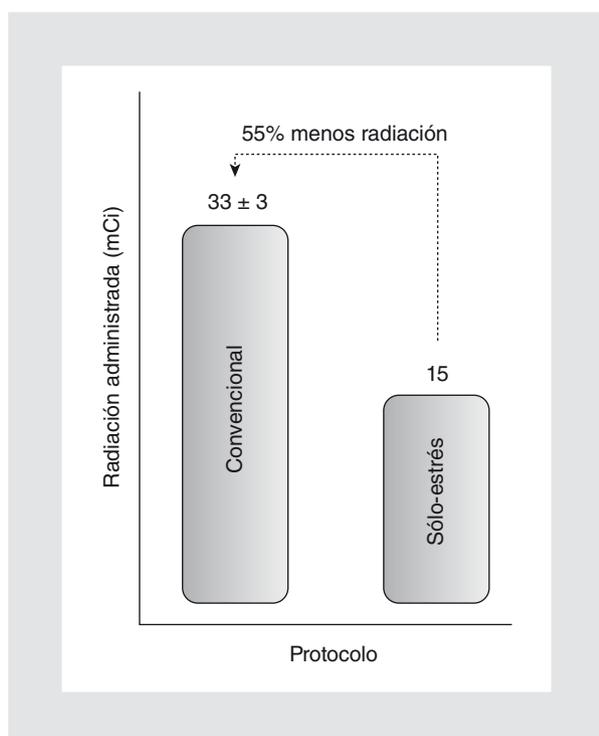


Figura 3. La exposición a la radiación se reduce en un 55% con el protocolo sólo-estrés en comparación con el protocolo convencional. Esto se debe a que los pacientes evaluados con el protocolo sólo-estrés recibieron 15 mCi, en comparación con los 33 ± 3 mCi que hubieran sido administrados en caso de utilizar el protocolo convencional.

Optimización del tiempo de adquisición del estudio

Al reducir el tiempo que los pacientes permanecen en el Servicio de Cardiología Nuclear, se reduce también el tiempo de ocupación del personal médico y paramédico, y el tiempo de uso de la gammacámara. Con el protocolo sólo-estrés el diagnóstico definitivo se obtuvo con el 30% del tiempo requerido por el protocolo convencional. Uno de los grandes problemas de atención en nuestras instituciones de salud es el continuo incremento en la demanda de servicios, lo que ocasiona la saturación de los mismos y el retraso en la programación de los estudios. Este protocolo de imagen ofrece una solución a este problema. Por ejemplo, si en nuestro servicio se atiende un promedio de 360 pacientes anuales con sospecha de CI y, con base en nuestros resultados, se utilizarían 1,228 h para realizarles este estudio, con el protocolo sólo-estrés podríamos atender a este mismo número de pacientes en 368 h al año; en las 860 h «ahorradas» se podría atender a otros 252 pacientes con sospecha de CI.

En consecuencia, en un año podríamos atender a 612 pacientes en nuestro servicio.

Optimización de los costos del estudio

El análisis de nuestros resultados demostró que el diagnóstico definitivo, utilizando el protocolo sólo-estrés, se obtuvo con un costo un 40% menor al del protocolo convencional. Es decir, que en la evaluación de este grupo de pacientes se ahorraron 292,800 pesos. Sin embargo, si el tiempo de inclusión de pacientes al estudio hubiera sido de 12 meses y todos los pacientes y/o médicos tratantes hubieran aceptado el protocolo sólo-estrés, la cifra de pacientes incluidos en el año del estudio habría sido de 287, con un ahorro aproximado de 688,800 pesos en su evaluación diagnóstica. Finalmente, en el año siguiente al del estudio se realizaron en nuestra institución 463 estudios en pacientes con sospecha de CI (i.e., un incremento del 8%). Excluyendo el 30% de estos pacientes por ser portadores de un ECG basal anormal, 324 pacientes con sospecha de CI podrían haberse estudiado con el protocolo sólo-estrés; por tanto, en ese año el ahorro calculado sería de 777,600 pesos.

Optimización de la radiación administrada

En los últimos años se ha incrementado el uso de auxiliares diagnósticos por imagen; por tanto, resulta indispensable asumir el precepto *As Low As Reasonably Achievable* (ALARA)²¹ y ocuparnos por exponer a los pacientes a la menor radiación posible. Con el protocolo sólo-estrés se logró reducir en un 55% la radiación administrada al paciente. Esta cifra fue alcanzada gracias a que, a diferencia de estudios previos^{14,22}, administramos en estos pacientes sólo el 45% de la dosis utilizada con el protocolo convencional (15 vs 33 mCi), sin un impacto negativo en la calidad de la imagen. Actualmente se acepta que un estudio de imagen con alta exposición a la radiación es cuando se administra al paciente una dosis efectiva de 20-50 mSv²³. La evaluación de la perfusión miocárdica con SPECT y protocolos convencionales con sestamibi o tetrofosmin alcanza una dosis efectiva de 13 mSv, y un protocolo dual (reposo con talio-201/estrés con sestamibi) o estrés/redistribución con talio-201 implica una dosis efectiva superior a los 20 mSv²⁴. Con el protocolo sólo-estrés la dosis efectiva administrada al paciente es inferior a los 7 mSv. Este concepto es aún más importante en la evaluación de mujeres con riesgo bajo y/o intermedio para CI, ya que los efectos adversos de la

radiación son más frecuentes en la mujer que en el hombre; por tanto, el protocolo sólo-estrés es una mejor alternativa en esta situación^{23,24}.

Valor diagnóstico y pronóstico del protocolo sólo-estrés

Independientemente de que los recursos en cardiología nuclear fueran optimizados con este protocolo, era necesario confirmar que la certeza diagnóstica y el valor pronóstico del protocolo sólo-estrés son comparables con los obtenidos mediante el protocolo convencional. Los resultados de este estudio confirman que el valor predictivo positivo del sólo-estrés para identificar a los pacientes con EAC es del 85%, cifra comparable a la obtenida con el protocolo convencional¹⁻⁴. Por otro lado, en los 36 meses de seguimiento de los pacientes con resultado normal sólo se registraron tres eventos de angina y no se reportaron eventos mayores (infarto y/o muerte). La incidencia anualizada de eventos coronarios fue del 1%, cifra que también es comparable con la reportada en la literatura utilizando el protocolo convencional²⁵⁻²⁷.

Limitaciones del estudio

En las instituciones de tercer nivel, como el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, que son hospitales de referencia para enfermos con padecimientos cardiovasculares y EAC establecida, la aplicación rutinaria del protocolo sólo-estrés tiene limitaciones, ya que la imagen de reposo tiene un gran valor pronóstico en este grupo de enfermos. En consecuencia, en estos hospitales el número de enfermos que se benefician de este protocolo es menor. El protocolo sólo-estrés ofrece mayor beneficio a centros hospitalarios en donde se establece el primer contacto con el paciente que acude con dolor precordial y sospecha de CI; sin embargo, en muchos de estos hospitales no existe la tecnología para realizar el SPECT cardíaco.

Por otra parte, la mayoría de nuestros pacientes fueron evaluados con esfuerzo físico en banda sin fin (68%). La especificidad que ofrece la combinación de una imagen de perfusión normal con una prueba de esfuerzo físico normal es superior a la obtenida con la fase de estrés mediante vasodilatación farmacológica. Así mismo, en el 30% de nuestros pacientes se analizaron las imágenes corregidas para atenuación (SPECT/CT), con lo cual también se incrementa la especificidad del diagnóstico. Está claro que estos dos aspectos influyeron favorablemente en nuestros resultados.

Finalmente, con el protocolo sólo-estrés existe el riesgo de obtener una imagen «seudonormalizada» y perder la oportunidad de identificar otros hallazgos asociados con enfermedad trivascular, tales como la dilatación transitoria de la cavidad ventricular izquierda²⁸. Sin embargo, estudios previos han demostrado que el análisis de la perfusión miocárdica conjuntamente con la evaluación del tamaño de la cavidad ventricular izquierda, la fracción de expulsión ventricular izquierda (FEVI) obtenida con SPECT-G y la evaluación de la movilidad regional excluyen esta posibilidad con una certeza diagnóstica del 97%²⁹.

En resumen, la evaluación de la perfusión miocárdica con SPECT es un método no invasivo, confiable y reproducible para obtener el diagnóstico y pronóstico de los pacientes con sospecha de CI. Sin embargo, el costo del estudio, el tiempo prolongado de adquisición y la exposición a la radiación limitan sus indicaciones. En pacientes con riesgo intermedio y sospecha de CI es posible obtener el diagnóstico definitivo sólo con la imagen de estrés. El protocolo sólo-estrés optimiza los recursos en cardiología nuclear y reduce la exposición a la radiación del paciente, conservando la certeza diagnóstica y el valor pronóstico del protocolo convencional del SPECT cardíaco.

Bibliografía

1. Salerno M, Beller GA. Noninvasive assessment of myocardial perfusion. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2009;2:412-24.
2. Camici PG, Rimoldi OE. The clinical value of myocardial blood measurement. *J Nucl Med*. 2009;50:1076-87.
3. Des Press RD, Shaw LJ, Gillespie RL, et al. Cost-effectiveness of myocardial perfusion imaging: A summary of the currently available literature. *J Nucl Cardiol*. 2005;12:750-9.
4. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation*. 2008;117:1283-91.
5. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation*. 2003;107:2900-7.
6. Johansen A, Hoiland-Carlson PF, Christiansen HW, Vach W, Moldrup M, Haghfelt T. Use of myocardial perfusion imaging to predict the effectiveness of coronary revascularization in patients with stable angina pectoris. *Eur J Nuc Med Mol Imaging*. 2005;32:1363-70.
7. Hendel RC, Berman DS, DiCarli MF, et al. ACCF/ASNC/ACR/AHA/ASE/SCCT/SCMR/SNM 2009 appropriate use criteria for cardiac radionuclide imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:2201-29.
8. Vallejo E. Optimización de los recursos en cardiología nuclear. *Arch Cardiol Mex*. 2001;73:S148-50.
9. Hansen CL, Goldstein RA. Myocardial perfusion and function: Single photon emission computed tomography. ASNC Guidelines for Nuclear Cardiology Procedures. *J Nucl Cardiol*. 2007;14:e39-60.
10. American Society of Nuclear Cardiology. Imaging guidelines for nuclear cardiology procedures. *J Nucl Cardiol*. 2006;13:e25-41.
11. Henzlova M, Cerqueira M, Mahmarian J, Yao S. Stress protocols and tracers. En: DePuey EG, ed. *Imaging guidelines for nuclear cardiology procedures: a report from the nuclear cardiology quality assurance committee*. American Society of Nuclear Cardiology; 2006.p. 171.

12. Matsuo S, Watanabe S, Kadosaki T, et al. Validation of collateral fractional flow reserve by myocardial perfusion imaging. *Circulation*. 2002;105:1060-5.
13. Hachamovitch R, Hayes S, Friedman JD, et al. Determinants of risk and its temporal variation in patients with normal stress myocardial perfusion scans: what is the warranty period of a normal scan? *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1329-40.
14. Gibson PB, Demus D, Noto R, Hudson W, Johnson LL. Low event rate for stress-only perfusion imaging in patients evaluated for chest pain. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:999-1004.
15. Diamond DA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical decisions of coronary artery disease. *N Engl J Med*. 1979;300:1350-6.
16. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, et al. Exercise standards for testing and training. A statement for healthcare professional from the American Heart Association. *Circulation*. 2001;104:1694-740.
17. Massood Y, Liu YH, DePuey G, et al. Clinical validation of SPECT attenuation correction using x-ray computed tomography-derived attenuation maps: Multicenter clinical trial with angiographic correlation. *J Nucl Cardiol*. 2005;6:676-86.
18. American Heart Association writing group on myocardial segmentation and registration for cardiac imaging. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: a statement for healthcare professional from the cardiac imaging committee of the council on clinical cardiology of the American Heart Association. *Circulation*. 2002;105:539-42.
19. Berman DS, Abidov A, Kan X, et al. Prognostic validation of a 17-segment score derived from a 20-segment score for myocardial perfusion SPECT interpretation. *J Nucl Cardiol*. 2004;11:414-23.
20. Vallejo E, Dione DP, Sinusas AJ, Wackers FJ. Assessment of left ventricular ejection fraction with quantitative gated SPECT: accuracy and correlation with first-pass radionuclide angiography. *J Nucl Cardiol*. 2000;7:461-70.
21. Fazel R, Krumholz HM, Wang W. Exposure to low-dose ionizing radiation from medical imaging procedures. *N Engl J Med*. 2009;361:849-57.
22. Chang SM, Nabi F, Xu J, Raza U, Mahmorian JJ. Normal stress-only versus standard stress/rest myocardial perfusion imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:221-30.
23. Hausleiter J, Meze T, Hermann F, et al. Estimated dose associated with cardiac CT angiography. *JAMA*. 2009;301:500-7.
24. Beller GA. Importance of consideration of radiation doses from cardiac imaging procedures and risks of cancer. *J Nucl Cardiol*. 2010;17:1-3.
25. Shaw LJ, Hachamovitch R, Heller GV, et al. Noninvasive strategies for the estimation of cardiac risk in stable chest pain patients. The Economics of Noninvasive Diagnosis (END) Study Group. *Am J Cardiol*. 2000; 6:1-7.
26. Shaw LJ, Heller GV, Travin MI, et al. Cost analysis of diagnostic testing for coronary artery disease in women with stable chest pain. Economics of Noninvasive Diagnosis (END) Study Group. *J Nucl Cardiol*. 1999;6:559-69.
27. Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ, et al. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death: differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction. *Circulation*. 1998;6:535-43.
28. Bestetti A, Di Leo C, Alessi A, Triulzi A, Tagliabue L, Tarolo GL. Post-stress en-systolic left ventricular dilation: a marker of endocardial post-ischemic stunning. *Nucl Med Commun*. 2001;22:685-93.
29. Berman DS, Kang X, Slomka PJ, Germano G, Hachamovitch R. Underestimation of ischemia by gated SPECT myocardial perfusion imaging in patients with left main coronary artery disease. *J Nucl Cardiol*. 2007; 14:521-8.

Prevalencia de diabetes *mellitus* de tipo 2 y factores asociados en la población geriátrica de un hospital general del norte de México

Hugo Gutiérrez-Hermosillo^{1,2*}, Enrique Díaz de León-González², Patricia Pérez-Cortez^{2,3}, Héctor Cobos-Aguilar³, Violeta Gutiérrez-Hermosillo⁴ y Héctor Eloy Tamez-Pérez⁵

¹Departamento de Geriátrica del Hospital General de Zona 17, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Monterrey, N.L.; ²Departamento de Posgrado de la Universidad de Monterrey, División Ciencias de la Salud, Monterrey, N.L.; ³Departamento de Ciencias Clínicas, División Ciencias de la Salud, Universidad de Monterrey, Monterrey, N.L.; ⁴Facultad de Medicina, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jal.; ⁵Subdirección de Investigación, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, N.L.

Resumen

Hay pocos reportes de la magnitud de la diabetes de tipo 2 en la población geriátrica. **Objetivo general:** Determinar la prevalencia de diabetes en la población geriátrica de un hospital general del Sector Salud en el noreste de México. **Material y métodos:** Estudio transversal descriptivo, con muestreo probabilístico. Se revisaron los expedientes de pacientes que acudieron a consulta externa de geriatría en una clínica en Monterrey, México. Se obtuvo información de antecedentes personales patológicos y no patológicos, y la contenida en evaluación geriátrica integral. Se compararon las características de los pacientes con y sin diabetes mellitus (DM). **Resultados:** La diabetes estuvo presente en 76 pacientes (44%). La depresión era mayor en 85 pacientes (50%), siendo más común en los pacientes diabéticos ($p = 0.002$). Los pacientes con diabetes consumen un 30% más de fármacos que aquellos sin diabetes. **Conclusiones:** La diabetes es más frecuente en nuestra población y consume más recursos que los pacientes sin ella.

PALABRAS CLAVE: Diabetes. Población geriátrica. Depresión. Deterioro cognitivo.

Abstract

There are few reports on the impact of diabetes in the geriatric population. **Objective:** To determine the prevalence of diabetes in the geriatric population in a hospital in Northeast Mexico. **Design:** A cross-sectional study and a probabilistic sampling were made. The files of outpatients of the geriatrics department in a General Hospital in Monterrey, Mexico, were examined. The information obtained from these files was related to the patient's personal pathological and non-pathological background, besides a full geriatric evaluation. **Results:** A total of 171 files were examined, out of which 97 (56.7%) belonged to females and 74 (43.3%) to males. The mean age was 78 ± 6.9 years. Diabetes was found in 76 patients (44%), major depression was found in 85 patients (50%), with the latter being more common in diabetic patients ($p = 0.002$). It was also found that diabetic patients take more drugs during their disease. Adjusting for age, gender, and academic level, cognitive impairment was found in 110 patients (64.3%). **Conclusions:** Diabetes mellitus is more frequent in the geriatric population and it uses more resources.

KEY WORDS: Diabetes mellitus. Elderly. Cognitive impairment.

Correspondencia:

*Hugo Gutiérrez Hermosillo
Pino Suárez y 15 de mayo
Col. Centro. C.P. 64000, Monterrey, N.L.
E-mail: hugocus@hotmail.com

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

Fecha de aceptación: 02-12-2011

Introducción

La DM es un problema de salud a nivel mundial¹. Las poblaciones latinas son más susceptibles, especialmente los mexicanos². En nuestro país, la prevalencia de DM alcanza cifras del 7.5% en la población general¹. Sin embargo, otros estudios han reportado hasta el 17%, específicamente en los estados del noreste³. Se ha referido que la prevalencia es más alta conforme avanza la edad; así, en los mayores de 60 años se sitúa entre el 20 y el 22.4%^{3,4}, con una elevación importante entre los 64 y los 75 años².

La relevancia en relación con la DM es que esta se notifica como la primera causa de muerte (directa o indirecta) en nuestro país³, principalmente debido a complicaciones cardiovasculares; el 80% de las muertes de origen cardiovascular ocurren en la población geriátrica; además, el 66-75% de la población geriátrica presenta aterosclerosis generalizada subclínica y dislipidemias, lo que incrementa aún más el riesgo de la morbimortalidad⁵.

Los ancianos diabéticos tienen un mayor deterioro social y son más susceptibles a presentar depresión^{6,7}. La DM es un factor de riesgo para la fractura de cadera en pacientes femeninos, muy probablemente por afectación en la densidad ósea, las demencias tanto de tipo vascular como no vascular, el infarto agudo de miocardio, la hipotensión ortostática, las caídas (hasta el 39%) y el dolor crónico, así como la mortalidad en general².

Incluso el tratamiento farmacológico indicado habitualmente no está libre de efectos secundarios y puede representar un peligro en el paciente geriátrico, en cuyo caso se considera como la prescripción y consumo de uno o varios fármacos inapropiados, respectivamente⁸.

En relación con lo anterior, el objetivo del presente trabajo fue determinar la prevalencia de DM en la población geriátrica de un hospital general, así como comparar las características clínicas y clinimétricas en pacientes con y sin DM.

Material y métodos

Se realizó un estudio transversal en el Servicio de Geriátrica del Hospital General de Zona 17 del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) de Monterrey, N.L. (único hospital del Instituto Mexicano del Seguro Social con Departamento de Geriátrica en el norte del país en el momento del presente estudio), durante

el año 2008, para lo cual se identificaron los expedientes correspondientes del archivo de la unidad y se seleccionó sistemáticamente cada tercer expediente de cada paciente evaluado en dicho servicio hasta llegar al número de muestra determinado (ver más adelante). Los criterios de inclusión considerados para los expedientes fueron la presencia y adecuado llenado de los formatos de evaluación geriátrica integral, que incluyeron los datos generales de cada expediente, así como las siguientes variables: edad, sexo, cantidad de fármacos que consumían, además de sus contraindicaciones (cuando se suspendió el medicamento en la consulta fueron agrupados en la variable «Número de fármacos suspendidos»). Además, se incluyeron para su análisis las comorbilidades que sufría el paciente y que incluyeron la presencia/ausencia de DM –objetivo principal del estudio–, hipertensión arterial sistémica (HAS) o cualquier otra que el paciente hubiese presentado. Para tomar en cuenta el diagnóstico de DM se consideraron los datos proporcionados en el autoinforme y/o los criterios de la *American Diabetes Association* (ADA) referidos en el expediente clínico⁹. Se incluyó además la evaluación clinimétrica, que comprendió las esferas nutricional (medida por la escala de Barber¹⁰), social (calculada con la escala de Guijón), de depresión (medida con la escala de depresión geriátrica de Yesavage¹¹), de funcionalidad física (a través de la escala de Barthel) y cognoscitiva (utilizando las escalas de Pfeiffer y Folstein). Posteriormente se compararon dichas variables de acuerdo con el estatus de diabético y no diabético. Se realizó un muestreo probabilístico, al calcular un tamaño de muestra con la siguiente fórmula $n = (Z\alpha)^2 pq/\sigma^2$, obteniendo un total de 163 pacientes. Para el análisis de los datos se utilizaron estadísticos descriptivos. Para evaluar las variables cuantitativas se usaron la media y la desviación estándar (DE), así como las frecuencias absolutas, y porcentajes e intervalos de confianza (IC) del 95% para variables cualitativas binomiales¹². Las variables cuantitativas fueron analizadas con la prueba t de Student considerando una significancia ≤ 0.05 . Los datos se procesaron con el paquete estadístico Epi Info 3.3.2.

Resultados

Se revisaron 171 expedientes. La distribución por sexos encontrada fue de 97 (56.7%) para mujeres (IC 95%: 0.49-0.64) y 74 (43.3%) para hombres (IC 95%: 0.36-0.51). La media de edad global encontrada fue de 78 (DE: 6.9) años.

Se encontró un alto riesgo nutricional en 100 pacientes (58.5%; IC 95%: 0.51-0.66), calculado con la escala de Barber.

En relación con las enfermedades subyacentes, como la HAS, se observó una frecuencia de 100 (58.5%; IC 95%: 0.51-0.66) en los pacientes estudiados. Los eventos vasculares cerebrales, tanto isquémicos como hemorrágicos, se observaron en los antecedentes de 27 pacientes (15.8%; IC 95%: 0.10-0.21).

La prevalencia de DM se encontró en 76 pacientes (44.4%; IC 95%: 0.37-0.52) con una media de duración de 14.7 (DE: 9.3 años).

Al comparar las características clínicas y clinimétricas entre los pacientes diabéticos y no diabéticos (Tabla 1), destaca que los pacientes con DM tenían menor edad; en su mayoría fueron mujeres, que presentaron una frecuencia más elevada de hipertensión; además, consumían tabaco con menor frecuencia e ingerían un mayor número de fármacos, incluyendo los que fueron suspendidos por contraindicaciones y los indicados por la frecuencia más alta de síntomas depresivos. Por otro lado, no se encontró diferencia estadísticamente significativa al comparar la frecuencia de síndromes geriátricos, aisladamente o en su conjunto, o en el riesgo nutricional, el puntaje en evaluación cognoscitiva y el obtenido en la evaluación funcional. Tampoco se observó diferencia estadísticamente significativa en el estatus familiar o social. Sin embargo, la depresión se presentó con más frecuencia en los pacientes con DM (*odds ratio* [OR]: 2.6; IC 95%: 1.4-5; $p = 0.002$).

Se observó una media de fármacos ingeridos por los pacientes de 5.97 (DE: 3.4). Asimismo, el promedio del número de fármacos suspendidos obtenido fue de 2.33 (DE: 2.04), es decir, se suspendió el 39% del total de fármacos que tomaban los pacientes. Estos resultados se compararon en ambos grupos por la presencia o no de diabéticos; en los primeros la media de fármacos fue de 7.17 (DE: 3.5) y en los no diabéticos, de 5 (DE: 3.06) o lo que es lo mismo, un 30.12% más de fármacos ($p \leq 0.0001$). La cantidad de fármacos suspendidos en los diabéticos fue de 3.05 (DE: 2.15) y en los no diabéticos, de 1.75 (DE: 1.7), es decir, un 42.62% más de fármacos suspendidos ($p \leq 0.0001$). El riesgo de que un paciente diabético tomase en un momento determinado cinco o más fármacos comparado con un no diabético fue de 3.36 (IC 95%: 1.65-6.82; $p = 0.001$). Asimismo, el riesgo de suspensión de tres o más fármacos fue de 3.47 (IC 95%: 1.81-6.66; $p \leq 0.0001$) (Tabla 1).

Discusión

Como se ha descrito previamente, la DM es una enfermedad que se ha incrementado de manera muy importante en las últimas décadas¹; específicamente en la de 1990, Susan J Kenny y su grupo de trabajo ya describían prevalencias de DM superiores al 10% en la población geriátrica¹³. Además de lo anterior, la población hispana, especialmente los mexicanos, es muy susceptible de padecer DM². Dicho autor también sugiere que la DM acelera el envejecimiento. En el presente trabajo se puede apreciar que la población geriátrica estudiada tiene prevalencias muy por encima de lo que sugerían dichos autores hace una década; incluso la prevalencia obtenida en este estudio es de más del doble de la reportada en otros trabajos por diferentes autores y en diferentes países, incluyendo el publicado por Shamah-Levy, et al., quienes tomaron una muestra de representatividad nacional^{2-4,14,15}. Este último dato es muy importante, pues indica que la presente población se comporta de forma muy diferente al perfil epidemiológico del resto del país, si bien esta no es la única región del país en la que ocurre esta frecuencia, pues, como ya se ha descrito anteriormente, existen zonas en las que la prevalencia de DM es mucho más alta que la media nacional e incluso esos autores encontraron una prevalencia puntual más elevada que la observada en este reporte¹⁵.

Es importante enfatizar que la prevalencia de diabetes aquí reportada es la que ha sido previamente diagnosticada, es decir, la reportada en los expedientes clínicos; por lo tanto, existe la posibilidad de un subdiagnóstico de DM, por lo que, de presentarse, elevaría aún más la prevalencia de la enfermedad, acercándose a los niveles que reportan Bustos y su grupo de trabajo¹⁵.

Es importante destacar que los pacientes con DM son más jóvenes que sus contrapartes no diabéticos, y es posible enunciar varias explicaciones para sustentar este hallazgo, una de las cuales puede relacionarse con que esta aparente juventud refleje una mayor mortalidad de los pacientes diabéticos comparados con aquellos que no la padecen. Por otro lado, en México se ha descrito que la media de vida de los pacientes diabéticos es de tan solo 10 años después del diagnóstico en algunas subpoblaciones de diabéticos, específicamente en hospitales de segundo nivel, como el referido en este reporte¹⁶, ya que hasta el 80% de la mortalidad por enfermedad coronaria ocurre en el paciente geriátrico⁵.

Tabla 1. Análisis comparativo de las características de los pacientes de la consulta externa de geriatría

Variable	Con DM (n = 76)	Sin DM (n = 95)	p
Variables clínicas			
Edad en años	76.7 ± 5.9	79.1 ± 7.4	0.020
Sexo femenino	46 (60%)	51 (53%)	0.037
Escolaridad en años	5.4 ± 4	5.6 ± 4.4	0.791
Tabaquismo	6 (7.9%)	21 (22%)	0.011
Consumo de alcohol	13 (17%)	21 (22%)	0.416
Hipertensión	53 (69%)	47 (49%)	0.008
Enfermedad vascular cerebral	11 (14%)	16 (16%)	0.673
Traumatismo craneal	2 (2%)	4 (4%)	0.577
Historial de caídas	40 (52%)	46 (48%)	0.584
Insomnio	35 (46%)	40 (42%)	0.605
Inmovilidad	12 (15%)	17 (18%)	0.715
Incontinencia urinaria	27 (35%)	37 (38%)	0.646
Incontinencia fecal	11 (14.5%)	16 (17%)	0.673
Constipación	36 (47%)	38 (40%)	0.334
Fragilidad	24 (31%)	26 (27%)	0.548
Mala calidad de la visión	31 (40%)	30 (31%)	0.212
Mala calidad de la audición	19 (25%)	23 (24%)	0.905
Variables clinimétricas			
Puntaje en la escala de evaluación nutricional	4 ± 3	4 ± 3	0.832
Número de fármacos que consume	7.17 ± 3.5	5 ± 3.06	< 0.001
Número de fármacos suspendidos	3.05 ± 2.15	1.7 ± 1.7	< 0.001
Puntaje en la escala de Barber	2.4 ± 1.6	2.4 ± 1.9	1.000
Puntaje en el índice de Barthel	77.7 ± 27.8	73.5 ± 27.7	0.361
Puntaje en el índice de Lawton	4 ± 3	3 ± 3	0.058
Puntaje en la escala de Pfeiffer	4.3 ± 2.9	4.2 ± 3	0.858
Puntaje en la escala de Yesavage	6.1 ± 3.7	4.5 ± 3.53	0.010
Puntaje en la evaluación del estado mental	19.2 ± 7.1	19.5 ± 7.8	0.743
Puntaje en la escala de Guijón	5.6 ± 2	5.4 ± 2	0.619
Prueba de levántate y anda (en segundos)	21 ± 8	23 ± 9	0.292

Los datos representan media ± DE y frecuencias absolutas (%), las cuales fueron comparadas con t de Student y Chi cuadrada, respectivamente.

Uno de cada dos pacientes presentó trastornos de depresión mayor; esta prevalencia es más elevada significativamente entre los diabéticos y, más aún, la depresión *per se* se asoció con mayor riesgo de dependencia en las actividades básicas e instrumentadas; incluso con

estas cifras la prevalencia de depresión mayor es hasta ocho veces más alta que lo reportado en otros trabajos en nuestro país¹⁴. Esta elevada prevalencia es preocupante ya que el manejo de los trastornos psiquiátricos se torna más difícil cuando uno de ellos es la depresión^{6,7}.

La mayor prevalencia de DM indudablemente tiene una repercusión económica directa e indirecta, ya que, como se ha observado en los resultados, los diabéticos no solamente utilizan más fármacos en total, sino que los utilizan con más contraindicaciones por su problema de fondo. Trabajos previos han descrito que el uso inadecuado de los fármacos es de hasta el 23% en la población geriátrica¹⁷, lo que muestra que la población estudiada presentó una frecuencia superior de este síndrome geriátrico. Esto es muy importante, pues está descrito que en los pacientes geriátricos es muy común que existan errores en la toma de sus fármacos¹⁸, lo que los hace más susceptibles a desarrollar efectos secundarios y mayor toxicidad por el uso de estos.

Es importante destacar que no encontramos diferencia de proporciones en el deterioro cognitivo entre los pacientes con y sin DM, lo que difiere de lo reportado en otros trabajos¹⁹; esta discrepancia tal vez se deba al tamaño muestral estudiado.

La DM es responsable de un incremento de entre el 29 y el 38% de las hospitalizaciones, comparado con los no diabéticos, en los pacientes geriátricos. Asimismo, la mortalidad aumenta hasta el 42.5%²⁰, lo que hace muy vulnerable a esta población para presentar mayores complicaciones y, por supuesto, tiene una repercusión directa sobre los costos operacionales del manejo.

Las fortalezas de este estudio se relacionan con su realización, pues se llevó a cabo en un hospital de segundo nivel que refleja la práctica diaria de la consulta geriátrica; también muestra un diagnóstico situacional acerca del problema tan serio que representa la DM en este grupo poblacional. Las principales limitaciones del presente reporte se circunscriben a la selección originalmente de expedientes clínicos y, a pesar de haberse llevado a cabo una aleatorización de los expedientes en su selección, no se puede eliminar el sesgo de selección, ya que en el hospital sólo se reciben pacientes referidos por otros servicios, como medicina familiar o medicina interna, y estos casos presentan mayor número de síndromes geriátricos; además, sólo incluye el componente institucional de dicha población.

En resumen, la prevalencia de DM en la población estudiada es más elevada que la observada en poblaciones más jóvenes, e incluso en poblaciones ancianas de otros países. En ancianos diabéticos se utilizan más fármacos que en los que no padecen la enfermedad. La depresión es muy frecuente en esta población y aumenta la frecuencia en el paciente diabético.

Bibliografía

1. Villalpando S, De la Cruz V, Rojas R, et al. Prevalence and distribution of type 2 diabetes mellitus in Mexican adult population: a probabilistic survey. *Salud Publica Mex.* 2010;52 Suppl 1:S19-26.
2. Morley JE. Diabetes and aging: epidemiologic overview. *Clin Geriatr Med.* 2008;24(3):395-405, v.
3. Tamez H, Gutiérrez H, Cedillo J, et al. Tratamiento con insulina en paciente hospitalizado con diabetes mellitus tipo 2. ¿Única opción? *Med Int Mex.* 2007;23(3):4.
4. Silverberg AB, Ligaray KP. Oral diabetic medications and the geriatric patient. *Clin Geriatr Med.* 2008;24(3):541-9, viii.
5. Ducharme N, Radhamma R. Hyperlipidemia in the elderly. *Clin Geriatr Med.* 2008;24(3):471-87, vi.
6. Cassidy EL, Lauderdale S, Sheikh JI. Mixed anxiety and depression in older adults: clinical characteristics and management. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2005;18(2):83-8.
7. Lauderdale SA, Sheikh JI. Anxiety disorders in older adults. *Clin Geriatr Med.* 2003;19(4):721-41.
8. Mazza AD. Insulin resistance syndrome and glucose dysregulation in the elderly. *Clin Geriatr Med.* 2008;24(3):437-54, vi.
9. Association AD. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2011;34 Suppl 1:S62-9.
10. Barber JH, Wallis JB, McKeating E. A postal screening questionnaire in preventive geriatric care. *J R Coll Gen Pract.* 1980;30(210):49-51.
11. Yesavage JA. Geriatric depression scale: consistency of depressive symptoms over time. *Percept Mot Skills.* 1991;73(3 Pt 1):1032.
12. Vollset SE. Confidence intervals for a binomial proportion. *Stat Med.* 1993;12(9):809-24.
13. National Diabetes Data Group (U.S.), National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (U.S.), National Institutes of Health (U.S.). *Diabetes in America.* 2.a ed. Bethesda, Md.: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 1995.
14. Shamah-Levy T, Cuevas-Nasu L, Mundo-Rosas V, Morales-Ruan C, Cervantes-Turrubiates L, Villalpando-Hernández S. [Health and nutrition status of older adults in Mexico: results of a national probabilistic survey]. *Salud Publica Mex.* 2008;50(5):383-9.
15. Bustos-Saldaña R, Mesa-Santamaría A, Mora-Bustos A, et al. Hipertensión arterial en el paciente anciano del Occidente de México. *Revista Cubana de Medicina General Integral.* 2004;20:2.
16. Gutiérrez-Vázquez I, Burguete-Cabanas T, Zacarías-Castillo R, Mata-Miranda P. [Diabetes mellitus mortality. Eleven years experience at a second level hospital]. *Salud Publica Mex.* 2006;48(6):445.
17. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med.* 2003;163(22):2716-24.
18. Villanyi D, Wong RY. Self-reported understanding of diabetes and its treatment among elderly ambulatory subjects in British Columbia. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2007;5(1):18-30.
19. Okereke OI, Kang JH, Cook NR, et al. Type 2 diabetes mellitus and cognitive decline in two large cohorts of community-dwelling older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56(6):1028-36.
20. Russell LB, Valiyeva E, Roman SH, Pogach LM, Suh DC, Safford MM. Hospitalizations, nursing home admissions, and deaths attributable to diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28(7):1611-7.

Factores de riesgo asociados a retinopatía del prematuro

Clara Aurora de Jesús Zamorano Jiménez^{1*}, Manuel Salgado Valladares²
y Beatriz Velásquez Valassi³

¹Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales; ²Servicio de Oftalmología; ³Departamento de Estadística y Metas Institucionales, Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, México, D.F.

Resumen

Objetivos: Determinar los factores de riesgo más importantes en la incidencia de retinopatía del prematuro (ROP). **Material y métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo, casos y controles de recién nacidos (RN) de igual o menos de 32 semanas de gestación y peso al nacimiento igual o inferior a 1,500 g, con diagnóstico de ROP en la unidad de cuidados intensivos neonatales. **Resultados:** Se encontraron 60 casos de RN prematuros con algún grado de retinopatía, de los cuales fueron 30 masculinos y 27 femeninos; se excluyeron tres casos por tener defectos congénitos. Los dos factores de riesgo principalmente involucrados en la ROP son edad gestacional igual o inferior a 28 semanas de gestación ($p \leq 0.001$; odds ratio [OR]: 18.62; intervalo de confianza [IC] 95%: 7.36-47.09) y peso al nacimiento igual o inferior a 1,000 g ($p < 0.001$; OR: 13.55; IC 95%: 5.59-32.84). Otros factores de riesgo encontrados son: la enfermedad de membrana hialina (EMH), sepsis tardía, desaturaciones frecuentes en el neonato hasta la segunda semana de vida relacionadas con apneas, aplicación de surfactante, administración de esteroides posnatales, múltiples transfusiones sanguíneas superiores a 5, estancia hospitalaria prolongada más de 45 días. **Conclusiones:** Los dos principales factores de riesgo demostrados en la génesis de ROP son: edad gestacional y peso al nacimiento.

PALABRAS CLAVE: Retinopatía. Prematuro. Factores de riesgo.

Abstract

Objectives: To determine the most important risk factors for the incidence of retinopathy in premature infants. **Material and methods:** A retrospective study, controls and cases of newborn infants (≤ 32 weeks of gestation and birth weight $\leq 1,500$) with diagnosis of retinopathy in the newborn intensive care unit were performed. **Results:** Sixty cases of premature infants, with some grade of retinopathy, were found: 30 of which were male and 27 female. Three cases were excluded because of congenital problems. The two mainly involved risk factors in the retinopathy of neonates are gestational age (≤ 28 weeks; $p \leq 0.001$; OR: 18.62; IC 95%: 7.36-47.09), and birth weight $\leq 1,000$ g ($p < 0.001$; OR: 13.55; IC 95%: 5.59-32.84). Other risk factors found were: hyaline membrane disease (HMD), late sepsis, frequent desaturations in newborns up to the second week of life related to apnea, surfactant and postnatal steroids administration, as well as more than 5 blood transfusions, or stay at hospital longer than 45 days. **Conclusion:** The two main risk factors in the onset of retinopathy in premature infants are gestational age and birth weight.

KEY WORDS: Retinopathy. Premature infants. Risk factors.

Correspondencia:

*Clara Aurora de Jesús Zamorano Jiménez
Servicio de Oftalmología del Instituto Nacional de Perinatología
Isidro Espinosa de los Reyes
Montes Urales, 800
Col. Lomas de Virreyes. C.P. 11000, México, D.F.
E-mail: aurora5_zj@yahoo.com.mx

Fecha de recepción: 16-02-2011
Fecha de aceptación: 28-10-2011

Introducción

La ROP es una alteración proliferativa de los vasos sanguíneos de la retina que afecta especialmente al RN pretérmino de muy bajo peso (< 1,500 g), y de acuerdo con su gravedad puede provocar daño visual severo¹⁻³.

Con el avance de la tecnología, ha aumentado la supervivencia de los niños prematuros de menos de 1,250 g de peso, y está presentándose en forma creciente el problema de ROP, que consiste en el desarrollo anormal de los vasos en la retina periférica, de los cuales la mayoría se resuelve espontáneamente. Sin embargo existen algunos que progresan, llegando inclusive a la ceguera total o una pérdida sensible de la visión³.

Objetivos

Determinar los factores de riesgo más importantes en la incidencia de ROP.

Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, casos y controles de RN igual o menores de 32 semanas de gestación y peso al nacimiento igual o inferior a 1,500 g en el periodo comprendido del 1 de enero de 2004 al 31 de

diciembre de 2007 en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes (INPerIER). Los casos fueron prematuros de igual o menos de 32 semanas de gestación y peso al nacimiento igual o inferior a 1,500 g con diagnóstico de ROP en la unidad de cuidados intensivos neonatales; seleccionamos aleatoriamente a los controles, pareando por peso y edad gestacional con exploración oftalmológica normal. Se enlistan en la tabla 1 los factores de riesgo considerados en este estudio, además de su descripción operacional. Se registraron los datos en una base de datos del programa Sistema de Protección Social en Salud (SPSS) v 12. Se obtienen las frecuencias y promedios de variables cualitativas y cuantitativas. Se estableció la asociación de los factores de riesgo, y su impacto dado el resultado de la razón de momios (OR) con sus IC.

Resultados

Se analizaron 117 RN prematuros y se encontraron 60 casos de pacientes prematuros con algún grado de ROP entre 670 prematuros de igual o menos de 32 semanas de gestación y peso al nacimiento igual o inferior a 1,500 g ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCIN) del INPerIER con una incidencia del 8.9%. Se excluyeron tres casos por presentar defectos

Tabla 1. Criterios para factores de riesgo

Episodios de apnea	Más de tres episodios al día, cese de la respiración mayor de 20 s acompañados de cianosis o bradicardia
SDR o EMH	Dificultad respiratoria en las primeras horas de vida ocasionada por deficiencia de surfactante pulmonar
Síndrome de fuga aérea	Espectro de enfermedades ocasionadas por barotrauma: enfisema pulmonar, neumotórax, neumomediastino, neumopericardio y neumoperitoneo. Manejo rutinario con FiO ₂ 100%
Ventilación mecánica prolongada	Más de 48 h con ventilador mecánico conectado a cánula orotraqueal
Ventilación nasofaríngea	Utilización de prongs nasofaríngeos conectados a un ventilador mecánico
CPAPn	Ventilación con presión positiva continua de la vía aérea con prongs nasales, utilizándose sistema de burbuja bajo el agua
Sepsis	Evidencia clínica y hematológica de sepsis. Temprana en las primeras 72 h de vida. Tardía después de las 72 h de vida
Surfactante	Tratamiento con surfactante profiláctico (en los primeros 20 min de vida) y de rescate (en las primeras 6 h de vida)
Esteroides posnatales	Administración de dexametasona intravenosa en prematuros con falla a la extubación y/o con ventilación mecánica después de la segunda semana de vida
Transfusión de sangre	Una o más transfusiones durante su estancia hospitalaria. Se dicotomizó en ≥ 5 transfusiones según la distribución de la muestra observada

CPAPn: presión positiva continua de la vía aérea nasal.

Tabla 2. ROP en relación con edad gestacional (EG)

EG (semanas)	Número de prematuros		Estadio				
	Subtotal	ROP (%)	I	II	III	IV	V
25-26	10	9 (90)	6	3	0	0	0
27-28	38	29 (76.3)	21	7	1	0	0
29-30	26	14 (53.8)	13	1	0	0	0
31-32	43	5 (11.6)	4	1	0	0	0
Total	117	57	44	12	1	0	0

Tabla 3. ROP en relación con peso al nacimiento

Peso (g)	Numero de prematuros		Estadio				
	Subtotal	ROP (%)	I	II	III	IV	V
≤ 1,000	58	45 (77.5)	34	10	1	0	0
1,001-1,250	36	11 (30.5)	10	1	0	0	0
1,251-1,500	23	1 (4.3)	0	1	0	0	0
Total	117	57	44	12	1	0	0

congénitos como hernia diafragmática, onfalocele y gastrosquisis. La distribución según el género fueron 54 prematuros masculinos, de los cuales 30 fueron casos y 24 controles. Del género femenino se obtuvieron 63; 27 casos y 36 controles, no existiendo evidencia de asociación alguna.

Los dos factores de riesgo principalmente involucrados en la ROP son: edad gestacional y peso al nacimiento, demostrables en las tablas 2 y 3.

En relación con la edad gestacional, la media en el grupo de casos fue 28.2 ± 1.6 semanas, y en los controles fue de 30.6 ± 1.7 semanas ($p < 0.131$) ($p > 0.05$); la edad gestacional se dicotomizó en igual o menos de 28 semanas y más de 28 semanas según la distribución observada; en los de igual o menos de 28 semanas se reportaron 46 casos y 11 controles, $\chi^2 45.51$, con diferencia estadística de p igual o inferior a 0.0001 (OR: 18.62; IC 95%: 7.36-47.09).

Al comparar peso al nacimiento la media en los casos fue de 856 ± 196 g (530-1,490 g), y en los controles fue de $1,150 \pm 180$ g (600-1,390 g). La variable peso al nacimiento se dicotomizó en igual o menos de 1,000 g, se observaron 45 casos y 13 controles, $\chi^2 38.36$ ($p < 0.001$; OR: 13.55; IC 95%: 5.59-32.84).

La calificación de Apgar al primer minuto de vida en el grupo casos tuvo una mediana 5 ± 2 (1-9), y en el

grupo control una mediana de 7 ± 2 (1-9), reportándose una $\chi^2 9.5$ ($p < 0.002$; OR: 3.25; IC 95%: (1.5-6.9). Respecto a la calificación de Apgar al minuto 5 de vida en el grupo de casos una mediana de 8 ± 1 (5-9), y en el grupo control se reportó de 9 ± 0.6 (6-9). Se reportó una $\chi^2 17.27$ ($p < 0.002$; OR: 6.9; IC 95%: 0.80-59.58). Al comparar el antecedente de la calificación Apgar al minuto 5 y aplicar el estadístico de prueba t de Student para grupos independientes la significancia estadística fue igual o inferior a 0.001.

Al comparar la morbilidad neonatal en ambos grupos (Tabla 4) encontramos que la EMH o síndrome de dificultad respiratoria (SDR) se asocia fuertemente a ROP; se presentó en el grupo con ROP y grupo control, respectivamente, 73 frente a 27% ($p < 0.001$; OR: 7.68; IC 95%: 3.38-17.4). En sepsis tardía 68.6 frente a 31.3% ($\chi^2 24.94$; $p < 0.001$; OR: 7.7; IC 95%: 3.33-18.08). Neuroinfección 88.8 frente a 11.1% ($p < 0.012$; OR: 9.6; IC 95%: 1.16-79.69). Síndrome de fuga aérea, se reportaron siete casos en el grupo con ROP y ninguno en el grupo control ($\chi^2 7.83$; $p < 0.005$), siendo los tipos de fuga aérea más frecuentes neumotórax y enfisema intersticial.

En displasia broncopulmonar (DBP) se presentó una distribución de 80 frente a 20% ($\chi^2 56.7$; $p < 0.001$; OR: 34; IC 95%: 11.82-97.7); en hemorragia intraventricular

Tabla 4. Otros factores de riesgo asociados con ROP

Factor de riesgo	Número de prematuros		OR	IC 95%	Valor p
	ROP	No ROP			
EMH o SDR	41	15	7.68	3.38-17.4	< 0.001
Sepsis tardía	46	21	7.7	3.33-18.08	< 0.001
DBP	51	12	34	11.82-97.7	< 0.001
HIV	30	5	10.62	3.7-30.42	< 0.001
Neuroinfección	8	1	9.6	1.16-79.69	< 0.012
Surfactante	55	43	10.8	2.3-49.6	< 0.001
Transfusiones	25	5	8.5	2.99-24.66	≤ 0.001
Esteroides posnatales	19	2	14.5	3.19-65.85	< 0.001
Estancia hospitalaria prolongada	52	26	13	4.75-38.8	≤ 0.001

(HIV) 84.4 frente a 15.2% (χ^2 24.01; $p < 0.001$; OR: 10.62; IC 95%: 3.7-30.42).

Sin diferencia estadísticamente significativa ($p > 0.05$) se encontró sepsis neonatal temprana 48.8 frente a 51.1%; OR: 1.0; IC 95%: 0.47-2.13); neumonía congénita 60 frente a 40% (OR: 1.89; IC 95%: 0.79-4.15); neumonía intrahospitalaria 72.7 frente a 27.2% (OR: 3.1; IC 95%: 0.78-12.34); enterocolitis necrosante (ECN) 50 frente a 50% (OR: 1.06; IC 95%: 0.42-2.69); persistencia del conducto arterioso (PCA) 63.5 frente a 36.3% (OR: 2.1; IC 95%: 0.81-5.51), y, por último, la presencia de apneas 48.5 frente a 51.5% (OR: 0.94; IC 95%: 0.12-6.96).

En relación con las intervenciones médicas farmacológicas (Tabla 4), la aplicación de surfactante profiláctico y de rescate 96 frente a 72% (χ^2 13.24; $p < 0.001$; OR: 10.8; IC 95%: 2.3-49.6); la administración de esteroides posnatales 90.4 frente a 9.5% (χ^2 17.86; $p < 0.001$; OR: 14.5; IC 95%: 3.19-65.85). La variable número de transfusiones de concentrado eritrocitario se dicotomizó en más de cinco transfusiones

según la distribución observada en la muestra estudiada. Encontramos χ^2 19.35 ($p \leq 0.001$; OR: 8.5; IC 95%: 2.99-24.66).

Respecto a la estancia hospitalaria, observamos en el grupo casos una media de 83.04 \pm desviación estándar (DS) 32, y los controles 47 \pm 17.81 ($p \leq 0.003$). Considerando un punto de cohorte superior a 45 días de estancia observamos 52 casos y 26 controles (χ^2 30.174; $p \leq 0.001$; OR: 13; IC 95%: 4.75-38.8) en la tabla 4.

En los casos de leucomalacia periventricular (LPV) y síndrome de fuga aérea (SFA) (Tabla 5), el 100% de los RN se presentaron en el grupo de estudio. La LPV se asocia a ROP con p igual o inferior a 0.0001, y el SFA con p inferior a 0.005.

Al estudiar los días de ventilación mecánica en la tabla 6, el grupo casos tiene una media de 13.18 \pm 12.9 días, el grupo control con 4.92 \pm 5.17, estableciéndose una significancia estadística de p igual o inferior a 0.001. Los días en fase II de ventilación se caracterizan en los casos en promedio 7.16 días, y en

Tabla 5. Otros factores de riesgo asociados con ROP

Factor de riesgo	Número de prematuros		χ^2	Valor p
	ROP	No ROP		
LPV	16	0	19.51	≤ 0.0001
SFA	7	0	7.83	< 0.005

χ^2 : chi cuadrado.

Tabla 6. Fases de ventilación y ROP

Fases de ventilación	Días de ventilación \pm DS		Valor p
	ROP	No ROP	
III: ventilación mecánica	13.18 \pm 12.9	4.92 \pm 5.17	\leq 0.001
II: VNF o CPAPn	7.16 \pm 7.03	4.35 \pm 2.96	\leq 0.001
I: CC o PN	49.25 \pm 33.37	16.35 \pm 14.83	\leq 0.001

VNF: ventilación nasofaríngea; CPAPn: presión positiva continua de la vía aérea nasal; CC: casco cefálico; PN: puntas nasales.

los controles 4.35 días, con una diferencia estadísticamente significativa ($p \leq 0.001$).

En la fase I de ventilación los casos tuvieron una media de 49.25 \pm 33.37 días y los controles de 16.35 \pm 14.83 días, resultando una diferencia estadísticamente significativa ($p \leq 0.001$).

Discusión

En este estudio incluimos a los prematuros con peso igual o inferior a 1,500 g basados en las recomendaciones de las guías de la Academia Americana de Pediatría y Oftalmología para búsqueda de ROP en RN prematuros⁴.

La incidencia global de ROP en RN prematuros de igual o menos de 1,500 g, atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Instituto Nacional de Perinatología, es del 8.9%. Con mayor incidencia se encuentran algunos países como Singapur⁵ (29.2%), Finlandia⁶ (27.3%), India⁷ (22.3%), Nueva Zelanda⁸ (21.5%), Corea⁹ (20.7%), Australia¹⁰ (16%), Noruega¹¹ (10%), y con una incidencia menor EE.UU.¹² (7.35%).

Los estudios de CRYO-ROP y LIGHT-ROP¹³ analizaron a RN prematuros de igual o menos de 28 semanas e igual o menos de 1,250 g. El estudio CRYO-ROP¹⁴ reportó una incidencia de 65.8% y concluyó que los factores de riesgo para el desarrollo de ROP fueron: bajo peso al nacimiento ($\leq 1,250$ g), corta edad gestacional (prematurez ≤ 28 semanas), embarazo múltiple, oxigenoterapia continua y, por último, la raza blanca.

Muchos estudios han sugerido varios factores de riesgo para ROP; los factores constantes son la edad gestacional y el peso al nacimiento.

Los resultados en este estudio coinciden con lo reportado en la literatura mundial; se confirmó que la edad gestacional igual o inferior a 32 semanas y bajo peso igual o inferior a 1,500 g al nacer son los factores de riesgo más significativos para el desarrollo de ROP.

Hammer, et al.¹⁵ reportaron como los factores de riesgo más importantes para ROP las horas de ventilación, administración de metilxantinas, peso al nacimiento y sangrado materno.

Maheshwari, et al.¹⁶ y Rekha, et al.¹⁷ reportaron como factores de riesgo la edad gestacional igual o inferior a 32 semanas, anemia, transfusiones sanguíneas, apnea y atendidos al momento del nacimiento fuera de una unidad hospitalaria.

Otros factores de riesgo analizados en nuestro estudio son: sepsis tardía, ventilación prolongada, tratamiento con surfactante profiláctico, y múltiples transfusiones sanguíneas igual o superiores a 5 fueron claramente asociadas con el desarrollo de ROP.

Kim, et al.⁹ concluyeron que la corta edad gestacional, ventilación prolongada, periodos de apnea frecuentes y uso de surfactante fueron los factores de riesgo para el desarrollo de ROP severa (estadio III), por lo tanto, estos factores de riesgo podrían ser los marcadores para la severidad de la enfermedad.

El uso de esteroides antenatales ha sido recomendado para embarazos entre 24-34 semanas de gestación con amenaza de parto pretérmino para disminuir el riesgo de SDR y mortalidad neonatal. Los esteroides antenatales (dexametasona) se han asociado con disminución en la incidencia de ROP severa¹⁸. Sin embargo, Smith, et al.¹⁹ reportaron que un único o múltiples cursos de esteroides antenatales no tienen efecto protector en el desarrollo de ROP severa. En nuestro estudio no encontramos los esteroides antenatales asociados con ROP ($p < 0.25$).

La Academia Americana de Pediatría (AAP) ha recomendado el uso de esteroides posnatales solamente en RN con falla a la extubación o con ventilación mecánica prolongada. En estudios retrospectivos^{19,20} no se reportó ningún efecto en la incidencia de ROP.

En metaanálisis prospectivos, aleatorizados y cegados no se ha reportado ningún efecto en la incidencia de ROP cuando los esteroides posnatales han sido

usados tempranamente (en las primeras 96 h después del nacimiento; 8 estudios, 1,453 RN) o en los primeros 4-14 días de vida (moderadamente temprano; 5 estudios, 247 neonatos) para el tratamiento de DBP^{21,22}.

Un incremento significativo en ROP severa fue reportado en el esquema tardío de esteroides posnatales, es decir, después de la tercera semana de vida en 241 RN con bajo peso al nacer en seis estudios²³.

En este estudio encontramos que los esteroides posnatales son un riesgo para el desarrollo de ROP (OR: 14.5; IC 95%: 3.2-65.8). Registramos únicamente si el RN prematuro recibió esquema de esteroides, y no se clasificó según el esquema utilizado de acuerdo con el periodo de tiempo. Es conveniente aclarar que únicamente utilizamos dexametasona intravenosa en la unidad de cuidados intensivos cuando el RN ha presentado falla a la extubación después de la segunda semana de vida.

En el estudio de Kim, et al.⁹ se reportó a los periodos de apnea como el factor de riesgo más significativo para el desarrollo de ROP. Durante los periodos de apnea la fluctuación de la tensión arterial de oxígeno puede inducir la producción local de factores vasogénicos, los cuales, subsecuentemente, ocasionan neovascularización y ROP^{24,25}.

La ventilación mecánica prolongada es un factor de riesgo determinante para ROP. Se ha reportado en estudios previos que niveles altos de pO₂ son un factor de riesgo para ROP^{26,27}. Durante la ventilación mecánica la entrada de oxígeno es alta a pesar de utilizar presiones normales o bajas. La alta incidencia de ROP en pacientes con ventilación mecánica prolongada puede ser correlacionada con exposición prolongada a altas concentraciones de oxígeno, el cual puede influir en el desarrollo de ROP²⁸.

Kim, et al.⁹ reportaron alta incidencia de ROP en RN ventilados más de 48 h. En este estudio reportamos una p igual o inferior a 0.001 de prematuros ventilados.

En otros estudios se ha reportado que la terapia con surfactante está asociada al desarrollo de ROP^{5,9,29-31}, y otros estudios no han encontrado asociación significativa entre la terapia profiláctica con surfactante y la incidencia de ROP^{7,32}.

En este trabajo encontramos una asociación significativa en la incidencia de ROP y la terapia con surfactante. Estos resultados podrían indicar que los pacientes con SDR tienen un alto riesgo de ROP por peso y edad gestacional al nacimiento. El número de RN prematuros tratados con surfactante profiláctico es elevado en nuestra institución, por lo que se requiere

de monitorización estrecha de la saturación de oxígeno en este grupo de pacientes.

En conclusión, los dos principales factores de riesgo demostrados en la génesis de ROP son: edad gestacional y peso al nacimiento. En este estudio se encontraron estos resultados y además otros factores de riesgo importantes relacionados con la morbilidad neonatal como la EMH o SDR, sepsis tardía y las desaturaciones frecuentes en el neonato hasta la segunda semana de vida, desaturaciones relacionadas con apneas que ameritan apoyo de alguna fase de ventilación. De las intervenciones médicas encontramos asociadas estadísticamente significativas a la aplicación de surfactante, administración de esteroides posnatales, múltiples transfusiones sanguíneas superiores a cinco, estancia hospitalaria prolongada más de 45 días. Con una fuerza de asociación importante encontramos la displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular y leucomalacia periventricular, patologías relacionadas propiamente con la prematurez de los RN y no participan en la génesis de la ROP.

Bibliografía

1. Flynn JT, O'Grady GE, Herrera J, Jusliner BJ, Cantolina S, Milain W. Retrolental fibroplasia 1. Clinical observations. *Arch Ophthalmol*. 1977;95:217-23.
2. Gibson DL, Sheps SB, Uh SH, et al. Retinopathy of prematurity induced blindness: birth weight specific survival and the new epidemic. *Pediatrics*. 1990;86:405-12.
3. Terry TL. Extreme prematurity and fibroblastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens. *Am J Ophthalmol*. 1942;25:203-6.
4. American Academy of Pediatrics. Section on Ophthalmology: Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 2001;108:809-11.
5. Shah VA, Yeo CL, Ling YLF, Ho LY. Incidence, risk factors of retinopathy of prematurity among very low birth weight infants in Singapore. *Ann Acad Med Singapore*. 2005;34:169-78.
6. Lappi M. Retinopathy of prematurity in southern Finland. *Acta Ophthalmol Suppl*. 1993;210:56-8.
7. Chaudhari S, Patwardhan V, Vahadilla U, Kadam S, Kamat A. Retinopathy of prematurity in a Tertiary Care Center – Incidence, risk factors and outcome. *Indian Pediatrics*. 2009;46:219-24.
8. Darlow BA, Horwood LJ, Clemett RS. Retinopathy of prematurity risk factors in a prospective population-based study. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 1992;6:62-80.
9. Kim TI, Sohn J, Pi SY, Yonn YH. Postnatal risk factors of retinopathy of prematurity. *Paediatr Perinatol Epidemiol*. 2004;18:130-4.
10. Smith J, Spurrier N, Goggin M. Retinopathy of prematurity in South Australian neonatal intensive care unit. *Aust N Z Ophthalmol*. 1995;23:49-54.
11. Haugen OH, Markestad T. Incidence of retinopathy of prematurity (ROP) in the western part of Norway. A population-based retrospective study. *Acta Ophthalmol Scand*. 1997;75:305-7.
12. Lad EM, Nguyen TC, Morton JM, Moshfeghi DM. Retinopathy of prematurity in the United States. *Br J Ophthalmol*. 2008;92:320-5.
13. Reynolds JD, Dobson V, Quinn GE, et al.; CRYO-ROP and LIGHT-ROP Cooperative Study Groups. Evidence-based screening criteria for retinopathy of prematurity: natural history data from the CRYO-ROP and LIGHT-ROP studies. *Arch Ophthalmol*. 2002;120:1470-6.
14. Schaffer DB, Palmer EA, Plotsky DF, et al. Prognostic factors in the natural course of retinopathy of prematurity. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group – Multicentre trial for retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 1993;100:230-7.
15. Hammer ME, Mullen PW, Ferguson JG, Pai S, Cosby C, Jackson KL. Logistic analysis of risk factors in acute retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol*. 1986;102:1-6.

16. Maheshwari R, Kumar H, Paul VK, Singh M, Deorari AK, Tiwari HK. Incidence and risk factors of retinopathy of prematurity in a tertiary care newborn unit in New Delhi. *Natl Med J India*. 1996;9:211-4.
17. Rekha S, Battue RR. Retinopathy of prematurity: incidence and risk factors. *Indian Pediatrics*. 1996;33:999-1003.
18. Higgins RD, Mendelsohn AL, DeFeo MJ, Ucsel R, Hendricks-Munoz KD. Antenatal dexamethasone and decreased severity of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*. 1998;116:601-5.
19. Smith LM, Qureshi N, Chao CR. Effects of single and multiple courses of antenatal glucocorticoids in preterm newborns less than 30 weeks' gestation. *J Matern Fetal Med*. 2000;9:131-5.
20. Banks BA, Cnaan A, Morgan MA, et al. Multiple courses of antenatal corticosteroids and outcome of premature neonates. North American Thyrotropin-Releasing Hormone Study Group. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;181:709-17.
21. Holliday HL, Ehrenkranz RA. Early postnatal (< 96 hours) corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;CD001146.
22. Holliday HL, Ehrenkranz RA. Moderately early (7-14 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;CD001144.
23. Holliday HL, Ehrenkranz RA. Delayed (> 3 weeks) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;CD001145.
24. Saugstad OD. Oxidative stress in the newborn – A 30-year perspective. *Biol Neonate*. 2005;88:228-36.
25. Saugstad OD. Oxygen and retinopathy of prematurity. *J Perinatol*. 2006;26(Suppl):46-50.
26. Flynn JT, Bancalari E, Bawol R, et al. Retinopathy of prematurity. A randomized, prospective trial of transcutaneous oxygen monitoring. *Ophthalmology*. 1987;94:630-8.
27. Bancalari AM, González RR, Vásquez CC, Pradenas KI. Retinopatía del prematuro: incidencia y factores asociados. *Rev Child Pediatr*. 2000;71(2):51-61.
28. Tin W, Milligan DWA, Pennefather P, Hey E. Pulse oximetry, severe retinopathy, and outcome at one year in babies of less than 28 weeks gestation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2001;84:F106-10.
29. Seiberth V, Linderkamp O. Risk factors in retinopathy of prematurity. A multivariate statistical analysis. *Ophthalmologica*. 2000;214:131-5.
30. Pennefather PM, Tin W, Clarke MP, Fritz S, Strong NP. Retinopathy of prematurity in a controlled trial of prophylactic surfactant treatment. *Br J Ophthalmol*. 1996;80:420-4.
31. Termote J, Schalij-Delfos NE, Brouwers HA, Donders AR, Cats BP. New developments in neonatology: less severe retinopathy of prematurity? *J Pediatric Ophthalmol & Strabismus*. 2000;37:142-8.
32. Repka MX, Hardy RJ, Phelps DL, Summers CG. Surfactant prophylaxis and retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*. 1993;111:618-20.

Comparación de la ventriculografía isotópica de equilibrio y la tomografía computarizada con emisión de fotones individuales (SPECT) sincronizado para evaluar la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo en pacientes trasplantados de corazón

Hugo Zetina Tun^{1*}, Margarita Hernández Flores², Emidio García Nicasio², Carlos Alberto Lezama Urtecho³, Gabriel Gómez Calzada⁴ y Guillermo Careaga Reyna⁵

¹Clínica de Trasplante Cardíaco, Departamento de Cirugía Cardiorrástica, Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE), Hospital General «Dr. Gaudencio González Garza», Centro Médico Nacional «La Raza», Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), México, D.F.;

²Departamento de Medicina Nuclear, UMAE, Hospital de Especialidades «Dr. Antonio Fraga Mouret», Centro Médico Nacional «La Raza», IMSS, México, D.F.; ³Departamento de Cirugía Cardiorrástica, UMAE, Hospital General «Dr. Gaudencio González Garza», Centro Médico Nacional «La Raza», IMSS, México, D.F.; ⁴Departamento de Cirugía Cardiovascular, UMAE, Hospital de Especialidades «Adolfo Ruiz Cortines», Veracruz, Ver.; ⁵Departamento de Cirugía Cardiorrástica, UMAE, Hospital General «Dr. Gaudencio González Garza», Centro Médico Nacional «La Raza», IMSS, México, D.F.

Resumen

Objetivo: evaluar cuál es el mejor método para determinar la fracción de expulsión ventricular izquierda (FEVI) en pacientes trasplantados de corazón: la tomografía computarizada con emisión de fotones (Single Photon Emission Computed Tomography [SPECT]) sincronizada o la ventriculografía isotópica de equilibrio (VIE), tomando como estudio base la ecocardiografía. **Material y métodos:** se realizó un estudio observacional, descriptivo, prospectivo, transversal, abierto, en el que se incluyeron pacientes sometidos a trasplante cardíaco ortotópico entre el 1 de enero de 1993 y el 31 de diciembre de 2010, a quienes se les realizó ecocardiograma, SPECT sincronizado (SPECT-gated [SPECT-G]) y VIE, previa autorización con carta de consentimiento informado, y se compararon los valores obtenidos de la FEVI. El valor mínimo normal para la FEVI fue del 50% en los tres métodos. **Resultados:** se estudiaron 14 pacientes. Se eliminaron dos por presentar arritmia cardíaca, por lo que no se pudo realizar el estudio, y dos por ser trasplantados recientemente. El promedio de la FEVI fue: ecocardiografía: 69.9%, SPECT-G: 60% y VIE: 61.1%. La sensibilidad (S) del SPECT-G fue del 75% y la de la VIE, del 100%. No se pudo obtener la especificidad (E), debido a que la muestra era muy pequeña y no existieron verdaderos negativos, pues todos los resultados por ecocardiografía fueron mayores al 50%. **Conclusión:** se recomienda el SPECT-G como herramienta útil en la evaluación de pacientes sometidos a trasplante cardíaco, puesto que aporta información funcional y pronóstica, e indica el grado de perfusión miocárdica regional ventricular izquierda.

PALABRAS CLAVE: Trasplante cardíaco. Fracción de expulsión ventricular izquierda. Ecocardiograma. Tomografía computarizada con emisión de fotones sincronizada. Ventriculografía isotópica de equilibrio.

Abstract

Objective: To evaluate which is the best method to determine the left ventricular ejection fraction in heart transplant recipients: radionuclide ventriculography or gated SPECT, compared with echocardiography as the gold standard method. **Material and methods:** A prospective, transversal, observational, and open study including all orthotopic heart transplant recipients between January 1, 1993 and December 31, 2010 was realized after signed Informed Consent, and we performed echocardiography, radionuclide ventriculography and gated SPECT in 14 patients. Normal value for left ventricle ejection fraction was considered 50% in all the methods. **Results:** Fourteen heart transplant recipients were

Correspondencia:

*Hugo Zetina Tun
Calzada Vallejo y Jacarandas, s/n
Col. La Raza, C.P. 02990, México, D.F.
E-mail: hzetina@gmail.com

Fecha de recepción en versión modificada: 21-11-2011

Fecha de aceptación: 19-12-2011

considered for the study. Two patients were excluded because of arrhythmic heartbeat at the time of gated SPECT acquisition and two by being newly transplanted. The mean left ventricle ejection fraction was: echocardiography: 69.9%; gated SPECT: 60%; radionuclide ventriculography: 61.1%. The sensitivity of gated SPECT was 75% and 100% for radionuclide ventriculography. Specificity could not be obtained because our population was very small and there were no false negatives. (All the echocardiography results were over 50%). **Conclusion:** It was concluded that despite our small population, the gated SPECT was a useful tool in the evaluation of heart transplant patients due to its functional and prognostic information, besides offering myocardial perfusion imaging.

KEY WORDS: Heart transplantation. Left ventricular ejection fraction. Echocardiography. Gated SPECT. Radionuclide ventriculography.

Introducción

Cuando se estima que la supervivencia y la calidad de vida no pueden mejorarse con otra modalidad terapéutica, el trasplante cardíaco es el tratamiento de elección para la insuficiencia cardíaca (IC) terminal¹. El primer trasplante cardíaco en humanos se realizó en 1967^{2,3}. En México, la era del trasplante cardíaco dio inicio en 1988⁴. La estadística reportada en nuestro país refiere que el trasplante de corazón se ha ido incrementando a partir de 1995, y en 2001 se realizó el mayor número de procedimientos (33)⁵.

En la base de datos de nuestro hospital, tenemos registrados 64 trasplantes de corazón desde enero de 1993 hasta el 31 de diciembre de 2010, de los cuales 16 pacientes siguen vivos (25%) (Zetina, et al., observaciones no publicadas).

La biopsia endomiocárdica, la coronariografía, la ecocardiografía transtorácica y las pruebas de medicina nuclear, entre otras, son estudios que se realizan por diversos grupos en el seguimiento de los pacientes trasplantados. Las tres últimas permiten la medición de la FEVI, que es el parámetro cuantitativo de la función ventricular que se utiliza con más frecuencia para proveer información del estado funcional del corazón.

La FEVI tiene además valor pronóstico de vida en pacientes con enfermedad cardiovascular, así como en pacientes trasplantados.

El cateterismo cardíaco con coronariografía es un procedimiento invasivo que requiere la introducción de catéteres en las cavidades del corazón y los vasos coronarios con la aplicación de medio de contraste radiológico. Pueden obtenerse parámetros hemodinámicos (mediciones de presión, determinaciones de flujo cardíaco y de resistencias), y su principal ventaja es que la información obtenida es muy confiable, y permite además valorar directamente la permeabilidad de las arterias coronarias⁶. Al ser un método invasivo tiene contraindicaciones, además de la exposición a

radiación y complicaciones como: infarto agudo de miocardio, perforación cardíaca, hemorragias o insuficiencia renal transitoria, por lo que debe evaluarse su empleo en pacientes que tengan elevados los azoados en sangre^{4,6}.

La ecocardiografía también permite evaluar la FEVI⁷. En este estudio se puede calcular mediante varios métodos, como el de cubos o la fórmula de Teicholz. Su limitación es que sólo suministra información relacionada con la distancia de cada objeto al transductor y no aporta información en la dimensión lateral⁸. El ecocardiograma bidimensional es el método de elección recomendado (de acuerdo con la Sociedad Americana de Ecocardiografía), para la obtención de la FEVI con la regla de Simpson modificada⁹.

Las ventajas del ecocardiograma en cualquiera de sus variantes es que es un estudio inocuo, seguro, accesible e indoloro, proporciona datos anatómicos y hemodinámicos exactos, no se necesita preparación específica del paciente y no existen contraindicaciones como tales para su realización. Sus limitaciones son que sus resultados son altamente dependientes del operador, es decir, los resultados obtenidos pueden ser pobres o mal interpretados si quien realiza el estudio tiene escasa experiencia. Por otra parte, las imágenes se dificultan por las estructuras de la pared torácica (costillas, músculos y grasa) y la presencia de aire en los pulmones^{4,7}. Otra limitante es que el paciente tenga «mala ventana torácica», como ocurre en pacientes ancianos o muy delgados, o con espacios intercostales muy reducidos.

En lo que respecta a la medicina nuclear, existen dos técnicas para la obtención de la FEVI. Para ambas se utilizan una gammacámara y un electrocardiógrafo, que se encuentran conectados entre sí. Las derivaciones del electrocardiograma (ECG) se colocan sobre el paciente, y el trazo electrocardiográfico se envía al equipo de la gammacámara, la cual «sincroniza» (*gated*, en inglés) la onda R con las imágenes obtenidas¹⁰.

La onda R es muy importante¹¹, y en el estudio de medicina nuclear se utiliza para ordenar los fotones entrantes en una secuencia de fotogramas o fotografías que abarcan el ciclo cardíaco.

La información es reconstruida posteriormente y de manera automática se obtiene la FEVI. Las dos técnicas de obtención de la FEVI son la VIE, también llamada ventriculografía con radionúclidos (VGR) o *multi-gated acquisition* (MUGA). En este estudio se utiliza un trazador que permanece en el componente sanguíneo durante todo el estudio. Son los eritrocitos marcados con tecnecio-99 metaestable (Tc99m), que es la forma física y química en la que se encuentra¹². Se inyecta el ion estaño para que el tecnecio difunda en la membrana del eritrocito y se una a la proteína B de la hemoglobina, permaneciendo así en el espacio vascular¹².

El otro estudio es el SPECT-G. Con este método, además de la FEVI, se obtienen cortes tomográficos del ventrículo izquierdo, que reflejan la perfusión regional para cada una de las paredes del ventrículo izquierdo, y lo convierten en su principal ventaja¹¹. La técnica utiliza un trazador (o radiofármaco) que se fija al miocardio en proporción al flujo sanguíneo que recibe; como el metoxi-iso-butil-isonitrilo (MIBI) marcado con Tc99m, este es un complejo catiónico, cuyo mecanismo de captación está asociado a sus propiedades lipofílicas y a la atracción electrostática entre la carga positiva de la molécula lipofílica y la mitocondria de carga negativa, donde se fija el 90% del fármaco¹².

En este trabajo presentamos ambos métodos de medicina nuclear para evaluar la FEVI en los pacientes trasplantados de corazón en nuestro centro hospitalario.

Material y métodos

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, prospectivo, transversal, abierto. Los criterios de inclusión fueron: pacientes trasplantados de corazón en el Departamento de Cirugía Cardiorácica de nuestro hospital en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 1993 y el 31 de diciembre de 2010. Pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años, que aceptaran participar en el estudio y hubiesen firmado la carta de Consentimiento bajo Información para Investigación y para Realización de Procedimientos Diagnósticos. Los criterios de exclusión fueron: pacientes en los que no se concluyeron las pruebas a realizar, aquellos que decidieron no continuar los estudios y que por esta u otra causa no completaron el protocolo de estudio.

A todos los pacientes se les realizó:

- Ecocardiograma bidimensional, que fue revisado por dos cardiólogos diferentes no relacionados. Se trabajó con un equipo de ecocardiografía, modelo Agilent Sonos 5500, marca Hewlett Packard, con transductor de 4 MHz, calculándose la FEVI mediante la fórmula de cubos:

$$FE = \frac{\text{volumen al final de diástole}^3 - \text{volumen al final de sístole}^3}{\text{volumen al final de diástole}^3} \times 100$$

Los valores de la FEVI se definieron como: normal (hombres y mujeres): $\geq 55\%$, ligeramente anormal: 45-54%, moderadamente anormal: 30-44% y gravemente anormal: $< 30\%$ ⁹.

- Tomografía computarizada con emisión de fotones sincronizada que fue realizada el mismo día del estudio ecocardiográfico por un médico nuclear.
- Ventriculografía isotópica de equilibrio, realizada 48 h después del estudio anterior por un médico nuclear.

Los últimos estudios se trabajaron con una gammacámara modelo Ecam Siemens de un cabezal y fueron realizados por el Servicio de Medicina Nuclear. Los estudios fueron obtenidos por dos médicos nucleares distintos. La FEVI por VIE y por SPECT-G se realizó mediante un programa automatizado en el equipo que obtiene los volúmenes de ventrículo izquierdo y los calcula con la fórmula que a continuación presentamos¹⁰:

$$FE = \frac{\text{volumen al final de diástole} - \text{volumen al final de sístole}}{\text{volumen al final de diástole}} \times 100$$

Los valores de la FEVI, tanto para el SPECT-G como para la VIE, son: normal (hombres y mujeres): 55-75% y límite normal bajo: 50%¹⁰.

Se tabularon los resultados en base a falsos positivos, falsos negativos, verdaderos positivos y verdaderos negativos de cada uno de los métodos de medicina nuclear y se tomó como estudio de referencia el ecocardiograma. Para este grupo de pacientes trasplantados, se consideró como valor mínimo normal para la FEVI el 50% en los tres métodos. Se obtuvo la sensibilidad y especificidad de cada método de medicina nuclear, y para el ecocardiograma, la concordancia intraobservador.

Tabla 1. FEVI

Paciente	Ecocardiograma	SPECT-G	VIE
1	75	66	66
2	76	49	53
3	55	43	45
4	76	69	63
5	60	56	57
6	73	67	66
7	72	63	83
8	68	64	63
9	73	64	66
10	75	66	65
11	71	68	60
12	65	45	47

Tabla 2. Graduación de la FEVI

FEVI	Ecocardiograma	SPECT-G	VIE
Normal	12	9	10
Baja		3	2
Total	12	12	12

Resultados

De los 16 pacientes iniciales, se eliminaron dos del estudio, debido a que en el momento del estudio del SPECT-G tuvieron una frecuencia cardíaca (FC) muy irregular, por lo que no se pudo realizar el estudio. Otros dos se excluyeron por ser recién trasplantados.

Los resultados de los estudios se muestran en la tabla 1.

La FEVI promedio obtenida fue: ecocardiografía: $69.9 \pm 6.7\%$, SPECT-G: $60 \pm 9.3\%$, VIE: $61.1 \pm 10\%$.

De acuerdo con la ecocardiografía, el 100% de los pacientes tuvieron una FEVI normal; con el SPECT-G, nueve pacientes tuvieron una FEVI normal y tres con resultado bajo, y con la VIE, 10 pacientes tuvieron una FEVI normal y dos con resultado bajo, como se muestra en la tabla 2.

La sensibilidad del SPECT-G fue del 75% y la de la VIE, del 100%. No se pudo obtener la especificidad, debido a que la muestra fue muy pequeña y no existieron verdaderos negativos. La concordancia intraobservador fue de 0.8.

Para ejemplificar el procedimiento se seleccionó de manera aleatoria un paciente masculino de 46 años, a quien se había realizado un trasplante cardíaco en noviembre de 2004. El paciente presentó datos de rechazo cardíaco en el mes de mayo de 2010, por lo que se ingresó para estudio. Se realizó cateterismo

cardíaco en el mismo mes que mostró obstrucción del 50% de la coronaria descendente anterior y del 50% de la primera diagonal. El grupo de cardiología intervencionista decidió implantar *stent* coronario en ambas arterias. Los estudios mostraron los siguientes valores para la FEVI: por ecocardiograma, 55%; el SPECT-G mostró 43% (Fig. 1) y la VIE, 45% (Fig. 2). El resultado de la perfusión obtenida por SPECT-G se muestra en la figura 3.

Con los datos anteriores, se demostró que, posteriormente a la aplicación de *stents* coronarios, existe perfusión conservada para la cara anterior y disminuida hacia la región inferoseptal.

Discusión

La evaluación de la función ventricular tiene un papel muy importante en el manejo de los pacientes trasplantados de corazón. Aunque el tamaño de la muestra en nuestro estudio es pequeño, nos permitió, con base en los hallazgos y la revisión de la información a nuestro alcance, hacer las siguientes consideraciones. El inconveniente de los estudios con medicina nuclear es que los pacientes deben tener una FC rítmica, para que así pueda ser identificada la onda R en el ECG y ser dividido cada ciclo cardíaco para posteriormente obtener la FEVI¹¹. Por esta situación fueron descartados dos casos de este trabajo que presentaban arritmias en el momento del estudio.

Es ya bien conocida la alta correlación existente entre la FEVI obtenida por SPECT-G y la VIE, independientemente de la cifra de FEVI¹⁴. A pesar de ello, no se realiza habitualmente en pacientes trasplantados de corazón.

En nuestro trabajo no se obtuvieron verdaderos negativos con una FEVI baja, tanto para el SPECT-G como para la VIE. La probable explicación radica en que todos los resultados obtenidos por ecocardiografía son superiores a los obtenidos mediante los dos métodos de medicina nuclear. En este sentido, cabe mencionar las limitaciones que presenta la ecocardiografía:

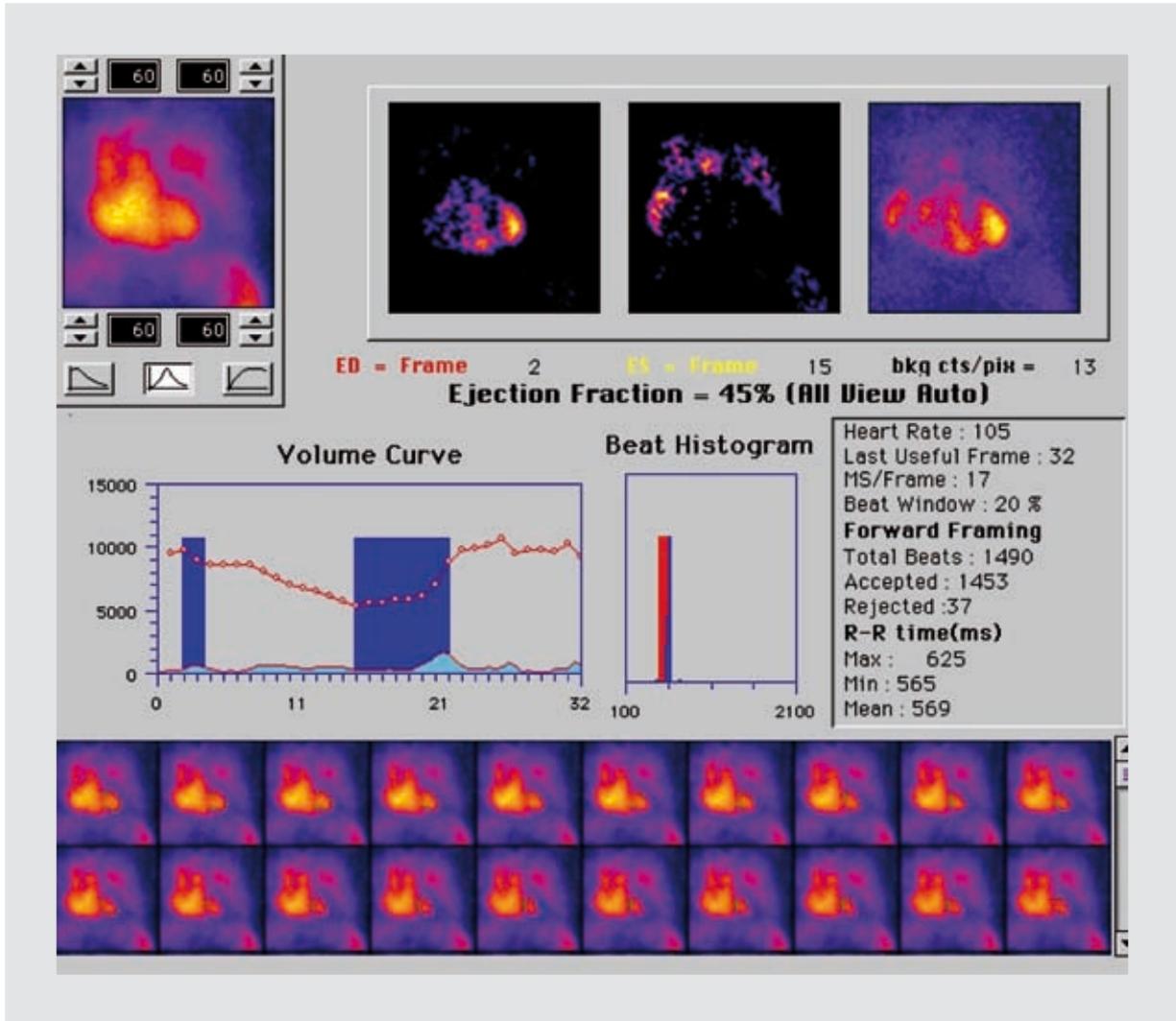


Figura 1. Resultado de la FEVI obtenida por SPECT-G.

sus resultados son altamente dependientes del operador, es decir, que los resultados obtenidos pueden ser pobres o mal interpretados si quien realiza el estudio tiene escasa experiencia, cuestión que en este trabajo se controló mediante la medición de la variabilidad intraobservador. Por otra parte, como ya se ha dicho, la antropometría del paciente también influye^{4,7}.

Las ventajas que presenta la utilización de cualquiera de los métodos de medicina nuclear es que no existen contraindicaciones para su realización, las sustancias radiactivas no tienen efectos secundarios y no son nefrotóxicas. Son técnicas sencillas, no invasivas, confiables, rápidas, precisas y sus resultados no son dependientes del operador, ya que son obtenidos directamente del equipo de cómputo.

En pacientes con infarto de miocardio se han comparado las técnicas de obtención de la FEVI mediante

el SPECT gatillado con MIBI y ventriculografía de equilibrio. Manrique, et al., en 1999 correlacionaron el resultado de la FEVI (mediante regresión lineal) de 50 pacientes con antecedente de infarto de miocardio el SPECT-G con MIBI (grupo 1), o talio (grupo 2) con la ventriculografía de equilibrio, y encontraron que existía una buena correlación entre estos métodos ($r = 0.88$ y 0.76 , respectivamente). Además, observaron que existía una subestimación de la FEVI utilizando el SPECT-G en comparación con la ventriculografía en equilibrio, y la diferencia promedio entre la ventriculografía y el SPECT-G fue del $4.7\% \pm 7.3\%$ ¹³.

En México, Alexanderson, en el año 2002, evaluó la correlación entre la fracción de expulsión obtenida con el SPECT-G y la VIE en 50 pacientes con cardiopatía isquémica. La correlación entre ambos estudios fue alta (0.92). Encontró también que la mayor correlación

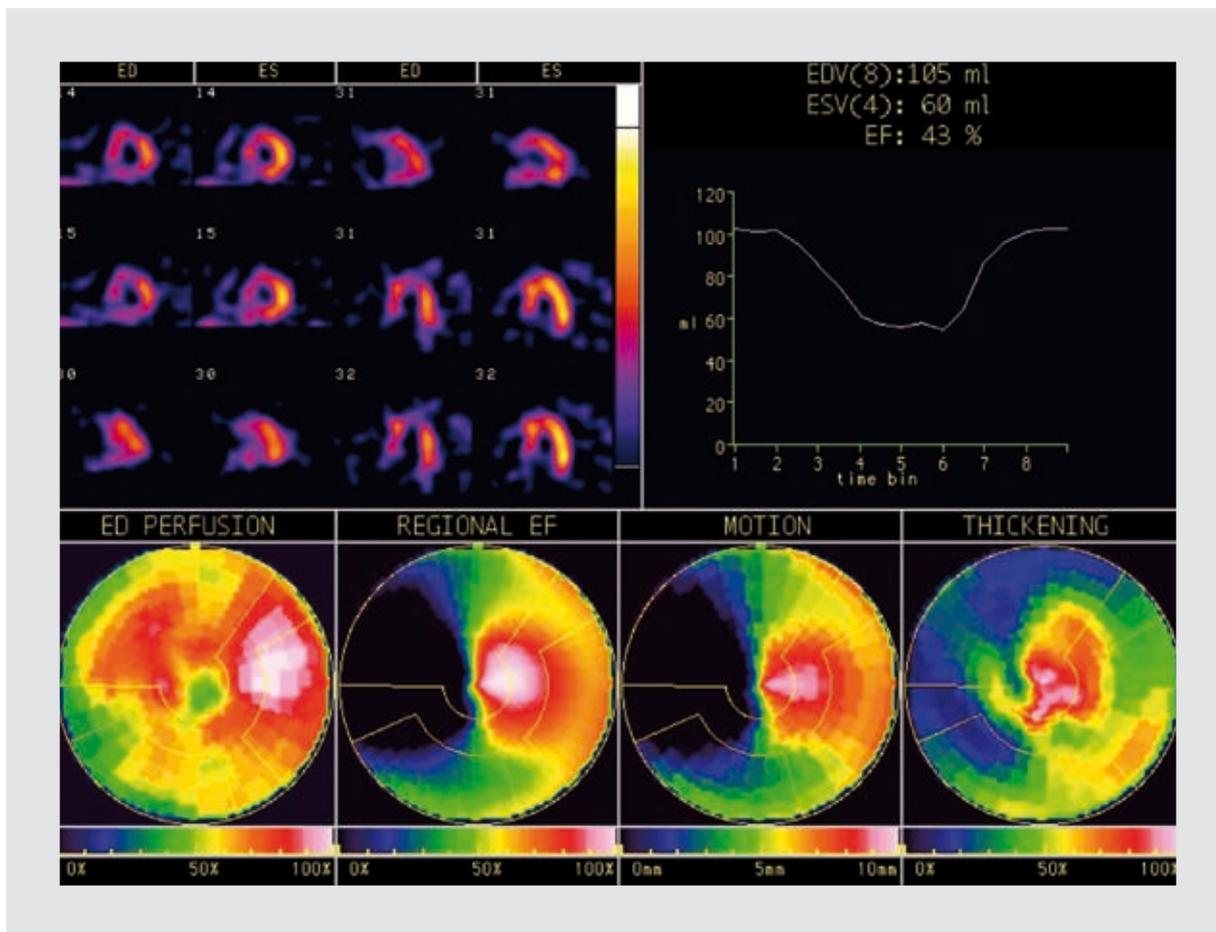


Figura 2. FEVI medida por VIE.

fue en el grupo de pacientes con FEVI del 30-50% ($r = 0.89$), y fue menor en los otros grupos (FEVI > 50%; $r = 0.72$ y FEVI < 30%; $r = 0.76$)¹⁴.

Existen estudios publicados donde se utilizan los estudios de medicina nuclear para evaluar a los pacientes trasplantados de corazón. Carlsen, et al., en el año 2000, hicieron un estudio retrospectivo de un periodo de 5.6 años y evaluaron comparativamente un total de 255 SPECT de perfusión miocárdica junto con los cateterismos coronarios consecutivos, realizados anualmente a 57 trasplantados de corazón. Sus resultados fueron los siguientes: de los 255 SPECT, solamente nueve pacientes mostraron defectos reversibles de perfusión miocárdica, de los cuales en el cateterismo cuatro pacientes mostraron estenosis focal segmentaria coronaria (> 50%) y uno, estrechamiento de las coronarias, mientras que los cuatro pacientes restantes fueron normales en el cateterismo. Los cuatro pacientes con estenosis focal segmentaria fueron tratados mediante revascularización. El valor predictivo positivo de un SPECT normal fue del 98% para la

detección de lesiones tributarias a revascularización y concluyeron que el SPECT anual es conveniente para tamizar o detectar estenosis coronarias significativas, y que un SPECT sin defectos excluye lesiones candidatas a revascularización¹⁵. Yen, et al., en el año 2005, investigaron el valor pronóstico de la prueba de esfuerzo con dobutamina-SPECT con talio en 47 pacientes trasplantados de corazón comparado con el cateterismo cardíaco. Encontraron que 37 pacientes tuvieron un cateterismo normal, un paciente tuvo vasculopatía del injerto no significativa (estenosis luminal < 50%) y nueve pacientes, vasculopatía del injerto significativa (estenosis > 50%). La sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y el negativo fueron del 89, el 71, el 42 y el 96%, respectivamente, y concluyeron que la prueba de estrés farmacológica, junto con el SPECT con talio, es un método útil para detectar a los pacientes con una vasculopatía significativa del injerto¹⁶.

A pesar de que nosotros encontramos una mayor sensibilidad para la VIE, la principal ventaja que presenta el SPECT-G es que, adicionalmente a la obtención de

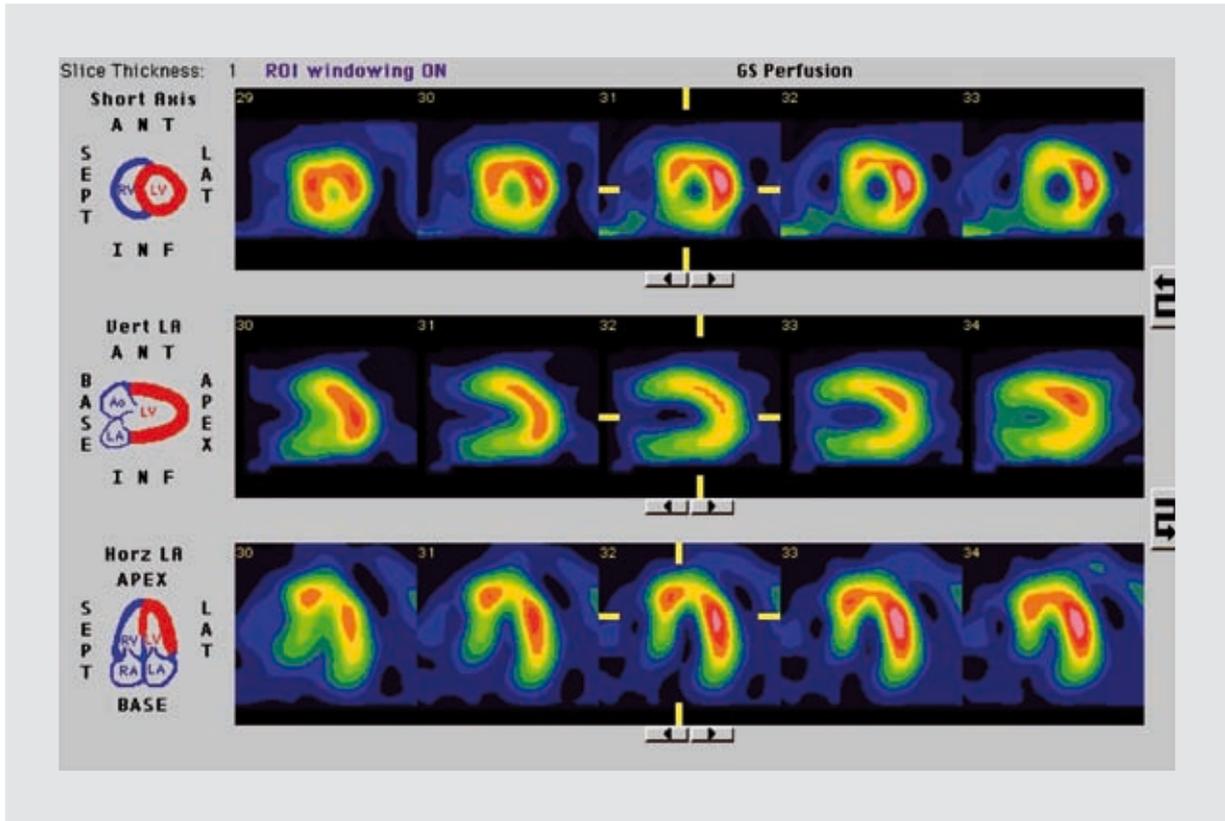


Figura 3. Esta imagen refleja directamente la perfusión regional de cada una de las caras del ventrículo izquierdo. Existe una adecuada perfusión para la cara anterior y lateral en cortes apicales, mediales y basales, con hipoperfusión en la región inferoseptal.

la FEVI, se obtiene la perfusión miocárdica regional del ventrículo izquierdo.

La perfusión miocárdica puede ser de suma importancia en el seguimiento de mediano y largo plazo de pacientes trasplantados de corazón, como demostraron Ciliberto, et al. en el año 2001 al evaluar la ecocardiografía en reposo y el SPECT con dipiridamol en la identificación de vasculopatía del injerto en 78 pacientes trasplantados de corazón. Ambos estudios se realizaron 48 h antes que la angiografía coronaria. Para su trabajo, consideraron anomalías significativas en la movilidad del ecocardiograma aquellas que se presentaron en dos o más segmentos, y un SPECT anormal si mostraba defectos fijos o reversibles. La angiografía coronaria fue normal en 53 pacientes, en 13 hubo lesiones no significativas y en 12 pacientes mostró lesiones significativas (estenosis > 50%). Las anomalías de movimiento en el ecocardiograma fueron observadas en nueve casos y el SPECT de 20 pacientes fue anormal.

Sin embargo, consideramos que en nuestro estudio, al evaluar pacientes trasplantados de corazón, con base en las referencias encontradas¹⁷⁻²⁰, los resultados de las mediciones de la FEVI en estos pacientes

con enfermedades cardíacas, ya sea IC o hipertrofia ventricular, se toma como valor normal una FEVI del 50%. Este fue el valor mínimo normal obtenido por ecocardiografía y medicina nuclear para este estudio, muy probablemente por ser corazones sin enfermedad previa.

En otra serie, el ecocardiograma y el SPECT fueron concordantes en 59 casos (cinco positivos y 54 negativos). Los SPECT positivos a anomalía identificaron correctamente al 92% de los pacientes con lesión coronaria significativa. Se concluyó que los pacientes con anomalías del movimiento en reposo y que presentan defectos de perfusión en el SPECT predicen fuertemente eventos cardíacos. Por lo tanto, la angiografía coronaria se debería reservar para los pacientes trasplantados que presentan anomalías tanto en la movilidad como en la perfusión²¹.

Otra de las ventajas que ofrece el SPECT-G, como comprobó Gayed en el año 2003, es que el tamaño de los defectos de perfusión no afecta la precisión del SPECT-G, por lo cual posee gran valor diagnóstico, aun en pacientes con grandes defectos de perfusión²².

Por último, es importante mencionar que existen otros estudios con medicina nuclear que se pueden realizar en el paciente trasplantado de corazón y pueden brindar

información acerca de su estado funcional²³: anticuerpos antimiosina marcados con indio-111 (¹¹¹In). La captación de la antimiosina-¹¹¹In ocurre solamente cuando la integridad del sarcolema se pierde por el daño celular, y los fragmentos del anticuerpo se unen a la cadena pesada de miosina expuesta. La ausencia de captación de los anticuerpos apoya la ausencia de rechazo, y puede realizarse como seguimiento en estos pacientes cada mes.

La metayodobencilguanidina marcada con ¹²³I o ¹³¹I (MIBG-¹²³I o ¹³¹I) es otra opción, pues, como se sabe, en el trasplante ortotópico el injerto está completamente denervado. Los estudios con MIBG-¹²³I o ¹³¹I, que son análogos de la epinefrina, son captados por los nervios simpáticos miocárdicos, y su captación en el paciente con trasplante cardíaco apoya el concepto de una reinervación espontánea que ocurre en ellos. La reinervación ocurre sólo a partir del año posterior al trasplante y se incrementa con el tiempo, con una correlación positiva entre la captación del radiofármaco y el tiempo de trasplante.

En resumen, los hallazgos de nuestro estudio nos inclinan a recomendar el SPECT-G como una herramienta útil en la evaluación de pacientes tratados con trasplante cardíaco, puesto que aporta información funcional, puede realizarse como seguimiento en ellos y es de valor pronóstico.

En el seguimiento de pacientes trasplantados de corazón se puede considerar la medicina nuclear como método alternativo a la ecocardiografía para la obtención de la FEVI por no tener contraindicaciones ni efectos secundarios en su realización; sus resultados no son dependientes del operador y el SPECT-G brinda también perfusión regional ventricular izquierda.

Bibliografía

1. Ubilla M, Mastrobuoni S. Trasplante cardíaco. *An Sist Sanit Navarr*. 2006;29:63-78.
2. Flotats. *Cardiología nuclear en el trasplante cardíaco*. En: Carrió I, González P. *Medicina nuclear: aplicaciones clínicas*. Barcelona: Masson; 2003. p. 121-6.
3. Iturralde M, Novitzky D. The role of nuclear cardiology procedures in the evaluation of cardiac function following heart transplantation. *Semin Nucl Med*. 1988;18(3):221-40.
4. Castaño GR, Garrido M, Magaña JA, Arguero SR. *Trasplante cardíaco*. En: Ruesga Z, Jáuregui A. *Cardiología*. 1.ª ed. México: Editorial El Manual Moderno; 2005. p. 1051-7.
5. http://www.cenatra.gob.mx/cnt/Grafica_tot.php?s_organo=Coraz%F3n.
6. Mendes F. Angiografía coronaria en la cardiopatía isquémica. En: Soltoski P, Karamanoukian H. *Secretos de la cirugía cardíaca*. 1.ª ed. México: Editorial McGraw-Hill; 2002. p. 36.
7. Armstrong W. *Ecocardiografía*. En: Braunwald E, Zipes D. *Braunwald's Cardiología*. 6.ª ed. Madrid: Editorial Marbán; 2004. p. 192-200.
8. Bellenger N, Burgess M, Ray SG, et al. Comparison of left ventricular ejection fraction and volumes in heart failure by echocardiography, radionuclide ventriculography and cardiovascular magnetic resonance. Are they interchangeable? *Eur Heart J*. 2000;21(16):1387-96.
9. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards of Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography; a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18(12):1440-63.
10. Ziessman H, Malley J, Thrall J. *Medicina nuclear*. Los requisitos en radiología. 3.ª ed. Madrid: Editorial Elsevier; 2007. p. 451-5.
11. Go V, Bhatt M, Hendel R. The diagnostic and prognostic value of ECG-Gated SPECT myocardial perfusion imaging. *J Nucl Med*. 2004;45:912-21.
12. Zolle I. *Technetium-99m Pharmaceuticals*. 1.ª ed. EE.UU.: Editorial Springer. 2007. p. 247.
13. Manrique A, Faraggi M, Vera P. 201-Tl and 99m-Tc MIBI gated SPECT in patients with large perfusion defects and left ventricular dysfunction: Comparison with equilibrium radionuclide angiography. *J Nucl Med*. 1999;40:805-9.
14. Alexanderson E, Gómez D, Fermón S. Correlación entre la fracción de expulsión obtenida con SPECT sincronizado y ventriculografía con radionúclidos en pacientes con cardiopatía isquémica. *Arch Cardiol Mex*. 2004;74:25-30.
15. Carlsen J, Jens C. Myocardial perfusion Scintigraphy as a screening method for significant coronary artery stenosis in cardiac transplant recipients. *J Heart Lung Transpl*. 2000;19(9):873-8.
16. Yen W, Ruoh F, Chii M. Diagnostic and prognostic value of dobutamine thallium 201 Single-photon emission computed tomography after heart transplantation. *J Heart Lung Transpl*. 2005;24(5):544-50.
17. Hains AD, Al-Khawaja I, Hinge DA, Lahiri A, Rafferty EB. Radionuclide left ventricular ejection fraction: a comparison of three methods. *Br Heart J*. 1987;57(3):242-6.
18. Pfisterer ME, Batter A, Zaret BL. Range of normal values for left and right ventricular ejection fraction at rest and during exercise assessed by radionuclide angiography. *Eur Heart J*. 1985;6(8):647-55.
19. Corrao S, Paterna S, Arnone S, et al. Two-dimensional echocardiographic evaluation of left ventricular ejection fraction by the ellipsoid single-plane algorithm: A reliable method for assessing low or very low ejection fraction values? *Cardiology*. 1995;86:503-7.
20. Ababneh AA, Sciacca RR, Kim B, Bergmann SR. Normal limits for left ventricular ejection fraction and volumes estimated with gated myocardial perfusion imaging in patients with normal exercise test results: influence of tracer, gender, and acquisition camera. *J Nucl Cardiol*. 2000; 7:661-8.
21. Ciliberto GR, Ruffini L, Mangiavacchi M, et al. Resting echocardiography and quantitative dipyridamole technetium-99m sestamibi tomography in the identification of cardiac allograft vasculopathy in the identification of cardiac allograft vasculopathy and the prediction of long-term prognosis after heart transplantation. *Eur Heart J*. 2001;22:964-71.
22. Gayed I, Cid E, Boccacaldero F, Podoloff D. Factors affecting left ventricular ejection fraction using automated quantitative gated SPECT. *Clin Nucl Med*. 2003;28:290-5.
23. Flotats A, Carrió I. Value of Radionuclide studies in cardiac transplantation. *Ann Nucl Med*. 2006;20(1):13-21.

Periodontitis severa, edentulismo y neuropatía en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Rufino Menchaca-Díaz^{1*}, Bernardo Bogarín-López², Miguel Alberto Zamudio-Gómez³
y María Cecilia Anzaldo-Campos⁴

¹Facultad de Medicina y Psicología, Universidad Autónoma de Baja California. Tijuana, B.C., México; ^{2,3}Facultad de Odontología, Universidad Autónoma de Baja California. Tijuana, B.C., México; ⁴Departamento de Enseñanza e Investigación. Unidad de Medicina Familiar n.º 27, Instituto Mexicano del Seguro Social. Tijuana, B.C., México

Resumen

Introducción: La periodontitis es un padecimiento común en el paciente diabético. Se ha asociado a complicaciones crónicas como nefropatía, enfermedad cardiovascular, enfermedad arterial periférica o muerte. **Objetivo:** Documentar la asociación entre periodontitis severa y el edentulismo con la presencia de neuropatía sensitivomotora en el paciente diabético. **Material y método:** Estudio transversal en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) adscritos a la Unidad de Medicina Familiar (UMF) número 27 del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) en Tijuana, México, quienes fueron evaluados para identificar periodontitis, edentulismo y neuropatía sensitivomotora. Se recabó, además, información sobre sexo, edad, duración de la diabetes, control glucémico, tabaquismo y alcoholismo. **Resultados:** Cuatrocientos treinta y seis pacientes completaron las evaluaciones. En 180 (41.3%) se observaron datos de neuropatía y estuvo asociada a la edad avanzada ($p < 0.001$), duración de la diabetes ($p < 0.001$), cifras de glucemia en ayuno ($p < 0.001$), periodontitis severa (odds ratio [OR]: 2.7; intervalo de confianza [IC] 95%: 1.5-4.8) y a edentulismo (OR: 4.4; IC 95%: 2.0-9.4). El análisis multivariado con regresión logística mantuvo como significativa la asociación entre periodontitis severa, edentulismo y neuropatía (OR ajustado: 1.7; IC 95%: 1.1-2.6). **Conclusión:** La periodontitis y el edentulismo están asociados a la presencia de neuropatía en el paciente diabético.

PALABRAS CLAVE: Periodontitis. Neuropatía diabética. Diabetes mellitus tipo 2.

Abstract

Introduction: Periodontitis is a frequent pathologic condition in diabetic patient, and has been associated with chronic complications like nephropathy, cardiovascular disease, peripheral artery disease or death. **Objective:** To document the association between severe periodontitis and edentulism with the presence of sensory-motor neuropathy in diabetic patients. **Material and method:** Cross-sectional study in type 2 diabetic patients from the family medicine unit no. 27 of the IMSS in Tijuana, México. Patients were evaluated to identify periodontitis and sensory-motor neuropathy. Information was also obtained about sex, age, duration of diabetes, glycemic control, smoking and alcohol use. **Results:** Four hundred and thirty-six patients completed all measurements. In 180 (41.3%) neuropathy was identified, and associated with age ($p < 0.001$); duration of diabetes ($p < 0.001$); fasting glucose ($p < 0.001$); severe periodontitis (OR: 2.7; IC 95%: 1.5-4.8); and with edentulism (OR: 4.4; IC 95%: 2.0-9.4). Logistic regression multivariable analysis kept as significant the association between severe periodontitis and edentulism with neuropathy (adjusted OR: 1.7; IC 95%: 1.1-2.6). **Conclusions:** Periodontitis and edentulism are associated with the presence of neuropathy in diabetic patients.

KEY WORDS: Periodontitis. Diabetic neuropathy. Diabetes mellitus type 2.

Correspondencia:

*Rufino Menchaca Díaz
Consultorio 307. Zona Río
P.º de los Héroes, 10999
C.P. 22010, Tijuana, B.C., México
E-mail: rufino@uabc.edu.mx

Fecha de recepción en versión modificada: 14-09-2011

Fecha de aceptación: 07-11-2011

Introducción

La periodontitis es una inflamación crónica de la encía, que produce la pérdida progresiva del tejido de sostén del diente, incluyendo la destrucción del ligamento periodontal y la pérdida del hueso de soporte¹, condicionando finalmente el aflojamiento del diente y la pérdida del mismo. Es ocasionada por la presencia de bacterias en el tejido periodontal y la acumulación de sarro. Se considera una enfermedad muy frecuente, estimándose que al menos el 20% de la población adulta sufre de periodontitis severa². El paciente diabético tiene una mayor susceptibilidad para desarrollar esta condición, debido al sustrato rico en glucosa de sus tejidos y líquidos corporales, lo que, aunado a fallas en el sistema inmunológico de esta enfermedad, permite una mayor proliferación bacteriana. También contribuye a esta susceptibilidad la mayor dificultad para la reparación y cicatrización del tejido observada en la diabetes³.

La prevalencia estimada de periodontitis severa en el paciente diabético es aproximadamente el doble de la encontrada en sujetos no diabéticos en edades similares³. Además, se ha visto que los pacientes diabéticos con periodontitis severa sufren con más frecuencia de las complicaciones crónicas de la diabetes. Se ha vinculado la presencia de periodontitis severa a un riesgo más elevado de desarrollar complicaciones como nefropatía, enfermedad cardiovascular, enfermedad arterial periférica y muerte en el paciente diabético⁴. El mecanismo fisiopatológico subyacente pudiera ser el estrés oxidativo ocasionado por la hiperglucemia crónica⁵. Existe evidencia incipiente de que la presencia de periodontitis severa predispone al mal control metabólico en el paciente diabético, favoreciendo la hiperglucemia crónica y el incremento en el estrés oxidativo, condicionando un riesgo mayor para el desarrollo de complicaciones. Sin embargo, existen aún vacíos en el conocimiento sobre la historia natural de estas complicaciones y la vía de causalidad relativa entre ellas⁶. Hasta ahora, se presume la existencia de un efecto de causalidad bidireccional. Por una parte, la periodontitis elevaría el estrés oxidativo de la diabetes, y por otra, el estrés oxidativo contribuiría al proceso inflamatorio destructivo de la periodontitis, generándose así un ciclo pernicioso. Esta situación pudiera contribuir al desarrollo concomitante de otras complicaciones crónicas en esta enfermedad⁷.

Uno de los criterios epidemiológicos de causalidad es la comprobación de asociación entre el factor de

exposición y el desenlace⁸. El propósito del presente estudio es documentar la posible asociación entre periodontitis severa y el consecuente edentulismo, con la presencia de otra complicación crónica de la diabetes: la neuropatía sensitivomotora simétrica distal.

Material y métodos

El estudio fue aprobado por el Comité de Bioética de la Facultad de Medicina y Psicología de la Universidad Autónoma de Baja California (UABC) y por el Comité de Bioética local del IMSS.

Diseño del estudio, población y muestra

Durante los meses de febrero, marzo y abril de 2010 se llevó a cabo un estudio de corte transversal en pacientes con DM2 adscritos a la UMF 27 del IMSS en la ciudad de Tijuana, B.C., México.

Todos los pacientes con DM2 que acudieron a sus citas mensuales de control médico a esta unidad médica, durante los meses del estudio, fueron invitados a participar en un programa de tamizaje para la detección de periodontitis y de neuropatía sensitivomotora simétrica distal (NSMSD). El muestreo fue de tipo no probabilístico, con pacientes voluntarios, hasta alcanzar el tamaño de muestra planeado. El tamaño de muestra fue calculado para estimar una razón de momios de 2, considerando una prevalencia esperada de NSMSD en el grupo no expuesto a periodontitis severa del 20%, con un α de 0.05, a dos colas y usando un poder del 80%. El número calculado de muestra fue de 380 pacientes, sin embargo, se buscó una cifra de 500 pacientes para compensar las posibles pérdidas de casos.

A los pacientes se les informó del objetivo del estudio, las evaluaciones clínicas a que se les sometería, y se les solicitó la firma del documento de consentimiento informado.

Mediciones realizadas

Periodontitis

A los pacientes se les evaluó el estado periodontal a través de la medición de la recesión gingival (RG), la profundidad al sondeo (PS) de las bolsas periodontales, y el nivel de inserción clínica (NIC). Se usaron sondas periodontales estériles tipo Williams-Hu Freidy™ para estas mediciones. La RG fue obtenida considerando la distancia entre la unión cemento-esmalte y el

Tabla 1. Clasificación de periodontitis basada en nivel de inserción clínica y profundidad al sondeo. Criterios del CDC^{9*}

NIC/PS	Periodontitis severa	Periodontitis moderada	Periodontitis leve/ausente
NIC	NIC \geq 6 mm en \geq 2 sitios interproximales en diferentes dientes	NIC \geq 4 mm en \geq 2 sitios interproximales en diferentes dientes	Ninguno de los criterios previos
	+	o	+
PS	PS \geq 5 mm en \geq 1 sitio interproximal en diferentes dientes	PS \geq 5 mm en \geq 2 sitios interproximales en diferentes dientes	Ninguno de los criterios previos

*Clasificación efectuada en paciente con \geq 8 piezas dentales. Si el paciente tenía \leq 7 piezas fue clasificado como edéntulo.

borde superior de la encía. La PS se estimó midiendo la distancia entre el borde superior de la encía y el fondo de la bolsa periodontal. Finalmente, el NIC fue obtenido considerando la distancia entre la unión cemento-esmalte del diente y el fondo de la bolsa periodontal, es decir, sumando las dos medidas previas (RG + PS = NIC). Todas las mediciones fueron hechas en milímetros, en los cuatro espacios interproximales del diente. La medición más grande obtenida al analizar los cuatro espacios interproximales fue la que se tomó en cuenta. Se usaron los dientes 17, 16, 11, 26 y 27 para la dentadura superior y los dientes 47, 46, 31, 36 y 37 para la dentadura inferior como dientes índices. En caso de ausencia de estas piezas, se exploró todo el sextante correspondiente y se usó como referencia el diente con las mediciones mayores. Los datos recabados fueron analizados usando los criterios de severidad propuestos por el Grupo de Trabajo del Centro para el Control de las Enfermedades (*Center for Diseases Control* [CDC]) de EE.UU.⁹, identificándose con estos criterios a los

pacientes en tres categorías de estado periodontal: periodontitis ausente/leve, periodontitis moderada y periodontitis severa (Tabla 1). Aquellos pacientes que tuvieron siete o menos piezas dentales fueron categorizados como edéntulos y fueron analizados como un grupo independiente. Para el análisis se compararon los grupos de pacientes con periodontitis ausente/leve, periodontitis moderada, periodontitis severa y edéntulos. También se analizó conformando sólo dos grupos, en uno integrando a los pacientes con periodontitis ausente/leve o periodontitis moderada, y en el otro integrando a los pacientes con periodontitis severa o edéntulos.

Neuropatía sensitivomotora simétrica distal

Para evaluar la presencia de neuropatía sensitivomotora simétrica distal se efectuaron pruebas clínicas de sensibilidad y reflejos osteotendinosos usando el *Neuropathic Disability Score* (NDS) modificado (Tabla 2), que incluye la evaluación clínica de dolor, vibración,

Tabla 2. Clasificación de NSMSD usando el NDS modificado y el monofilamento de Semmes-Weinstein

	Pie derecho	Pie izquierdo
Sensibilidad al dolor	0/1	0/1
Sensibilidad a la presión	0/1	0/1
Sensibilidad a la vibración	0/1	0/1
Sensibilidad a la temperatura	0/1	0/1
Reflejos osteotendinosos	0/1	0/1
	Suma pie derecho (0-5)	Suma pie izquierdo (0-5)

Suma global (0-10)

Se consideró presencia de neuropatía cuando se obtuvo una calificación global \geq 2 puntos

temperatura y reflejos osteotendinosos¹⁰. Se agregó la prueba con el monofilamento de Semmes-Weinstein para evaluar sensibilidad a la presión¹¹.

La evaluación de la sensibilidad al dolor se exploró con una lanceta estéril y desechable fabricada expresamente para la evaluación de la sensibilidad al dolor (Neurotip™, Owen Mumford Ltd.) que posee un extremo afilado y un extremo romo. El estímulo fue presentado en cuatro ocasiones, dos veces con la punta aguda, dos veces con la punta roma, de manera aleatoria, sobre un área libre de callosidad en el dorso del primer orjeo, justo proximal al lecho ungueal. Al paciente se le pidió identificar la sensación de pinchazo o presión conforme se le ofrecía el estímulo. Se consideró anormal cuando al menos uno de los cuatro estímulos fue erróneamente identificado, dándose un puntaje de 1 para ese lado en el NDS modificado.

La sensibilidad a la vibración fue evaluada utilizándose un diapasón de 128 Hz, el cual fue colocado sobre la prominencia ósea del dorso del primer orjeo, justo proximal al lecho ungueal. Al paciente se le pidió que identificara si percibía vibración mientras se le aplicaba el diapasón, ya sea vibrando (*on*) o sin vibrar (*off*), de manera aleatoria, dos veces en *on*, dos veces en *off*. El paciente debería discriminar apropiadamente los cuatro estímulos. El errar en uno o más estímulos se consideró anormal y se codificó con un puntaje de 1 para ese lado en el NDS modificado.

La sensibilidad a la temperatura se exploró a través de aplicar un estímulo frío o caliente sobre el dorso de cada pie. El estímulo frío consistió en aplicar un tubo de ensayo lleno con agua fría y sumergido durante al menos 5 min en agua con hielo para que adquiriera la temperatura de 0-10 °C. El estímulo caliente consistió en aplicar un tubo de ensayo lleno con agua caliente y sumergido durante al menos 5 min en agua caliente para que adquiriera la temperatura de 35-45 °C. Se usó para este fin una estufa eléctrica graduada. Se aplicó dos veces el estímulo caliente y dos veces el estímulo frío de manera aleatoria en cada lado. El paciente debería responder si sintió frío o calor cada vez que se aplicó el estímulo. Se consideró anormal cuando al menos uno de los cuatro estímulos fue erróneamente identificado, dándose un puntaje de 1 para ese lado en el NDS modificado.

La sensibilidad a la presión fue evaluada usando el monofilamento de Semmes-Weinstein de 5.07/10 g. El estímulo fue aplicado sobre la piel del primer orjeo, inmediatamente proximal al lecho ungueal, pidiéndole al paciente que señalara el momento en el que sentía

ser tocado con el monofilamento. Se estimuló en al menos cuatro ocasiones con el monofilamento, de manera totalmente arrítmica y aleatoria en cada pie. Si el paciente omitía un solo reconocimiento del estímulo era catalogado como respuesta anormal y calificado con 1 para ese lado.

Los estímulos sensoriales fueron primero presentados sobre la cara o el pecho del paciente para corroborar su identificación, y posteriormente aplicados sobre sus pies. Todas las formas de sensibilidad fueron realizadas con el paciente sentado en la mesa de exploración, con los ojos cerrados y sus pies descalzos.

La evaluación de reflejos osteotendinosos fue realizada evaluando el grado de respuesta obtenida a la percusión del tendón de los músculos gemelos o tendón de Aquiles. Para evaluar la presencia de este reflejo, se provocaba manualmente una leve flexión del pie del paciente y se percutía con el martillo de reflejos sobre el tendón para evocar el reflejo. Si el reflejo no se lograba evocar de manera natural, se solicitaba al paciente que, con sus ojos cerrados, enlazara fuertemente sus manos e hiciera el esfuerzo de separarlas (maniobra de Jendrassik o de reforzamiento), aplicándose en ese momento la percusión. La respuesta observada se codificó en 1 cuando no se obtuvo el reflejo, mientras que una respuesta leve o normal fue calificada en 0. Se codificó por separado para el lado derecho y para el lado izquierdo.

Covariables

Se incluyeron como covariables la edad del paciente, el tiempo de evolución de la diabetes, el control glucémico, el tabaquismo y el consumo de bebidas alcohólicas. La edad del paciente fue consignada en años, lo mismo que el tiempo de evolución de la diabetes. El control glucémico se basó en las cifras de glucemia en ayuno reportadas en el expediente clínico, considerándose como referencia la mayor de las mediciones observadas en el último año. El uso de tabaco y el consumo de alcohol fueron catalogados considerando el uso de esos productos al momento de la entrevista, y se clasificó a los pacientes en fumadores y no fumadores, y bebedores y no bebedores, de acuerdo con autorreporte.

Las mediciones de periodontitis fueron realizadas por un equipo conformado por tres estudiantes de noveno semestre, de la Facultad de Odontología de la UABC asignados al proyecto, quienes fueron capacitados y calibrados en una prueba piloto para el reconocimiento

de la periodontitis severa. El entrenamiento y calibración fue llevado a cabo por uno de los autores (B.B.L.), quien es un periodontólogo certificado. Se observaron concordancias interobservador del 90%, con un índice de Kappa de 0.791.

Las mediciones de neuropatía fueron realizadas por un equipo de cinco médicos internos de pregrado, asignados durante los meses del estudio a la UMF 27, quienes fueron capacitados y calibrados en una prueba piloto para el reconocimiento de la neuropatía sensitivomotora simétrica distal. El entrenamiento y calibración de este equipo fue llevado a cabo por otro de los autores (R.M.D.), quien es un neurólogo certificado. Se observaron concordancias interobservador del 90%, con un índice de Kappa de 0.795.

Las mediciones fueron realizadas bajo condiciones de cegamiento, de tal manera que ambos equipos de evaluadores desconocían el resultado de las observaciones efectuadas por el otro equipo.

Análisis estadístico

Se describió la frecuencia observada de las variables de interés mediante la estimación de proporciones. La asociación entre NSMSD y las covariables de interés se estimó calculando razón de momios (OR) con sus IC 95% para variables categóricas dicotómicas, estableciendo significancia estadística con prueba de χ^2 de Pearson. Las variables numéricas fueron analizadas comparando medias (si seguían una distribución normal) o medianas (variables con distribución diferente a la normal) y desviaciones estándar o rango intercuartílico entre los grupos, estableciéndose significancia estadística con la prueba t de Student o la U de Mann-Whitney para variables numéricas. Se consideró un α de 0.05, a dos colas. Finalmente, se construyó un modelo de regresión logística con las variables numéricas y categóricas que demostraron asociación en el análisis bivariado. Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 17 para Windows para efectuar el análisis.

Resultados

De 506 pacientes con DM2 entrevistados, 436 pacientes completaron todas las evaluaciones: 138 varones y 298 mujeres. Sus edades estuvieron comprendidas entre los 17-90 años, con una media de 55.6 años (± 11.35) y mediana de 56 años (rango intercuartílico [RIQ] de 15). El tiempo de evolución de la diabetes observado fue de menos de 1 y hasta

Tabla 3. Análisis descriptivo de las principales variables categóricas (n = 436)

Variable	Frecuencias absolutas	(Frecuencias relativas)
Sexo		
Mujer	298	(68.3)
Hombre	138	(31.7)
Tabaquismo		
No	383	(87.8)
Sí	53	(12.2)
Consumo de bebidas alcohólicas		
No	314	(72.0)
Sí	122	(28.0)
Periodontitis y edentulismo		
Periodontitis leve	84	(19.3)
Periodontitis moderada	166	(38.1)
Periodontitis severa	140	(32.1)
Edéntulos	46	(10.6)
NSMSD		
No	256	(58.7)
Sí	180	(41.3)

42 años, con una media de 8.5 años (± 7.0) y una mediana de 6.5 (RIQ de 10). Las cifras de glucemia en ayuno se observaron comprendidas entre 70-700 mg/dl, con una media de 225 mg/dl (± 100) y una mediana de 206 (RIQ de 134). La evaluación periodontal reveló la presencia de edentulismo en 46 sujetos (10.6%), mientras que 140 (32.1%) mostraron criterios de periodontitis severa. El resto fue clasificado como periodontitis leve/ausente o periodontitis moderada. Finalmente, 180 sujetos (41.3%) fueron identificados con NSMSD. En la tabla 3 se presentan los principales resultados descriptivos de las variables categóricas evaluadas en esta muestra.

Los factores asociados a la presencia de neuropatía sensitivomotora fueron: la edad del paciente, el tiempo de evolución de la diabetes, el control glucémico y la

Tabla 4. Asociación entre las principales variables y la presencia de NSMSD (n = 436)

Variables categóricas	Presencia de neuropatía		OR (IC 95%)	p
	Sí	No		
Sexo				
Mujer	114 (38.3%)	184 (61.7%)	1 (Grupo ref.)	
Hombre	66 (47.8%)	72 (52.2%)	1.5 (0.9-2.2)	0.059
Tabaquismo				
No	155 (40.5%)	228 (59.5%)	1 (Grupo ref.)	
Sí	25 (47.2%)	28 (52.8%)	1.3 (0.7-2.3)	0.353
Consumo de bebidas alcohólicas				
No	130 (41.4%)	184 (58.6%)	1 (Grupo ref.)	
Sí	50 (41.0%)	72 (59.0%)	0.9 (0.6-1.5)	0.937
Periodontitis y edentulismo				
Periodontitis leve	22 (26.2%)	62 (73.8%)	1 (Grupo ref.)	
Periodontitis moderada	62 (37.3%)	104 (62.7%)	1.7 (0.9-3.0)	0.078
Periodontitis severa	68 (48.6%)	72 (51.4%)	2.7 (1.5-4.8)	0.001
Edéntulos	28 (60.9%)	18 (39.1%)	4.4 (2.0-9.4)	< 0.001
Variables numéricas	Media (DE)	Media (DE)	Diferencia de medias (IC 95%)	p
Edad	58.2 (11.8)	52.8 (11.5)	5.5 (1.0-3.4)	< 0.001
Duración de la diabetes	11.2 (8.0)	7.3 (6.6)	3.8 (2.6-5.2)	< 0.001
Glucemia en ayuno	244 (109)	212 (91)	32 (14.5-49.5)	< 0.001

presencia de periodontitis severa o edentulismo. El sexo masculino se asoció sólo marginalmente a la presencia de neuropatía, mientras que el tabaquismo y el alcoholismo no mostraron asociación. En la tabla 4 se pueden observar estos resultados.

El análisis multivariado con regresión logística incluyó las variables edad, tiempo de evolución de la diabetes, glucemia en ayuno y estado periodontal (periodontitis severa + edentulismo vs periodontitis leve/ausente + periodontitis moderada), manteniéndose la asociación observada entre periodontitis severa y edentulismo con la presencia de neuropatía sensitivomotora simétrica distal. En la tabla 5 se pueden observar estos resultados.

Discusión

La periodontitis severa y el edentulismo se encontraron asociados a la presencia de NSMSD en los pacientes con DM2 revisados en nuestro estudio. La

asociación encontrada se mantuvo aún después de controlar por edad, tiempo de evolución de la diabetes y cifras de glucemia, lo que nos lleva a suponer una asociación independiente entre estas condiciones. Este resultado es similar a lo reportado por otros investigadores, que han encontrado que la periodontitis severa y el edentulismo se asocian a otras complicaciones crónicas de la diabetes, como retinopatía, nefropatía, claudicación intermitente, o muerte por enfermedad cardiovascular. Thorstensson, et al.¹² encontraron que los pacientes con diabetes tipo 1 y periodontitis avanzada con pérdida severa de hueso alveolar desarrollaron con más frecuencia proteinuria, enfermedad cardiovascular y claudicación intermitente que los pacientes sin periodontitis avanzada. Sarami, et al.¹³ reportaron un riesgo relativo de 3.5 para morir de enfermedad cardiovascular o enfermedad renal en pacientes con periodontitis severa al compararse con pacientes diabéticos con enfermedad periodontal leve o moderada. Shultis, et al.¹⁴ compararon el

Tabla 5. Análisis multivariado con regresión logística para NSMSD y covariables (n = 436)

Variable	Estimador	OR (IC 95%)	p
Edad	0.024	1.02 (1.00-1.04)	0.012
Sexo (masculino)	0.277	1.32 (0.86-2.00)	0.193
Glucemia en ayuno	0.003	1.00 (1.00-1.01)	0.009
Periodontitis severa y edentulismo	0.563	1.75 (1.16-2.64)	0.007
Constante	-3.139		

riesgo de macroalbuminuria en pacientes con DM2 de la reserva india del río Gila. Los pacientes con enfermedad periodontal leve o ausente fueron comparados con pacientes con periodontitis moderada, con periodontitis severa y con pacientes edéntulos. El riesgo relativo observado fue de 2.0, 2.1 y 2.6, respectivamente. En el mismo estudio el riesgo de enfermedad renal terminal fue de 2.3, 3.5 y 4.9 en los mismos grupos. La asociación entre periodontitis y neuropatía ha sido escasamente estudiada. Recientemente, Abrao, et al. publicaron los resultados de un estudio de corte transversal en el que encontraron asociación entre periodontitis y la presencia de ulceración neuropática del pie¹⁵.

Debemos considerar algunas limitaciones de nuestro estudio. En primer lugar, que, al ser un estudio de corte transversal, carece de evidencia sobre la relación temporal entre las variables de estudio. Otra limitante fue basar el criterio de control metabólico en las cifras de glucemia en ayuno y no en hemoglobina glucosilada. Esto obedeció a que la glucemia en ayuno fue la medición más consistentemente reportada en los expedientes clínicos.

Se pudieran anticipar posibles explicaciones de la asociación observada. En primer lugar, que la hiperglucemia crónica y el estrés oxidativo subyacente sean los condicionantes para la aparición de ambas complicaciones¹⁶, esto es, sin que la periodontitis y la neuropatía estén relacionadas causalmente. Una segunda explicación es que la periodontitis cause un peor control metabólico glucémico y un aumento en el estrés oxidativo^{17,18}, facilitando así el desarrollo de neuropatía y otras complicaciones. Finalmente, una tercera posibilidad es que la periodontitis sea el efecto de la xerostomía, causada por el daño de las fibras nerviosas autónomas en la diabetes¹⁵. Serán necesarios otros estudios para aclarar la posible causalidad subyacente a estas observaciones.

Las complicaciones crónicas de la diabetes, incluyendo la neuropatía, la nefropatía, la retinopatía, la enfermedad arterial periférica y la enfermedad cardiovascular, son de consecuencias devastadoras para la calidad de vida, la funcionalidad y la sobrevivencia del paciente. Una vez que se presentan, son poco susceptibles de tratamiento, por lo que resulta más pertinente su prevención. Si la periodontitis es un factor de riesgo para el desarrollo de estas complicaciones, deberíamos redoblar nuestro esfuerzo para mejorar la salud bucal de los pacientes diabéticos, pues quizás estemos pasando por alto un recurso preventivo, paliativo o curativo para estas complicaciones crónicas, dentro de la pandemia que representa actualmente la diabetes.

En resumen, se observó una asociación entre periodontitis severa y edentulismo con la presencia de neuropatía sensitivomotora simétrica distal. Hacen falta estudios para determinar si existe una posible relación causal entre estas condiciones.

Agradecimientos

A los alumnos que colaboraron en el estudio, particularmente a Pedro Aguilar, Juan Carlos Hernández y Sara Segura, del noveno Semestre de Odontología UABC 2010-2011; a Blanca Acosta, Alfonso Romo, Claudia Valdivia, Liliana Cacho y Víctor Hugo Banda, internos de pregrado y alumnos de la Facultad de Medicina UABC 2010-2011. Todos ellos se caracterizaron por su simpatía, entusiasmo y dedicación. De igual manera, a muchos alumnos que no mencionamos en estas líneas, pero que colaboraron de manera entusiasta en la realización de este trabajo, les ofrecemos un sincero agradecimiento. Su ayuda fue invaluable.

El estudio fue financiado completamente por los autores, quienes declaran que no existen conflictos de

interés, ni convenios comerciales entre ellos o con terceras partes.

Bibliografía

1. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal disease and conditions. *Ann Periodontol.* 1999;4:1-6.
2. American Academy of Periodontology. Position paper. Epidemiology of periodontal disease. *J Periodontol.* 2005;76:1406-19.
3. Mealey BL, Oates TW. Diabetes mellitus and periodontal disease. *J Periodontol.* 2006;77:1289-303.
4. Taylor GW, Borgnakke WS. Periodontal disease: associations with diabetes, glycemic control and complications. *Oral Diseases.* 2008; 14:191-203.
5. Southerland JH, Taylor GW, Offenbacher S. Diabetes and periodontal infection: making the connection. *Clinical Diabetes.* 2005;23:171-8.
6. Valdez-Penagos AG, Mendoza-Núñez VM. Estrés oxidativo, diabetes mellitus y enfermedad periodontal. Una revisión sistemática. *TIP Rev Esp Cienc Quim Biol.* 2004;7:103-8.
7. Qayum-Mirza BA, Syed A, Izhaf F, Khan AA. Bidirectional relationship between diabetes and periodontal disease: review of evidence. *J Pak Med Assoc.* 2010;60:766-8.
8. Rothman KJ, Greenland S. Causation and causal inference in epidemiology. *Am J Public Health.* 2005;95(Suppl):144-50.
9. Page RC, Eke PI. Case definition for use in population-based surveillance of periodontitis. *J Periodontol.* 2007;78(Suppl):1387-99.
10. Dyck PJ, Melton LJ, O'Brien PC, Service FJ. Approaches to improve epidemiological studies of diabetes neuropathy. *Diabetes.* 1997;46 Suppl 2:5-13.
11. Dros J, Wewerinke A, Bindels PJ, Van Weert HC. Accuracy of monofilament testing to diagnose peripheral neuropathy: a systematic review. *Ann Fam Med.* 2009;7:555-8.
12. Thorstensson H, Kuylentierna J, Hugoson A. Medical status and complications in relation to periodontal disease experience in insulin-dependent diabetics. *J Clin Periodontol.* 1996;23(3):194-202.
13. Sarami A, Nelson RG, Tulloch-Reid M, et al. Periodontal disease and mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28(1):27-32.
14. Shultis WA, Weil EJ, Looker HC, et al. Effect of periodontitis on overt nephropathy and end-stage renal disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30(2):306-11.
15. Abrao L, Kliemann-Chagas J, Schmid H. Periodontal disease and risk for neuropathic foot ulceration in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;90:34-9.
16. Bullon P, Morillo JM, Ramírez-Tortosa MC, Quiles JL, Newman HN, Battino M. Metabolic syndrome and periodontitis: is oxidative stress a common link? *J Dent Res.* 2009;88:503-18.
17. Tamaki N, Tomofuji T, Ekuni D, Yamanaka R, Morita M. Periodontal treatment decreases plasma oxidized LDL level and oxidative stress. *Clin Oral Invest.* 2010;doi:10.1007/s00784-00010-00458-y.
18. Galli C, Passeri G, Macaluso GM. FoxOs, Wnts, and oxidative stress-induced bone loss: new players in the periodontitis arena? *J Periodont Res.* 2011;doi:10.1111/j.1600-0765.2011.01354.x.

Tendencias de mortalidad por cáncer cervicouterino en las siete regiones socioeconómicas y en las 32 entidades federativas de México en los años 2000-2008

Juan Jesús Sánchez-Barriga*

Dirección de Investigación Operativa en Epidemiología. Dirección General Adjunta de Epidemiología. Secretaría de Salud, México, D.F.

Resumen

Objetivo: Se determinó la tendencia de la mortalidad por cáncer cervicouterino (CaCu) a nivel nacional por entidad federativa y región socioeconómica en el periodo 2000-2008. **Métodos:** Del Sistema Nacional de Información de la Secretaría de Salud, se obtuvieron los registros de mortalidad por CaCu en el periodo 2000-2008. Esta información es generada por el Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI), y tiene su origen en los certificados de defunción emitidos en el país. Se identificaron los códigos de la Clasificación Internacional de Enfermedades 10 (CIE 10) que corresponden a la causa básica de defunción por CaCu. Se calcularon las tasas de mortalidad a nivel nacional, por entidad federativa, y por región socioeconómica; también se compararon las tasas de mortalidad por CaCu mediante la regresión de Poisson de las entidades federativas y las regiones socioeconómicas donde residieron las mujeres. Las siete regiones socioeconómicas de México son un producto del INEGI y agrupan a las 32 entidades federativas de acuerdo con indicadores que están relacionados con el bienestar, como son: educación, ocupación, salud, vivienda y empleo. **Resultados:** Las entidades y región socioeconómica que presentaron la mayor fuerza de asociación fueron Colima, Veracruz y Yucatán; en estas entidades se observó en 2000 y 2008 un riesgo relativo (RR) de 1.67, intervalo de confianza (IC) 95%: 1.11-2.25 y RR: 1.92, IC 95%: 1.29-2.85; RR: 1.85, IC 95%: 1.51-2.27 y RR: 1.91, IC 95%: 1.55-2.35; RR: 2.24, IC 95%: 1.74-2.88 y RR: 1.90, IC 95%: 1.44-2.49, respectivamente, y la región 1 para 2001 y 2007 RR: fue de 1.41, IC 95%: 1.23-1.6 y RR: 1.38, IC 95%: 1.2-1.58, respectivamente. En el año 2000 y 2008 el RR no fue estadísticamente significativo para esta región. **Conclusiones:** En el periodo 2000-2008 las tasas de mortalidad por 100,000 mujeres estandarizadas con la población mundial disminuyeron de 13.3 a 8.6. Las entidades y la región que presentaron una mayor fuerza de asociación con la mortalidad por CaCu fueron Colima, Veracruz, Yucatán y la región 1.

PALABRAS CLAVE: Cáncer cervicouterino. Mortalidad.

Abstract

Objective: To determinate the trend of mortality from cervical cancer nationwide, by federative entities and socioeconomic regions during the years 2000-2008. **Methods:** The records of mortality associated to cervical cancer for the period 2000-2008 were obtained from the National Information System of the Secretariat of Health. This information is generated by the National Institute of Statistics Geography and Informatics through the death certificates issued all around the country. The codes of the international disease classification 10 that correspond to the basic cause of death from cervical cancer were identified. The rates of mortality nationwide, by federative entity and by socioeconomic region were calculated. Through Poisson regression analysis was compared mortality rates from cervical cancer of the socioeconomic regions and federative entities. The 7 socioeconomic regions were elaborated by the National Institute

Correspondencia:

*Juan Jesús Sánchez Barriga
Dirección de Investigación Operativa en Epidemiología
Dirección General Adjunta de Epidemiología
Secretaría de Salud
Francisco de P. Miranda, 177, 3.º
Col. Unidad Lomas de Plateros. C.P. 01480, México, D.F.
E-mail: jsanchez@dgepi.salud.gob.mx

Fecha de recepción en versión modificada: 22-09-2011

Fecha de aceptación: 28-10-2011

of Statistics, Geography and Informatics and include the 32 federative entities according to indicators that are related to well-being such as education, occupation, health, housing and employment. **Results:** The federative entities and socioeconomic region with the strongest association with mortality from cervical cancer in the period 2000-2008 were Colima (RR: 1.67, IC 95%: 1.11-2.25 for the year 2000; RR: 1.92, IC 95%: 1.29-2.85 for the year 2008); Veracruz (RR: 1.85, IC 95%: 1.51-2.27 for 2000; RR: 1.91, IC 95%: 1.55-2.35 for 2008); Yucatan (RR: 2.24, IC 95%: 1.74-2.88 for 2000; RR: 1.90, IC 95%: 1.44-2.49 for 2008); and region 1 (RR: 1.41, IC 95%: 1.23-1.6 for 2001; RR: 1.38, IC 95%: 1.2-1.58 for 2007). In this region for the year 2000 and 2008 the RR was not statistically significant. **Conclusions:** Mortality rates per 100,000 women standardized using the world population decreased from 13.3 to 8.6 in the period 2000-2008. The entities and region with the strongest force of association with mortality due to cervical cancer were Colima, Veracruz, Yucatan and region 1.

KEY WORDS: Cervical cancer. Mortality.

Antecedentes

El CaCu es un problema de salud pública, ya que es el tercer cáncer más comúnmente diagnosticado y la cuarta causa de muerte por cáncer en las mujeres en el mundo, representando el 9% (529,800) del total de nuevos casos de cáncer y un 8% (275,100) del total de muertes por cáncer entre las mujeres en 2008. Más del 85% de los casos nuevos y muertes referidos se presentan en países en desarrollo. En la India, el país más poblado del mundo en 2008, se registraron 77,100 muertes, lo cual representó el 27% del total de CaCu a nivel mundial.

En el mundo las tasas de incidencia más altas se observan en el este, oeste y sur de África, así como la región sur-centro de Asia y América del Sur. Los índices más bajos están en el oeste de Asia, Nueva Zelanda, Australia y América del Norte¹. En los últimos años, la incidencia y mortalidad por CaCu en EE.UU. y otros países desarrollados han disminuido notablemente². En países de Latinoamérica y el Caribe donde se ha observado una disminución de esta enfermedad es México, Costa Rica y Chile³.

La población femenina originaria de Latinoamérica es considerada como de alto riesgo para desarrollar CaCu. En 2008 se reportaron 68,220 casos nuevos, fue la segunda causa en incidencia y mortalidad por cáncer ese año; la tasa de incidencia y de mortalidad por cada 100,000 mujeres fue de 23.5 y de 10.8, respectivamente, mientras que el cáncer de mama ocupó el primer lugar con una tasa de incidencia de 39.7 y mortalidad de 12.4⁴.

En México se proporciona atención médica aproximadamente a 9,000 mujeres con CaCu invasor y se registran 4,000 muertes anualmente⁵. En 2008 se reportó una tasa de incidencia de 19.2 y de mortalidad de 9.7/100,000 mujeres⁴.

Se han observado diferencias que existen en relación con la incidencia, cobertura de tamizaje, tratamiento, sobrevida y mortalidad por cáncer en la mujer⁶⁻⁸. Se ha identificado en poblaciones marginadas en aspectos sociales, geográficos y económicos que tienen mayor probabilidad de morir por cánceres prevenibles, lo cual se puede atribuir, entre otros factores, a que no reciben un diagnóstico oportuno y, por lo tanto, el tratamiento es tardío^{9,10}.

La sobrevida en mujeres con CaCu está fuertemente influenciada por el factor socioeconómico, lo que refleja la posibilidad de acceso a programas organizados de detección precoz y tratamiento. Especialmente en las regiones en desarrollo, el control de este cáncer y de sus lesiones precursoras debiera tener un importante impacto en la salud pública¹¹.

En México existe una elevada morbilidad y mortalidad por CaCu debido a las disparidades sociales¹². Se ha observado que el lugar de residencia, grupo étnico, nivel socioeconómico y acceso a la seguridad social, entre otros factores, se encuentran asociados a las mujeres que padecen CaCu^{13,14}.

Por la importancia que tiene el CaCu en México se decidió determinar, en el periodo 2000-2008, las tasas de mortalidad a nivel nacional, por entidad federativa, región socioeconómica y establecer el RR entre la entidad federativa de residencia y la región socioeconómica con la mortalidad por CaCu.

Métodos

Del Sistema Nacional de Información de la Secretaría de Salud, se obtuvieron los registros de mortalidad por CaCu en el periodo 2000-2008; esta información es generada por el INEGI, y tiene su origen en los certificados de defunción emitidos en el país¹⁵. Se incluyeron al estudio todos los registros de mortalidad

Tabla 1. Regiones socioeconómicas de México

Región socioeconómica	Entidades federativas
1	Chiapas, Guerrero, Oaxaca
2	Campeche, Hidalgo, Puebla, San Luis Potosí, Tabasco, Veracruz
3	Durango, Guanajuato, Michoacán, Tlaxcala, Zacatecas
4	Colima, México, Morelos, Nayarit, Querétaro, Quintana Roo, Sinaloa, Yucatán
5	Baja California, Baja California Sur, Chihuahua, Sonora, Tamaulipas
6	Aguascalientes, Coahuila, Jalisco, Nuevo León
7	Ciudad de México

INEGI.

en que la causa básica de muerte fue el CaCu, por lo que se identificaron los códigos de la CIE 10¹⁶, que corresponden a la causa básica de la defunción por CaCu (C53: tumor maligno del cuello del útero; C53.0: tumor maligno del endocervix; C53.1: tumor maligno del exocervix; C53.8: lesión de sitios contiguos del cuello del útero; C53.9: tumor maligno del cuello del útero, sin otra especificación).

Se obtuvieron las tasas crudas de mortalidad a nivel nacional y ajustadas por edad¹⁷ por 100,000 mujeres, tomando como población estándar a la población mundial¹⁸, también se obtuvieron las tasas de mortalidad ajustadas por edad por 100,000 mujeres de cada entidad federativa y de cada una de las siete regiones socioeconómicas (Tabla 1) establecidas por el INEGI. La población que se utilizó para el ajuste de tasas fue la población nacional, estimada por el Consejo Nacional de Población para los años 2000-2008¹⁹, también se determinó el RR y el IC 95% entre cada una de las siete regiones socioeconómicas y cada entidad federativa de residencia, y la mortalidad por CaCu, mediante la regresión de Poisson. Para este análisis la entidad federativa que se tomó de referencia fue Nuevo León, puesto que es uno de los estados más favorecidos económicamente, ya que se encuentra ubicado en la sexta posición de las regiones socioeconómicas, y presentó la mortalidad más baja por CaCu. Para las regiones se consideró a la 7 como referencia por presentar la situación más favorable en las condiciones económicas y sociales.

Las siete regiones socioeconómicas de México son un producto del INEGI en el cual se presentan las diferencias observadas en las condiciones económicas y sociales de la población de México bajo la óptica del XII Censo General de Población y Vivienda 2000. En las siete regiones socioeconómicas se agrupa a las 32 entidades federativas de acuerdo con indicadores que están relacionados con el bienestar, como son: educación, ocupación, salud, vivienda y empleo. Las entidades federativas clasificadas en una misma región tienen en promedio características similares, es decir, son homogéneas, mientras que las regiones son diferentes entre sí. En la región 7 se encuentran las entidades que, respecto al total de indicadores considerados, presentan la situación más favorable; por el contrario, la región 1 se compone de las entidades que presentan la situación menos favorable.

La metodología que se utilizó para establecer las regiones tuvo como objeto formar estratos con mínima varianza buscando agrupar a los elementos que más se parecieran entre sí o que estén más cercanos, siguiendo un criterio de similitud establecido y que a su vez permita diferenciar una región de otra. Entre las técnicas utilizadas se encuentran las distancias de Mahalanobis, y una combinación entre el análisis factorial y el algoritmo de las k-medias²⁰.

Se optó por el modelo de regresión de Poisson para determinar la fuerza de asociación entre las entidades federativas, las regiones socioeconómicas de residencia con la mortalidad por CaCu, ya que, como variable dependiente, el número de defunciones tiene una distribución de Poisson que toma valores enteros positivos. La regresión de Poisson es equivalente a una regresión de los logaritmos de las tasas de mortalidad. Los coeficientes exponenciados permiten estimar el RR de morir²¹. Cabe mencionar que en el año 2003 Palacio-Mejía realizó un estudio que tuvo como objetivo examinar las tasas de mortalidad por CaCu en poblaciones urbanas y rurales y su relación con factores relacionados con la pobreza, durante el periodo de 1990-2000. Para poder determinar el riesgo de morir por CaCu en poblaciones rurales, urbanas y por entidad federativa utilizó la regresión de Poisson²².

Se obtuvo el cambio anual medio a través del análisis de regresión lineal simple. Mediante este análisis es posible determinar en el periodo de estudio si hay una disminución o incremento significativo en la mortalidad por CaCu por entidad federativa y región socioeconómica por 100,000 mujeres/año por término medio²³.

Se manejaron los registros en el programa informático ACCESS 2003, posteriormente los datos se

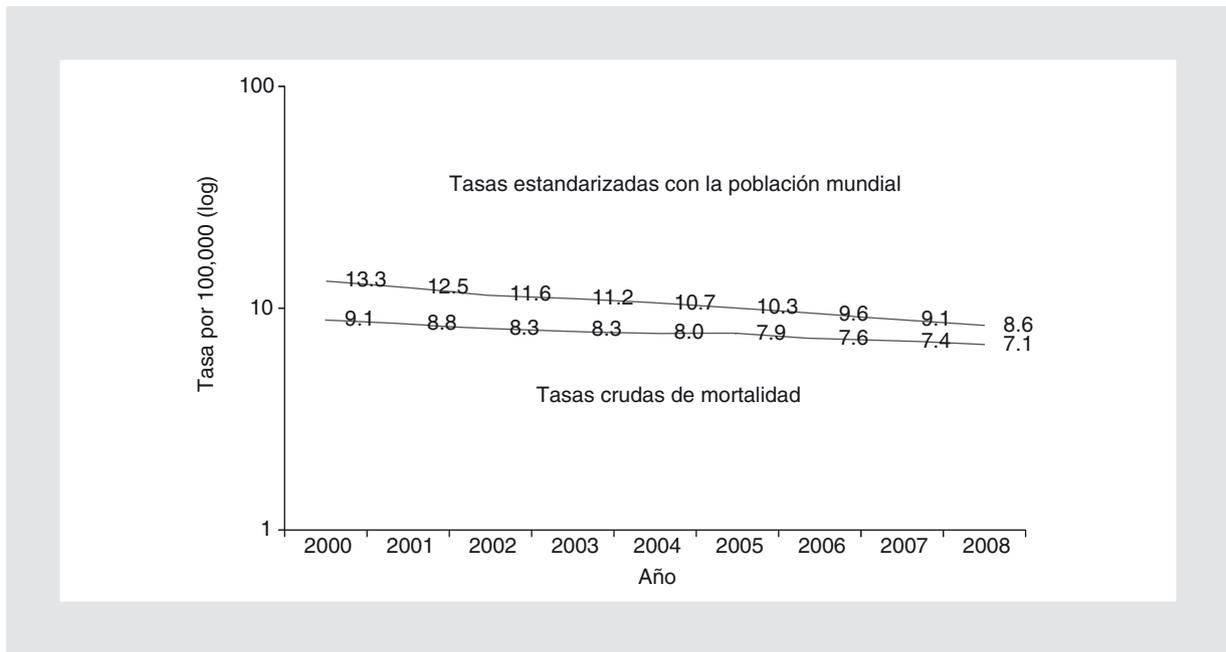


Figura 1. Tasas crudas de mortalidad por cáncer cervicouterino en México y ajustadas por edad por el método directo tomando como estándar a la población mundial en 2000-2008.

exportaron al programa *Number Cruncher Statistical System* (NCSS) 2001²⁴, en el cual se obtuvo la fuerza de asociación entre cada entidad federativa y región socioeconómica de residencia, y la mortalidad por CaCu, mediante el análisis de regresión de Poisson. Para la determinación de las tasas de mortalidad ajustadas por edad por entidad federativa y región socioeconómica se utilizó el programa Epidat versión 3.1. En el programa SPSS versión 15 se realizó el análisis de regresión lineal simple para determinar el cambio anual medio en la tasa de mortalidad por CaCu por entidad federativa y región socioeconómica en el periodo 2000-2008.

Resultados

Del año 2000-2008 murieron en México 38,262 mujeres por CaCu; durante este lapso de tiempo las tasas de mortalidad por 100,000 estandarizadas con la población mundial disminuyeron de 13.3 a 8.6 (Fig. 1).

En el periodo de estudio la tendencia de las tasas de mortalidad en las entidades federativas fue hacia la disminución. Los estados que en general presentaron las tasas de mortalidad más altas fueron Chiapas, Colima y Yucatán; en 2000 y 2008, en Chiapas se observó una tasa de 34.2, IC 95%: 29.1-39.2 y 24.1, IC 95%: 20.6-27.6; Colima de 26.4, IC 95%: 16.3-36.5 y 22.7, IC 95%: 14.3-31.1, y Yucatán de 36, IC 95%:

29.4-42.6 y 21.4, IC 95%: 17-25.8, respectivamente (Tabla 2).

El estado con la tasa de mortalidad más baja fue Nuevo León; en 2000 y 2008, en este estado se obtuvo una tasa de 15.4, IC 95%: 12.5-18.3 y 10.9, IC 95%: 8.8-12.9, respectivamente (Tabla 2).

Los estados que presentaron la mayor disminución de la tasa estandarizada de mortalidad por CaCu por 100,000 en el periodo 2000-2008 fueron Tabasco (-1.94; IC 95%: -2.99 - -0.9; $p < 0.01$), Yucatán (-1.92; IC 95%: -2.64 - -1.2; $p < 0.01$) y Morelos (-1.8; IC 95%: -3.05 - -0.55; $p = 0.01$) (Tabla 2). Los estados que presentaron la menor disminución en la tasa estandarizada mortalidad por CaCu por 100,000 fueron Nuevo León (-0.45; IC 95%: -0.69 - -0.21; $p < 0.01$), Sonora (-0.51; IC 95%: -0.91 - -0.11; $p = 0.02$) y la Ciudad de México (-0.57; IC 95%: -0.83 - -0.31; $p < 0.01$) (Tabla 2).

La región socioeconómica en la que se observaron las tasas de mortalidad más altas en el periodo de estudio fue la 1; para esta región en el año 2000 y 2008 se observó una tasa de 27.3, IC 95%: 24.9-29.7 y 20, IC 95%: 18.2-21.8, respectivamente. La región que presentó las tasas de mortalidad más bajas en el periodo 2000-2007 fue la región 7; las tasas observadas en el año 2000 y 2007 para esta región fueron de 17.3, IC 95%: 15.5-19.1 y 12.2, IC 95%: 10.8-13.6; y en 2008, la región 6 presentó las tasas más bajas con 12.2, IC 95%: 11-13.4, respectivamente (Tabla 3).

Tabla 2. Tasas de mortalidad ajustadas* por edad, e IC 95% por entidad federativa de residencia de las mujeres que fallecieron por CaCu en México, 2000-2008, y cambio anual medio de la tasa de mortalidad estandarizada por edad e IC 95%

Entidad federativa	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	Cambio anual medio por 100,000 habitantes/año e IC 95% y valor de p
Aguascalientes	19.2 (12.4-26)	18 (11.5-24.4)	16.9 (10.6-23.2)	18.6 (12.1-25.1)	15.3 (9.9-20.7)	17.9 (12-23.8)	14.1 (9-19.3)	16.4 (10.9-21.9)	7.8 (4.1-11.5)	-0.95 (-1.7 - -0.19) p = 0.02
Baja California	22.3 (17.6-26.9)	26.8 (21.5-32.1)	22.6 (18.1-27.2)	16.6 (12.7-20.5)	14.5 (11.1-18)	15.1 (11.6-18.7)	13.4 (10.2-16.5)	14.2 (11.1-17.3)	13.8 (10.8-16.8)	-1.53 (-2.36 - -0.7) p = 0.00
Baja California Sur	27 (14-40)	25 (11.9-38.1)	16.8 (8.2-25.4)	28.7 (16.7-40.6)	10.7 (4.8-16.7)	15.5 (6.9-24)	23.5 (12.8-34.3)	13.6 (6.2-20.9)	12.6 (5.4-19.7)	-1.53 (-3.28 - 0.22) p = 0.08
Campeche	34.4 (23.3-45.6)	25.6 (16.1-35)	30.9 (21.1-40.8)	23.1 (14.3-31.8)	20.5 (12.6-28.3)	23.2 (15.3-31.1)	24 (15.7-32.3)	25.2 (17.1-33.3)	16.5 (10-23)	-1.44 (-2.59 - -0.29) p = 0.02
Coahuila	21.1 (16.7-25.5)	21.6 (17.4-25.9)	23.5 (19.1-27.9)	19.6 (15.6-23.5)	17.5 (13.8-21.1)	16.6 (13-20.1)	14.6 (11.4-17.8)	15.1 (11.8-18.3)	13.1 (10.3-15.9)	-1.21 (-1.64 - -0.77) p < 0.01
Colima	26.4 (16.3-36.5)	28.9 (19.1-38.8)	27.6 (17.9-37.3)	20.8 (12.4-29.2)	30 (19.7-40.2)	15.3 (8.3-22.2)	24.5 (16.2-32.9)	19.1 (11.4-26.9)	22.7 (14.3-31.1)	-0.93 (-2.29 - 0.43) p = 0.15
Chiapas	34.2 (29.1-39.2)	37.4 (32.3-42.5)	29.9 (25.4-34.4)	32.4 (27.8-37)	27.6 (23.5-31.7)	27.9 (23.9-32)	29.3 (25.4-33.3)	27.5 (23.6-31.4)	24.1 (20.6-27.6)	-1.26 (-1.94 - -0.59) p < 0.01
Chihuahua	23.9 (20-27.8)	23.2 (19.3-27.1)	18.5 (15.2-21.9)	18.9 (15.5-22.2)	16.1 (13-19.2)	14.9 (12.1-17.8)	14.1 (11.4-16.8)	15.9 (13.1-18.7)	14.4 (11.9-16.9)	-1.21 (-1.73 - -0.69) p < 0.01
Ciudad de México	17.3 (15.5-19.1)	15.4 (13.7-17.1)	14.9 (13.3-16.5)	14.7 (13.1-16.3)	15.4 (13.8-17)	12.6 (11.1-14)	12.5 (11.1-13.9)	12.2 (10.8-13.6)	12.9 (11.5-14.3)	-0.57 (-0.83 - -0.31) p < 0.01
Durango	21.3 (15.8-26.7)	18.6 (13.6-23.7)	16.9 (12.1-21.6)	12.3 (8.3-16.3)	13 (9-17.1)	16.2 (11.8-20.6)	11.8 (8.3-15.4)	12.8 (8.9-16.6)	13.3 (9.5-17.1)	-0.98 (-1.61 - -0.24) p = 0.01
Guanajuato	19.9 (16.9-22.9)	16.7 (13.9-19.4)	18.8 (16-21.7)	17.3 (14.6-20)	15.6 (13.1-18.1)	14.2 (11.9-16.6)	12.1 (10-14.3)	12.8 (10.7-15)	14.3 (12-16.5)	-0.84 (-1.27 - -0.42) p < 0.01
Guerrero	24.7 (20.6-28.8)	24 (20.1-27.9)	22.6 (18.8-26.4)	23.2 (19.4-27.1)	22.3 (18.6-25.9)	20.1 (16.7-23.6)	18.1 (14.9-21.3)	20 (16.7-23.3)	17.5 (14.4-20.5)	-0.88 (-1.17 - -0.59) p = 0.00
Hidalgo	16.2 (12.4-20)	19.6 (15.4-23.7)	13.2 (9.8-16.6)	15.4 (11.9-18.9)	14.6 (11.3-17.9)	17.2 (13.6-20.8)	15 (11.7-18.3)	11.6 (8.8-14.4)	13.7 (10.6-16.7)	-0.48 (-1.11 - 0.16) p = 0.12
Jalisco	26 (23.1-28.8)	19.1 (16.7-21.5)	16.8 (14.5-19)	17.5 (15.2-19.7)	16.2 (14-18.3)	16.3 (14.3-18.4)	15.4 (13.4-17.4)	14.5 (12.6-16.4)	13.3 (11.5-15.1)	-1.14 (-1.78 - -0.51) p < 0.01
México	20.2 (18.3-22.1)	19.1 (17.3-21)	18.1 (16.3-19.9)	16.9 (15.2-18.5)	17.4 (15.8-19.1)	16.3 (14.7-17.8)	15.4 (13.9-16.9)	14 (12.6-15.3)	12.8 (11.5-14.1)	-0.85 (-1 - -0.7) p < 0.01
Michoacán	26.6 (23-30.2)	22.9 (19.6-26.2)	23.6 (20.3-26.8)	22.4 (19.3-25.6)	20.4 (17.4-23.4)	19.9 (17-22.8)	18 (15.3-20.7)	16.8 (14.2-19.4)	15.7 (13.2-18.1)	-1.26 (-1.49 - -1.03) p < 0.01

(continúa)

Tabla 2. Tasas de mortalidad ajustadas* por edad, e IC 95% por entidad federativa de residencia de las mujeres que fallecieron por CaCu en México, 2000-2008, y cambio anual medio de la tasa de mortalidad estandarizada por edad e IC 95% (continuación)

Entidad federativa	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	Cambio anual medio por 100,000 habitantes/año e IC 95% y valor de p
Morelos	37.4 (30.6-44.3)	27.6 (21.8-33.4)	28.8 (23-34.6)	19.9 (15.2-24.5)	25.5 (20.1-30.8)	19.4 (15.1-23.7)	25.5 (20.4-30.5)	18 (13.8-22.1)	19.4 (15.1-23.6)	-1.8 (-3.05 - -0.55) p = 0.01
Nayarit	39.2 (30.2-48.2)	25.6 (18.4-32.9)	24.7 (17.8-31.7)	25.9 (19-32.7)	17.6 (12.1-23.1)	18.7 (13-24.5)	22.8 (16.5-29.1)	17.9 (12.4-23.5)	21.6 (15.6-27.5)	-1.74 (-3.24 - -0.24) p = 0.03
Nuevo León	15.4 (12.5-18.3)	14 (11.3-16.7)	12 (9.5-14.4)	13.2 (10.7-15.8)	13.7 (11.1-16.2)	12.3 (10-14.6)	11.9 (9.7-14)	11.3 (9.2-13.4)	10.9 (8.8-12.9)	-0.45 (-0.69 - -0.21) p < 0.01
Oaxaca	23.9 (20.3-27.5)	26.2 (22.6-29.9)	28.3 (24.5-32.1)	27.3 (23.6-31)	26.6 (23-30.2)	21.8 (18.6-25)	18.5 (15.6-21.4)	22.1 (19-25.2)	18.3 (15.5-21.1)	-1 (-1.83 - -0.17) p = 0.02
Puebla	22.4 (19.5-25.3)	20.3 (17.6-23.1)	20.1 (17.4-22.8)	18.8 (16.3-21.4)	19.2 (16.6-21.8)	19.4 (16.9-22)	19.6 (17.1-22.1)	17.8 (15.5-20.2)	14 (11.9-16)	-0.69 (-1.1 - -0.28) p = 0.01
Querétaro	21.5 (15.3-27.6)	18.3 (12.9-23.6)	15.3 (10.4-20.3)	16.8 (11.7-21.9)	14.3 (9.7-18.8)	14.8 (10.4-19.1)	15.3 (10.8-19.7)	16.6 (11.9-21.3)	17.5 (12.8-22.1)	-0.38 (-1.02 - 0.25) p = 0.20
Quintana Roo	26.5 (14.4-38.5)	31.3 (19-43.6)	25.5 (14.9-36.2)	26 (15.4-36.6)	21.7 (13.3-30)	32.1 (21.1-43)	20.1 (11.4-28.9)	20.3 (12.8-27.9)	20.5 (12.8-28.3)	-1.03 (-2.22 - 0.17) p = 0.08
San Luis Potosí	25.5 (20.9-30.1)	24.7 (20.2-29.3)	20 (16.1-24)	23.3 (19-27.7)	21 (17-25)	20.6 (16.8-24.5)	17.8 (14.2-21.4)	18 (14.5-21.5)	15.7 (12.4-18.9)	-1.11 (-1.53 - -0.68) p < 0.01
Sinaloa	25.5 (20.7-30.3)	22.7 (18.3-27.1)	17.2 (13.6-20.8)	19.2 (15.3-23.1)	18.5 (14.9-22.1)	17.8 (14.2-21.4)	12.2 (9.3-15.1)	12.6 (9.7-15.4)	10.9 (8.3-13.5)	-1.67 (-2.23 - -1.11) p < 0.01
Sonora	17.9 (13.9-21.8)	20.3 (16-24.6)	17.2 (13.4-21)	18.3 (14.3-22.2)	17.3 (13.7-20.9)	17.4 (13.7-21.1)	18.1 (14.5-21.7)	14.4 (11.1-17.7)	14.4 (11.3-17.6)	-0.51 (-0.91 - -0.11) p = 0.02
Tabasco	28.7 (22.2-35.2)	36.1 (28.9-43.4)	23.1 (17.8-28.5)	24.4 (18.8-30.1)	24.2 (18.7-29.7)	22.4 (17.2-27.6)	20 (15.3-24.7)	15.2 (11.4-19)	17.3 (13.1-21.4)	-1.94 (-2.99 - -0.9) p < 0.01
Tamaulipas	21.8 (17.9-25.6)	23.8 (19.8-27.9)	21.8 (18-25.6)	17.7 (14.4-21)	18 (14.6-21.4)	17.9 (14.7-21.1)	18.3 (15.2-21.5)	15.2 (12.2-18.1)	16.8 (13.8-19.8)	-0.88 (-1.34 - -0.41) p < 0.01
Tlaxcala	21.8 (14.8-28.7)	16.7 (10.9-22.6)	16.6 (11-22.2)	20.8 (14.5-27.1)	15 (9.9-20.1)	18.8 (12.9-24.8)	16.3 (11.1-21.6)	13.3 (8.6-18.1)	13.1 (8.4-17.8)	-0.79 (-1.49 - -0.1) p = 0.03
Veracruz	26.7 (24-29.4)	30 (27.1-32.8)	27.3 (24.6-29.9)	27.4 (24.8-30)	23.3 (20.9-25.7)	24.9 (22.5-27.3)	21.6 (19.4-23.8)	22.6 (20.4-24.8)	19.2 (17.2-21.2)	-1.1 (-1.61 - -0.59) p < 0.01
Yucatán	36 (29.4-42.6)	28.2 (22.5-33.9)	30.3 (24.6-36)	27.5 (22.1-32.9)	25.7 (20.5-30.9)	23.1 (18.4-27.9)	19.6 (15.2-23.9)	17.9 (13.7-22.1)	21.4 (17-25.8)	-1.92 (-2.64 - -1.2) p < 0.01
Zacatecas	15.4 (10.7-20.1)	18.6 (13.6-23.6)	14.2 (9.9-18.5)	18.2 (13.3-23.1)	15.9 (11.5-20.4)	19.7 (14.9-24.6)	14.4 (10.3-18.6)	10.6 (7.1-14.1)	13.6 (9.6-17.5)	-0.49 (-1.31 - 0.33) p = 0.20

*Tasa por 100,000 habitantes ajustada por el método directo usando como población estándar a la población nacional.

La región socioeconómica que presentó la mayor disminución de la tasa estandarizada de mortalidad por CaCu por 100,000 en el periodo 2000-2008 fue la región 4 (-1.16; IC 95%: -1.42 - -0.89; p < 0.01) (Tabla 3). La región socioeconómica que presentó la menor disminución de mortalidad por CaCu por entidad federativa en el periodo 2000-2008 fue la región 7 (-0.57; IC 95%: -0.83 - -0.31; p < 0.01) (Tabla 3).

Mediante la regresión de Poisson se determinó la fuerza de asociación entre cada una de las entidades federativas de residencia con la muerte por CaCu en el periodo de estudio mencionado. Entre las entidades que presentaron una mayor fuerza de asociación con la muerte por CaCu fueron Colima, Veracruz y Yucatán; en estas entidades se observó en 2000 y 2008 un RR de 1.67, IC 95%: 1.11-2.5 y RR: 1.92, IC 95%: 1.29-2.85; RR: 1.85, IC 95%: 1.51-2.27 y RR: 1.91, IC 95%: 1.55-2.35; RR: 2.24, IC 95%: 1.74-2.88 y RR: 1.90, IC 95%: 1.44-2.49, respectivamente (Tabla 4).

En el periodo de estudio no hubo una entidad en particular que presentara una menor fuerza de asociación con la mortalidad por CaCu. Las entidades que presentaron el menor riesgo fueron Coahuila 2000 y 2008, RR: 1.32, IC 95%: 1.01-1.73 y RR: 1.34, IC 95%: 1.02-1.76, respectivamente; Ciudad de México 2001, RR: 1.33, IC 95%: 1.08-1.64; México 2002, RR: 1.3, IC 95%: 1.05-1.61; Jalisco 2003 y 2005, RR: 1.29, IC 95%: 1.04-1.61 y RR: 1.33, IC 95%: 1.07-1.65, respectivamente; Tamaulipas 2004, RR: 1.31, IC 95%: 1.02-1.69; Michoacán 2006 y 2007, RR: 1.34, IC 95%: 1.06-1.68 y RR: 1.32, IC 95%: 1.05-1.67, respectivamente (Tabla 4).

También se determinó la fuerza de asociación entre cada región socioeconómica de residencia y la muerte por CaCu, y se observó que la región 1 presentó la mayor fuerza de asociación con la mortalidad por CaCu en el periodo de estudio, excepto en 2005; los RR no fueron estadísticamente significativos en 2000 y 2008. En la región 1 en 2001 y 2007 el RR fue de 1.41, IC 95%: 1.23-1.6 y RR: 1.38, IC 95%: 1.2-1.58, respectivamente (Tabla 5).

En la región 3 en 2004 y 2008 se observó la menor fuerza de asociación con la mortalidad por CaCu con RR: 0.84, IC 95%: 0.73-0.96 y RR: 0.85, IC 95%: 0.74-0.97, respectivamente; el resto de los años en esta región la fuerza de asociación no fue estadísticamente significativa (Tabla 5).

De la información analizada se eliminaron 263 registros; de éstos 48 porque se omitió la edad, y 215 registros de mujeres que fallecieron antes de 2000; sin embargo, el certificado de defunción se realizó en el periodo 2000-2008.

Tabla 3. Tasas de mortalidad ajustadas* por edad, e IC 95% por región socioeconómica de residencia de las mujeres que fallecieron por CaCu en México, 2000-2008, y cambio anual medio de la tasa de mortalidad estandarizada por edad e IC 95%

Región	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	Cambio anual medio por 100,000 habitantes/año e IC 95% y valor p
1	27.3 (24.9-29.7)	28.9 (26.5-31.3)	27 (24.7-29.3)	27.6 (25.3-29.9)	25.8 (23.6-28)	23.3 (21.3-25.4)	22 (20-23.9)	23.2 (21.3-25.2)	20 (18.2-21.8)	-1.01 (-1.39 - -0.63) p < 0.01
2	24.5 (22.9-26.1)	25.8 (24.2-27.4)	22.7 (21.2-24.1)	22.8 (21.3-24.2)	20.9 (19.5-22.2)	21.7 (20.3-23.1)	19.8 (18.5-21.1)	19 (17.8-20.3)	16.5 (15.3-17.6)	-0.99 (-1.28 - -0.69) p < 0.01
3	21.9 (20-23.8)	19.2 (17.5-21)	19.4 (17.7-21.2)	18.8 (17.2-20.5)	16.9 (15.3-18.5)	17.3 (15.8-18.9)	14.7 (13.2-16.1)	13.9 (12.5-15.2)	14.4 (13.1-15.8)	-0.95 (-1.19 - -0.7) p < 0.01
4	25.2 (23.5-26.8)	21.9 (20.4-23.4)	20.5 (19.1-21.9)	19.1 (17.7-20.4)	19.3 (18-20.6)	17.7 (16.5-18.9)	16.9 (15.7-18)	15.2 (14.1-16.3)	15 (13.9-16.1)	-1.16 (-1.42 - -0.89) p < 0.01
5	21.8 (19.8-23.8)	23.4 (21.3-25.6)	19.9 (18.1-21.8)	18.3 (16.5-20.1)	16.4 (14.8-18)	16.3 (14.7-17.9)	16.2 (14.6-17.7)	15 (13.5-16.5)	14.9 (13.4-16.3)	-1.04 (-1.4 - -0.67) p < 0.01
6	21.7 (19.9-23.6)	18 (16.4-19.6)	16.6 (15-18.1)	16.6 (15.1-18.2)	15.6 (14.2-17.1)	15.2 (13.9-16.6)	14.2 (12.9-15.5)	13.8 (12.6-15.1)	12.2 (11-13.4)	-0.95 (-1.25 - -0.65) p < 0.01
7	17.3 (15.5-19.1)	15.4 (13.7-17.1)	14.9 (13.3-16.5)	14.7 (13.1-16.3)	15.4 (13.8-17)	12.6 (11.1-14)	12.5 (11.1-13.9)	12.2 (10.8-13.6)	12.9 (11.5-14.3)	-0.57 (-0.83 - -0.31) p < 0.01

*Tasa por 100,000 habitantes ajustada por el método directo usando como población estándar a la población nacional.

Tabla 4. RR e IC 95%, entre la entidad federativa de residencia y la mortalidad por cáncer cervicouterino en México, 2000-2008, de acuerdo con la regresión de Poisson

Entidad federativa	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Aguascalientes	1.13 (0.78-1.65)	1.10 (0.74-1.62)	1.15 (0.76-1.72)	1.17 (0.8-1.7)	1.13 (0.78-1.65)	1.25 (0.87-1.8)	0.96 (0.65-1.42)	1.19 (0.83-1.71)	0.65 (0.4-1.05)
Baja California	1.38 (1.07-1.79)	1.53 (1.18-1.98)	1.68 (1.29-2.2)	1.05 (0.79-1.39)	1.01 (0.77-1.34)	1.07 (0.81-1.4)	0.92 (0.69-1.21)	1.07 (0.82-1.4)	1.16 (0.89-1.53)
Baja California Sur	1.56 (0.98-2.48)	1.25 (0.74-2.11)	1.55 (0.94-2.56)	1.94 (1.27-2.96)	1 (0.57-1.74)	1.08 (0.63-1.84)	1.48 (0.94-2.33)	1.07 (0.64-1.81)	1.01 (0.58-1.76)
Campeche	1.82 (1.27-2.6)	1.59 (1.08-2.34)	2.31 (1.62-3.29)	1.36 (0.9-2.04)	1.31 (0.87-1.96)	1.74 (1.21-2.51)	1.60 (1.11-2.31)	1.83 (1.29-2.6)	1.32 (0.88-2)
Coahuila	1.32 (1.01-1.73)	1.65 (1.27-2.14)	1.93 (1.48-2.51)	1.53 (1.18-1.99)	1.32 (1.01-1.73)	1.28 (0.98-1.68)	1.20 (0.92-1.57)	1.2 (0.91-1.57)	1.34 (1.02-1.76)
Colima	1.67 (1.11-2.5)	2.21 (1.52-3.21)	2.40 (1.64-3.53)	1.56 (1.02-2.39)	2.04 (1.4-2.97)	1.19 (0.74-1.91)	2.08 (1.44-3)	1.42 (0.93-2.18)	1.92 (1.29-2.85)
Chiapas	1.65 (1.32-2.06)	2.01 (1.61-2.51)	1.85 (1.46-2.34)	1.81 (1.45-2.26)	1.65 (1.32-2.06)	1.72 (1.37-2.15)	1.81 (1.46-2.24)	1.68 (1.35-2.09)	1.68 (1.34-2.12)
Chihuahua	1.68 (1.33-2.12)	1.67 (1.31-2.12)	1.59 (1.23-2.06)	1.47 (1.15-1.88)	1.20 (0.93-1.55)	1.19 (0.92-1.54)	1.12 (0.87-1.45)	1.36 (1.07-1.73)	1.44 (1.12-1.85)
Ciudad de México	1.36 (1.11-1.67)	1.33 (1.08-1.64)	1.50 (1.2-1.87)	1.34 (1.09-1.65)	1.42 (1.16-1.75)	1.21 (0.98-1.49)	1.20 (0.98-1.47)	1.21 (0.99-1.49)	1.46 (1.19-1.81)
Durango	1.34 (0.99-1.81)	1.28 (0.93-1.76)	1.37 (0.98-1.9)	0.89 (0.62-1.28)	0.92 (0.65-1.3)	1.26 (0.92-1.73)	0.97 (0.69-1.36)	1.01 (0.72-1.41)	1.20 (0.86-1.67)
Guanajuato	1.13 (0.89-1.42)	1.05 (0.82-1.33)	1.36 (1.07-1.74)	1.15 (0.91-1.45)	1.04 (0.82-1.32)	1.02 (0.8-1.3)	0.83 (0.65-1.06)	0.94 (0.74-1.19)	1.16 (0.92-1.48)
Guerrero	1.48 (1.17-1.88)	1.62 (1.27-2.07)	1.71 (1.33-2.2)	1.61 (1.26-2.04)	1.55 (1.22-1.97)	1.46 (1.15-1.87)	1.33 (1.04-1.7)	1.53 (1.21-1.94)	1.50 (1.17-1.93)
Hidalgo	1.03 (0.77-1.37)	1.36 (1.04-1.79)	1.02 (0.75-1.4)	1.16 (0.87-1.54)	1.11 (0.84-1.48)	1.36 (1.04-1.78)	1.16 (0.88-1.52)	0.95 (0.71-1.27)	1.24 (0.93-1.64)
Jalisco	1.65 (1.34-2.03)	1.36 (1.09-1.69)	1.35 (1.07-1.7)	1.29 (1.04-1.61)	1.18 (0.94-1.46)	1.33 (1.07-1.65)	1.18 (0.95-1.47)	1.16 (0.94-1.44)	1.25 (1-1.56)
México	1.17 (0.96-1.42)	1.21 (0.98-1.48)	1.3 (1.05-1.61)	1.14 (0.93-1.4)	1.19 (0.98-1.45)	1.19 (0.98-1.46)	1.10 (0.9-1.33)	1.03 (0.84-1.25)	1.07 (0.87-1.32)
Michoacán	1.66 (1.33-2.08)	1.57 (1.25-1.98)	1.92 (1.52-2.43)	1.61 (1.29-2.03)	1.47 (1.17-1.85)	1.53 (1.22-1.92)	1.34 (1.06-1.68)	1.32 (1.05-1.67)	1.39 (1.1-1.77)
Morelos	2.41 (1.88-3.1)	1.98 (1.51-2.6)	2.43 (1.85-3.2)	1.54 (1.15-2.05)	1.83 (1.4-2.4)	1.72 (1.31-2.28)	1.98 (1.53-2.57)	1.50 (1.13-1.99)	1.78 (1.34-2.36)
Nayarit	2.54 (1.91-3.38)	1.83 (1.31-2.54)	2.10 (1.5-2.93)	2.02 (1.48-2.78)	1.42 (1-2.02)	1.53 (1.08-2.17)	1.80 (1.3-2.47)	1.45 (1.02-2.05)	2 (1.44-2.77)
Oaxaca	1.52 (1.21-1.92)	1.92 (1.53-2.41)	2.32 (1.83-2.93)	2.04 (1.63-2.55)	1.98 (1.59-2.47)	1.75 (1.39-2.2)	1.43 (1.14-1.81)	1.79 (1.43-2.24)	1.65 (1.3-2.09)
Puebla	1.43 (1.15-1.78)	1.41 (1.12-1.76)	1.63 (1.29-2.06)	1.36 (1.09-1.7)	1.38 (1.11-1.72)	1.48 (1.19-1.85)	1.46 (1.18-1.81)	1.39 (1.12-1.73)	1.22 (0.97-1.54)
Querétaro	1.13 (0.82-1.56)	1.17 (0.81-1.57)	1.07 (0.75-1.54)	1.02 (0.73-1.44)	0.90 (0.64-1.28)	1.05 (0.75-1.46)	1.05 (0.76-1.45)	1.09 (0.79-1.51)	1.32 (0.96-1.8)
Quintana Roo	1.02 (0.68-1.54)	1.17 (0.79-1.74)	1.28 (0.86-1.91)	1.09 (0.74-1.62)	1.17 (0.8-1.7)	1.46 (1.04-2.07)	0.83 (0.55-1.26)	1.25 (0.88-1.78)	1.24 (0.86-1.78)
San Luis Potosí	1.68 (1.31-2.15)	1.68 (1.3-2.18)	1.67 (1.27-2.2)	1.70 (1.32-2.2)	1.55 (1.2-2.01)	1.67 (1.29-2.15)	1.35 (1.03-1.75)	1.47 (1.13-1.9)	1.43 (1.09-1.88)
Sinaloa	1.44 (1.12-1.86)	1.51 (1.17-1.96)	1.39 (1.05-1.84)	1.31 (1.01-1.71)	1.37 (1.06-1.77)	1.30 (1-1.69)	0.90 (0.68-1.2)	0.99 (0.75-1.31)	1 (0.75-1.34)
Sonora	1.24 (0.94-1.63)	1.44 (1.1-1.88)	1.47 (1.11-1.95)	1.33 (1.01-1.74)	1.34 (1.02-1.75)	1.35 (1.03-1.77)	1.49 (1.15-1.92)	1.11 (0.84-1.46)	1.29 (0.98-1.7)
Tabasco	1.47 (1.12-1.93)	1.97 (1.52-2.55)	1.67 (1.25-2.23)	1.45 (1.09-1.91)	1.45 (1.1-1.91)	1.38 (1.04-1.83)	1.29 (0.98-1.71)	1.16 (0.87-1.55)	1.33 (1-1.78)
Tamaulipas	1.49 (1.17-1.91)	1.76 (1.38-2.24)	1.84 (1.43-2.37)	1.37 (1.06-1.77)	1.31 (1.02-1.69)	1.45 (1.13-1.86)	1.51 (1.19-1.92)	1.18 (0.92-1.53)	1.49 (1.16-1.91)
Tlaxcala	1.28 (0.89-1.83)	1.15 (0.79-1.69)	1.36 (0.93-1.99)	1.52 (1.08-2.14)	1.15 (0.79-1.67)	1.33 (0.94-1.9)	1.26 (0.89-1.79)	0.99 (0.67-1.46)	1.08 (0.73-1.59)
Veracruz	1.85 (1.51-2.27)	2.18 (1.78-2.67)	2.37 (1.91-2.93)	2.16 (1.76-2.64)	1.82 (1.49-2.23)	2.12 (1.74-2.6)	1.82 (1.49-2.22)	2.01 (1.65-2.45)	1.91 (1.55-2.35)
Yucatán	2.24 (1.74-2.88)	1.98 (1.51-2.59)	2.53 (1.94-3.31)	2.04 (1.57-2.66)	1.88 (1.45-2.46)	1.88 (1.44-2.46)	1.51 (1.14-1.99)	1.35 (1.01-1.81)	1.90 (1.44-2.49)
Zacatecas	0.95 (0.67-1.35)	1.31 (0.95-1.81)	1.16 (0.81-1.66)	1.29 (0.94-1.78)	1.20 (0.86-1.66)	1.57 (1.16-2.13)	1.11 (0.8-1.55)	0.85 (0.59-1.23)	1.20 (0.85-1.69)

Nuevo León se tomó como valor de referencia para el análisis de regresión de Poisson.

Tabla 5. RR e IC 95% entre la región socioeconómica de residencia y la mortalidad por CaCu en México, 2000-2008, de acuerdo con la regresión de Poisson

Región	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
1	1.14 (1-1.3)	1.41 (1.23-1.6)	1.31 (1.15-1.5)	1.36 (1.19-1.55)	1.22 (1.07-1.38)	1.37 (1.19-1.58)	1.29 (1.13-1.48)	1.38 (1.2-1.58)	1.11 (0.97-1.27)
2	1.16 (1.03-1.31)	1.34 (1.18-1.51)	1.24 (1.1-1.4)	1.25 (1.1-1.41)	1.08 (0.95-1.21)	1.42 (1.25-1.62)	1.27 (1.12-1.45)	1.29 (1.13-1.46)	1.03 (0.91-1.16)
3	0.97 (0.85-1.1)	0.96 (0.84-1.1)	1.01 (0.89-1.16)	0.98 (0.85-1.12)	0.84 (0.73-0.96)	1.07 (0.93-1.23)	0.89 (0.77-1.03)	0.88 (0.76-1.01)	0.85 (0.74-0.97)
4	1.04 (0.93-1.17)	1.05 (0.93-1.19)	1.01 (0.9-1.15)	0.96 (0.85-1.09)	0.92 (0.82-1.04)	1.08 (0.95-1.23)	1 (0.88-1.14)	0.92 (0.81-1.05)	0.85 (0.75-0.97)
5	1.08 (0.95-1.23)	1.2 (1.05-1.38)	1.1 (0.96-1.26)	1 (0.87-1.14)	0.85 (0.74-0.97)	1.04 (0.9-1.2)	1.05 (0.91-1.21)	0.98 (0.85-1.13)	0.92 (0.8-1.05)
6	1.01 (0.89-1.15)	0.97 (0.85-1.11)	0.89 (0.78-1.02)	0.93 (0.81-1.06)	0.81 (0.7-0.92)	1.01 (0.88-1.16)	0.93 (0.81-1.07)	0.93 (0.8-1.07)	0.78 (0.68-0.9)

La región 7 se tomó como valor de referencia para el análisis de regresión de Poisson.

Discusión

El CaCu es una enfermedad que ha disminuido en México en los últimos años; la tasa de mortalidad por 100,000 estandarizada con la población mundial en 2000 fue de 13.3, y en 2008 fue de 8.6 (Fig. 1). Las tasas de mortalidad por CaCu posiblemente continuarán con tendencia a la baja, ya que en general se ha observado que la aplicación del tamizaje de forma adecuada ha contribuido a disminuir la incidencia y mortalidad por esta enfermedad en el mundo en los últimos 50 años^{1,25}.

En los países desarrollados se ha observado una disminución de la mortalidad por CaCu, y ésta se encuentra asociada con el porcentaje de población incluida en los programas de tamizaje. En los países en desarrollo los programas de tamizaje basados en la citología no han tenido el éxito deseado en la detección temprana del CaCu, debido a que se requieren múltiples visitas para obtener las muestras de citología, realizar la colposcopia, obtener las biopsias, comunicar el diagnóstico y tratamiento en el caso de lesiones preneoplásicas. Además, no se tiene la infraestructura necesaria para el transporte de las muestras, algunas veces desde áreas remotas; y no existen los suficientes laboratorios con el control de calidad adecuado para el procesamiento e interpretación de las muestras; además, hay escasez de hospitales para el manejo de las pacientes con diagnóstico de CaCu.

En Latinoamérica y el Caribe el impacto de los programas de tamizaje en la mortalidad se desconoce²⁶.

En 1974 se estableció en México el Programa Nacional de Detección de Cáncer Cervicouterino²⁷, y desde 1992 se ha observado una disminución discreta pero sostenida de la mortalidad por esta enfermedad²⁶.

Algunos factores socioeconómicos han sido identificados como determinantes en la mortalidad por CaCu. En América Latina se ha observado una asociación directa entre la tasa de natalidad y la mortalidad materna, y una relación inversa con el producto interno bruto²⁶.

En este trabajo se determinó la fuerza de asociación entre cada región socioeconómica de residencia y la muerte por CaCu, y se observó que la región 1 presentó la mayor fuerza de asociación con la mortalidad por CaCu en el periodo de estudio. Para esta región, en 2001 y 2007 el RR fue de 1.41, IC 95%: 1.23-1.6 y RR: 1.38, IC 95%: 1.2-1.58, respectivamente (Tabla 5). La región 1 está integrada por los estados de Guerrero, Chiapas y Oaxaca, que son entidades con el nivel socioeconómico más bajo del país (Tabla 1). En otros trabajos realizados en México se han observado resultados parecidos. Palacio-Mejía²⁸ analizó las diferencias regionales en la mortalidad por cáncer de mama y cérvix en México entre 1979-2006, para lo que se consideraron cuatro regiones de México (norte, sur, centro y centro-norte), y observó que las que vivieron en la región sur (Morelos, Chiapas, Guerrero, Oaxaca, Campeche, Quintana Roo, Tabasco y Yucatán) presentaron mayor riesgo de morir; para esta región, en 2000 el RR fue de 1.22, IC 95%: 1.14-1.30, y en 2006 RR: 1.23, IC 95%: 1.15-1.31.

En otros países se ha estudiado la influencia del nivel socioeconómico en la morbimortalidad por CaCu y se han encontrado resultados parecidos a los observados en este trabajo. Singh²⁹ llevó a cabo un estudio en EE.UU. en el periodo 1975-2000 que tuvo como objetivo analizar la influencia del área socioeconómica en la supervivencia, fase de diagnóstico y en la mortalidad por CaCu, y encontró que la incidencia y las tasas de mortalidad por CaCu se incrementaron con el aumento de la pobreza y la disminución en la educación. En mujeres de nivel socioeconómico bajo con mayor frecuencia se diagnóstico el CaCu en fases tardías y se observó una baja sobrevivida. La sobrevivida a 5 años en las mujeres diagnosticadas en estadios avanzados del CaCu fue, aproximadamente, 30% menor en mujeres de nivel socioeconómico bajo que en las de nivel socioeconómico alto.

En México, en 1990 se reportó un subregistro de muertes del 14.3%³⁰, mientras que en el periodo 1999-2001 fue del 13.7%³¹, por lo que la mortalidad por CaCu podría ser mayor. Es importante mencionar que no hay mecanismos de control de calidad de la información contenida en los certificados de defunción. Los puntos anteriores constituyen limitantes de este trabajo.

En este estudio, en el periodo 2000-2008, identificamos una disminución en la mortalidad por CaCu a nivel nacional, por entidad federativa, y por región socioeconómica, así como entidades federativas y regiones socioeconómicas que tienen una mayor fuerza de asociación con la mortalidad por CaCu. Esta información nos permite plantear algunas preguntas relacionadas con los factores implicados en las variaciones en la mortalidad por CaCu de una entidad a otra.

En resumen, en el periodo 2000-2008 las tasas de mortalidad por 100,000 mujeres estandarizadas con la población mundial disminuyeron de 13.3 a 8.6. Las entidades y la región que presentaron una mayor fuerza de asociación con la mortalidad por CaCu fueron Colima, Veracruz y Yucatán, y la región 1.

Bibliografía

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011;61:69-90.
2. Pisani P, Bray F, Parkin DM. Estimates of the world-wide prevalence of cancer for 25 sites in the adult population. *Int J Cancer.* 2002;97:72-81.
3. Parkin DM, Almonte M, Bruni L, Clifford G, Curado MP, Pineros M. Burden and trends of type-specific human papillomavirus infections and related diseases in the Latin America and Caribbean region. *Vaccine.* 2008;26 Suppl 11:L1-15.

4. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer-Base No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>.
5. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999;189:12-9.
6. Gamarra CJ, Valente JG, Azevedo e Silva G. Magnitude of mortality from cervical cancer in the Brazilian Northeast and socioeconomic factors. *Rev Panam Salud Pública.* 2010;28:100-6.
7. Lofters AK, Hwang SW, Moineddin R, Glazier RH. Cervical cancer screening among urban immigrants by region of origin: a population-based cohort study. *Prev Med.* 2010;51:509-16.
8. Chhabra S, Bhavani M, Mahajan N, Bawaskar R. Cervical cancer in Indian rural women: trends over two decades. *J Obstet Gynaecol.* 2010;30:725-8.
9. Goddard M, Smith P. Equity of access to health care services: theory and evidence from the UK. *Soc Sci Med.* 2001;53:1149-62.
10. Macgregor JE, Campbell MK, Mann EM, Swanson KY. Screening for cervical intraepithelial neoplasia in North East Scotland shows fall in incidence and mortality from invasive cancer with concomitant rise in preinvasive disease. *BMJ.* 1994;308:1407-11.
11. Gorey KM, Holowaty EJ, Fehringer G, et al. An international comparison of cancer survival: Toronto, Ontario, and Detroit, Michigan, metropolitan areas. *Am J Public Health.* 1997;87:1156-63.
12. Couture MC, Nguyen CT, Alvarado BE, Velásquez LD, Zunzunegui MV. Inequalities in breast and cervical cancer screening among urban Mexican women. *Prev Med.* 2008;47:471-6.
13. Bradley CJ, Given CW, Roberts C. Health care disparities and cervical cancer. *Am J Public Health.* 2004;94:2098-103.
14. Demasio KA. The complexity of finding solutions to reducing racial/ethnic disparities in health care outcomes. Commentary on "A community approach to addressing excess breast and cervical cancer mortality among women of African descent in Boston". *Public Health Rep.* 2003;118:348.
15. Secretaría de Salud. Sistema Nacional de Información en Salud. Mortalidad. Disponible en: <http://www.salud.gob.mx/apps/htdocs/estadisticas/mortalidad/>.
16. World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Problems related to health. Tenth review CIE10. Geneva: World Health Organization; 1995.
17. Inskip H, Beral V, Fraser P, Haskey J. Methods for age-adjustment of rates. *Stat Med.* 1983;2:455-66.
18. Ahmad OB, Boschi-Pinto C, López AD, Murray CJL, Lozano R, Inoue M. Age standardization of rates: a new WHO standard. In: *Global program on evidence for health policy discussion paper. Series 31.* Geneva: WHO; 1999. p. 1-12.
19. Consejo Nacional de Población. Proyecciones de población en México 2000-2050.
20. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Regiones Socioeconómicas de México. Disponible en: http://sc.inegi.org.mx/niveles/datosnbi/reg_soc_mexico.pdf.
21. Cameron AC, Trivedi PK. Regression analysis of count data. Cambridge: Cambridge University Press; 1998.
22. Palacio-Mejía LS, Rangel-Gómez G, Hernández-Ávila M, Lazcano-Ponce E. Cervical cancer, a disease of poverty: mortality differences between urban and rural areas in Mexico. *Salud Pública Mex.* 2003;45 Suppl 3:315-25.
23. Jensen OM, Parkin DM, MacLennan R, Muir CS, Skeet RG. Registros de cáncer: principios y métodos. Publicación científica No. 95. Lyon, Francia: Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC); 1995.
24. Hintze J. Number cruncher statistical systems. Kaysville, Utah: NCSS and PASS; 2001.
25. Franco EL, Duarte-Franco E, Ferenczy A. Cervical cancer: epidemiology, prevention and the role of human papillomavirus infection. *CMAJ.* 2001;164:1017-25.
26. Murillo R, Almonte M, Pereira A, et al. Cervical cancer screening programs in Latin America and the Caribbean. *Vaccine.* 2008;26 Suppl 11:L37-48.
27. Pérez-Cruz E, Winkler JL, Velasco-Mondragón E, et al. Screening and follow-up for cervical cancer prevention in rural Mexico using visual inspection. *Salud Pública Mex.* 2005;47:39-48.
28. Palacio-Mejía LS, Lazcano-Ponce E, Allen-Leigh B, Hernández-Ávila M. Regional differences in breast and cervical cancer mortality in Mexico between 1979-2006. *Salud Pública Mex.* 2009;51 Suppl 2:208-19.
29. Singh GK, Miller BA, Hankey BF, Edwards BK. Persistent area socioeconomic disparities in U.S. incidence of cervical cancer, mortality, stage, and survival, 1975-2000. *Cancer.* 2004;101:1051-7.
30. United Nations. World population prospects. New York: UN; 1991.
31. Silvi J. On the estimation of mortality rates for countries of the Americas. *Epidemiol Bull.* 2003;24:1-5.

El papel de la genética de poblaciones en la inmunología del trasplante en México

Rodrigo Barquera Lozano*

Laboratorio de Genética Molecular, Escuela Nacional de Antropología e Historia, México; Área de Histocompatibilidad, Laboratorio de Biología Molecular, Laboratorios Diagnómicos, México; Asesoría Científica, Unidad de Investigación, Laboratorios Zurita & Zurita, Quito, Ecuador

Resumen

El presente trabajo abarca seis aspectos trascendentes de la inmunología del trasplante en México: en un primer término, se abordan algunos aspectos de interés a nivel inmunológico que ponen en riesgo el éxito del trasplante; después, se señalan algunas características de la variabilidad que exhiben las poblaciones de México en torno a su historia adaptativa y sociopolítica, para dar paso a la discusión sobre la diversidad génica dentro del complejo principal de histocompatibilidad (major histocompatibility complex [MHC]) y la importancia de elegir adecuadamente el tipo de resolución en la tipificación del genotipo en el sistema de antígenos leucocitarios humanos (human leukocyte antigen [HLA]), y otros relacionados, que la genética de poblaciones exige para determinar la compatibilidad en un trasplante. Posteriormente, se revisan algunos puntos críticos en la interpretación de la reactividad serológica de anticuerpos anti-HLA en función de la frecuencia, entendida como la probabilidad de encontrar un alelo en una población finita. Por último, se expone evidencia desde otros sistemas génicos cuya variabilidad presenta repercusión en la relación organismo receptor-injerto.

PALABRAS CLAVE: Trasplantes. Genética poblacional. Inmunogenética. Histocompatibilidad.

Abstract

This review focuses on six transcendental aspects that affect transplant immunology in Mexico: in first place, several immune factors which may lead to graft loss are highlighted; then, some features of the biological variability present in Mexican populations are pointed out in the context of their adaptive and sociopolitical history, leading to the discussion on the genetic diversity within the major histocompatibility complex (MHC) and the importance of resolution in genotypic characterization of the human leukocyte antigen (HLA) and related systems on the basis of human intra-population variability. Critical points on the interpretation of serological reactivity of anti-HLA antibodies are discussed in function of allelic frequency as a probability of finding a variant in a finite population. Finally, evidence of influence of other genetic systems on the recipient-graft relationship is emphasized.

KEY WORDS: Transplants. Population genetics. Immunogenetics. Histocompatibility.

Introducción

Desde sus comienzos en la primera mitad del siglo XX, el trasplante (del latín *trāns*: «más allá de», y *plantāre*: «hundir en tierra con la planta del pie»; *transplantāre*:

«cambiar una planta de lugar», con uso referente a procedimientos médicos por primera vez en 1951) ha representado una opción –no siempre viable– en el manejo de ciertas afecciones y condiciones clínicas en las cuales la única manera de recuperar una función perdida es el cambio físico de la unidad funcional anatomofisiológica. Se entiende por trasplante la implantación de células, como las células troncales hematopoyéticas (*hematopoietic stem cells* [HSC]), tejidos (es el caso de la piel) u órganos (riñón, páncreas,

Correspondencia:

*Rodrigo Barquera Lozano
Laboratorio de Genética Molecular
Escuela Nacional de Antropología e Historia
Periférico Sur y Zapote, s/n
Col. Isidro Fabela, C.P. 14030, D.F., México
E-mail: jrockdrigo@hotmail.com

Fecha de recepción: 18-02-2011

Fecha de aceptación: 7-10-2011

hígado, pulmón, corazón) de un individuo a otro genéticamente iguales (trasplante singénico) o diferentes en cierto grado (trasplante alogénico), o de un individuo a sí mismo, previo cultivo o colección de los mismos (autotrasplante). Además, existe la práctica poco común del xenotrasplante, en el que las células, tejidos u órganos pertenecen a un individuo de distinta especie.

En México, la historia de los trasplantes comienza en 1963 con la realización de los primeros tres trasplantes renales a partir de donador vivo relacionado¹. En el año 2000 se crea el Centro Nacional de Trasplantes (CENATRA), en respuesta a la demanda de profesionales especializados en el área de trasplantes, con la finalidad de desarrollar un sistema que facilite la donación y trasplante de órganos y tejidos en el país, y queda a cargo del Registro Nacional de Trasplantes².

En lo tocante al trasplante de HSC, es a partir de 1995 cuando esta actividad deja de ser anecdótica y comienza a tener un papel importante en la terapéutica en los programas de salud en México, y alcanza uno de sus puntos más altos cuando se genera un esquema terapéutico con acondicionamiento no mieloablativo producto de la investigación de grupos mexicanos³. El Registro de Donadores No Relacionados de Médula Ósea (DONORMO) nace en 1998 producto de la necesidad de generar un banco de células para los más de 8,000 pacientes anuales que requieren de un trasplante de médula ósea o HSC en nuestro país⁴. La Dra. Gorodezky, titular de este programa, afirmó que el registro contaba con más de 13.000 donadores en noviembre de 2009⁵. Tanto DONORMO como el Banco Altruista de Células Progenitoras de Cordón Umbilical (BACECU) cuentan con el apoyo de la Fundación Comparte Vida, A.C. para sus actividades, enlazados a una red mundial de búsqueda de parejas donador/receptor compatibles para el trasplante de HSC⁶. En el año 2005 existían 406 programas activos de trasplantes de órganos y tejidos en México, tanto en instituciones públicas como en el sector privado².

Sin embargo, dada la elevada demanda de tejidos y órganos prevalente, las listas en nuestro país contemplan 18,000 donadores en espera y una tendencia de donación *post mortem* de órganos de cerca de 10 personas por cada millón de habitantes⁷, es decir, tan sólo unos 1,000 donadores teóricos en la nación, lo que nos ubica como uno de los países con menor participación de la sociedad en la problemática de la donación de órganos, con un promedio de espera de cinco a diez años por paciente; no obstante, estos datos podrían ser más crudos aún. A pesar de ser catalogada como la mejor opción terapéutica (un paciente trasplantado

gana de 2.1 a 16.1 años de vida dependiendo del órgano trasplantado⁸), social y económica (se afirma que la donación representa un ahorro económico del 40% con respecto a otras alternativas terapéuticas y es hasta cinco veces más económica que la práctica de la hemodiálisis en comparación con el trasplante renal), la falta de personal capacitado*, la carencia de una cultura de la donación de órganos, producto principalmente de la ignorancia y los temores infundados⁶, y la ausencia del marco legal adecuado (aun cuando existe voluntad expresa por parte del donante) dificultan enormemente el panorama⁹.

La falta de órganos cada vez más crítica ha llevado a buscar otras alternativas, algunas de ellas hasta hace poco impensables, como el trasplante de órganos de donadores marginales¹⁰, también llamados de criterio extenso, grupo que incluye individuos de edad avanzada o con padecimientos como diabetes *mellitus*, hipertensión, insuficiencia renal o incluso enfermedades infecciosas en casos especiales, tales como parejas donador/receptor VIH+¹¹. Otro ejemplo de lo que la política de salud pública puede llevar a cabo para despejar el panorama en este rubro se tiene en Reino Unido, donde se ha realizado un programa de asignación de riñones de donadores con corazón latiente, lo que ha permitido solucionar inequidades en el acceso a un trasplante oportuno en base a una puntuación que incluye variables como el tiempo que lleva el individuo en lista de espera, la compatibilidad en el sistema HLA y la edad del paciente¹².

Aunado a lo anterior, un trasplante representa la entrada de antígenos no propios en un contexto inmunológico distinto al de procedencia, lo que puede ocasionar la activación de la respuesta inmune, con la concomitante destrucción del tejido no reconocido. En el caso de trasplante de médula ósea y HSC, lo que se introduce es un nuevo repertorio de células de respuesta inmune, con especificidades reconocidas como propias o no propias, y, por tanto, con el potencial de atacar todo epítipo ajeno a su acervo de moléculas toleradas, con la aparición de la llamada enfermedad de injerto contra hospedero (*graft-versus-host disease* [GVHD]). Con el objetivo de discutir el papel de la genética de poblaciones en la biología del trasplante y con el entendimiento de su importancia en la mejora de la sobrevida del órgano trasplantado y su receptor, se presenta el siguiente trabajo, que aborda

*Cabe señalar que no sólo se trata de cirujanos especializados en el área, sino también de analistas, responsables de área y directores de laboratorio.

cuestiones como: ¿cuál es el papel de la genética de poblaciones en la sobrevida de un trasplante?, ¿por qué es necesario el estudio de la variabilidad biológica humana para mejorar el pronóstico clínico de un paciente trasplantado?, ¿cómo se relaciona la frecuencia alélica con la probabilidad de éxito en un trasplante entre donadores no relacionados?, ¿cómo impacta el conocimiento de la inmunología molecular en la elaboración de programas de búsqueda de parejas donador/receptor adecuadas?, ¿qué resolución representa la mejor opción en función del tipo de trasplante que se va a realizar?

La principal barrera para un trasplante sin rechazo es la respuesta inmune

Además del sistema ABO y del llamado factor Rh, existen dos grandes grupos de moléculas cuya variabilidad biológica es la responsable del rechazo de un órgano trasplantado: los antígenos del MHC y los denominados antígenos menores de histocompatibilidad (*minor histocompatibility antigens* [mHA]). Dentro del MHC, los genes del sistema de HLA se encuentran localizados en Chr 6p21.3 dentro de una región génica densamente ocupada (cerca de 200 genes) y son los que exhiben mayor polimorfismo y, por tanto, son responsables de las mayores diferencias inmunogenéticas entre individuos de una población y entre poblaciones; de hecho, el polimorfismo es tan grande que el número teórico de fenotipos posibles que resultan de todas las combinaciones de alelos HLA es más grande que la población humana en la Tierra¹³. Cada uno de estos polimorfismos se conoce como alelo y se heredan en haplotipos. Un haplotipo es un segmento cromosómico que involucra a varios alelos y que se hereda en bloque en un gran porcentaje de las ocasiones. Estos bloques se conservan, por lo general, de generación en generación de manera bastante constante, hasta que en una meiosis determinada los alelos de un haplotipo pueden intercambiarse por los del cromosoma homólogo. A la fuerza con que se mantienen juntos estos alelos en un bloque se la conoce como desequilibrio de ligamiento (*linkage disequilibrium* [LD]) y a la distancia cromosómica dentro de la cual la probabilidad de que un alelo en un *locus* se separe de otro por entrecruzamiento meiótico (se rompe el LD) es igual a 0.01 se la conoce como centiMorgan (cM). El sistema HLA se extiende a lo largo de cuatro millones de bases dentro del cromosoma 6 con una probabilidad de recombinación dentro de la región de 0.04, es decir, posee una medida de recombinación de 4 cM.

Los productos de expresión génica de este sistema son glicoproteínas de superficie cuya función consiste en presentar antígenos endógenos (clase I, con las moléculas A, B, C, E, G, codificadas por los genes con el mismo nombre; en esta región genómica también se localizan los pseudogenes -H, -J, -K y -L) o exógenos (clase II, representada por los antígenos heterodímeros DM, DP, DQ y DR, y codificada por los genes *DMA*, *DMB*, *DPA1*, *DPB1*, *DQA1*, *DQB1*, *DRA*, *DRB1* a *DRB9*). Las variantes en la secuencia genómica, a nivel de ADN, y su repercusión en la secuencia de aminoácidos en cada uno de estos genes se denotan en la nomenclatura del sistema. En resumen, las primeras letras designan al sistema genético; después del guión se encuentran la letra o letras y números que nombran al gen; delante del asterisco se encuentran los dígitos que indican el grupo serológico al que pertenece el alelo, seguido por dos puntos, tras los cuales se colocan los dígitos que señalan la especificidad dentro del grupo, generalmente distinguida de otras por variaciones en al menos un aminoácido de la secuencia; tras otros dos puntos se ubican los dígitos que indican la presencia de variaciones sinónimas en la secuencia de ADN de la región codificante del alelo y, después de los últimos dos puntos, los dígitos que identifican variaciones en los intrones o en las regiones 3' y 5' no traducidas que flanquean los intrones o exones del alelo¹⁴. Así, tenemos que la secuencia del alelo HLA-A*02:01:01:03 corresponde a la tercera variante en la región no codificante de la primera variante sinónima del alelo 01 de la determinante serológica 02 del gen A del sistema HLA. Cuando al final de la designación se añade una letra N (*null*), se refiere a que el alelo contiene un cambio en la secuencia que impide la expresión de la molécula (generalmente un codón de paro), por lo que el alelo no contribuye al fenotipo de la célula. Si se trata de una L (*low*), significa que contiene cambios que disminuyen la expresión de la variante en la superficie de la célula. Y una S (*secreted*) implica que la molécula se secreta y no se encuentra en la superficie celular.

Cualquier designación que involucre los primeros cuartos dígitos después de la letra o letras que indican el nombre del gen se considera como tipificación de alta resolución, mientras que la detección de los dos primeros dígitos sin ambigüedades se denomina baja resolución o equivalente alélico. Cuando la metodología analítica lo permite, es posible contemplar un par de alelos de alta resolución como posibles antígenos, lo cual se indica colocando los primeros dos dígitos (la determinante serológica) y después, en

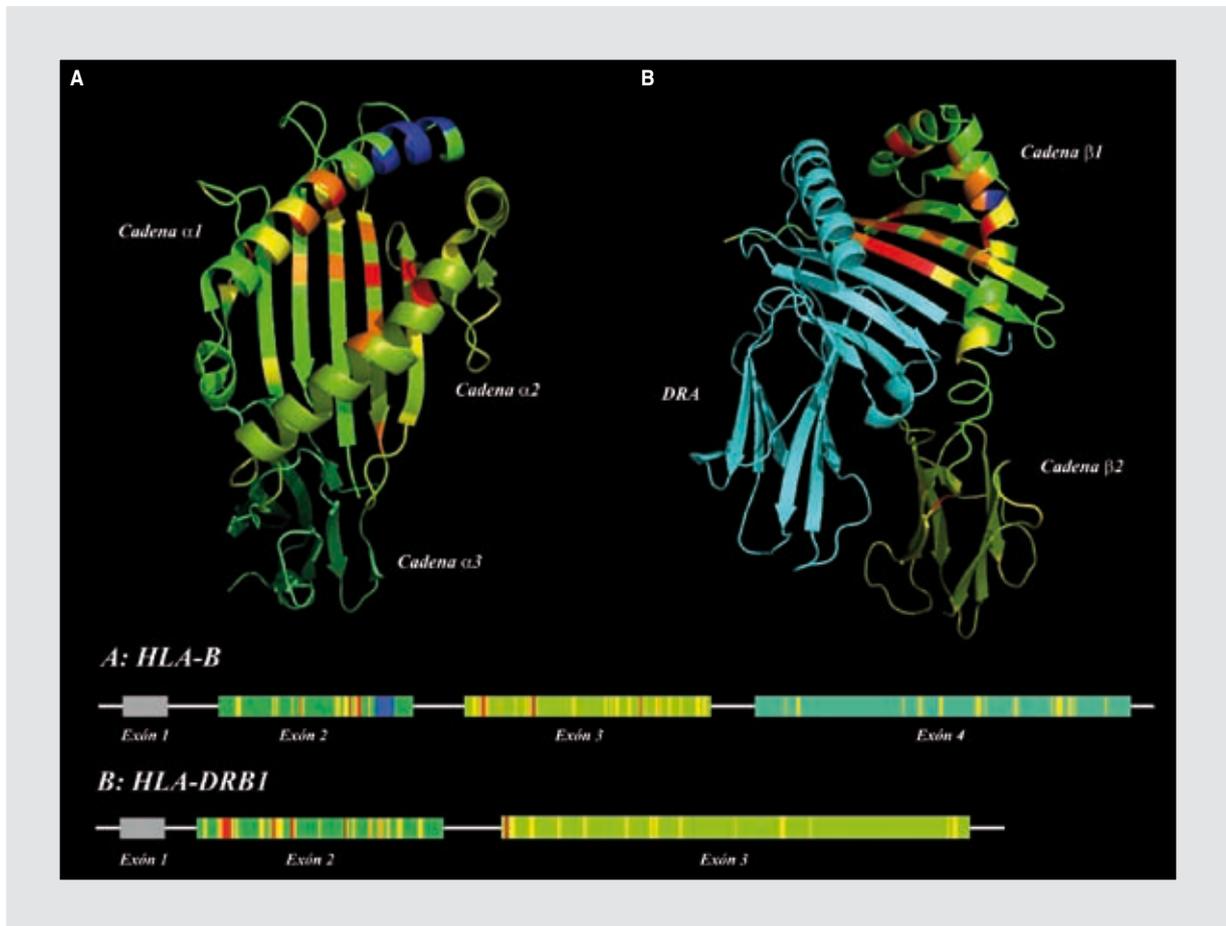


Figura 1. Representación de los sitios polimórficos en las moléculas HLA y su correspondiente organización genómica (sólo se muestran los exones). **A:** representación de una molécula HLA-B (a partir del archivo PDB 2RFX para el alelo HLA-B*57:01). **B:** representación de una molécula HLA-DR (a partir del archivo PDB 1AQD para el alelo HLA-DRB1*01:01). Guía de colores: en distintos tonos de verde se señalan las posiciones conservadas (un solo residuo de aminoácido); ■ exón correspondiente al péptido señal (no presente en la molécula presentadora madura); ■ posición con dos posibles aminoácidos; ■ posición con tres posibles aminoácidos; ■ posición con cuatro o más posibles aminoácidos. **A:** ■ señala la región que distingue a los grupos Bw4/Bw6, ■ señala la cadena $\alpha 1$, ■ señala la cadena $\alpha 2$ y ■ señala la cadena $\alpha 3$. **B:** ■ señala el residuo 72, parte del denominado epítipo reumatoide, ■ señala la cadena $\beta 1$, ■ señala la cadena $\beta 2$, ■ cadena DR4 (no polimórfica). Se analizaron las secuencias de aminoácidos de 50 alelos de HLA-B (HLA-B*07:02, -B*08:01, -B*13:01, -B*14:01, -B*14:02, -B*15:01, -B*15:02, -B*15:03, -B*15:04, -B*18:01, -B*27:01, -B*27:05, -B*35:01, -B*35:02, -B*37:01, -B*38:01, -B*39:01, -B*39:02, -B*39:06, -B*40:01, -B*40:02, -B*40:05, -B*07:02, -B*41:01, -B*42:01, -B*44:02, -B*45:01, -B*46:01, -B*47:01, -B*48:01, -B*49:01, -B*50:01, -B*51:01, -B*51:02, -B*52:01, -B*52:02, -B*53:01, -B*54:01, -B*55:01, -B*56:01, -B*57:01, -B*57:05, -B*58:01, -B*59:01, -B*67:01, -B*73:01, -B*78:01, -B*81:01, -B*82:01, -B*83:01) y 22 alelos de HLA-DRB1 (HLA-DRB1*01:01, -DRB1*03:01, -DRB1*03:02, -DRB1*04:01, -DRB1*04:05, -DRB1*04:07, -DRB1*07:01, -DRB1*08:01, -DRB1*08:02, -DRB1*09:01, -DRB1*10:01, -DRB1*11:01, -DRB1*11:02, -DRB1*12:01, -DRB1*13:01, -DRB1*13:02, -DRB1*14:01, -DRB1*14:02, -DRB1*14:06, -DRB1*15:01, -DRB1*16:01, -DRB1*16:02)⁴⁹. Las moléculas fueron editadas con el programa PyMOL¹⁵. Los sitios genómicos no están representados a escala.

orden ascendente, los números de los alelos posibles separados por una diagonal. Esta interpretación se conoce como resolución intermedia.

La molécula presentadora de clase I se compone de tres dominios codificados por cada uno de los genes de HLA de clase I y de una molécula adicional: la β_2 -microglobulina (B2M, Chr 15q21-22). En cambio, las moléculas presentadoras de clase II son heterodímeros formados por una cadena α y una cadena β ; la primera de ellas prácticamente no presenta polimorfismo dentro de la especie, mientras que la segunda

concentra gran parte de sus variaciones en la región de unión al péptido (Fig. 1). En ambos casos, las dos moléculas requieren ensamblarse (entre ellas y con su péptido a presentar cargado en la hendidura de presentación) dentro del retículo endoplásmico (razón por la que el exón 1 codifica para un péptido señal altamente conservado) antes de expresarse en la superficie; de lo contrario, no pueden mantener su estructura tridimensional estable.

Dentro del espectro de péptidos que se pueden presentar a través de la clase I se encuentran péptidos

virales y fragmentos de proteínas que son generadas dentro de las células, mientras que los previamente fagocitados y procesados son exhibidos por la clase II. La función de ambas clases se pone de manifiesto en la distribución de sus moléculas: la clase I es ubicua, mientras que la distribución de las pertenecientes a la clase II se encuentra restringida a aquellas células especializadas en fagocitar y presentar antígenos en su superficie: células dendríticas (*dendritic cell* [DC]), macrófagos y linfocitos B. Ambas clases son reconocidas por los linfocitos T: los complejos HLA de clase I/péptido, por los linfocitos T CD8+ circulantes y los complejos HLA de clase II/péptido, por los linfocitos T CD4+ en los ganglios linfáticos preferentemente. Dentro de la clase I, dos grandes familias se distinguen de cada uno de sus dos genes principales: los alelos del gen *HLA-B* pertenecen a una de dos familias denominadas Bw4 o Bw6, de acuerdo con la secuencia de residuos de aminoácidos entre las posiciones 77 y 83 de estas proteínas (Fig. 1), y los grupos C1 y C2, en los que se clasifican los alelos del gen *HLA-C*, en base a dos posiciones específicas: el residuo 77 (S o N) y el residuo 80 (N o K).

El mecanismo de rechazo puede llevarse a cabo de cuatro formas distintas: rechazo hiperagudo (mediado por anticuerpos, Fig. 2), rechazo agudo directo o indirecto (relacionado con las moléculas de histocompatibilidad, Fig. 3), rechazo crónico y vasculopatía crónica

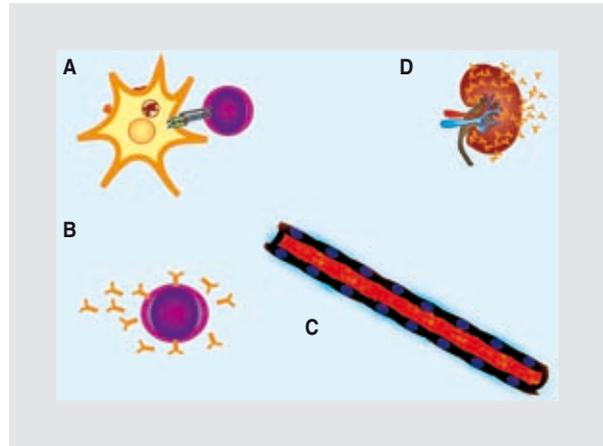


Figura 2. Rechazo mediado por anticuerpos. **A:** un aloantígeno (cuyo origen puede ser a partir de muy diversas fuentes) es fagocitado y procesado para su presentación por HLA de clase II, reconocido por un linfocito T CD4+. **B:** del reconocimiento por el linfocito T cooperador puede desencadenarse el estímulo de un linfocito B específico para el péptido presentado con la concomitante producción de anticuerpos. **C:** al momento de la reperusión del órgano trasplantado, los anticuerpos viajan al interior del injerto. **D:** comienzan a unirse a los mHA o a los alelos de HLA que porten epítopes con la secuencia de aminoácidos contra la cual está sensibilizado el paciente, provocando daño contra el injerto, que puede desembocar en la pérdida del órgano trasplantado.

del injerto (primera causa de muerte tardía en pacientes con trasplante cardíaco¹⁶).

Dentro de los mHA se encuentran ciertos aloantígenos tales como los antígenos HY (*KDM5D*, *UTY* y *USP9Y*

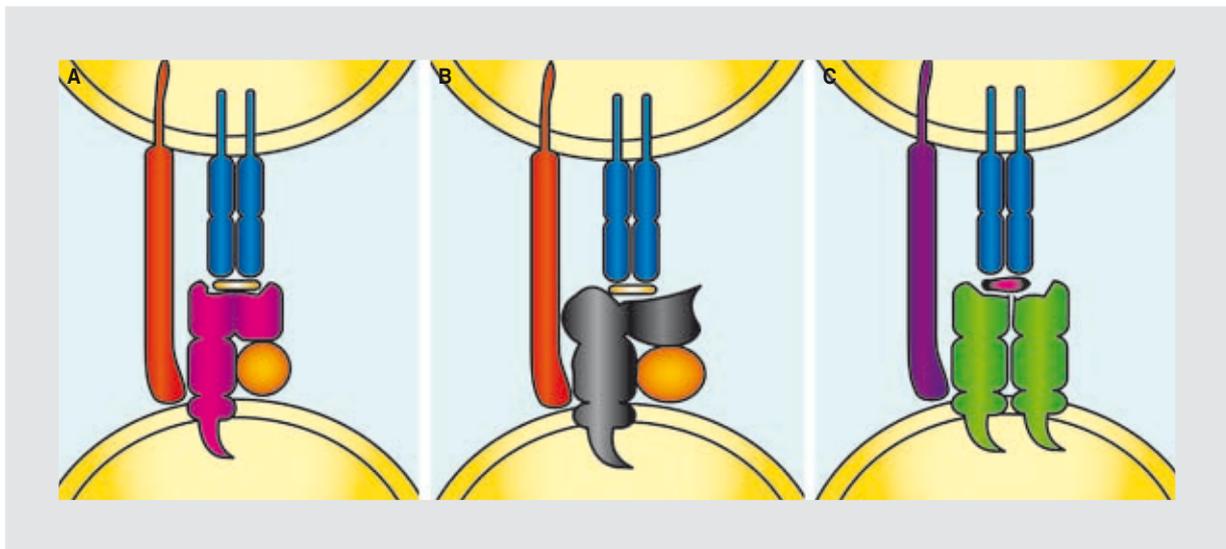


Figura 3. Rechazo agudo relacionado con incompatibilidad en moléculas HLA. **A:** presentación clásica de un antígeno por una molécula de HLA de clase I al TCR de un linfocito T CD8+. Si no es reconocido como no propio, el antígeno no generará una respuesta inmune; en caso contrario, el linfocito T CD8+ desencadenará una respuesta citolítica. **B:** presentación de un antígeno por una molécula de HLA de clase I de una célula del donador al TCR de un linfocito T CD8+ del receptor. Aun cuando el antígeno sea reconocido como propio, el TCR no reconoce a la molécula presentadora como propia y puede atacar a la célula. **C:** presentación clásica de un aloantígeno (del donador) por una molécula de HLA de clase II de una célula presentadora de antígenos del receptor al TCR de un linfocito T CD4+ del receptor. En este momento el antígeno presentado se convierte en un detonante de respuesta inmune contra su secuencia de aminoácidos.

en Chr Yq11), responsables de la supervivencia reducida de injertos provenientes de un individuo masculino en receptores femeninos¹⁷, HA-1 (*HMHA1*, Chr 19p13.3), HA-2 (*MYO1G*, Chr 7p13-12), HA-3 (*AKAP13*, Chr 15q24-25), HA-4, HA-6, HA-7, HA-8, los genes *A* y *B* parecidos a cadenas de MHC de clase I (*MICA* y *MICB*, Chr 6p21.3) y moléculas específicas de tejido como el colágeno V (*COL5A1*, *COL5A2* y *COL5A3*; Chr 9q34.2-34.3, Chr 2q31 y Chr 19p13.2, respectivamente), receptores vasculares (receptor de tipo 1 de angiotensina II [AGTR1, Chr 3q21-25]), moléculas de adhesión (agrina [AGRN, Chr 1pter-p32]) y filamentos intermedios (vimentina [VIM, Chr 10p13], miosina cardíaca [al menos 10 genes en varios cromosomas])¹⁸⁻²¹. A ellos se atribuye el rechazo a largo plazo de órganos sólidos y la aparición de GVHD y el efecto de injerto contra leucemia (*graft-versus-leukemia effect* [GVLE]) en individuos receptores de HSC con donador HLA-identico^{22,23}. HA-1 y HA-2 sólo se presentan en células derivadas de tejido hematopoyético, incluyendo las células leucémicas²⁴, mientras que el resto aparecen también en otros tejidos²⁵. La presencia de HA-1, así como de HA-2, ha demostrado ser de alta importancia en el trasplante de médula ósea, pues existen dos variantes de esta molécula: HA-1(H) (con la secuencia de aminoácidos VLHDDLLEA) y HA-1(R) (cuya secuencia es VLRDDLLEA y se considera un alelo nulo). Dada la antigenicidad del nonapéptido, basta su presencia para disparar una respuesta de injerto contra hospederero cuando el fenotipo del donador de las HSC es HA-1(R/R) y el receptor presenta el fenotipo HA-1(H/R) o HA-1(H/H)²⁰. Estudios sobre la presentación de estos antígenos muestran restricción a determinados alelos de HLA de clase I: HLA-A*01 (HA-3), HLA-A*02 (HA-1, HA-2, HA-4, HA-5, HY) y HLA-B*07 (HA-6, HA-7, HY), y se observa correlación entre la presencia de los mHA y alelos de HLA: de los individuos que expresan HLA-A*02, el 69% presentan el antígeno HA-1; el 95%, el antígeno HA-2; el 16%, el antígeno HA-4, y el 7%, el antígeno HA-5, mientras que el 88% de los individuos HLA-A*01 portan el antígeno HA-3^{25,26}. Recientemente, se han identificado otros mHA por su presentación restringida a moléculas de HLA de clase II²⁷.

Una de las contrapartes fisiológicas del sistema HLA se encuentra expresada en las células *natural killer* (NK) y se conoce como receptor tipo inmunoglobulina de células NK (*killer immunoglobulin-like receptors* [KIR], Chr 19q13.4); la evidencia apunta a que parte de la diversidad exhibida en este sistema correlaciona con la selección alélica y haplotípica sufrida por el HLA y, por tanto, esta relación HLA/KIR influye en el curso

de diferentes condiciones clínicas²⁸. El sistema HLA funciona como regulador de activación o inhibición de la actividad citotóxica de las células NK mediante la variación en la expresión de proteínas HLA de clase I en la superficie celular, particularmente en células infectadas, tumorales y alogénicas²⁹.

El estudio de esta relación dentro del sistema inmune ha adquirido relevancia al observarse mayor incidencia de GVHD en individuos receptores de trasplante de médula ósea de donadores HLA-identicos de los que difieren en el genotipo KIR, en particular entre los genes *KIR3DL1* y *KIR3DS1*. La combinación *KIR3DL1/Bw4* se ha asociado a menor mortalidad y la presencia de *KIR2DS3* es factor de protección en el desarrollo de GVHD. Por otro lado, cuando *KIR2DS5* se encuentra en el receptor o en ambos integrantes de la pareja, existe mayor riesgo de recaída. Es evidente que un mayor conocimiento en la genética y biología de este sistema aportará mayores beneficios al paciente, pues se arrojará luz sobre el papel de las células NK en la biología del trasplante, así como posibles usos terapéuticos de la alorreactividad controlada, en el trasplante de HSC y en el entendimiento de los procesos de tolerancia en el embarazo²⁸⁻³⁰.

Un breve panorama de la diversidad genética de las poblaciones mexicanas

Aunque se mantiene la convicción –errónea– de que la colección de variantes genéticas de los grupos humanos que habitan nuestro país resulta de la unión de unas decenas de grupos indígenas con españoles³¹, la mezcla génica que exhiben las poblaciones mexicanas es por demás compleja, al igual que su historia demográfica, como demuestran, por ejemplo, estudios en el ADN mitocondrial (mtADN)³². A principios del siglo XVI, cerca de 20 millones de pobladores formaban parte de cientos de pueblos pertenecientes a distintos troncos lingüísticos³³. Al parecer, estos pobladores descendían de una migración desde Beringia hace 15,000-18,000 años, y poblaban extensas regiones del actual territorio mexicano³⁴, al momento en que se encontraron con conquistadores, primero, y con colonizadores, después, venidos de varias regiones del Viejo Mundo: Andalucía, León, Extremadura y las Castillas fueron las regiones de donde más del 70% del ejército de Cortés provenía, así como Portugal y Génova³⁵. Aproximadamente 130,000 esclavos africanos, procedentes de Cabo Verde, Guinea, Angola, Congo y otras regiones aledañas a la costa atlántica centroafricana, llegaron a la Nueva España entre el

comienzo de la época colonial de América y 1817, año en que las coronas inglesa y española abolieron el tráfico de esclavos desde África³⁶. Tras este encuentro, las guerras de conquista y las enfermedades, como la denominada *Huey cocoliztli* (del náhuatl «gran enfermedad, epidemia»), presuntamente una epidemia ocasionada por fiebre hemorrágica viral, entre otros factores, acabaron con el 90% de la población originaria, que fue sustituida por europeos y criollos³⁷, o africanos, mulatos y otros grupos humanos descendientes de aquellos primeros esclavos procedentes de África³⁶. El reflejo de este mestizaje queda patente en el genoma de los habitantes descendientes de los actores de tales eventos: diversas estimaciones de mestizaje arrojan contribuciones desiguales por todo el territorio nacional, con una tendencia a presentar mayor componente africano hacia las costas del sureste y algunas regiones del centro del país, y una proporción más elevada de alelos de ancestría europea hacia el norte del territorio, con gradientes de contribución nativa americana desde el centro hacia las regiones antes citadas, lo que arroja porcentajes de contribución estimados en rangos que van del 25.6 al 94.5% (nativa americana), del 4.2 al 70.8% (europea) y del 0.9 al 40.5% (africana)³⁸⁻⁴².

El monto poblacional, las actividades económicas, la transición de los modos de producción originarios a los impuestos, la introducción de nuevos cultivos, la creación de ciudades, el abandono del campo, la destrucción de los ecosistemas y el acceso desigual a los servicios básicos, entre otras razones, han provocado la migración del campo a la ciudad, del campo a otros campos y del campo y las ciudades al extranjero: actualmente un tercio de la población indígena de los países latinoamericanos vive en áreas urbanas⁴³⁻⁴⁶. Estos fenómenos sociales también han impactado en la composición genética de las poblaciones mediante la introducción (el 2.8% de la población inmigrante por entidad en el país es de origen no mexicano⁴³) y pérdida de alelos en una población «finita», lo que modifica el equilibrio de Hardy-Weinberg en algunos de sus preceptos y, por consecuencia, nos indica que la frecuencia de un alelo en particular (o un conjunto de ellos) variará de una generación a otra; esto hace del acervo genético de la población mexicana un mosaico dinámico, un vídeo, más que una fotografía. Si bien no existen esquemas generales que resuman de manera consistente la historia poblacional y demográfica de México, el estudio de los eventos demográficos y epidemiológicos del pasado y su repercusión en la genética de poblaciones actualmente presentada en

nuestro país debe comenzar a desplegar todo su protagonismo no sólo en el ámbito académico, sino también como parte del diseño de nuevas políticas de salud que respondan al panorama biosociocultural de nuestras poblaciones.

Variabilidad inmunogenética en las poblaciones mexicanas

En México, la heterogeneidad del acervo genético poblacional, como ya hemos visto, es un asunto bastante complejo. No sólo se debe tomar en cuenta la contribución de al menos tres fuentes principales de alelos (América, Europa y África), sino también el factor único del mestizaje, que, además de modificar las frecuencias alélicas de generación en generación, puede generar nuevos haplotipos y modificar las asociaciones entre alelos de HLA. Dentro de este peculiar acervo genético, se han encontrado representantes de prácticamente todos los grupos de alelos principales de este sistema⁴². Se debe entender que entre los alelos presentes en nuestra población, hay algunos que son específicos de determinados grupos humanos (nativos americanos, africanos, norafricanos, europeos, asiáticos de Oriente Medio y Lejano Oriente o habitantes nativos de Australia e islas del Océano Pacífico) y otros que son prácticamente ubicuos, es decir, que han conservado su presencia en muchas de las poblaciones humanas desde su dispersión a partir de los primeros grupos que salieron de África hace unos 50,000 o 60,000 años⁴⁷, descendientes de poblaciones de *Homo sapiens* anatómicamente modernos que vivieron en África hace cerca de 100,000-150,000 años^{32,34,48}; dentro del sistema HLA⁴⁹, destacan los alelos HLA-A*02, -A*24, -A*68 y -B*35 como ejemplo de variantes que han viajado con la humanidad desde que dejó su cuna geográfica en el Este de África. Otros se encuentran presentes en los grupos humanos nativos que habitaban grandes extensiones geográficas desde antes de las expansiones coloniales de los siglos XVI a XIX: el alelo HLA-DRB1*04 se encuentra en grupos europeos, asiáticos y nativos americanos; el alelo -B*39, en asiáticos y nativos americanos; alelos del grupo -B*14, distribuidos por el llamado Viejo Mundo, y las variantes del alelo -DRB1*03, en grupos africanos subsaharianos o norafricanos, europeos y mediorientales. Pero también hay algunos alelos restringidos a determinadas poblaciones o grupos humanos, como el HLA-B*47 encontrado en grupos judíos, el alelo -B*46 de los grupos del Este Asiático (japoneses, chinos, etc.) o el subtipo DRB1*14:02 encontrado en grupos

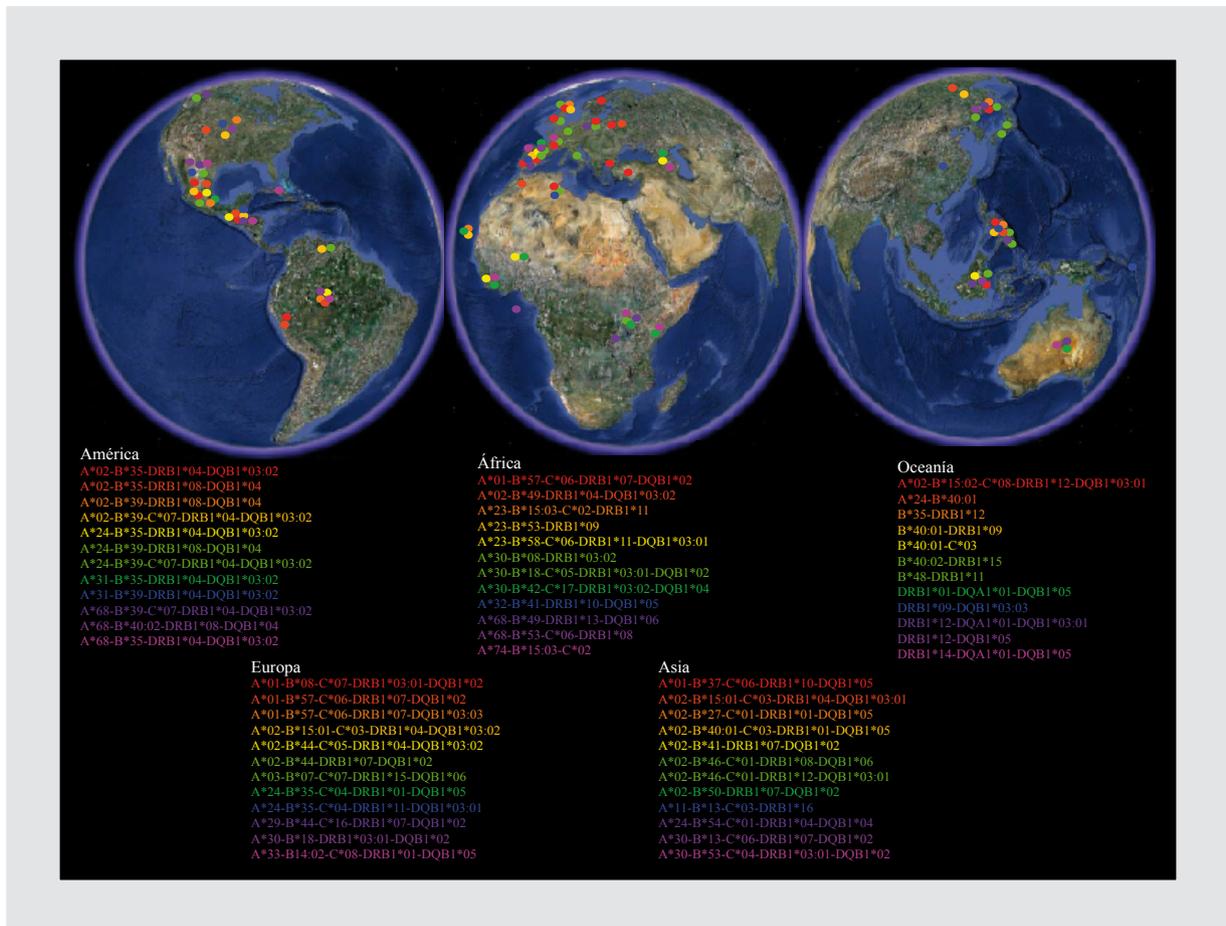


Figura 4. Presencia de algunas asociaciones y haplotipos característicos del sistema HLA en distintas poblaciones humanas. Los colores indican la ubicación⁵⁰ de las poblaciones nativas en las que se han reportado estos haplotipos^{51,52}.

nativos de América, en particular en América del Norte. Además, no debemos olvidar que el sistema continuamente arroja nuevos alelos, ya sea por mutaciones puntuales, recombinación o conversión génica, lo que hace más complicado el panorama genético poblacional. Al trabajar con HLA, es indispensable recordar estas características del sistema génico.

Ahora bien, no es un mapa de presencia/ausencia lo que se revela al colocar la distribución de los alelos geográficamente. También la frecuencia de los alelos juega un papel importante en la interpretación de los datos. Si bien el mestizaje es un evento de gran magnitud característico de nuestra población, no es privativo de los grupos humanos latinoamericanos y otros afectados por la política colonial de la Europa de los siglos XVI a XIX, pues siempre ha habido una cierta cantidad de contacto entre poblaciones, y esta es, de manera general, inversamente proporcional a la distancia que las separa. La simple presencia de un alelo en una región geográfica no nos dice mucho

sobre su origen y dispersión; sin embargo, la frecuencia de un alelo nos puede decir un poco más sobre la trayectoria que ha seguido e incluso algunas cuestiones sobre selección de esa variante en particular, si está en una región codificante.

Así, el hecho de encontrar alelos en todo el mundo, pero con mayor frecuencia en ciertas regiones, nos remonta a un posible grupo humano que portaba la variante original y cómo se dispersa alrededor de su sitio de origen. Pero trazar la historia que cuenta la genética a partir de alelos y frecuencias es arriesgado. Las asociaciones entre alelos, características del sistema HLA, son una manera más precisa de estimar el grado de mestizaje en una población y dibujar los movimientos poblacionales a través de la geografía del planeta (Fig. 4). Gracias al conocimiento del LD entre los alelos y a los estudios realizados en distintas poblaciones alrededor del mundo⁵², podemos decir con mayor seguridad que el haplotipo HLA-A*33/B*14/DRB1*01/DQB1*05 tiene un origen mediterráneo con

Tabla 1. Principales haplotipos del sistema HLA encontrados en México

HLA-A	HLA-B	HLA-DRB1	HLA-DQB1	Reportado en
A*02	B*39	DRB1*04	DQB1*0302	Mazatecos, mayas, D.F., Ver, Tor, Pue
A*02	B*35	DRB1*04	DQB1*0302	Mazatecos, mayas, nahuas, Mty, D.F., Ver, Tor, Pue, Sin, Son
A*68	B*39	DRB1*04	DQB1*0302	Mayas, D.F., Ver, Tor, Pue, Yuc
A*02	B*35	DRB1*08	DQB1*04	Nahuas, mayas, D.F., Mty, Ver, Tor, Pue, Yuc
A*33	B*1402	DRB1*01	DQB1*05	Mor, Mty, D.F., Tor, Ags, Sin, Son
A*24	B*35	DRB1*04	DQB1*0302	Mazatecos, Yuc, D.F., Ver, Tor
A*02	B*4002	DRB1*04	DQB1*0302	Mayas, D.F., Yuc, Tor
A*68	B*35	DRB1*04	DQB1*0302	Mayas, nahuas, Yuc, Ver, D.F., Oax, Pue
A*68	B*4002	DRB1*04	DQB1*0302	Teenek, Yuc, Ver
A*24	B*35	DRB1*16	DQB1*0301	Zapotecos, mixtecos, Ver, D.F.
A*29	B*44	DRB1*07	DQB1*02	Tor, D.F., Qro, Sin, Son
A*01	B*08	DRB1*0301	DQB1*02	Tor, Ver, D.F., Mty, Sin, Qro
A*24	B*39	DRB1*04	DQB1*0302	Mazatecos, D.F., Ver, Tor, Yuc, Mor
A*02	B*1501	DRB1*04	DQB1*0302	D.F., Tor, Pue, Sin

D.F.: Distrito Federal y Zona Metropolitana del Valle de México; Ver: Veracruz; Tor: Torreón; Pue: Puebla; Mty: Monterrey; Sin: Sinaloa; Yuc: Yucatán; Ags: Aguascalientes; Son: Sonora; Oax: Oaxaca; Qro: Querétaro; Mor: Morelia.

Adaptado de Barquera, et al.⁴², Middleton, et al.⁵², Arnaiz-Villena, et al.⁵⁴, Gómez-Casado, et al.⁵⁵, Vargas-Alarcón^{56,57} y de datos no publicados.

fundamentos en su distribución reportada (España, Túnez, Portugal, Marruecos) y las frecuencias en los lugares donde se encuentran (0.01-0.04), en vez de adscribir un origen filogeográfico a un alelo. Un resumen de algunos de los haplotipos más frecuentemente encontrados en poblaciones de México se presenta en la tabla 1, y se puede observar cómo correlaciona con algunos de los datos de la historia social, demográfica y política de nuestro país, discutidos previamente.

En los haplotipos del sistema KIR reportados en poblaciones mexicanas al momento se puede encontrar un efecto adverso de su genética en la inmunología del trasplante: El alelo KIR3DL1 se encuentra en prácticamente todos los haplotipos frecuentes en estas poblaciones; sin embargo, la presencia de alelos HLA-B del grupo Bw4 (con el cual muestra un efecto benéfico, como ya se revisó) es prácticamente nula en individuos indígenas y generalmente poco representada en integrantes de grupos mestizos. KIR2DS3, KIR2DS5 y KIR3DS1 tienen presencia diferencial en las poblaciones mexicanas, lo que implica diferencias en la respuesta inmune tanto en el caso de trasplantes como de enfermedades infecciosas virales y cáncer, donde la relación HLA-KIR es fundamental para

la fisiopatogenia de dichas entidades clínicas^{28,52}. El hecho de que algunos haplotipos presenten mayor incidencia de rechazo en el sistema HLA es un indicativo de que estas relaciones son de importancia en la inmunogenética⁵³. La presencia de distintos haplotipos de estos sistemas puede devenir en respuestas a la terapéutica del trasplante de manera positiva o negativa en función de la etnicidad de las asociaciones; sin embargo, la falta de estudios al respecto en esta población (ideal como laboratorio de mestizaje único en el mundo) deja la interrogante acerca de cómo las variantes provenientes de distintas partes del mundo y, por tanto, de distintas historias adaptativas se relacionarán en un contexto mestizo y, más drásticamente, en un mismo ambiente fisiológico.

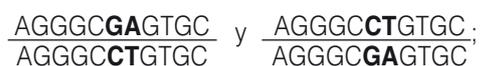
Al analizar conjuntamente la frecuencia de los haplotipos o asociaciones y el LD entre ellas, y estimaciones de mestizaje basadas en estos dos puntos, es posible emplear la genética de poblaciones como herramienta clínica para buscar un potencial donador dentro o fuera del país. Queda clara la importancia de generar mayor conocimiento en torno a las frecuencias de los alelos y haplotipos de los sistemas HLA y KIR en distintos grupos humanos, sean mexicanos o no.

Relevancia de la resolución en la genotipificación en el trasplante

El único trasplante que teóricamente no presentaría reactividad del receptor contra el injerto, ni viceversa, es el autotrasplante. Fuera de algunos casos de autotrasplantes de HSC, y hasta que la ingeniería de órganos no sea una realidad⁸, existe la necesidad de órganos alógenos, sean de individuos genéticamente relacionados o no. Y esta necesidad conlleva la obligación de conocer el grado de compatibilidad entre individuos a nivel fenotípico. Ahora bien, aunque el fenotipo se puede determinar directamente mediante reacciones antígeno-anticuerpo, esta no es la mejor aproximación para abordar el problema: por lo general, se infiere el fenotipo a partir del análisis del genotipo, pues la diversidad que se puede detectar a nivel de ADN es mayor y más informativa que la que permiten detectar las aproximaciones serológicas y celulares.

Existen diversas estrategias metodológicas para llevar esto a cabo que difieren en la cantidad de alelos que pueden detectar –resolución–, el número de muestras procesables por unidad de tiempo, el costo y el tipo de trasplante del que se trate¹³. La resolución más baja corresponde a la serología, desarrollada como una opción viable en su momento por Paul Terasaki a finales de la década de 1960 y que actualmente no es recomendable, pues su resolución no es suficiente, el tiempo de análisis es elevado, depende en gran medida de la viabilidad celular y frecuentemente se obtienen resultados ambiguos o inconclusos; sin embargo, constituye una opción muy poco costosa.

La introducción en la década de 1980 de las estrategias basadas en la reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction* [PCR]) permitió incrementar la resolución y disminuir los errores asociados a reactividad cruzada, aunque generó ambigüedades en la tipificación por la presencia de polimorfismos cis-trans, que consiste en que estas metodologías por lo general no pueden discernir la posición de las variaciones en la secuencia: considere el lector los siguientes dos pares de secuencias:



que pertenecen a dos pares de alelos distintos: -B*07:02/-B*07:24 y -B*35:03/-B*35:33; es imposible distinguir si la combinación de variantes pertenece al primer par de alelos o al segundo⁵⁸. Sea cual sea la

estrategia empleada, a menos que se empleen técnicas complementarias, la biología molecular debe lidiar con estas ambigüedades, que resultan estar presentes en una gran proporción de alelos frecuentemente encontrados en varias poblaciones del mundo.

El análisis por PCR-*primer* específico de secuencia (PCR-*sequence specific primer* [PCR-SSP]) permite generar amplicones a partir de *primers* que se unen de manera específica a las regiones polimórficas de las regiones variables por medio de su extremo 3', lo que permite identificar uno-dos nucleótidos por par de *primers*^{59,60}. La resolución que se puede alcanzar con esta metodología puede ser de intermedia a alta, en función del número de pozos que se analicen por paciente y de los pares de *primers* empleados. El algoritmo de interpretación tras la electroforesis en gel de agarosa –el revelado más empleado para esta metodología– se basa en la ubicación de estos pares de *primers* en la placa y en el peso molecular del amplicón generado. Otra metodología empleada a nivel de ADN es la hibridación de los productos de PCR con oligonucleótidos específicos de secuencia (PCR-*sequence specific oligonucleotide probe* [PCR-SSOP]) en condiciones de astringencia. Los amplicones se generan por medio de una PCR cuyos *primers* se ubican flanqueando la posición o posiciones polimórficas que se alinean con secuencias conservadas dentro de la región de análisis. El ensayo puede llevarse a cabo con los amplicones o las sondas de hibridación inmovilizadas en una tira de nitrocelulosa; sea cual sea el caso, las sondas o los amplicones deben estar marcados para su revelado, ya sea por medio de técnicas colorimétricas o de ensayos basados en enzimas (complejos biotina-estreptavidina-peroxidasa-tetrametilbenzidina). Las condiciones de astringencia impiden los alineamientos inespecíficos y, por tanto, disminuyen la probabilidad de tipificar erróneamente un alelo. El número de sondas a emplear depende del número de alelos que se quiera detectar y, por tanto, está implicado en la resolución del análisis.

A pesar de que ambas estrategias pueden llegar a tipificar un buen número de especificidades en alta resolución, la técnica frontera sigue siendo la secuenciación. Con un juego de *primers* que permita flanquear las regiones polimórficas, esta aproximación puede detectar todas las variantes reportadas y aquellas recién descubiertas. La secuenciación depende de dos PCR: una primera para generar un número importante de copias para el análisis, tras la cual procede una purificación enzimática que degrada tanto

los *primers* iniciales (una exonucleasa) como los trifosfatos de desoxinucleósidos (dNTP) (fosfatasa alcalina) presentes en la mezcla; la segunda PCR se lleva a cabo en dos tubos: uno contiene el *primer* del extremo 3' y el otro, la reacción con el *primer* 5', lo que permite al final empalmar ambas secuencias para el análisis. En esta segunda reacción, la posición de los nucleótidos se marca por medio de fluorocromos específicos para cada base nitrogenada que sirve de marcador. Estos nucleótidos marcados además carecen del grupo -OH en la posición 3', por lo que impide que la reacción de polimerización catalizada por la ADN polimerasa empleada siga, restringiendo el fragmento a un tamaño específico. Tras las reacciones, se inyectan los amplicones en un polímero que hace las veces de matriz semisólida para una electroforesis capilar que separa los amplicones por tamaño, y los fluorocromos terminales de cada amplicón son detectados por una cámara especializada en captar luz de determinadas longitudes de onda tras la excitación del fluorocromo con un láser; esto permite asignar una posición a cada señal -y, por ende, a cada nucleótido- por medio de un *software*.

Actualmente, plataformas analíticas novedosas como los sistemas de pirosecuenciación ofrecen la posibilidad de arrojar resultados de genotipificación de HLA sin ambigüedades alélicas que por otras metodologías analíticas requerirían resecuenciación, secuenciación de ADN aislado y clonado o PCR-SSP para resolver polimorfismos *cis-trans*⁶¹. Otra opción es recurrir a técnicas conformacionales, como el estudio de polimorfismos de conformación de una sola cadena (*single-strand conformation polymorphisms* [SSCP]) y el análisis de conformación mediado por secuencia de referencia (*reference-strand mediated conformation analysis* [RSCA]), que se basan en la formación de conformeros dependientes de la información de cada una de las cadenas por separado, lo que permite alcanzar alta resolución sin ambigüedades *cis-trans*⁶². La resolución de ambigüedades de resultados también puede llevarse a cabo por resecuenciación o PCR-SSP con *primers* específicos de alelo.

¿Cuántos genes tipificar? Aunque existen autores que consideran una compatibilidad de 6/6 alelos con los genes *HLA-A*, *-B* y *-DRB1*, incluir los genes *-C*, *-DPB1* y *-DQB1* podría incrementar la supervivencia del injerto a largo plazo en trasplantes de órgano sólido. Estudios recientes declaran que el nuevo estándar de oro para la compatibilidad entre una pareja donador/receptor de médula ósea y HSC es 8/8, cuando se toman en cuenta los genes *HLA-A/-B/-C/-DRB1*⁶².

El análisis de anticuerpos *antihuman leukocyte antigen* reactivos a panel

La incompatibilidad en el sistema HLA no sólo es importante en los mecanismos ya revisados de rechazo agudo directo e indirecto, sino que presenta un reto adicional: la presencia de anticuerpos específicos anti-HLA desarrollados por distintos eventos de inmunización, a saber, embarazos, transfusiones, trasplantes previos y, posiblemente, aloinmunización por presencia de antígenos provenientes de microorganismos (*microorganism-associated molecular patterns* [MAMP]). Se ha encontrado una relación entre la presencia de anticuerpos del isotipo inmunoglobulina G (IgG) específicos contra las mencionadas moléculas, ya sea preformados o generados postrasplante, y la falla e incluso pérdida del órgano trasplantado⁶³, y también se ha demostrado que la presencia de anticuerpos anti-HLA está relacionada con la falla en el injerto de HSC⁶⁴. Todo esto ha motivado el desarrollo de plataformas para detectar estos anticuerpos mediante el uso de paneles de antígenos, denominadas genéricamente plataformas de análisis de anticuerpos anti-HLA reactivos a panel (*HLA-panel reactive antibodies* [HLA-PRA]). En el panel, se emplean perlas cubiertas con una selección de distintas especificidades de moléculas HLA a analizar o microarreglos proteicos que incluyen las especificidades y se basan en un método de ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) para la detección de los anticuerpos anti-HLA. En un principio se usaba un «panel vivo», es decir, ensayos de microlinfocitotoxicidad con células previamente tipificadas, pero, conforme los avances tecnológicos se fueron adaptando al campo biomédico, aumentaron la especificidad y la sensibilidad de las pruebas, pasando primero por la citometría de flujo y ahora por los microarreglos proteicos basados en ELISA. Si bien existen estudios que declaran la similitud de los resultados para varias plataformas analíticas⁶⁵, el ensayo que ha demostrado ser más sensible es el basado en ELISA⁶⁶ y por su reducido tamaño es capaz de albergar un panel prácticamente universal de especificidades, en vez de una selección de ellas. Estas características lo posicionan como una herramienta útil en la predicción de la supervivencia a largo plazo del injerto y en la determinación de valor predictivo negativo para prueba cruzada antes del trasplante⁶³, así como en la identificación de anticuerpos específicos contra las especificidades de HLA del donador en ensayos practicados postrasplante; si se encuentran aloanticuerpos anti-HLA en el suero del receptor

dirigidos contra variantes presentes en el donador –por lo general aquellas presentes en el segundo pero no en el primero–, es probable que el paciente se encuentre en un proceso de rechazo mediado por anticuerpos.

Sin embargo, se debe tener en cuenta que el valor de HLA-PRA debe ser entendido como el porcentaje de las especificidades del panel contra las cuales el individuo analizado presenta anticuerpos reactivos, y no como un valor con significado clínico, pues este diferirá entre paneles en función de la cantidad de especificidades empleadas, el arreglo utilizado y el algoritmo para determinar la reactividad contra un antígeno específico. Un valor más útil sería la denominada prueba cruzada virtual (*virtual PRA [vPRA]*), que es un porcentaje ponderado que no sólo considera el valor de PRA contra el arreglo proteico, sino que lo correlaciona con las frecuencias de los alelos ante los cuales muestra reactividad en la población a la cual pertenece el individuo. Así, un valor de PRA puede ser elevado (> 50%) en el ensayo, pero poco relevante poblacionalmente si la frecuencia de los alelos contra los cuales el paciente posee anticuerpos es relativamente baja –o incluso están ausentes– en la población a la que pertenece. De esta manera, cuando un cadáver o donador no relacionado perteneciente a una población se presente como posibilidad de donación de órganos, los pacientes con valores de vPRA menores serán los mejores candidatos a recibir dicho trasplante, pues la probabilidad de rechazo será menor que en aquellos individuos sensibilizados contra una gama de antígenos HLA mayor. Este hecho hace necesario el conocimiento de la frecuencia de cada alelo en las poblaciones a las que pertenecen los pacientes y donadores de un programa de donación de órganos, así como la tipificación de HLA del donador y las especificidades que reconocen los anticuerpos del receptor, así como algoritmos matemáticos que permitan elegir de manera eficiente las parejas receptor/donador más adecuadas⁶⁷. Aún queda mucho por realizar para mejorar el aprovechamiento del potencial de esta prueba, como algoritmos que permitan hacer algo más que buscar especificidades y calcular vPRA a partir de frecuencias de alelos en poblaciones particulares: ponderar el resultado en función de parámetros poblacionales tales como índice de homocigocidad (también llamado coeficiente de endogamia), la heterocigocidad esperada (ambos valores son relevantes para el análisis de equilibrio de Hardy-Weimberg) y el LD de los alelos de manera específica para cada grupo humano estudiado. Estos valores permitirán

ajustar el cálculo de la probabilidad de un evento de rechazo dada la presencia de un anticuerpo contra un alelo en función de su presencia en forma homocigótica o heterocigótica o incluso, por su LD, si este alelo tendrá repercusión clínica dado un haplotipo conocido en el individuo donante, aun cuando este no se tipifique completamente.

La presencia de ciertos anticuerpos de reactividad cruzada puede complicar el panorama. Estos anticuerpos se generan contra péptidos cuya secuencia se comparte entre varias especificidades de HLA y pueden ser reactivos contra una gran cantidad de alelos. A los alelos contra los cuales un solo anticuerpo presenta reactividad se les llama grupo de reactividad cruzada (*cross reactivity group [CREG]*), y la razón por la cual comparten epítopes, independientemente de su reactividad, se puede entender como una reminiscencia filogenética que nos habla del origen evolutivo de dichos alelos (Fig. 5). En estos casos, la presencia de un solo anticuerpo puede comprometer una gran cantidad de órganos potenciales cuyas células alberguen dichas especificidades. En caso de existir anticuerpos contra un alelo con reactividad cruzada fuerte con otros, se debe evitar trasplantar tanto a partir de individuos positivos para el alelo como con los que presente reactividad.

El tratamiento con rituximab u otros anticuerpos anti-CD20 (molécula encontrada en los precursores linfoides de células B y células B maduras, pero no en células plasmáticas), así como la plasmaféresis terapéutica y la inmunoadsorción, pueden ayudar a disminuir los niveles circulantes de anticuerpos alorreactivos, y de esta manera ayudar a prevenir rechazo mediado por anticuerpos en individuos con elevados títulos de anticuerpos anti-HLA y en parejas donador/receptor incompatibles en el sistema ABO^{69,70}, así como aquellos individuos sensibilizados contra uno o varios CREG.

Evidencia de influencia de otros factores en la relación receptor-injerto: la biología del trasplante

El órgano, para ser considerado como potencial injerto en otro organismo, ya ha sufrido diversas situaciones en el cuerpo de su donador o fuera de él que influirán en su fisiología futura una vez trasplantado: ha entrado en contacto con factores proinflamatorios como reactantes de fase aguda, interleucinas y catecolaminas; ha estado expuesto a la «tormenta de citoquinas» que ocurre durante la muerte cerebral, así

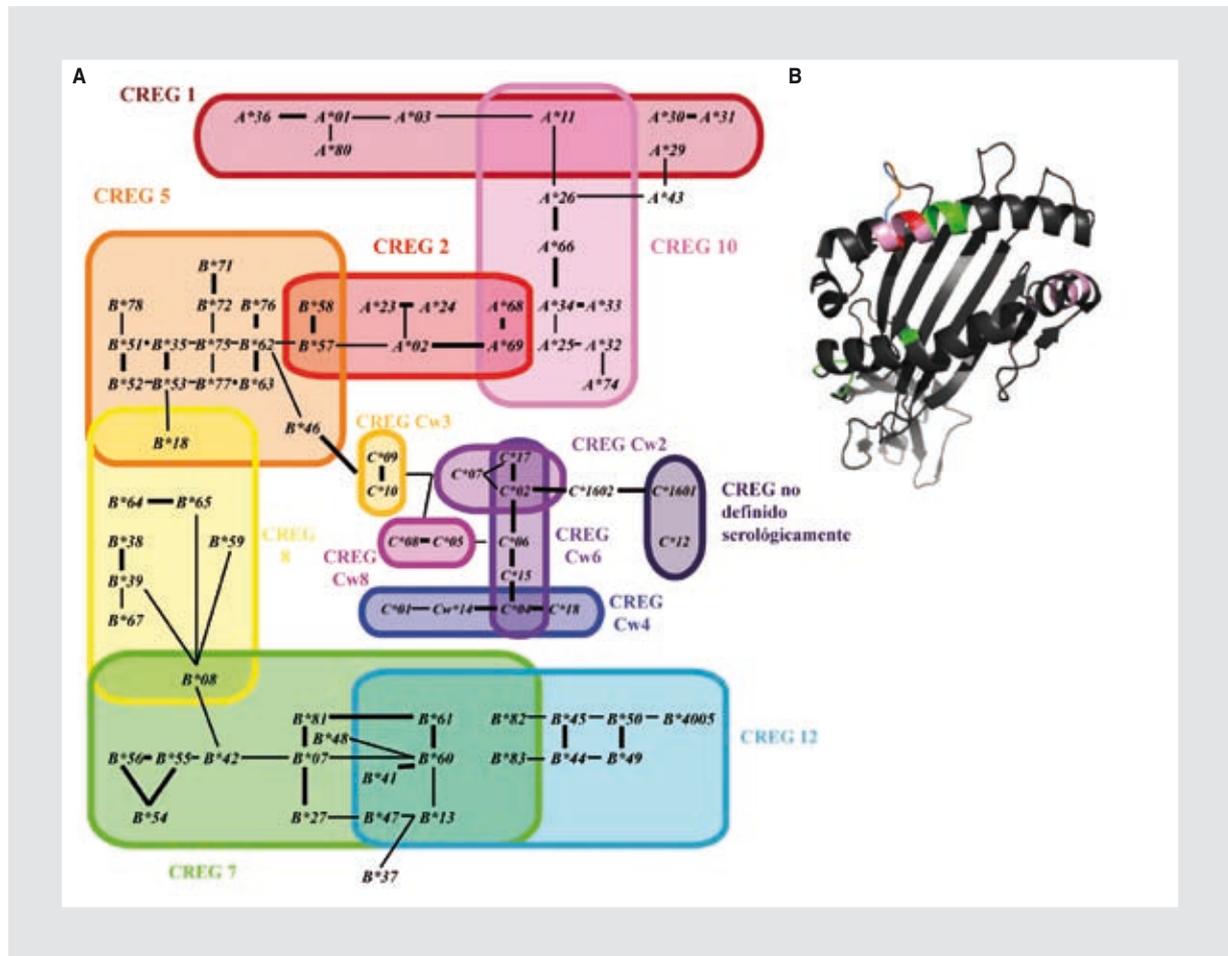


Figura 5. A: grupos de alelos de HLA de clase I de reactividad cruzada. Las líneas delgadas muestran los alelos que presentan reactividad cruzada, mientras que las líneas gruesas indican reactividad cruzada fuerte. Los grupos de reactividad cruzada se muestran cada uno con un color distinto e indican las especificidades contra las cuales un anticuerpo o un grupo de anticuerpos puede reaccionar de manera inespecífica cuando uno de ellos se dirige contra alguna región o secuencia de aminoácidos compartida por los alelos del grupo. **B:** se muestran algunas de las regiones de las moléculas de clase I identificadas como blancos para anticuerpos de reactividad cruzada, identificadas con el color del CREG al que pertenecen (adaptado de Invitrogen Corporation⁶⁸).

como al procedimiento quirúrgico de extracción, conservación y traslado, con las concomitantes isquemia y variaciones de temperatura que provocan inflamación; tras la conexión a la vascularización, se debe enfrentar al ambiente sanguíneo del receptor, cargado de fármacos y mediadores inflamatorios presentes en el nuevo organismo que pueden ocasionar daño por reperfusión. Además de este panorama, el órgano debe hacer frente a la respuesta inmune del receptor, mediada principalmente –pero no de manera exclusiva– por células T CD4+ y CD8+, así como NK. Las células del linaje T CD8+ atacan las células endoteliales y las células del endotelio vascular del órgano vía liberación de granzimas (principalmente A y B) y perforina, mientras que las células NK contribuyen por su habilidad para responder a la ausencia de lo propio,

es decir, la ausencia de señales inhibitorias provenientes de moléculas MHC de clase I con esta propiedad en la superficie celular⁷¹⁻⁷³. Una característica importante a notar es que, entre las primeras células infiltradas en el órgano trasplantado responsables de mediar los mecanismos de rechazo, se encuentran las células T CD8+ de memoria⁷⁴.

Ciertos patógenos oportunistas pueden generar infecciones activas en el receptor, producto de los esquemas de inmunosupresión y el estrés celular ocasionado por el evento quirúrgico, ya sea por una activación tardía de una infección latente, por la transmisión del patógeno en el órgano o por su presencia en células de respuesta inmune trasplantadas. Entre ellos destacan agentes virales como el citomegalovirus (CMV) y el virus de la hepatitis C, bacterias como

Mycobacterium tuberculosis y otras especies de micobacterias. El CMV está reconocido como uno de los principales patógenos en receptores de trasplantes, ya sea directamente como causa de infección y desarrollo de cuadro clínico relacionado, o indirectamente afectando la supervivencia del paciente y el injerto mediante la inmunosupresión sistémica, el incremento en el riesgo de malignidad –en particular, en enfermedad linfoproliferativa de células B relacionada con el virus de Epstein-Barr– y su contribución al daño del injerto^{75,76}, así como la disminución de la expresión de moléculas de HLA en la superficie, lo que detona la respuesta de «propio-ausente».

Variaciones de un solo nucleótido (*single nucleotide polymorphism* [SNP]) en ciertos genes que codifican para proteínas de diversos sistemas –no sólo el inmune– se han relacionado con el pronóstico y respuesta a terapéutica en el área de trasplantes. Tal es el caso de *NOD2/CARD15* (Chr 16q12), cuyas variantes se han asociado con alorreactividad y aumento en recaída y consecuentemente en la muerte del receptor⁷⁷. También los polimorfismos en los genes que codifican para las citocinas son un factor útil para el entendimiento de la biología del trasplante⁶², y, si bien no son actualmente tan populares en este ámbito médico, pueden llegar a jugar un papel importante en la elaboración de nuevos algoritmos no sólo de selección de parejas idóneas receptor/donador, sino también en la terapéutica pre y postrasplante. Algunos estudios⁷⁸ demuestran que cambios como G/C en la posición -174 (región promotora) del gen de la interleucina 6 (Chr 7p21) están asociados a desarrollo de diabetes postrasplante en pacientes con sobrepeso. La recomendación en estos casos sería evitar o limitar la administración de fármacos inductores de diabetes postrasplante a individuos con el genotipo G/G, dado que se conozca el mismo en el paciente en cuestión.

Conclusiones

Como se puede observar, el análisis genético poblacional es una parte fundamental del estudio de la biología del trasplante y es específico para cada población. De los alelos y sus frecuencias en los distintos grupos humanos se puede calcular la probabilidad de rechazo de un donador potencial y se pueden generar bases de datos y bancos de células que puedan ayudar a encontrar órganos, tejido o células necesarios en caso de un alotrasplante. El entender cómo los mecanismos evolutivos y adaptativos han diversificado este sistema abre la posibilidad de llevar

el conocimiento biomédico a un nuevo nivel con un punto de vista biológico que permita comprender cabalmente no sólo la presencia diferencial de alelos dispersos por el mundo, sino también por qué están ahí y qué relevancia tendrán en la inmunología del trasplante. A través de plataformas que involucren el análisis de *pruebas cruzadas virtuales* se puede estimar la probabilidad de rechazo de un individuo receptor cuando un órgano al azar es introducido, en función de los anticuerpos presentes en el suero del paciente. Conocer la estructura y función de las moléculas involucradas en el rechazo ayuda a establecer las necesidades en cuanto a resolución y número de alelos a tipificar, dependiendo del tipo de trasplante. Por último, se debe extender el conocimiento de estas herramientas para optimizar los presupuestos destinados no sólo a la investigación biomédica tradicional, sino también a los análisis en genética poblacional que realmente aporten resultados útiles para mejorar la terapéutica a nivel nacional, con un enfoque local; se debe mejorar el nivel de los algoritmos matemáticos que permitan elegir adecuadamente las parejas receptor/donador y convendría analizar nuevos sistemas que prometen explicar de mejor manera el rechazo de manera adicional al HLA, tales como los genes *KIR*, los *mHA* y los polimorfismos de citocinas, entre otros, que tienen poca o nula representatividad entre los tópicos de trabajos publicados en la genética de poblaciones de México. Sin embargo, se debe tener en mente que la mejor manera de atacar un problema de salud pública no consiste en encontrar la mejor terapéutica, sino en armar los mejores programas de prevención; es decir, se debe buscar la causa raíz de la necesidad de tantos órganos para trasplantes –menester que no es sencillo– y atacarla para disminuir dicha demanda.

Agradecimientos

Deseo expresar mi gratitud al Lic. Iván Pedroza, al Maestro en Antropología Física (M en AF). Víctor Acuña Alonzo, a la Química (Q). Mónica Rodríguez Estrada, a la Química Farmacobióloga (QFB). Raquel Hernández Díaz y a la estudiante de Antropología Física (est. AF). Anaí Balbuena Jaime, por leer cuidadosamente el manuscrito y emitir sus valiosas opiniones, críticas y correcciones; al Dr. Danilo Franceschi, por sus comentarios y discusiones compartidos que han quedado plasmados en partes de este artículo, y al QFB. Adrián García, por todo su apoyo para la realización de este trabajo. Finalmente, un agradecimiento especial al

Dr. Julio Granados por sus enseñanzas a lo largo de todos estos años, sin las cuales este trabajo hubiera sido imposible de realizar.

Bibliografía

- Registro Nacional de Trasplantes del Centro Nacional de Trasplantes. [Internet] http://www.cenatra.gob.mx/cnt/Grafica_nal.php. Consultado el 18 de noviembre de 2010.
- Dib-Kuri A, Aburto-Morales S, Espinoza-Álvarez A, Sánchez-Ramírez O. Trasplantes de órganos y tejidos en México. *Rev Invest Clin*. 2005;57:163-9.
- Ruiz-Argüelles GJ. Historia del trasplante de médula ósea en México. *Rev Biomed*. 2005;16:207-13.
- Nolasco A. Es tiempo de donar médula ósea. *Salud y medicinas.com.mx*. [Internet] <http://www.saludymedicinas.com.mx/nota.asp?id=2864>. Consultado el 18 de noviembre de 2010.
- Gorodezky C. La Antropología Molecular en Poblaciones Abiertas y en Grupos Endogámicos. Simposio Genética de Poblaciones. XXXIV Congreso Nacional de Genética Humana. Tuxtla Gutiérrez, Chiapas, 14 de noviembre de 2009.
- Morfín-Maciel BM. Donación de órganos: Un regalo de vida. *Siempre Unidos*. 2010;6:28-30.
- Álvarez-Hernández I. Por falta de un trasplante 18 mil «condenados a muerte». Uno más Uno, 23 de agosto de 2010. [Internet] Versión electrónica disponible en: http://www.unomasuno.com.mx/index.php?option=com_content&view=article&id=4663:por-falta-de-un-trasplante-18-mil-condenados-a-muerte&catid=1:nacionales&Itemid=541, con acceso el 18 de noviembre de 2010.
- Paz y Miño C. Construcción de órganos. *Opinión & Debate. El Telégrafo*: año 126, n.o 45863, p. 08. Quito, Ecuador, 14 de noviembre de 2010.
- Cruz-Martínez A. Trasplantes de riñón amplían la vida a pacientes y dejan ahorro a instituciones. *Sociedad y Justicia. La Jornada*: año 27, n.o 9388, p. 34. México, D.F., 2 de octubre de 2010.
- Bang K, Lee HK, Huh W, et al. Assessment of deceased donor kidneys using a donor scoring system. *Yonsei Med J*. 2010;51:870-6.
- Muller E, Kahn D, Mendelson M. Renal transplantation between HIV-positive donors and recipients. *N Engl J Med*. 2010;362:2336-7.
- Johnson RJ, Fuggle SV, Mumford L, et al. A new UK 2006 National Kidney Allocation Scheme for deceased heart-beating donor kidneys. *Transplantation*. 2010;89:387-94.
- Williams TM. Human Leukocyte Antigen gene polymorphism and the histocompatibility laboratory. *J Mol Diagn*. 2001;3:98-104.
- Marsh SG, Albert ED, Bodmer WF, et al. An update to HLA nomenclature, 2010. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45:846-8.
- The PyMOL Molecular Graphics System, versión 1.2r3pre, Schrödinger, LLC [software].
- Magaña-Serrano JA, Argüero-Sánchez R. Complicaciones crónicas del trasplante cardíaco. Implicaciones clínicas y estrategias futuras. *Rev Inv Clin*. 2005;57:338-43.
- Dieselhuus M, Goulmy E. The relevance of minor histocompatibility antigens in solid organ transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2009;14:419-25.
- Dragun D, Hegner B. Non-HLA antibodies post-transplantation: clinical relevance and treatment in solid organ transplantation. *Contrib Nephrol*. 2009;162:129-39.
- Zhang Q, Reed EF. Non-MHC antigenic targets of the humoral immune response in transplantation. *Curr Opin Immunol*. 2010;22:682-8.
- Den Haan JMM, Meadows LM, Wang W, et al. The minor histocompatibility antigen HA-1: a diallelic gene with a single amino acid polymorphism. *Science*. 1998;279:1054-7.
- Spierings E, Brickner AG, Caldwell JA, et al. The minor histocompatibility antigen HA-3 arises from differential proteasome-mediated cleavage of the lymphoid blast crisis (Lbc) oncoprotein. *Blood*. 2003;102:621-9.
- Simpson E. Minor Histocompatibility Antigens. *Immunol Lett*. 1991;29:9-14.
- Sondel PM, Hank JA, Wendel T, Flynn B, Bozdech MJ. HLA identical leukemia cells and T cell growth factor activate cytotoxic T cell recognition of minor locus histocompatibility antigens in vitro. *J Clin Invest*. 1983;71:1779-86.
- Van der Harst D, Goulmy E, Falkenburg JHF, et al. Recognition of minor histocompatibility antigens on lymphocytic and myeloid leukemic cells by cytotoxic T-cell clones. *Blood*. 1994;83:1060-6.
- De Bueger M, Bakker A, Van Rood JJ, Van der Woude F, Goulmy E. Tissue distribution of human minor histocompatibility antigens: ubiquitous versus restricted tissue distribution indicates heterogeneity among human cytotoxic T lymphocyte-defined non-MHC antigens. *J Immunol*. 1992;149:1788-94.
- Schreuder GM, Pool J, Blokland E, et al. A genetic analysis of human minor histocompatibility antigens demonstrate Mendelian segregation independent of HLA. *Immunogenetics*. 1993;38:98-105.
- Milosevic S, Bachnick B, Karim K, et al. Identification of MHC II-restricted minor histocompatibility antigens after HLA-identical stem-cell transplantation. *Transplantation*. 2010;90:1030-5.
- Torres-García D, Barquera R, Zúñiga J. Receptores de células NK (KIR): Estructura, función y relevancia en la susceptibilidad de enfermedades. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex*. 2008;21:57-65.
- Vansan-Maragon A, Soares-Guelsin GA, Chagas-Rudnick CC, Alessio-Franceschi DS, Laguila-Visentainer JE, Sell AM. Receptores KIR de células Natural Killer. *Cienc Cuid Saude*. 2008;7(Supl. 1):153-60.
- Skellekens J, Rozemuller EH, Petersen EJ, Van der Tweel JG, Verdonck LF, Tilanus MG. Activating KIRs exert a crucial role on relapse and overall survival after HLA-identical sibling transplantation. *Mol Immunol*. 2008;45:2255-61.
- Jiménez-Sánchez G. Developing a platform for genomic medicine in Mexico. *Science*. 2003;300:295-6.
- López-Ramírez C, Gorostiza A, González-Martín A. El DNA mitocondrial como herramienta en antropología molecular. En: González-Martín A, coord. *Historia biológica del hombre en América. Aproximaciones desde la Antropología Física*. Pachuca: Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo; 2006.
- Marr JS, Kiracofe JB. Was the huey cocoliztli a haemorrhagic fever? *Med Hist*. 2000;44:341-62.
- Crawford MH. Genética antropológica: Métodos, teorías y aplicación. En: Barquera R, Acuña-Alonzo V, Camacho-Cruz A, Castañeda-Mexzáda R. *Biología Molecular: Métodos y Fundamentos*. Ciudad de México: Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México; 2011.
- Grunberg B. El universo de los conquistadores: resultado de una investigación prosopográfica. *Signos Históricos*. 2004;12:94-118.
- Aguirre-Beltrán G. La población negra de México. Estudio etnohistórico. 2.ª ed. México: Fondo de Cultura Económica; 1972.
- Wang S, Ray N, Rojas W, et al. Geographic patterns of genome admixture in Latin American Mestizos. *PLoS Genet*. 2008:e1000037.
- Martínez-Marignac VL, Valladares A, Cameron E, et al. Admixture in Mexico City: Implications for admixture mapping of type 2 diabetes genetic risk factors. *Hum Genet*. 2007;120:807-19.
- Bonilla C, Gutiérrez G, Parra EJ, Kline C, Shriver MD. Admixture analysis of a rural population of the state of Guerrero, Mexico. *Am J Phys Anthropol*. 2005;128:861-9.
- Rubi-Castellanos R, Martínez-Cortés G, Muñoz-Valle JF, et al. Pre-Hispanic Mesoamerican demography approximates the present-day ancestry of Mestizos throughout the territory of Mexico. *Am J Phys Anthropol*. 2009;139:284-94.
- Juárez-Cedillo T, Zúñiga J, Acuña-Alonzo V, et al. Genetic admixture and diversity estimations in the Mexican Mestizo population from Mexico City using 15 STR polymorphic markers. *Forensic Sci Int Genet*. 2008;2:e37-9.
- Barquera R, Zúñiga J, Hernández-Díaz R, et al. HLA class I and class II haplotypes in admixed families from several regions of Mexico. *Mol Immunol*. 2008;45:1171-8.
- Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI). *La migración en Puebla. XII Censo General de Población y Vivienda 2000*. 2005. Aguascalientes.
- Alderete E. Los pueblos indígenas en el contexto global. En: Alderete E, compiladora. *Conocimiento indígena y globalización*. 1.ª ed. Quito: Ediciones Abya-Yala; 2005.
- Martínez MA, García JE, Fernández P. Indígenas en zonas metropolitanas. *La situación demográfica en México: publica Consejo Nacional de Población (CONAPO) 2003*;155-64.
- United Nations Human Settlements Programme (UN-HABITAT), Office of the High Commissioner for Human Rights (OHCHR). *Urban indigenous peoples and migration: a review of policies, programmes and practices*. 2010. United Nations Rights Programme. Report n.º 8. Nairobi.
- Cavalli-Sforza LL. *Genes, pueblos y lenguas*. 1.ª ed. Barcelona: Editorial Crítica; 2000.
- Goldstein DB, Ruiz-Linares A, Cavalli-Sforza LL, Feldman MW. Genetic absolute dating based on microsatellites and the origin of modern humans. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995;92:6723-7.
- Robinson J, Waller MJ, Parham P, et al. IMGT/HLA and IMGT/MHC: sequence databases for the study of the major histocompatibility complex. *Nucleic Acids Res*. 2003;31:311-4.
- Google Inc. *Google Earth 2010* (versión 5.2.1.1588) [software].
- Yunis EJ, Zúñiga J, Larsen CE, et al. Single Nucleotide Polymorphism blocks and haplotypes: Human MHC block diversity. En: Meyers RA, ed. *Encyclopedia of Molecular Cell Biology and Molecular Medicine*. Vol. 13, 2.ª ed. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co.; 2005.
- Middleton D, Menchaca L, Rood H, Komerofsky R. New allele frequency database. [Internet] <http://www.allelefrequencies.net>. *Tissue Antigens*. 2003;61:403-7.
- Torres-Machorro A, Camorlinga-Tagle N, Rodríguez-Ortiz C, et al. Role of major histocompatibility complex and ethnicity in acute renal graft rejection. *Transplant Proc*. 2010;42:2372-5.

54. Arnaiz-Villena A, Vargas-Alarcón G, Granados J, et al. HLA alleles in Mexican Mazatecos, the peopling of the Americas and the uniqueness of Amerindians. *Tissue Antigens*. 2000;56:405-16.
55. Gómez-Casado E, Martínez-Laso J, Moscoso J, et al. Origin of Mayans according to HLA genes and the uniqueness of the Amerindians. *Tissue Antigens*. 2003;61:425-36.
56. Vargas-Alarcón G, Hernández-Pacheco G, Moscoso J, et al. HLA genes in Mexican Teeneks: HLA genetic relationship with other worldwide populations. *Mol Immunol*. 2006;43:790-9.
57. Vargas-Alarcón G, Moscoso J, Martínez-Laso J, et al. Origin of Mexican Nahuas (Aztec) according to HLA genes and their relationship with worldwide populations. *Mol Immunol*. 2007;44:747-55.
58. Adams SD, Barracchini KC, Chen D, et al. Ambiguous allele combinations in HLA Class I and Class II sequence-based typing: when precise nucleotide sequencing leads to imprecise allele identification. *J Transl Med*. 2004;2:30.
59. Olerup O, Zetterquist H. HLA-DR typing by PCR amplification with sequence-specific primers (PCR-SSP) in 2 hours: an alternative to serological DR typing in clinical practice including donor-recipient matching in cadaveric transplantation. *Tissue Antigens*. 1992;39:225-35.
60. Bunce M, O'Neill CM, Barnardo MC, et al. Phototyping: comprehensive DNA typing for HLA-A, B, C, DRB1, DRB3, DRB4, DRB5 & DQB1 by PCR with 144 primer mixes utilizing sequence-specific primers (PCR-SSP). *Tissue Antigens*. 1995;46:355-67.
61. Ringquist S, Styche A, Rudert WA, Trucco M. Pyrosequencing-based strategies for improved allele typing of human leukocyte antigen loci. *Methods Mol Biol*. 2007;373:115-34.
62. Shaw BE, Argüello R, García-Sepúlveda CA, Madrigal JA. The impact of HLA genotyping on survival following unrelated donor haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol*. 2010;150:251-8.
63. Lee PC, Ozawa M. Reappraisal of HLA antibody analysis and cross-matching in kidney transplantation. *Clin Transpl*. 2007; 219-26.
64. Torres M, Oliveira DCM, Pereira NF, et al. Seleção de doador não aparentado. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2010;32(supl. 1):6-7.
65. Quillen K, Medrano C, Adams S, et al. Screening plateletpheresis donors for HLA antibodies on two high-throughput platforms and correlation with recipient outcome. *Transfusion*. 2011; 51(3):504-10.
66. Fernández-Fresnedo G, Pastor JM, López-Hoyos M, et al. Relationship of donor-specific class-I anti-HLA antibodies detected by ELISA after kidney transplantation on the development of acute rejection and graft survival. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18:990-5.
67. Ferrari P, Fidler S, Wright J, et al. Virtual Crossmatch approach to maximize matching in paired kidney donation. *Am J Transplant*. 2011;11(2):272-8.
68. Rodey G. CREG charts - Serological cross-reactivity - HLA-A, -B, -Cw locus-. Invitrogen Corporation. 2007.
69. Salama AD, Pusey CD. Drug insight: rituximab in renal disease and transplantation. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2006;2:221-30.
70. Vo AA, Peng A, Toyoda M, et al. Use of intravenous immune globulin and rituximab for desensitization of highly human leukocyte antigen-sensitized patients awaiting kidney transplantation. *Transplantation*. 2010;89:1095-102.
71. Choy JC. Granzymes and perforin in solid organ transplant rejection. *Cell Death Differ*. 2010;17:567-76.
72. Miltenburg AM, Meijer-Paape ME, Daha MR, et al. Donor-specific lysis of human kidney proximal tubular epithelial cells by renal allograft-infiltrating lymphocytes. *Transplantation*. 1989;48:296-302.
73. Choy JC, Wang Y, Tellides G, Pober JS. Induction of inducible NO synthase in bystander human T cells increases allogeneic responses in the vasculature. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104:1313-8.
74. Schenk AD, Nozaki T, Rabant M, Valujskikh A, Fairchild RL. Donor-reactive CD8 memory T cells infiltrate cardiac allografts within 24-h post-transplant in naïve recipients. *Am J Transplant*. 2008;8:1652-61.
75. Reasonable RR. Strategies for managing cytomegalovirus in transplant patients. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11:1983-97.
76. Baron C, Forconi C, Lebranchu Y. Revisiting the effects of CMV on long-term transplant outcome. *Curr Opin Organ Transplant*. 2010;15:492-8.
77. Madrigal A, Shaw BE. Immunogenetic factors in donors and patients that affect the outcome of hematopoietic stem cell transplantation. *Blood Cells Mol Dis*. 2008;40:40-3.
78. Bamoulid J, Courivaud C, Deschamps M, et al. IL-6 promoter polymorphism -174 is associated with new-onset diabetes after transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:2333-40.

Trampas extracelulares de neutrófilos (NET), consecuencia de un suicidio celular

Juan Carlos Yam-Puc^{1,2}, Liliana García-Marín¹ y Luvia Enid Sánchez-Torres^{1*}

¹Departamento de Inmunología, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional, México, D.F.; ²Departamento de Biología Celular, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, México, D.F.

Resumen

Recientemente se descubrió que los neutrófilos pueden generar fibras o redes extracelulares llamadas neutrophil extracellular traps (NET), las cuales están compuestas de un esqueleto de ADN sobre el que se encuentran diversos componentes citoplásmicos –entre ellos diversas enzimas– y nucleares. Las NET son una barrera física que en muchos casos evita la diseminación de los microorganismos e incluso facilita su muerte al favorecer una alta concentración local de moléculas antimicrobianas. Por otro lado, su estructura fibrosa limita el daño al tejido donde se generan, al restringir el radio de acción de las moléculas que son liberadas por el neutrófilo. En este trabajo se describe de manera general esta nueva forma de muerte celular de los neutrófilos y las implicaciones que puede tener en diferentes enfermedades.

PALABRAS CLAVE: Neutrófilos. Neutrophil extracellular traps. Muerte celular.

Abstract

Recently it was discovered that neutrophils can generate extracellular fibers called NET (neutrophil extracellular traps), which are composed of a skeleton of DNA “decorated” with many cytoplasmic –including enzymes– and nuclear components. The NET are a physical barrier that prevent the spread of microorganisms and facilitate the cell death by promoting a high local concentration of antimicrobial molecules. On the other hand, the fibrous structure limits the damage to the tissue where they are generated by restricting the range of molecules that are released by the neutrophil. This paper describes this new form of cell death and the implications this may have on different diseases.

KEY WORDS: Neutrophils. NET. Cell death.

Neutrófilos

Los neutrófilos son células fagocíticas con núcleo lobulado que forman parte de la primera línea de defensa del organismo. Se llaman neutrófilos porque no se tiñen con colorantes ácidos ni básicos. Los neutrófilos

se forman por hematopoyesis en la médula ósea, donde maduran y producen enzimas y proteínas antimicrobianas, las cuales son almacenadas en diferentes gránulos. Después de salir de la médula ósea, circulan por el torrente sanguíneo durante 7-10 h antes de migrar a los tejidos.

Morfológicamente, se caracterizan por presentar un núcleo con cromatina compacta y segmentada de 2-5 lóbulos. El núcleo de los neutrófilos inmaduros no está segmentado y se observa como una sola banda. Su citoplasma contiene abundantes gránulos finos de color púrpura (cuando se tiñen con colorante de Giemsa) que contienen abundantes enzimas líticas. Los neutrófilos normalmente se encuentran en la circulación sanguínea, pero cuando se produce un daño o

Correspondencia:

*Luvia Enid Sánchez-Torres
Laboratorio de Inmunología Celular
y de los Microorganismos
Departamento de Inmunología
Escuela Nacional de Ciencias Biológicas
Instituto Politécnico Nacional
Prof. de Carpio y Plan de Ayala, s/n
Col. Santo Tomás, C.P. 11340 México, D.F.
E-mail: luviasanchez@hotmail.com

Fecha de recepción en versión modificada: 10-09-2011

Fecha de aceptación: 13-10-2011

una infección, migran al sitio de la inflamación dirigidos por señales químicas como la interleucina 8 (IL-8), en un proceso llamado quimiotaxis.

Al ser células fagocíticas profesionales, los neutrófilos tienen una gran variedad de receptores que les permiten reconocer microorganismos opsonizados y no opsonizados y facilitar su captación^{1,2}.

NET

Hasta hace algunos años, se consideraba que los neutrófilos empleaban básicamente dos mecanismos para destruir a los microorganismos: la fagocitosis, con la subsecuente eliminación intracelular de los mismos, y la liberación al medio extracelular de sus proteínas con actividad antimicrobiana; sin embargo, recientemente se han descrito otras funciones para estas células.

Intracelularmente, los neutrófilos destruyen a los microorganismos fagocitados mediante la acción de moléculas citotóxicas presentes en sus gránulos citoplásmicos y que son vertidas al fagosoma¹. La muerte de los microorganismos en las células fagocíticas ocurre por la acción tanto de los radicales libres del oxígeno (anión superóxido, radicales hidroxilo, peróxido de hidrógeno, producidos por el complejo enzimático NADPH oxidasa) o del nitrógeno (óxido nítrico) como de moléculas con actividad microbicida contenidas en los gránulos de los neutrófilos³. Algunas de estas últimas tienen un efecto microbicida directo sobre algunos microorganismos, mientras que otras, como la mieloperoxidasa, enzima que contiene hierro y que le da color verde al pus, utiliza el peróxido de hidrógeno como sustrato para, junto con haluros, producir compuestos altamente tóxicos⁴. Sin embargo, cabe señalar que este contenido también se puede liberar hacia el exterior, lo que permite la eliminación de microorganismos extracelulares, pero con la posibilidad de generar daño del tejido.

Nathan, en 2006, señala que los neutrófilos, a través de la liberación de sustancias hacia el medio externo, deciden el destino de los microorganismos mediante dos vías generales, lo que él denomina «quitando» y «dando». En la primera, el neutrófilo retiene los factores esenciales que los agentes microbianos requieren para su supervivencia, como el hierro; para esto, los neutrófilos secretan la lactoferrina, proteína que lo enlaza y almacena. En la segunda vía, los neutrófilos liberan de manera progresiva sustancias preformadas y sintetizadas *de novo* contenidas en sus gránulos, como lipocalina, lisozima, LL37 y diversas metaloproteinasas

(MP8, MMP9 y MMP25)². Estas últimas degradan laminina, colágena, proteoglicanos y fibronectina, por lo que son importantes para que los neutrófilos se abran paso hacia el sitio de la inflamación. También son liberados aquellos que contienen α -defensinas, catepsina G, elastasa y proteasa 3, entre otros^{5,6}.

Aunado a los mecanismos descritos anteriormente, Brinkmann, et al., en 2004, describieron uno nuevo desplegado por los neutrófilos para la contención de los microorganismos, que implica, además, la muerte del propio neutrófilo; en este fenómeno biológico, el núcleo de estas células pierde su forma lobulada característica, la eucromatina y la heterocromatina se homogenizan, hay ruptura de su membrana nuclear y disolución de los gránulos citoplásmicos, permitiendo que los componentes celulares y nucleares se mezclen para, finalmente, producir ruptura de la membrana celular y poder ser liberados al medio extracelular. A estos complejos o redes liberados se les llamó trampas extracelulares (*extracellular traps* [ET]) y, por ser liberados por los neutrófilos, se denominaron específicamente NET⁷. Debido a que se consideró que la consecuencia final de este proceso es la muerte del neutrófilo, varios autores hacen referencia a este mecanismo de muerte como «netosis»⁸.

Es importante señalar que las características morfológicas y los procesos bioquímicos que presentan las células que mueren por netosis son diferentes y distinguibles de aquellos presentados por células necróticas o apoptóticas. En la netosis no hay exposición de fosfatidilserina, activación de caspasas, ni fragmentación de ADN, como ocurre en la apoptosis, y, aunque sí hay ruptura de la envoltura nuclear, esta ocurre al inicio del proceso y no en etapas tardías, como se presenta en la necrosis^{8,9}. Interesantemente se ha descrito que cuando el inductor de la formación de las NET es *phorbol myristate acetate* (PMA), los neutrófilos inicialmente presentan autofagia, pero si esta es inhibida, también lo es la liberación de NET, y los neutrófilos mueren por apoptosis¹⁰, lo que sugiere que las vías de señalización de diferentes mecanismos de muerte están conectadas.

Recientemente se han descrito de manera más detallada las primeras etapas del proceso de formación de las NET (primeros 5-60 min), en particular en respuesta al estímulo con *Staphylococcus aureus*. Los autores señalan que lo primero que ocurre es la desintegración de la membrana nuclear, tanto la interna como la externa, y la formación de vesículas con membrana íntegra que contienen ADN, las cuales se encuentran inicialmente en el citoplasma. Posteriormente

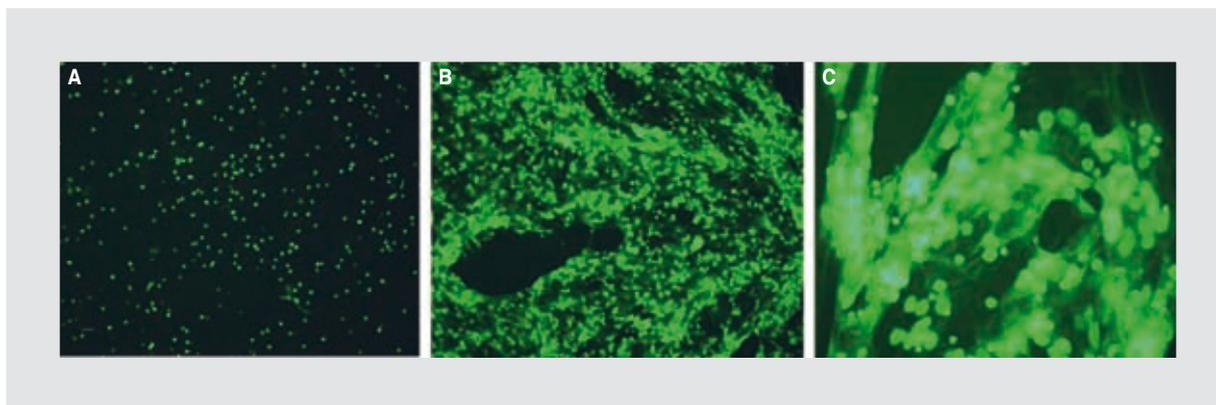


Figura 1. Inducción de NET en neutrófilos humanos. Neutrófilos humanos: cultivo en ausencia (A) o en presencia de PMA (1 µg/ml) (B y C) durante 4 h. Después de la incubación se fijaron con p-formaldehído, se tiñeron con SytoxGreen y se observaron en un microscopio de fluorescencia (Nikon, Eclipse E800 [A y B, 10x y C, 40x]).

son liberadas al espacio extracelular y, una vez fuera, las vesículas se rompen y el ADN es liberado, lo que le permite atrapar a los microorganismos presentes en ese microambiente. En dicho trabajo se observó, además, que en las fases tempranas de este proceso no hay lisis ni ruptura de la membrana plasmática de los neutrófilos y que la liberación de dichas vesículas ocurre de manera independiente del estallido respiratorio¹¹.

Diversos estudios han mostrado que la formación de NET no es exclusiva de los humanos, ya que se ha encontrado evidencia de su formación en otros vertebrados como ratones, pollos, conejos, caballos, bovinos, gatos y peces^{7,12-18}.

NET

Las NET, como se ha mencionado, son una barrera física que estaría evitando tanto la diseminación de los microorganismos como el daño al tejido, ya que limita el radio de acción de las moléculas tóxicas, participando así en la regulación de diversas infecciones y del proceso inflamatorio. La estructura fibrosa de las NET es necesaria para ejercer el secuestro, y en algunos casos además la muerte de los microorganismos al favorecer una alta concentración local de moléculas antimicrobianas^{7,19}. El esqueleto de ADN da una superficie cargada negativamente en la cual están embebidas moléculas que estarían mediando la unión con los microorganismos, posiblemente por interacciones electrostáticas entre los componentes catiónicos de las NET y las superficies aniónicas de estos²⁰. En la figura 1 se muestran estas redes emitidas por los neutrófilos, pudiéndose observar la estructura fibrosa de las mismas.

Interesantemente las NET son abundantes en los sitios de inflamación; *in vivo* se han detectado en disentería experimental, apendicitis humana, malaria y mastitis bovina, entre otras; y, han sido implicadas, además, en enfermedades tan diversas como las autoinmunes (lupus), en infertilidad y en preclamsia, aunque en algunos casos no está claro el papel que tiene su inducción y formación^{7,14,15,21-24}.

Por otro lado, Yost, et al., en 2009, utilizando neutrófilos de neonatos estimulados 1 h con lipopolisacárido (LPS), factor activador de plaquetas, PMA o algunas bacterias, concluyeron que estos no eran capaces de generar NET y plantearon la posibilidad de que esto contribuya a la predisposición de los neonatos a cierto tipo de infecciones en etapas tempranas de la vida. Este grupo ubica esta incapacidad como una nueva deficiencia del sistema inmune de los neonatos, y han establecido que no se debe a una deficiencia en la activación de la NADPH oxidasa, como ocurre en los pacientes con enfermedad granulomatosa crónica²⁵. Contrariamente a lo anterior, Marcos, et al., en 2010, describieron que los neutrófilos de los neonatos sí pueden generar NET y que, al igual que en adultos, tienen propiedades microbicidas, pero que, al menos cuando el estímulo es vía TLR2/TLR4, el tiempo en el que responden es mayor. Estos autores señalan que, mientras los adultos responden desde la primera hora de cultivo en presencia del inductor, los neutrófilos de neonatos inician la formación de redes a las 2 h e igualan la cantidad de NET formadas por los adultos a las 3 h aproximadamente²⁶. Lo que quedaría por establecer es si este retraso en la generación de NET tiene implicaciones en la respuesta temprana a infecciones en los neonatos.

Agentes inductores de las NET

Se ha evidenciado que la producción de NET *in vitro* puede presentarse entre 5 min y 4 h después del estímulo. *In vivo* se han detectado en diferentes sitios anatómicos, los cuales se han relacionado con distintas enfermedades; así, se han detectado en la circulación sanguínea, el riñón, los pulmones y la piel, entre otros sitios^{19,21,27,28}.

Dentro de los inductores de NET tenemos agentes químicos y biológicos. Entre los primeros están el PMA, la IL-8, el H₂O₂, el factor activador de plaquetas y el óxido nítrico, el cual, según se ha descrito claramente, *in vitro* media la generación de radicales libres en los neutrófilos induciendo así la liberación de NET; este efecto se inhibe si se adiciona N-acetilcisteína^{7,8,25,29}. Además, la adición de interferón α/γ (IFN- α/γ) y C5a o factor estimulante de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) y C5a también es capaz de activar e inducir la producción de NET³⁰. Por otro lado, también se ha demostrado que la adición de partículas de látex puede inducir la generación de redes en los neutrófilos³¹.

Con respecto a los agentes biológicos, la lista de inductores de NET se incrementa rápidamente. A la fecha, se han descrito como inductores de NET las plaquetas activadas, diversas bacterias (*Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhimurium*, *Shigella flexneri*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Mannheimia haemolytica*, *Mycobacterium tuberculosis*), hongos (*Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*), parásitos (*Plasmodium falciparum*, *Leishmania amazonensis*, *Eimeria bovis*) y recientemente virus (virus de la leucemia felina)^{16,19,21,28,31-37}.

En algunos casos y de manera muy interesante, ciertas moléculas purificadas de algunos microorganismos han probado inducir por sí solas, y de manera eficiente, la producción de NET, como el LPS de *Escherichia coli*, la LPG de *Leishmania amazonensis*, la proteína M1 de *Streptococcus pyogenes* y la leucotoxina de *Mannheimia Haemolytica*^{7,28,33,38}.

Como se mencionó anteriormente, estas ET son inducidas tras la activación de los neutrófilos, y se ha descrito ampliamente que depende en muchos casos de la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS), ya que el uso de inhibidores de la NADPH oxidasa bloquea su formación³⁹. Además, los pacientes con enfermedad granulomatosa crónica, enfermedad caracterizada por la presencia de neutrófilos marcadamente deficientes en su capacidad para destruir

algunas especies bacterianas debido a la carencia de la NADPH oxidasa, no son capaces de formar NET⁴⁰. En 2009, Bianchi, et al. observaron que, al corregir la alteración con terapia génica de un paciente con enfermedad granulomatosa crónica, se logra restaurar su capacidad de producción de ROS y, por consiguiente, de generar NET⁴⁰. Adicionalmente, y como se ha mencionado previamente, al evaluar la capacidad de formación de NET, se ha encontrado que, aunque la producción de ROS es necesaria, no es suficiente para la inducción²⁵.

Por otro lado, en bovinos se ha señalado al β -hidroxibutirato como inhibidor de la formación de NET y su incremento, tanto en sangre como en la leche de vacas con mastitis, como posible responsable de la afectación que presentan los neutrófilos en su función en esta enfermedad¹⁵.

Componentes de las NET

Se ha analizado con gran detalle y se ha reportado que el componente mayoritario de las NET es el ADN, el cual forma las fibras sobre las cuales se encuentran «pegadas» diferentes moléculas contenidas en el citoplasma o en los gránulos de los neutrófilos, por lo que el uso de DNAsa las desintegra⁷. La mayoría de los reportes señalan que el ADN que se encuentra en las NET es de origen nuclear, pero Yousefi, et al., en 2009, mostraron que las NET producidas por los neutrófilos en respuesta al estímulo inicial con GM-CSF y posteriormente con el componente C5a del complemento o activándolos a través de TLR-4 pueden contener ADN mitocondrial y no nuclear, lo que no implica la muerte del neutrófilo; incluso han señalado que los neutrófilos que emiten este tipo de NET sobreviven más tiempo en comparación con los neutrófilos no activados⁴¹. Este reporte es similar a lo encontrado para eosinófilos, los cuales liberan ADN mitocondrial (liberación denominada «tipo catapulta») para combatir patógenos⁴². Lo anterior implica interesantemente que el origen del ADN liberado puede variar dependiendo del estímulo que se reciba.

En su descripción original, Brinkmann, et al. mencionan, además del ADN, la presencia de histonas (H1, H2A, H2B, H3 y H4), elastasa, cathepsina G, mieloperoxidasa, lactoferrina y gelatinasa, y descartan la presencia de anexina I, actina, α -tubulina y citocromo C, entre otros⁷.

Urban, et al., en 2009, haciendo un estudio proteómico en las NET, identificaron 24 proteínas asociadas a estas ET. El análisis cuantitativo de estas proteínas

Tabla 1. Principales componentes de las NET

Componente	Localización celular	Referencia*
Elastasa	Gránulos	Brinkmann V, et al. ⁷
Mieloperoxidasa	Gránulos	Brinkmann V, et al. ⁷
Catepsina G	Gránulos	Brinkmann V, et al. ⁷
BPI	Gránulos	Brinkmann V, et al. ⁷
Lactoferrina	Gránulos	Brinkmann V, et al. ⁷
Gelatinasa	Gránulos	Brinkmann V, et al. ⁷
ADN	Núcleo	Brinkmann V, et al. ⁷
Histona H1	Núcleo	Brinkmann V, et al. ⁷
Histona H2A	Núcleo	Brinkmann V, et al. ⁷
Histona H2B	Núcleo	Brinkmann V, et al. ⁷
Histona H3	Núcleo	Brinkmann V, et al. ⁷
Histona H4	Núcleo	Brinkmann V, et al. ⁷
Actina	Citoesqueleto	Urban, et al. ³⁵
Miosina-9	Citoesqueleto	Urban, et al. ³⁵
Calprotectina	Citoplasma	Urban, et al. ³⁵
Lisozima C	Gránulos	Urban, et al. ³⁵
Azurocidina	Gránulos	Urban, et al. ³⁵
Catalasa	Peroxisoma	Urban, et al. ³⁵
ADN	Mitocondria	Yousefi, et al. ⁴¹
LL37	Gránulos	Papayannopoulos, et al. ⁴⁹

*Sólo se incluye la referencia en que se identificó por primera vez.

y el análisis por microscopía electrónica de alta resolución mostró que las NET son estructuras formadas por ADN, histonas modificadas y proteínas contenidas originalmente en gránulos o en el citoplasma de los neutrófilos³⁵. En la tabla 1 se enumeran, a manera de resumen, los principales componentes identificados en las NET; el análisis de sus componentes permite entender la capacidad microbicida de estas estructuras.

Cabe mencionar que las histonas H2A, H2B, H3 y H4 son las proteínas más abundantes en las NET, ya que representan el 70% del total de proteínas asociadas a estas estructuras, siendo la H2A y la H2B las que se encuentran en mayor proporción³⁵. Con respecto a sus efectos sobre los microorganismos, se sabe que las histonas, así como péptidos derivados de ellas, tienen actividades antimicrobianas⁴³⁻⁴⁵. Se ha

descrito que las histonas están en las NET de manera hipercitrulinada, producto de una modificación posttransduccional, catalizada por la enzima PAD4, en la que los residuos de arginina de las histonas pasan a citrulina, lo que favorece la descondensación de la cromatina del neutrófilo⁴⁶.

La elastasa del neutrófilo es la segunda proteína en abundancia presente en las NET, después de las histonas. Representa el 5.84% del total de proteínas presentes y tiene actividad proteolítica (es una serín proteasa). La elastasa de los neutrófilos es una molécula efectora clave de la respuesta inmune innata, ya que presenta una potente actividad antimicrobiana; sin embargo, puede participar en la remodelación del tejido y en la respuesta inflamatoria local. Entre sus principales funciones se encuentra la digestión del tejido conectivo, así como de componentes de la matriz

extracelular, incluyendo varios tipos de colágena, fibronectina, proteoglicanos y heparina, entre otros. Induce también la secreción de citocinas, glicosaminoglicanos y mucina, además de actuar como un modulador de la inflamación⁴⁷. La elastasa actúa además catalizando precursores de citocinas y receptores, involucrándose en el control de la bioactividad de éstas y en su biodisponibilidad⁴⁸. Papayannopoulos, et al., en 2010, describieron que durante la formación de las NET la elastasa escapa de sus gránulos y se transloca al núcleo, donde degrada histonas específicas, favoreciendo la descondensación de la cromatina, lo cual se ve favorecido en un evento posterior, gracias a la mieloperoxidasa⁴⁹. El mismo grupo de trabajo ha señalado la importancia de la mieloperoxidasa en la formación de las ET, ya que los neutrófilos de pacientes carentes de esta enzima no tienen la capacidad de hacer NET⁵⁰.

La catepsina G es una serín proteasa neutra que, al igual que la elastasa y la proteasa-3, hidroliza diferentes sustratos que también pueden ser procesados por la quimotripsina. La catepsina G presenta una actividad intralisosomal bactericida, participa en la activación de plaquetas y en la degradación de factores de coagulación, y actúa además catalizando precursores de citocinas y receptores, involucrándose en el control de la bioactividad y biodisponibilidad de estos, al igual que la elastasa^{5,48,51}.

La calprotectina es un heterodímero de proteínas que unen calcio perteneciente a la familia S100, la cual fue originalmente descubierta como una proteína antimicrobiana presente en el citoplasma de neutrófilos y, posteriormente, se describió como un biomarcador de inflamación⁵². La calprotectina presenta claras propiedades bacteriostáticas y fungicidas, y sus niveles plasmáticos se elevan 5-40 veces en presencia de procesos infecciosos y/o inflamatorios⁵³.

En resumen, las proteínas presentes en las NET y la conjunción de todas estas con las fibras de ADN limitan la diseminación de diversos microorganismos. Sin embargo, muchos de estos componentes son nocivos además para las células propias ubicadas en la periferia de estas estructuras, de ahí que la degradación de las NET sea muy importante para mantener la homeostasis tisular.

Destrucción de NET y enfermedad

Como se ha descrito previamente, la liberación de NET participa en la captura y muerte de varios patógenos en el espacio extracelular, pero el tiempo en

que deben removerse las NET es crucial para evitar la destrucción tisular y, en consecuencia, la presentación de autoantígenos. Actualmente se sabe que la encargada del desmantelamiento de estas estructuras es la endonucleasa sérica DNasa 1. Se ha visto que algunos pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) degradan pobremente a las NET, y se han contemplado dos mecanismos, uno que implica que hay una función deficiente de la DNasa 1 y otro que implica la presencia de inhibidores de la misma²².

La degradación de las NET también ha sido aprovechada por diversos microorganismos como un mecanismo de evasión que favorece el establecimiento de la infección. Varias bacterias patógenas, como *Staphylococcus aureus*, *Clostridium perfringens* y *Streptococcus pyogenes*, expresan nucleasas y recientemente se ha encontrado que las DNasas localizadas en estas membranas bacterianas son capaces de degradar a las NET, *in vitro*. En estudios *in vivo*, se ha reportado que *Streptococcus pyogenes* deficiente en Sda1 (DNasa) es menos virulento que las respectivas cepas silvestres, ya que Sda1 incrementa la resistencia a la eliminación por neutrófilos humanos y de ratón en estas bacterias⁵⁴⁻⁵⁶. Al igual que con *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* ha mostrado una característica similar al escapar de las NET gracias a una DNasa que expresa en su superficie y que favorece una eliminación retardada en el tracto respiratorio, incrementando la mortalidad de los ratones infectados después del inóculo intranasal⁵⁷.

Consideraciones finales

Se pensaba que sabíamos todo acerca de los mecanismos microbicidas de los neutrófilos; sin embargo, la descripción de la formación de las NET ha hecho resurgir el interés por su estudio, entre otras cosas, debido a que la formación de estas redes ha sido asociada a diferentes enfermedades, como las infecciosas –incluida la sepsis grave– y las autoinmunes, entre otras. Hasta la fecha, la mayor parte de los estudios consideran que las NET pueden estar limitando la diseminación microbiana y el daño colateral que causa el contenido de sus gránulos, al no dejar que este difunda y concentrando ambas cosas: microorganismos y moléculas. Se ha llegado a plantear a las NET como un marcador predictivo en pacientes gravemente enfermos y, además, como responsables de la fisiopatología de algunas enfermedades^{58,59}.

Finalmente, cabe mencionar que los neutrófilos no son las únicas células que tienen la capacidad de

formar estas «redes o fibras». Se ha observado que tanto las células cebadas como los eosinófilos son capaces también de liberar ET^{42,60,61}. Con base en lo anterior, Wartha y Henriques-Normark han sugerido que, de manera general, se denomine como etosis a esta forma de muerte celular, aunque la mayoría de los autores mantienen el término netosis para referirse específicamente a la etosis presentada por los neutrófilos⁶².

Agradecimientos

Luvia Enid Sánchez-Torres es becaria EDI-IPN, COFAA-IPN y SNI-CONACYT; Liliana García-Marín es becaria PIFI-IPN (proyectos SIP-20090430 y 20100479), y Juan Carlos Yam-Puc es becario CONACYT (registro 49896).

Bibliografía

- Kennedy AD, DeLeo FR. Neutrophil apoptosis and the resolution of infection. *Immunol Res.* 2009;43(1-3):25-61.
- Nathan C. Neutrophils and immunity: challenges and opportunities. *Nat Rev Immunol.* 2006;6(3):173-82.
- Quinn MT, Ammons MC, DeLeo FR. The expanding role of NADPH oxidases in health and disease: no longer just agents of death and destruction. *Clin Sci (Lond).* 2006;111(1):1-20.
- Klebanoff SJ. Myeloperoxidase: friend and foe. *J Leukoc Biol.* 2005;77(5):598-625.
- Campanelli D, Detmers PA, Nathan CF, Gabay JE. Azurocidin and a homologous serine protease from neutrophils. Differential antimicrobial and proteolytic properties. *J Clin Invest.* 1990;85(3):904-15.
- Pereira HA, Shafer WM, Pohl J, Martin LE, Spitznagel JK. CAP37, a human neutrophil-derived chemotactic factor with monocyte specific activity. *J Clin Invest.* 1990;85(5):1468-76.
- Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science.* 2004;303(5663):1532-5.
- Fuchs TA, Abed U, Goosmann C, et al. Novel cell death program leads to neutrophil extracellular traps. *J Cell Biol.* 2007;176(2):231-41.
- Sánchez-Torres L, Diosdado-Vargas F. Apoptosis: el fenómeno y su determinación. *Técnica Pecuaria en México.* 2003;41(1):49-62.
- Remijsen Q, Vanden Berghe T, Wirawan E, et al. Neutrophil extracellular trap cell death requires both autophagy and superoxide generation. *Cell Res.* 2011;21(2):290-304.
- Pilszczek FH, Salina D, Poon KK, et al. A Novel Mechanism of Rapid Nuclear Neutrophil Extracellular Trap Formation in Response to *Staphylococcus aureus*. *J Immunol.* 2010;185(12):7413-25.
- Ermert D, Urban CF, Laube B, Goosmann C, Zychlinsky A, Brinkmann V. Mouse neutrophil extracellular traps in microbial infections. *J Innate Immun.* 2009;1(3):181-93.
- Chuammitri P, Ostojic J, Andreasen CB, Redmond SB, Lamont SJ, Palić D. Chicken heterophil extracellular traps (HETs): novel defense mechanism of chicken heterophils. *Vet Immunol Immunopathol.* 2009;129(1-2):126-31.
- Alghamdi AS, Foster DN. Seminal DNase frees spermatozoa entangled in neutrophil extracellular traps. *Biol Reprod.* 2005;73(6):1174-81.
- Grinberg N, Elazar S, Rosenshine I, Shpigel NY. Beta-hydroxybutyrate abrogates formation of bovine neutrophil extracellular traps and bactericidal activity against mammary pathogenic *Escherichia coli*. *Infect Immun.* 2008;76(6):2802-7.
- Wardini AB, Guimarães-Costa AB, Nascimento MT, et al. Characterization of neutrophil extracellular traps in cats naturally infected with feline leukemia virus. *J Gen Virol.* 2010;91(Pt 1):259-64.
- Palić D, Andreasen CB, Ostojic J, Tell RM, Roth JA. Zebrafish (*Danio rerio*) whole kidney assays to measure neutrophil extracellular trap release and degranulation of primary granules. *J Immunol Methods.* 2007;319(1-2):87-97.
- Palić D, Ostojic J, Andreasen CB, Roth JA. Fish cast NETs: neutrophil extracellular traps are released from fish neutrophils. *Dev Comp Immunol.* 2007;31(8):805-16.
- Bruns S, Kniemeyer O, Hasenberg M, et al. Production of extracellular traps against *Aspergillus fumigatus* in vitro and in infected lung tissue is dependent on invading neutrophils and influenced by hydrophobin RodA. *PLoS Pathog.* 2010;6(4):e1000873.
- Brinkmann V, Zychlinsky A. Beneficial suicide: why neutrophils die to make NETs. *Nat Rev Microbiol.* 2007;5(8):577-82.
- Baker VS, Imade GE, Molta NB, et al. Cytokine-associated neutrophil extracellular traps and antinuclear antibodies in *Plasmodium falciparum* infected children under six years of age. *Malar J.* 2008;7:41.
- Hakim A, Fürnrohr BG, Amann K, et al. Impairment of neutrophil extracellular trap degradation is associated with lupus nephritis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(21):9813-8.
- Brinkmann V, Laube B, Abu Abed U, Goosmann C, Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps: how to generate and visualize them. *J Vis Exp.* 2010;(36).
- Gupta AK, Hasler P, Holzgreve W, Gebhardt S, Hahn S. Induction of neutrophil extracellular DNA lattices by placental microparticles and IL-8 and their presence in preeclampsia. *Hum Immunol.* 2005;66(11):1146-54.
- Yost CC, Cody MJ, Harris ES, et al. Impaired neutrophil extracellular trap (NET) formation: a novel innate immune deficiency of human neonates. *Blood.* 2009;113(25):6419-27.
- Marcos V, Zhou Z, Yildirim AO, et al. CXCR2 mediates NADPH oxidase-independent neutrophil extracellular trap formation in cystic fibrosis airway inflammation. *Nat Med.* 2010;16(9):1018-23.
- Kessenbrock K, Krumbholz M, Schönemarker U, et al. Netting neutrophils in autoimmune small-vessel vasculitis. *Nat Med.* 2009;15(6):623-5.
- Guimarães-Costa AB, Nascimento MT, Froment GS, et al. *Leishmania amazonensis* promastigotes induce and are killed by neutrophil extracellular traps. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(16):6748-53.
- Patel S, Kumar S, Jyoti A, et al. Nitric oxide donors release extracellular traps from human neutrophils by augmenting free radical generation. *Nitric Oxide.* 2010;22(3):226-34.
- Martinelli S, Urošević M, Daryadel A, et al. Induction of genes mediating interferon-dependent extracellular trap formation during neutrophil differentiation. *J Biol Chem.* 2004;279(42):44123-32.
- Dolgushin II, Andreeva IuS. [Neutrophil extracellular traps: method of detection and assessment of bacterial trapping efficacy]. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol.* 2009;(2):65-7.
- Clark SR, Ma AC, Tavener SA, et al. Platelet TLR4 activates neutrophil extracellular traps to ensnare bacteria in septic blood. *Nat Med.* 2007;13(4):463-9.
- Aulik NA, Hellenbrand KM, Klos H, Czuprynski CJ. *Mannheimia haemolytica* and its leukotoxin cause neutrophil extracellular trap formation by bovine neutrophils. *Infect Immun.* 2010;78(11):4454-66.
- Ramos-Kichik V, Mondragón-Flores R, Mondragón-Castelán M, et al. Neutrophil extracellular traps are induced by *Mycobacterium tuberculosis*. *Tuberculosis (Edinb).* 2009;89(1):29-37.
- Urban CF, Ermert D, Schmid M, et al. Neutrophil extracellular traps contain calprotectin, a cytosolic protein complex involved in host defense against *Candida albicans*. *PLoS Pathog.* 2009;5(10):e1000639.
- Urban CF, Reichard U, Brinkmann V, Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps capture and kill *Candida albicans* yeast and hyphal forms. *Cell Microbiol.* 2006;8(4):668-76.
- Behrendt JH, Ruiz A, Zahner H, Taubert A, Hermosilla C. Neutrophil extracellular trap formation as innate immune reactions against the apicomplexan parasite *Eimeria bovis*. *Vet Immunol Immunopathol.* 2010;133(1):1-8.
- Lauth X, von Köckritz-Blickwede M, McNamara CW, et al. M1 protein allows Group A streptococcal survival in phagocyte extracellular traps through cathelicidin inhibition. *J Innate Immun.* 2009;1(3):202-14.
- Steinberg BE, Grinstein S. Unconventional roles of the NADPH oxidase: signaling, ion homeostasis, and cell death. *Sci STKE.* 2007;2007(379):pe11.
- Bianchi M, Hakim A, Brinkmann V, et al. Restoration of NET formation by gene therapy in CGD controls aspergillosis. *Blood.* 2009;114(13):2619-22.
- Yousefi S, Mihalache C, Kozłowski E, Schmid I, Simon HU. Viable neutrophils release mitochondrial DNA to form neutrophil extracellular traps. *Cell Death Differ.* 2009;16(11):1438-44.
- Yousefi S, Gold JA, Andina N, et al. Catapult-like release of mitochondrial DNA by eosinophils contributes to antibacterial defense. *Nat Med.* 2008;14(9):949-53.
- HIRSCH JG. Bactericidal action of histone. *J Exp Med.* 1958;108(6):925-44.
- Lee DY, Huang CM, Nakatsuji T, et al. Histone H4 is a major component of the antimicrobial action of human sebocytes. *J Invest Dermatol.* 2009;129(10):2489-96.
- Rose FR, Bailey K, Keyte JW, Chan WC, Greenwood D, Mahida YR. Potential role of epithelial cell-derived histone H1 proteins in innate antimicrobial defense in the human gastrointestinal tract. *Infect Immun.* 1998;66(7):3255-63.

46. Wang Y, Li M, Stadler S, Correll S, et al. Histone hypercitrullination mediates chromatin decondensation and neutrophil extracellular trap formation. *J Cell Biol.* 2009;184(2):205-13.
47. Chua F, Laurent GJ. Neutrophil elastase: mediator of extracellular matrix destruction and accumulation. *Proc Am Thorac Soc.* 2006;3(5):424-7.
48. Bank U, Ansorge S. More than destructive: neutrophil-derived serine proteases in cytokine bioactivity control. *J Leukoc Biol.* 2001;69(2):197-206.
49. Papayannopoulos V, Metzler KD, Hakkim A, Zychlinsky A. Neutrophil elastase and myeloperoxidase regulate the formation of neutrophil extracellular traps. *J Cell Biol.* 2010;191(3):677-91.
50. Metzler KD, Fuchs TA, Nauseef WM, et al. Myeloperoxidase is required for neutrophil extracellular trap formation: implications for innate immunity. *Blood.* 2011;117(3):953-9.
51. Borregaard N, Cowland JB. Granules of the human neutrophilic polymorphonuclear leukocyte. *Blood.* 1997;89(10):3503-21.
52. Bunn SK, Bissett WM, Main MJ, Gray ES, Olson S, Golden BE. Fecal calprotectin: validation as a noninvasive measure of bowel inflammation in childhood inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001;33(1):14-22.
53. Dale I, Fagerhol MK, Naesgaard I. Purification and partial characterization of a highly immunogenic human leukocyte protein, the L1 antigen. *Eur J Biochem.* 1983;134(1):1-6.
54. Buchanan JT, Simpson AJ, Aziz RK, et al. DNase expression allows the pathogen group A *Streptococcus* to escape killing in neutrophil extracellular traps. *Curr Biol.* 2006;16(4):396-400.
55. Medina E. Neutrophil extracellular traps: a strategic tactic to defeat pathogens with potential consequences for the host. *J Innate Immun.* 2009;1(3):176-80.
56. Urban CF, Lourido S, Zychlinsky A. How do microbes evade neutrophil killing? *Cell Microbiol.* 2006;8(11):1687-96.
57. Berends ET, Horswill AR, Haste NM, Monestier M, Nizet V, von Kockritz-Blickwede M. Nuclease expression by *Staphylococcus aureus* facilitates escape from neutrophil extracellular traps. *J Innate Immun.* 2010;2(6):576-86.
58. Lögters T, Margraf S, Altrichter J, et al. The clinical value of neutrophil extracellular traps. *Med Microbiol Immunol.* 2009;198(4):211-9.
59. Lögters T, Paunel-Görgülü A, Zilkens C, et al. Diagnostic accuracy of neutrophil-derived circulating free DNA (cf-DNA/NETs) for septic arthritis. *J Orthop Res.* 2009;27(11):1401-7.
60. Von Kockritz-Blickwede M, Goldmann O, Thulin P, et al. Phagocytosis-independent antimicrobial activity of mast cells by means of extracellular trap formation. *Blood.* 2008;111(6):3070-80.
61. Von Kockritz-Blickwede M, Nizet V. Innate immunity turned inside-out: antimicrobial defense by phagocyte extracellular traps. *J Mol Med.* 2009;87(8):775-83.
62. Wartha F, Henriques-Normark B. ETosis: a novel cell death pathway. *Sci Signal.* 2008;1(21):pe25.

Fístula arteriovenosa pial traumática que simula una fístula carotidocavernosa: una enfermedad infrecuente con una presentación excepcional

Jorge Arturo Santos-Franco*, Ángel Lee, Giovanna Nava-Salgado, Marco Zenteno, Thamar Gómez-Villegas y Julio César Dávila-Romero

Servicio de Neurocirugía, Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional «La Raza», Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), México, D.F.

Resumen

Las fístulas arteriovenosas piales (FAVP) traumáticas son lesiones raras. Entre los datos clínicos más importantes se describen los relacionados con el efecto de volumen y la hemorragia, pero nunca se han descrito datos inherentes al flujo retrógrado hacia las venas oftálmicas, como sucede en las fístulas carotidocavernosas (FCC). Presentamos un caso de un paciente con una FAVP traumática dependiente de la arteria carótida interna (ACI) intracraneal que simuló una FCC directa y que además se asoció a una conducta agresiva. Se detalla el manejo endovascular, que incluyó el uso de stent, coils y etileno-vinil-alcohol (EVOH) asistido con balón.

PALABRAS CLAVE: Fístula arteriovenosa pial. Trauma craneal. Fístula carotidocavernosa. Etileno-vinil-alcohol. Terapia endovascular.

Abstract

Traumatic intracranial pial arteriovenous fistulae are infrequent lesions. Their cardinal signs have been related to mass effect and hemorrhage, but their clinical manifestations due to venous retrograde flow into ophthalmic veins has never been described. This phenomenon is usually seen in dural arteriovenous fistula draining to the cavernous sinus or carotid-cavernous sinus fistula.

A traumatic intracranial pial arteriovenous fistula arising from the supraclinoid internal carotid artery in a young patient was revealed by aggressive behavior and ophthalmologic manifestations. The endovascular management included the use of coils, stent, and ethylene-vinyl alcohol with transient balloon occlusion of the parent vessel.

KEY WORDS: Arteriovenous fistula. Cranial trauma. Carotid-cavernous fistula. Ethylene-vinyl alcohol. Endovascular management.

Introducción

Las FAVP son infrecuentes, ocupan apenas el 1.6% de todas las malformaciones vasculares cerebrales¹ y

se caracterizan por ser una conexión directa entre una o más arterias con una vena sin presentar un nido entre ellas²⁻¹³. Suelen ser congénitas, pero raramente son traumáticas^{3,12}. Presentamos un caso de origen traumático cuyo cuadro clínico presentó fielmente los datos oftalmológicos de una FCC y que además presentó alteraciones de la conducta.

Caso clínico

Masculino de 20 años que sufrió traumatismo craneal grave. La tomografía de cráneo mostró una contusión

Correspondencia:

*Jorge Arturo Santos-Franco
Servicio de Neurocirugía
Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional
«La Raza»
Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)
Ceris, s/n, y Zaachila
Col. La Raza. C.P. 02990, México, D.F.
E-mail: jorge_santos@unam.mx
jasantosfranco@hotmail.com

Fecha de recepción en versión modificada: 25-11-2011

Fecha de aceptación: 12-12-2011

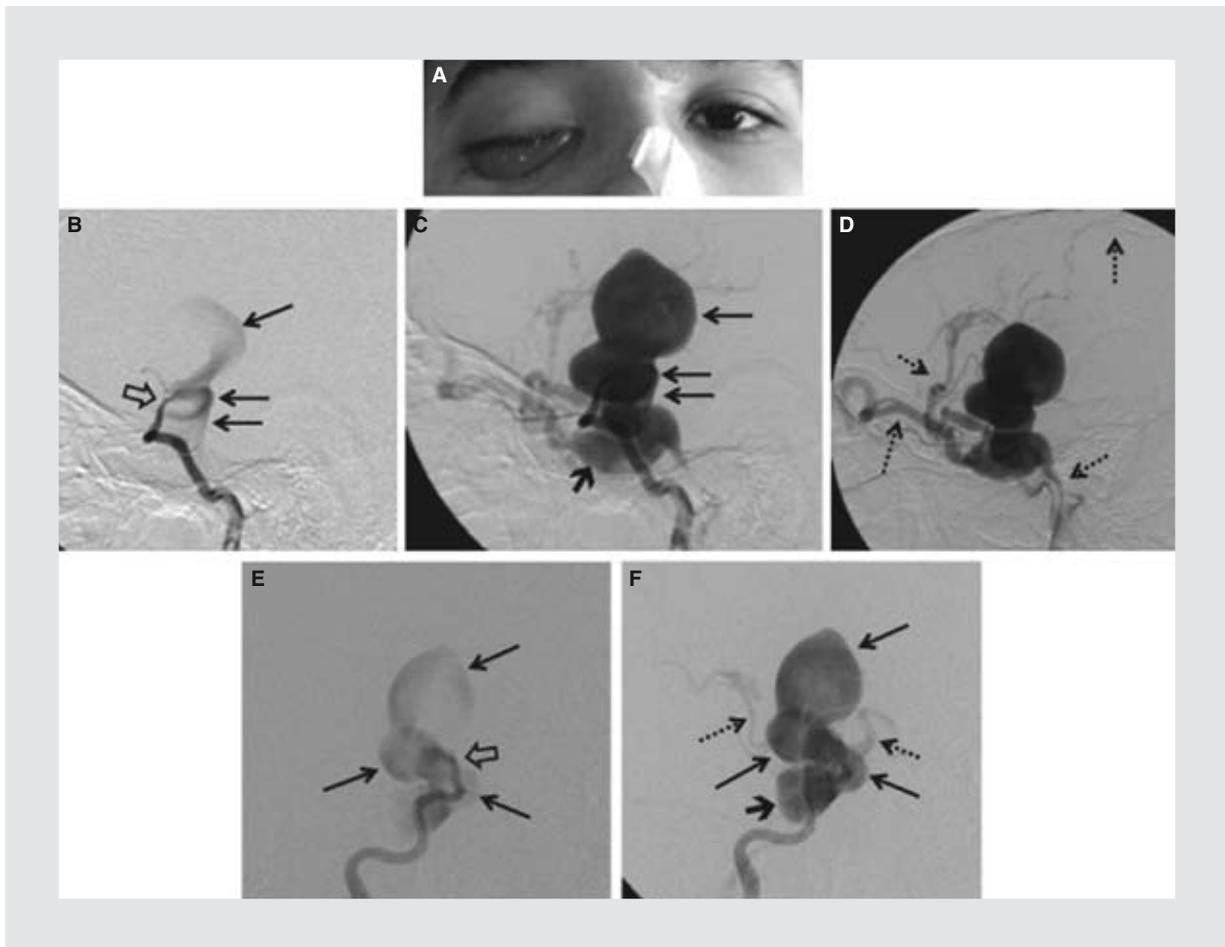


Figura 1. A: fotografía de ambos ojos del paciente donde se aprecia el edema palpebral y conjuntival de ojo derecho (OD). **B-F:** angiografía selectiva de arteria carótida interna derecha (ACID) en proyecciones lateral (**B-D**) y anteroposterior (AP) (**E y F**). Se observa el sitio preciso del cortocircuito (flecha hueca en **B y E**) sin ninguna evidencia de paso arterial distal del material de contraste. Se aprecia paso hacia la várice que está compuesta por tres lóbulos (flechas delgadas en **B, C, E y F**) y de allí hacia el seno cavernoso (flecha gruesa en **C**) y ulteriormente hacia la vena oftálmica superior, el seno esfenoparietal y el seno petroso inferior (flechas punteadas). Es necesario recalcar que el flujo retrógrado incluso involucró hacia las venas corticales de la cara dorsolateral del hemisferio izquierdo hasta desaguar hacia el seno longitudinal superior (flecha punteada superior en **D**).

hemorrágica temporal derecha. Al recuperar la conciencia mostró una conducta agresiva. A los dos meses desarrolló proptosis, edema bpalpebral, edema conjuntival y congestión episcleral en ojo derecho (Fig. 1 A). Presentó parálisis del sexto nervio craneal y la presión intraocular (PIO) fue de 22 mmHg. Fue enviado a nuestro servicio bajo sospecha de una FCC. La angiografía cerebral mostró un cortocircuito entre la ACI derecha hacia alguna rama de la vena cerebral media superficial con drenaje directo al seno cavernoso con una gran várice trilobulada dirigida en sentido dorsal, de 40 x 25 x 25mm, y con flujo retrógrado hacia el seno cavernoso y el seno esfenoparietal (Figs. 1 B, C y E). El flujo retrógrado desde el seno cavernoso se dirigía hacia la vena oftálmica superior y el seno petroso inferior, y el del seno esfenoparietal, hacia las venas corticales de la cara dorsolateral del hemisferio

cerebral derecho (Figs. 1 D y F). La ACI derecha no tenía flujo hacia la arteria cerebral anterior (ACA) y la arteria cerebral media (ACM) ipsilaterales; sin embargo, estas arterias se observaron mediante el disparo angiográfico en la ACI izquierda, demostrando una adecuada colateralidad a través de la arteria comunicante anterior.

Con el paciente bajo anestesia general se cateterizó selectivamente la porción cervical de la ACI derecha con un catéter guía de 7F (Guider, Boston Scientific). Se introdujo una microguía de 300 cm (Transend, Boston Scientific) que pasó más allá de la fístula y se fijó a nivel de la arteria angular derecha, y luego de disparos angiográficos se comprobó que la ACI derecha no estaba ocluida. Por eso se decidió la reconstrucción de la arteria y la preservación del flujo mediante la colocación de un *stent* de 4.5 x 30 mm (Neuroform3,

Boston Scientific), previa colocación de un microcatéter (Echelon, eV3 Inc.) dentro de la várice a través del cortocircuito. Se embolizó con *coils* desprendibles (GDC 360°, Boston Scientific). El plan fue la embolización del lóbulo medio de la várice, el más cercano al cortocircuito, y la embolización parcial de los demás lóbulos. De esta manera conseguiríamos la disminución del flujo de la fístula y evitaríamos incrementar el efecto de masa con un cantidad excesiva de *coils*, así como, en un segundo tiempo, ser capaces de introducir EVOH, conocido comercialmente como Onyx (eV3 Inc.). Efectivamente, se logró restituir el flujo carotídeo y reducir el flujo del cortocircuito (Figs. 2 A y B). Se esperó la endotelización del *stent* por lo menos durante cuatro meses para realizar el segundo procedimiento. La evolución del paciente consistió en la mejoría oftalmológica (Fig. 2 C) y del comportamiento con desaparición de la agresividad. Se mantuvo bajo doble esquema de antiagregación oral (clopidogrel 75 mg/día y ácido acetilsalicílico 100 mg/día). En el nuevo procedimiento se cateterizó la ACI derecha con catéter guía 7F (Guided, Boston Scientific). Se cateterizó la várice a través de la malla del *stent* con un microcatéter (Echelon, eV3 Inc.) e inmediatamente se subió un balón de 4 x 7 mm (Hyperglide, eV3 Inc.), que se fijó dentro del *stent*. Se hinchó el balón hasta ocluir la circulación de la ACI. Se inició la inyección del EVOH a través del microcatéter y de manera progresiva se fue rellenando el componente venoso a partir del lóbulo medio hacia el lóbulo venoso superior y posteriormente al inferior hasta llegar al seno cavernoso y a partir de allí hacia el seno petroso inferior. La técnica de inyección en pulsos, como se describe en el manejo de otras enfermedades¹⁴⁻¹⁷, es intermitente, con interrupción cada 5 min con deshinchado del balón e inyección de contraste a través del catéter guía para comprobar la permeabilidad de la ACI derecha y el estado de la fístula. Los disparos angiográficos finales demostraron la oclusión de la FAVP y permeabilidad del árbol vascular (Figs. 2 D-H). El paciente despertó sin complicaciones. Al cabo de 12 meses el paciente se encontró solamente con paresia del sexto nervio craneal, PIO de 15 mmHg (Fig. 2 I) y sin trastornos conductuales.

Discusión

Las FCC directas son el cortocircuito entre la arteria carótida intracavernosa y el seno cavernoso, condicionado generalmente por traumatismo craneal o por causas iatrógenas^{14,18-20}. Se denominan espontáneas

las que se originan a partir de enfermedades propias de la ACI, tales como aneurismas intracavernosos, enfermedad de Ehlers-Danlos, etc.²⁰. Se caracterizan, entre otros datos, por presentar un cuadro oftalmológico florido condicionado por el alto flujo arterial retrógrado hacia el seno cavernoso y de allí a la vena oftálmica superior. Estos signos y síntomas incluyen edema palpebral, proptosis, edema conjuntival, congestión epiescleral en sacacorchos o cabeza de medusa, hipertensión ocular y glaucoma secundario al aumento de la presión venosa epiescleral, diplopía por parálisis de uno o más nervios oculomotores (generalmente el sexto nervio craneal) y trastornos de la agudeza visual por congestión venosa retiniana o hipoxia congestiva de la papila^{14,16,19}.

El paciente que presentamos sufrió un traumatismo craneoencefálico grave que evolucionó con el cuadro clínico típico de una FCC; sin embargo, la presencia de una imagen vascular grande supraselar en la resonancia magnética llamó nuestra atención y nos hizo dudar del diagnóstico. La angiografía cerebral mostró que realmente se trataba de una FAVP. Las FAVP suelen ser de origen congénito, mientras que las adquiridas son raras, generalmente como resultado de causas traumáticas^{3,12}. Cuando son congénitas generalmente debutan en la infancia y/o la adolescencia^{4,5,9,13}. Tienen patrones muy variados de presentación clínica que incluyen cefalea, hemorragia, epilepsia, déficit neurológico, hipertensión endocraneal, edema cerebral y síntomas atribuibles a efecto de masa, ya que suelen presentar várices voluminosas^{2,8,21-23}. En la revisión de la literatura no hemos encontrado casos con los síntomas oftalmológicos típicos de una FCC, como en nuestro paciente. La explicación se debe al mecanismo de flujo retrógrado que finalmente llegó hacia el seno cavernoso. Además, presentó comportamiento agresivo que erróneamente fue atribuido a la contusión temporal; sin embargo, la mejoría tras el primer procedimiento eliminó dicha probabilidad. Sospechamos de tres mecanismos posibles de la agresividad: el efecto de masa de la várice sobre la amígdala, el robo de flujo arterial en el lóbulo frontal y el efecto del flujo retrógrado sobre los lóbulos frontal y temporal.

La angiografía por sustracción digital (ASD) es el método diagnóstico de elección de las FAVP y los criterios diagnósticos consisten en un cortocircuito de flujo rápido desde una arteria gruesa hacia venas ec-tásicas y/o várices^{1,6}.

El tratamiento de la FAVD es la interrupción del cortocircuito mediante la oclusión del componente arterial lo más cercano posible al componente venoso¹⁰, para lo cual

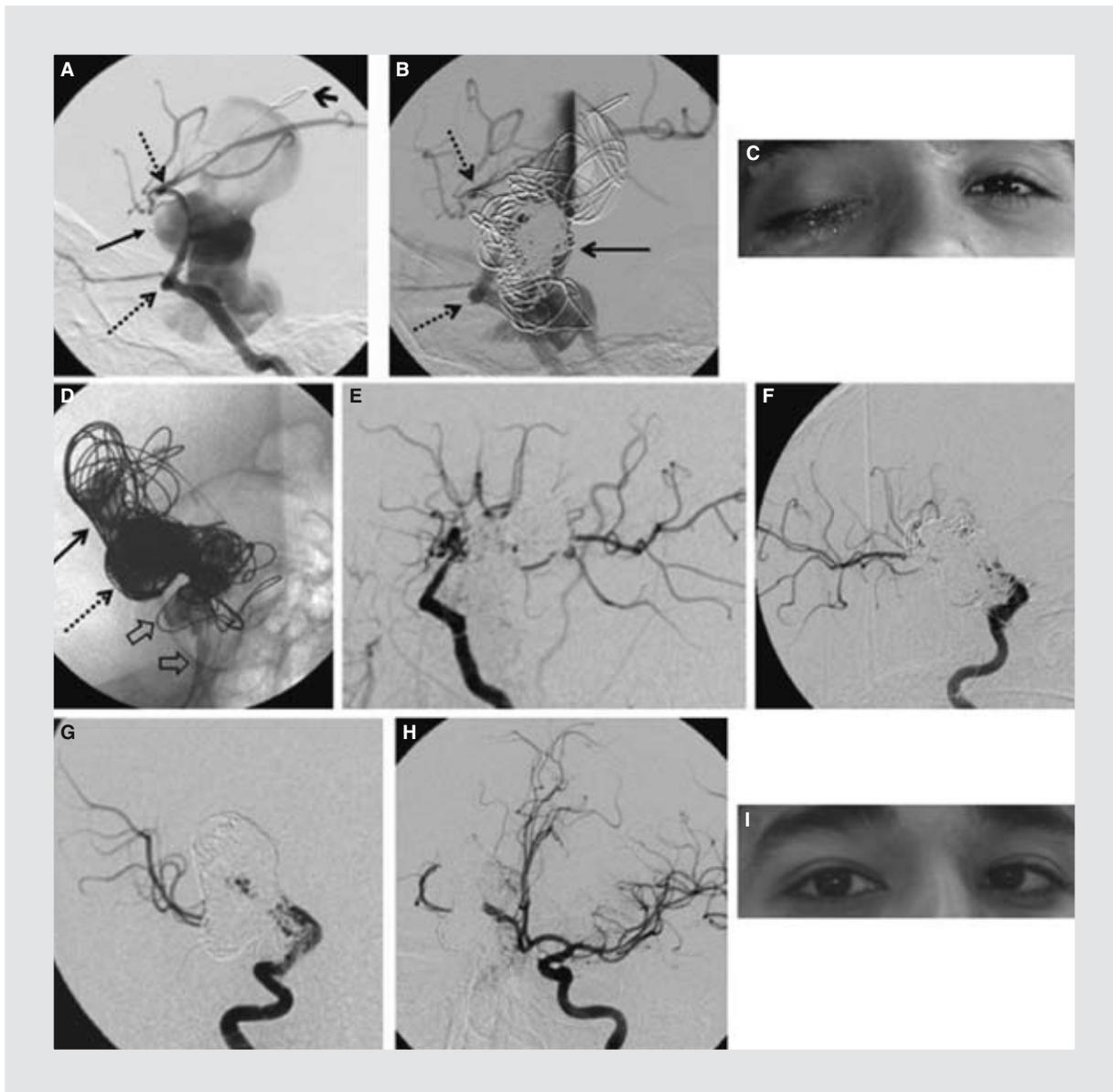


Figura 2. Tratamiento endovascular. Primer tiempo (A-C): inicialmente se desplegó un stent autoexpansible (extremos señalados con flechas punteadas en A y B), con el que se logró restituir la circulación arterial distal a la fístula. Se mantuvo una microguía de intercambio en la ACM derecha y se fijó un microcatéter a nivel del lóbulo medio de la várice (flecha en A). Se inició la embolización con coils con la finalidad de conseguir un mayor empaquetamiento del lóbulo medio (flecha en B). Aunque no se consiguió la curación de la FAVP, se logró la disminución del flujo de la fístula y la restitución del flujo arterial distal, que se tradujo en mejoría de los signos oftalmológicos (C). Segundo tiempo (D-I): se inyectó EVOH con la asistencia de un balón transitorio dentro de la ACID. Se puede observar el molde del EVOH dentro de la várice entre los coils (flecha punteada en D) y en el seno cavernoso con extensión hacia el seno petroso inferior (flechas huecas en E). La ASD de control en proyecciones lateral (E), oblicua derecha (F) y AP (G) muestra ausencia del cortocircuito y persistencia del flujo arterial en la ACM derecha. La ASD selectiva de ACI izquierda (H) mostró la presencia de la ACA izquierda y adecuada colateralidad hacia el eje carotídeo derecho. Al mes los síntomas oftalmológicos revirtieron y solamente persistió paresia del sexto nervio craneal derecho.

es fundamental un análisis prolijo de la angiografía^{12,13,24-27}. El manejo endovascular puede proponerse como primera elección, sobre todo en las FAVP profundas^{2,8}. Una opción en nuestro paciente era la oclusión definitiva de la ACI, considerando la adecuada colateralidad con el eje carotídeo contralateral. Sin embargo, nuestra ten-

dencia es siempre la preservación del flujo sanguíneo. En la literatura se ha descrito el uso de diversos materiales¹⁰, pero en la actualidad se utilizan los coils desprendibles, el n-butil cianoacrilato^{2,7,10,12,28} y muy recientemente el EVOH, que ha sido descrito en el manejo de solamente dos casos de FAVP congénitas².

En nuestro paciente el manejo fue complejo, se utilizó un *stent* para reconstruir la ACI, *coils* para disminuir el flujo del cortocircuito y EVOH. Cuando los materiales líquidos como el EVOH o el n-butil cianoacrilato migran más allá hacia el drenaje venoso resultan en trombosis venosa con infarto cerebral venoso, embolia pulmonar o hemorragia cerebral^{2,11,21,22}. Además, utilizamos un balón no desprendible para promover la oclusión transitoria de la ACI derecha mientras se inyectaba el EVOH, evitando el reflujo del material hacia la luz arterial, situación que hubiese resultado en infarto cerebral.

En resumen, el caso descrito es interesante por ser una FAVP traumática y por su clínica, que simuló una FCC, además de trastornos conductuales. Además, su manejo complejo incluyó el uso de *stent*, *coils* e inyección de EVOH asistida con balón, con lo que se logró la curación de la fístula y la preservación de la ACI.

Bibliografía

1. Lasjaunias P, Manelfe C, Chiu M. Angiographic architecture of intracranial vascular malformations and fistulas--pretherapeutic aspects. *Neurosurg Rev.* 1986;9:253-63.
2. Newman BC, Hu YC, McDougall CG, Albuquerque FC. Ballon-assisted Onyx embolization of cerebral single-channel pial arteriovenous fistulas. *J Neurosurg Pediatrics.* 2011;7:637-42.
3. Lee JY, Son YJ, Kim JE. Intracranial Pial Arteriovenous Fistulas. *J Korean Neurosurg Soc.* 2008;44:101-4.
4. Halbach VV, Higashida RT, Hieshima GB, Hardin CW, Dowd CF, Barnwell SL. Transarterial occlusion of solitary intracerebral arteriovenous fistulas. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1989;10:747-52.
5. Oyesiku NM, Gahm NH, Goldman RL. Cerebral arteriovenous fistula in the Klippel-Trenaunay-Weber syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 1988;30:245-8.
6. Tomlinson FH, Rüfenach DA, Sundt TM Jr, Nichols DA, Fode NC. Arteriovenous fistulas of the brain and the spinal cord. *J Neurosurg.* 1993;79:16-27.
7. Nakiri GS, Abud TG, Oliveira RS, Santos AC, Machado HR, Abud DG. Endovascular treatment of intracranial pial arteriovenous fistula. *Arq Neuropsiquiatr.* 2010;68:463-5.
8. Masuoka J, Sakata S, Maeda K, Matsushima T. Intracranial pial single-channel arteriovenous fistula presenting with significant brain edema. *J Neurosurg.* 2008;109:497-501.
9. García-Mónaco R, Taylor W, Rodesch G, et al. Pial arteriovenous fistula in children as presenting manifestation of Rendu-Osler-Weber disease. *Neuroradiology.* 1995;37:60-4.
10. Wang YC, Wong HF, Yeh YS. Intracranial pial arteriovenous fistulas with single-vein drainage. *J Neurosurg (Pediatrics 2).* 2004;100:201-5.
11. Giller CA, Batjer HH, Purdy P, Walker B, Mathews D. Interdisciplinary evaluation of cerebral hemodynamics in the treatment of arteriovenous fistulae associated with giant varices. *Neurosurgery.* 1994;35:778-84.
12. Hoh BL, Putman CM, Budzik RF, Ogilvy CS. Surgical and endovascular flow disconnection of intracranial pial single-channel arteriovenous fistulae. *Neurosurgery.* 2001;49:1351-63.
13. Oda M, Takahashi JA, Hashimoto N, Oyama T. Rendu-Osler-Weber disease with a giant intracerebral varix secondary to a high-flow pial AVF. *Surg Neurol.* 2004;61:353-6.
14. Zenteno M, Santos-Franco J, Rodríguez-Parra V, et al. Management of direct carotid-cavernous sinus fistulas with the use of ethylene-vinyl alcohol (Onyx) only: preliminary results. *J Neurosurg.* 2010;112:595-602.
15. Cognard C, Januel AC, Silva NA Jr, Tall P. Endovascular treatment of intracranial dural arteriovenous fistulas with cortical venous drainage: new management using Onyx. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008;29:235-41.
16. Kirsch J, Huppertz HJ, Spetzger U, Hetzel A, Seeger W, Schumacher M. Transvenous treatment of carotid cavernous and dural arteriovenous fistulae: results for 31 patients and review of the literature. *Neurosurgery.* 2003;53:836-57.
17. Weber W, Siekmann R, Kis B, Kuhene D. Treatment and follow-up of 22 unruptured wide-neck intracranial aneurysms of the internal carotid artery with Onyx HD 500. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005;26:1909-15.
18. Barrow DL, Spector RH, Braun IF, Landman JA, Tindall SC, Tindall GT. Classification and treatment of spontaneous carotid-cavernous fistulas. *J Neurosurg.* 1985;62:248-56.
19. Kellogg JX, Kuether TA, Horgan MA, Nesbit GM, Barnwell SL. Current concepts on carotid artery-cavernous sinus fistulas. *Neurosurg Focus.* 1998;5(4):E12.
20. Lasjaunias P, Berenstein A. Arteriovenous fistulas. En: Lasjaunias P, Berenstein A, eds. *Surgical Neuroangiography: Endovascular Treatment of Craniofacial Lesions.* Berlín: Springer-Verlag; 1987. Vol. 2. p. 175-233.
21. Viñuela F, Drake CG, Fox AJ, Pelz DM. Giant intracranial varices secondary to high-flow arteriovenous fistulae. *J Neurosurg.* 1987;66:198-203.
22. Nelson K NY, Lasjaunias P, Berenstein A. Endovascular embolization of congenital intracranial pial arteriovenous fistulas. *Neuroimaging Clin N Am.* 1992;2:309-17.
23. Aoki N, Sakai T, Oikawa A. Intracranial arteriovenous fistula manifesting as progressive neurological deterioration in an infant: case report. *Neurosurgery.* 1991;28:619-22.
24. Pillai A, Rajeev K, Unnikrishnan M. Surgical management of a pial arteriovenous fistula with giant varix in an infant. *Neurol India.* 2006;45:434-6.
25. Weoun YC, Yoshida Y, Sachet M, et al. Supratentorial cerebral arteriovenous fistulas (AVFs) in children: review of 41 cases with 63 non choroidal single-hole AVFs. *Acta neurochir (Wien).* 2005;147:17-31.
26. Youn SW, Han MH, Kwon BJ, Kang HS, Chang HW, Kim BS. Coil-based endovascular treatment of single-hole cerebral arteriovenous fistulae: experiences in 11 patients. *World Neurosurg.* 2010;73:2-10.
27. Tabatabai SA, Zadeh MZ, Habibi Z, Meybodi AT, Hashemi M. Intracerebral atypical calcification in nongalenic pial arteriovenous fistula: a case report. *Cases J.* 2008;19;1(1):335.
28. Hermier M, Turjman F, Bozio A, Duquesnel J, Lapras C. Endovascular treatment of an infantile nongalenic cerebral arteriovenous fistula with cyanoacrylate. *Childs Nerv Syst.* 1995;11:494-8.

Síndrome de Yunis-Varon

Ricardo Elizondo-Dueñez¹, Gerardo Rivera-Silva², Hernán Marcos Abdala²,
Marcelo López-Altamirano¹ y Héctor R. Martínez-Menchaca^{1,2*}

¹Departamento de Cirugía Maxilofacial Odontológica; ²Laboratorio de Ingeniería Tisular y Medicina Regenerativa, Universidad de Monterrey, San Pedro Garza García, N.L.

Resumen

Yunis y Varon describieron por primera vez en 1980 este padecimiento. El síndrome de Yunis-Varon es una condición autosómica recesiva rara. Esta displasia cleidocraneal se caracteriza por una anomalía generalizada en el aspecto de huesos y dientes; además, suele afectar al aparato cardiovascular y a tejidos provenientes del ectodermo. El objetivo de este trabajo es presentar la imagen radiológica de un paciente con este raro síndrome.

PALABRAS CLAVE: Yunis-Varon. Malformación Congénita. Displasia cleidocraneal.

Abstract

In 1980, Yunis-Varon described this disease. Yunis-Varon syndrome is a rare autosomal recessive disease. This cleidocranial dysplasia is characterized by bone and tooth disorders, in addition tends to affect the cardiovascular system and tissues from ectoderm. This report describes the radiologic image of a patient with Yunis-Varon syndrome.

KEY WORDS: Yunis-Varon. Congenital abnormality. Cleidocranial dysplasia.

Caso clínico

Hombre de 17 años de edad con antecedente de retraso en la aparición de los dientes primarios. Se presentó a consulta por dientes apiñados, tanto en el maxilar como en la mandíbula, y ausencia de piezas dentarias permanentes. El paciente presentaba estatura baja, ojos prominentes, hipertelorismo, dedos deformados, problemas de pronunciación y hombros encogidos. En la vista del perfil se encontró una prominencia del hueso frontal, orejas displásicas, hundimiento del puente nasal, de los márgenes infraorbitarios y micrognatia (Fig. 1 A). La examinación intraoral desveló ausencia de piezas dentarias y un paladar ojival (Fig. 1 B). La radiografía panorámica de la cavidad oral mostró múltiples dientes sin brotar y ausencia

de piezas dentarias permanentes (Fig. 2 A). Ante la sospecha diagnóstica del síndrome de Yunis-Varon, se realizó una cefalometría frontal simple identificando la fontanela anterior abierta (Fig. 2 B). Para ratificar el diagnóstico, se efectuó una cefalometría lateral, que expuso hipoplasia maxilar, del margen del zigoma e infraorbital; asimismo, se corroboró la falta de erupción de varias piezas dentarias (Fig. 2 C); además, una radiografía posteroanterior de tórax mostró clavículas hipoplásicas. El análisis del caso fue terminado al descartarse malformaciones cardíacas por ecocardiografía y pulmonares y nerviosas por tomografía computarizada (TC).

El síndrome de Yunis-Varon es un padecimiento de herencia autosómica recesiva, extremadamente raro; el análisis cromosómico revela un cariotipo normal. El diagnóstico puede sospecharse por la existencia de fontanela anterior abierta, microprognatismo, hipertelorismo, braquicefalia, prominencia parietal y frontal, huesos faciales pequeños, puente nasal bajo, paladar estrecho y alto, desarrollo incompleto de los senos

Correspondencia:

*Héctor R. Martínez Menchaca
Director de Programa de Médico Cirujano Dentista,
Universidad de Monterrey
Av. Morones Prieto 4500 Pte.
C.P. 66238, San Pedro Garza García, N.L.
E-mail: hector.martinez@udem.edu.mx

Fecha de recepción en versión modificada: 11-10-2011

Fecha de aceptación: 11-10-2011

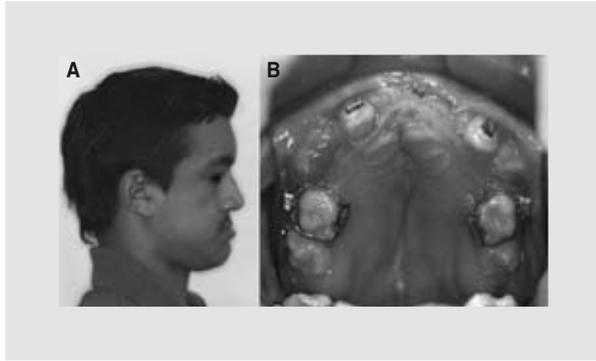


Figura 1. Imágenes del paciente. **A:** vista de perfil donde se muestran rasgos característicos del síndrome de Yunis-Varon. **B:** vista oclusal superior que expone varias piezas dentarias sin brotar y paladar ojival.

accesorios y células aéreas del hueso mastoideo^{1,2}. La dentición primaria suele ser incompleta y tardía, situación similar con la dentición permanente, con la particularidad de que algunos dientes son supernumerarios y mal alineados, especialmente los premolares³. En general, son personas de estatura baja, con una posición anormal baja de los hombros, debido a que las clavículas pueden estar ausentes o hipoplásicas. El tórax es angosto por costillas cortas y oblicuas, con presencia ocasional de escoliosis. En las manos pueden presentar asimetría de los dedos por ausencia de falanges⁴. Su inteligencia es normal, aunque puede asociarse con déficit auditivo. El examen radiológico se caracteriza por anomalías de cráneo, maxilares, dientes, clavículas y huesos largos⁵.

Aunque es extremadamente raro, este síndrome puede estar relacionado con anomalías que afectan a ojos, sistema musculoesquelético, cardiovascular y otros tejidos provenientes del ectodermo⁶. El diagnóstico de sospecha es clínico y es corroborado mediante técnicas de imagen. La ecocardiografía, la TC, la resonancia magnética y las pruebas de agudeza auditiva son métodos auxiliares para descartar la asociación con otras anomalías congénitas⁷. El síndrome de Yunis-Varon no tiene un tratamiento específico, pero es recomendable, si es meritoria, la corrección quirúrgica de las alteraciones craneofaciodentales;

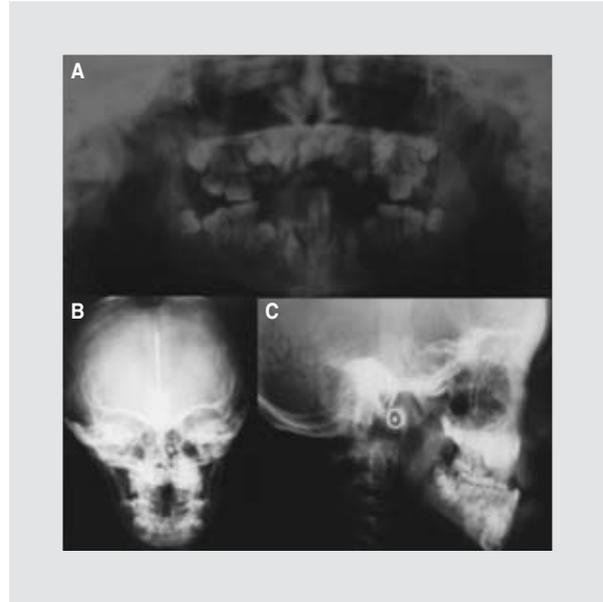


Figura 2. Imágenes radiológicas. **A:** Radiografía panorámica de cavidad oral muestra varias piezas dentarias sin erupcionar (seudo-anodoncia). **B:** Vista posteroanterior de radiografía simple de cráneo, donde se observa la fontanela anterior abierta, huesos faciales hipoplásicos, puente nasal bajo y neumatización adecuada de los senos paranasales. **C:** Cefalometría lateral que exhibe la hipoplasia de la mandíbula, del margen del zigoma e infraorbital y del maxilar, asimismo se corrobora la retención dentaria.

asimismo, se deben detectar otras malformaciones asociadas, con la finalidad de tratarlas cuando sea factible⁸.

Bibliografía

1. Yunis E, Varon H. Cleidocranial dysostosis severe micrognathism bilateral absence of thumbs and first metatarsal bone and distal aphyalangia: A new genetic syndrome. *Am J Dis Child.* 1980;134:649-53.
2. Hughes HE, Partington MW. Brief clinical report: the syndrome of Yunis and Varon - report of a further case. *Am J Med Genet.* 1983;14:539-44.
3. Jensen BL, Kreiborg S. Development of the dentition in cleidocranial dysplasia. *J Oral Path Med.* 1990;19:89-93.
4. Richardson A, Deussen FF. Facial and dental anomalies in cleidocranial dysplasia: a study of 17 cases. *Int J Pediatr Dent.* 1994;4:225-31.
5. Lapeer GL, Fransman SL. Hypodontia, impacted permanent teeth, spinal defects, and cardiomegaly in a previously diagnosed case of the Yunis-Varon syndrome. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol.* 1992;73:456-60.
6. Corona JR, Romo CO, López E, Ramos F, Estrada S, Zepeda L. New ocular findings in two sisters with Yunis-Varon syndrome and literature review. *Eur J Med Gen.* 2011;54:76-81.
7. Ba KD, Diagne F, Diop F, Sarr MM. Prévalence des inclusions et rétentions dentaires dans una population noire sénégalaise. *Inter Orthod.* 2007;5:425-36.
8. Dworzak F, Mora M, Borroni C, et al. Generalized lysosomal storage in Yunis-varon syndrome. *Neuromusc Disord.* 1995;5:423-8.

México retoma un liderazgo regulatorio sobre medicamentos biotecnológicos y biocomparables

Christian López Silva*

Práctica de Ciencias de la Vida, Tsuru Morales Isla Abogados, S.C., México, D.F., Consejo Consultivo de la Fundación Panamericana para la Salud y la Educación en su Iniciativa Biotecnología Segura

Resumen

En el contexto de la transición epidemiológica que México atraviesa actualmente, cobra mayor importancia el acceso adecuado a los denominados medicamentos biotecnológicos. Sin embargo, también representan para las autoridades sanitarias nuevos retos, ya que son productos mucho más complejos, estructural y funcionalmente, que los químicos convencionales. Ha sido necesario por ello actualizar el marco jurídico mexicano, poniendo a México en la vanguardia de este sector. Aquí se describe brevemente qué son los medicamentos biotecnológicos, por qué fue necesaria su regulación diferenciada, cuál ha sido la evolución del marco regulatorio en México y cuáles son las características generales del nuevo sistema.

PALABRAS CLAVE: Medicamentos biotecnológico. Biocomparables. Regulación y marco jurídico.

Abstract

Amid the epidemiological transition that Mexico is currently experiencing, an adequate access to biotech medicines is becoming very important. However, these medicines also involve new challenges for the sanitary authorities, given their higher complexity in structure and function than conventional chemical drugs. Consequently, it has been necessary to update the Mexican legal framework, which has placed Mexico at the forefront in this sector. This article describes briefly what biotech drugs are, why it has been necessary to regulate them differently, the evolution of the regulatory framework in Mexico, and the general features of the new system.

KEY WORDS: Biotech drugs. Biosimilars. Regulation. Legal framework.

Introducción

En el contexto de la denominada transición epidemiológica que México atraviesa actualmente¹, en la cual las enfermedades infecciosas ceden terreno, como causa principal de muerte, a las enfermedades crónicas y degenerativas, cobra una particular importancia el acceso adecuado a los denominados medicamentos biotecnológicos.

En efecto, los medicamentos biotecnológicos representan los tratamientos más avanzados en contra de las enfermedades crónicas y degenerativas², tales como el cáncer³, la diabetes⁴ y la artritis reumatoide⁵. Encontramos aquí una clara razón de salud pública.

Por otra parte, cabe recordar que, de acuerdo a la Ley General de Salud (LGS) (artículos 2 y 27)⁶, el acceso adecuado a los medicamentos y su disponibilidad es un componente esencial del derecho a la protección de la salud, establecido en el artículo 4 constitucional⁷. Encontramos aquí además una razón legal importante.

Sin embargo, al mismo tiempo, estos productos también representan, para las autoridades sanitarias,

Correspondencia:

*Christian López Silva

Socio Director de Ciencias de la Vida

Tsuru Morales Isla Abogados, S.C.

Blvd. Adolfo Ruiz Cortines, 3642, Int. 1502

Col. Jardines del Pedregal, C.P. 01900, México, D.F.

E-mail: clopez@tmlaw.com.mx

Fecha de recepción: 24-03-2011

Fecha de aceptación: 01-04-2011

nuevos retos en términos de su evaluación y regulación, ya que son productos mucho más complejos, estructural y funcionalmente, que los químicos convencionales⁸.

Las diferencias técnicas entre medicamentos químicos tradicionales y medicamentos biotecnológicos son de tal magnitud que requieren la adopción de nuevas normas jurídicas que regulen su evaluación, aprobación y monitoreo⁸.

Sin embargo, ello no es tarea fácil. Para establecer los criterios técnicos y las normas jurídicas que respalden los requisitos del nuevo sistema, se generan fuertes y largas discusiones⁹. Para comprender el problema es clave entender lo siguiente.

El mayor reto no está necesariamente en establecer los requisitos de los primeros medicamentos que pasan por el sistema sanitario, es decir, los aplicables a los llamados medicamentos innovadores. Lo más difícil es definir los requisitos que serán aplicables a los medicamentos de entrada subsecuente, esto es, los que buscan entrar al mercado una vez que vence la patente de los que vinieron primero.

Solamente hasta que quedan definidos, en un país determinado, los requisitos para ambos tipos de medicamentos biotecnológicos (innovadores y de entrada subsecuente), puede decirse que ese país tiene un marco jurídico completo sobre medicamentos biotecnológicos.

De hecho, solamente unos pocos países, dentro de los cuales ahora se encuentra México, han logrado adoptar regulaciones específicas completas¹⁰.

La estructura tradicional del mercado farmacéutico y los medicamentos biotecnológicos

Para apreciar los nuevos retos que los medicamentos biotecnológicos representan para las autoridades sanitarias, es preciso presentar algunas ideas generales sobre el mercado tradicional de medicamentos.

La estructura del mercado farmacéutico que conocemos actualmente se deriva de la experiencia acumulada respecto a los medicamentos químicos convencionales, la cual no necesariamente es aplicable o trasladable automáticamente al mercado de medicamentos biotecnológicos, por las razones que se irán elaborando.

En general, dicho mercado tradicionalmente se estructura en medicamentos innovadores y medicamentos de entrada subsecuente.

Los medicamentos innovadores son aquellos que son desarrollados, aprobados e introducidos en el mercado por primera vez y que vienen protegidos por una patente.

En cuanto al segundo elemento, recordemos que el Estado, a través de una patente, otorga un derecho de exclusividad legal y comercial sobre un invento durante un tiempo determinado, a cambio de que las instrucciones precisas para reproducir dicho invento sean suficientemente descritas en un documento. Al término del periodo de protección, el invento pasa al dominio público y cualquiera puede libremente reproducirlo sin tener que pagar regalías al inventor.

En el caso de los medicamentos, al expirar la patente de un medicamento innovador, cualquiera puede producir libremente el producto farmacéutico. Surgen entonces los medicamentos de entrada subsecuente, cuyos fabricantes aprovechan las instrucciones de elaboración que contiene el mismo documento de patente.

Al no incurrir en los altos costos de investigación y desarrollo, ni en el cobro de regalías por los derechos de patente, los fabricantes de los medicamentos de entrada subsecuente pueden ofrecer un producto a un menor precio.

En consecuencia, la primera condición para que surgiera en su momento un mercado de medicamentos de entrada subsecuente fue que expirara el periodo de protección de las patentes relacionadas.

Por otra parte, los medicamentos innovadores son los primeros en pasar por el sistema de aprobación sanitaria. Precisamente por su novedad se les exige la realización completa de todos los estudios de laboratorio, en animales y en personas, que demuestren su calidad, seguridad y eficacia.

En contraste, para la aprobación de medicamentos de entrada subsecuente, se exige la realización de menos estudios, en parte porque se considera que para entonces se habrá aprendido bastante sobre su comportamiento en la población y en el mercado.

Particularmente en el caso de los medicamentos químicos convencionales, se exigen menos estudios a los de entrada subsecuente en virtud de haber adoptado el criterio de bioequivalencia. Bajo dicho criterio, tratándose de la misma sustancia activa, dos fármacos se consideran equivalentes si la velocidad y extensión con que se absorben en la sangre son similares. De reconocerse como bioequivalentes, se infiere que tendrán el mismo perfil de eficacia y seguridad, y ya no se considera necesario presentar estudios clínicos más completos. A dichos medicamentos

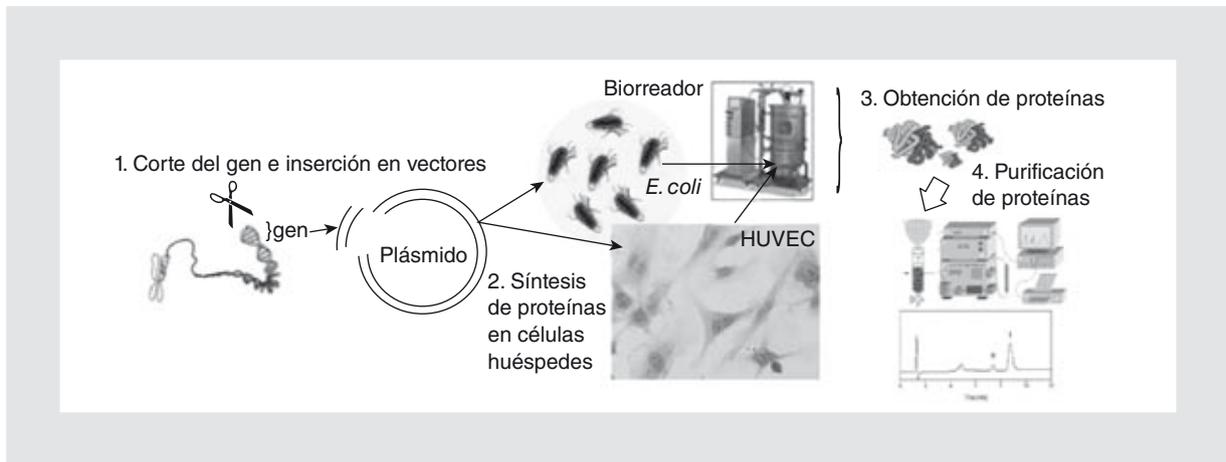


Figura 1. Proceso general de producción de proteínas recombinantes^{11,17}: se selecciona y corta el gen humano que codifica la proteína terapéutica de interés. El gen se inserta en un vector para ser transferido a células huéspedes (por ejemplo, *Escherichia coli* o células endoteliales humanas extraídas de la sangre del cordón umbilical [HUVEC]). Las células se replican en un biorreactor, produciendo la biosíntesis de la proteína. Se extraen después las proteínas de las células y se hace una purificación para eliminar otros compuestos biológicos. La proteína purificada es entonces preparada para su formulación inyectable y es empacada para su distribución.

químicos de entrada subsecuente se les denominó medicamentos genéricos.

De esta manera, al no incurrir tampoco en los altos costos de investigación preclínica y clínica necesarios para obtener una aprobación sanitaria, los fabricantes de los medicamentos de entrada subsecuente pueden otra vez ofrecer un producto de menor precio.

Luego entonces, la segunda condición para que surgiera un mercado de medicamentos de entrada subsecuente fue la reducción de los estudios necesarios para obtener su aprobación sanitaria.

Esa fue la experiencia con los medicamentos químicos tradicionales, pero la pregunta es: ¿se puede seguir el modelo tradicional para los medicamentos biotecnológicos?

Como se hará evidente más adelante, las diferencias significativas existentes entre ambos tipos de medicamentos indican que no puede seguirse exactamente el mismo modelo. Se requiere uno diferente. La realidad científica dicta un cambio normativo.

Medicamentos biotecnológicos y sus diferencias con los medicamentos químicos convencionales

Para aclarar los conceptos y diferencias relevantes, se consideran medicamentos biotecnológicos a aquellos que son producidos usando organismos vivos y técnicas de biología molecular. Este tipo de medicamentos normalmente contienen como principio activo proteínas recombinantes o anticuerpos monoclonales¹¹. En otras jurisdicciones se les conoce como *biosimilars*¹²⁻¹⁴,

*follow-on biological products*¹⁵ o *subsequent entry biologics*¹⁶.

El origen y proceso de elaboración de los medicamentos biotecnológicos es tan específico y complejo (Fig. 1) que normalmente se dice, en el caso de estos medicamentos, que «el proceso es el producto». En efecto, cualquier cambio en el proceso de elaboración puede dar lugar a efectos indeseados.

Por ejemplo, la etapa de purificación es esencial para el perfil de seguridad del fármaco, ya que cualquier impureza biológica puede tener serias consecuencias en la aplicación clínica del medicamento¹⁷.

Ahora bien, a diferencia de los medicamentos químicos convencionales, los cuales consisten en moléculas pequeñas y de estructura relativamente sencilla, lo que los hace fáciles de producir y replicar, los medicamentos biotecnológicos consisten en moléculas de gran tamaño y de una gran complejidad estructural (Fig. 2), lo que hace que sean difíciles de reproducir y que su proceso productivo sea difícil de controlar.

La complejidad estructural y funcional significativamente mayor de los medicamentos biotecnológicos tiene como consecuencia importante que no pueden ser evaluados bajo los mismos criterios técnicos y normas jurídicas que los medicamentos químicos convencionales.

La Organización Mundial de la Salud así lo ha reflejado en sus Recomendaciones para la Evaluación de Medicamentos Biotecnológicos, a los que denomina productos bioterapéuticos similares (PBS). En dichas recomendaciones se resume concisamente el problema y la solución: «El término medicamento genérico

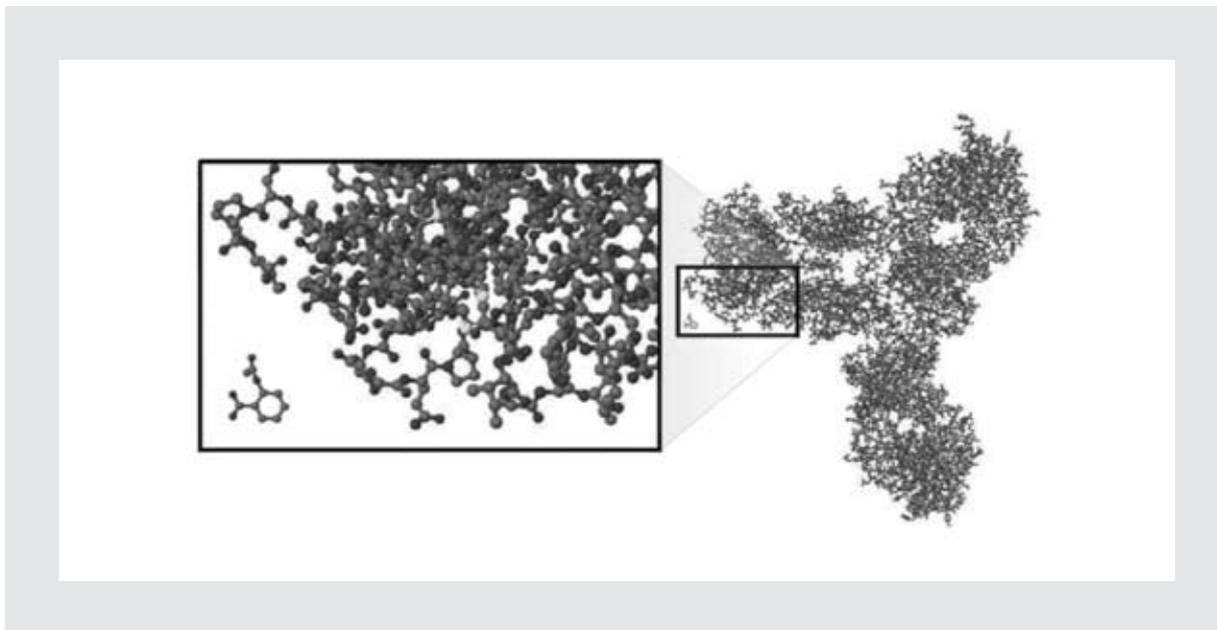


Figura 2. Comparación entre una molécula de aspirina (esquina inferior izquierda del recuadro ampliado) y un anticuerpo monoclonal¹³.

es utilizado para describir los productos medicinales constituidos por pequeñas moléculas de origen químico, estructural y terapéuticamente equivalentes a un medicamento cuya patente y/o periodo de protección de datos han caducado. La demostración de bioequivalencia del medicamento genérico con un producto de referencia suele ser generalmente adecuada y suficiente para inferir la equivalencia terapéutica entre el medicamento genérico y el producto de referencia. Sin embargo, este enfoque establecido para los medicamentos genéricos no resulta adecuado para el desarrollo, la evaluación y la autorización de los PBS, ya que consisten en proteínas relativamente más grandes y complejas, y más difíciles de caracterizar. El desempeño clínico de los productos bioterapéuticos también puede verse muy influido por el proceso de fabricación, requiriéndose por ello algunos estudios clínicos para probar la seguridad y la eficacia de un determinado PBS»⁸.

Evolución de la regulación en México sobre medicamentos biotecnológicos

El marco regulatorio sobre medicamentos biotecnológicos ha recorrido un largo camino en nuestro país. A finales de la década de 1990 en México se introdujeron algunas reformas legales con el fin de regular los medicamentos biotecnológicos innovadores, que para entonces ya tenían varios años en el mercado farmacéutico global.

Consideremos que el primer medicamento biotecnológico que llegó al mercado fue la insulina humana recombinante, una proteína que fue desarrollada en 1978 en universidades de EE.UU, a partir de la modificación genética de un plásmido y la transformación y expresión en una bacteria (*Escherichia coli*). Los investigadores principales crearon la primera compañía biotecnológica a nivel mundial. El «proceso de elaboración de quimeras moleculares biológicamente funcionales», por medio del cual la hazaña fue lograda, fue patentado en 1980¹⁸. La naciente empresa se alió con una gran compañía farmacéutica para su comercialización y su aprobación como medicamento por parte de la *Food and Drug Administration* (FDA), lo cual lograron en 1982. Nació así la industria biotecnológica de medicamentos.

Volviendo a México, en 1997 la LGS fue reformada para contemplar los productos biotecnológicos en general (artículos 282 bis, 282 bis 1 y 282 bis 2)¹⁹. Sin embargo, dicha reforma fue muy precaria y no estaba dirigida solamente a medicamentos, sino a todo tipo de productos, incluyendo alimentos, insumos para la salud y plaguicidas.

Con todo, en su aplicación farmacéutica, lo anterior motivó que en 1998 se reformara el Reglamento de Insumos para la Salud (RIS), por medio de la cual fueron introducidos los artículos 81, 177 y 178²⁰. En dichas disposiciones se definió biofármaco y biomedicamento, así como los requisitos para su evaluación y aprobación, y la liberación de lotes. La reforma previó

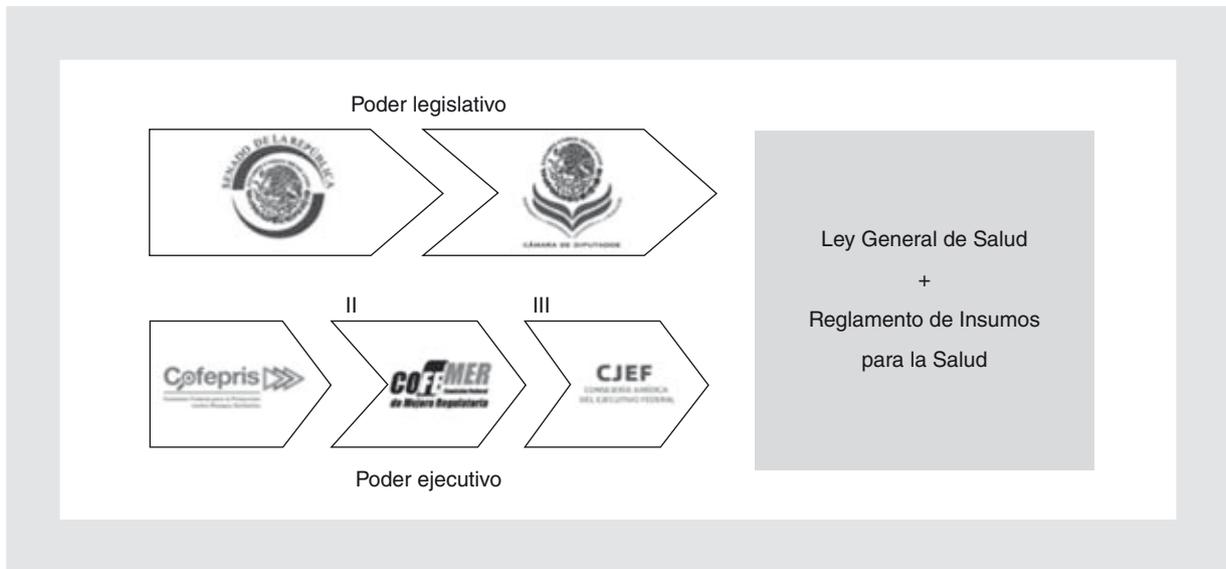


Figura 3. El marco jurídico básico sobre medicamentos biotecnológicos en México fue recientemente completado. Se compone de la LGS y del RIS. En su formación participaron diversas autoridades.

la presentación de los «estudios *in vitro* o clínicos que señale la Secretaría», con lo cual introdujo un sistema general de caso por caso. Cabe añadir que dicho principio regulatorio es un común denominador en diversas áreas asociadas a la regulación de tecnologías avanzadas, incluyendo la biotecnología agrícola.

Bajo dicho esquema en México se aprobaron más de 170 medicamentos biotecnológicos²¹.

Para entonces, muchas patentes sobre medicamentos biotecnológicos seguían en vigor y todavía no se lograba plantear seriamente a nivel mundial el surgimiento de un mercado de medicamentos biotecnológicos de entrada subsecuente. Pero la tecnología y el mercado avanzaron rápidamente y en 2004, tanto en EE.UU. como en la Unión Europea, comenzó a discutirse formalmente el eventual escenario. A la postre, sería la Unión Europea quien lograría un año más tarde adoptar diversas directrices específicas¹² que la colocarían en el liderazgo absoluto de la materia. A partir de ahí se generaría un claro interés en otros países por ordenar un mercado nacional de biotecnológicos propio.

En ese contexto internacional, en México se iniciaron formalmente en 2007 diversos foros de discusión en el seno del Congreso^{22,23}, los cuales informaron un proceso legislativo que culminaría en 2009 en una reforma de la LGS²⁴. Con dicha reforma se adicionó el artículo 222 bis, en el cual se establecieron las bases o principios generales del mercado de medicamentos biotecnológicos de entrada subsecuente en nuestro país, a los cuales la ley denominó biocomparables.

Con dicha modificación legislativa de 2009, México se convirtió en un líder regulatorio en la materia, pues en ese entonces solamente la Unión Europea había expedido legislación especial para biotecnológicos de entrada subsecuente.

Sin embargo, toda ley expedida por el Congreso requiere de un reglamento que desarrolle con mayor detalle los requisitos y procedimientos para realizar lo que la ley ha establecido en términos muy generales. Y, como se dice coloquialmente, «el diablo está en los detalles». Empezó entonces un nuevo esfuerzo regulatorio que se llevaría a cabo en tres etapas sucesivas (Fig. 3), lo cual tomaría otros dos años.

Recordemos que, a diferencia de las leyes que son emitidas por el Congreso, los reglamentos son emitidos por el poder ejecutivo, formalmente por el Presidente, pero apoyado por sus diversas unidades administrativas, incluyendo Secretarías de Estado y los órganos desconcentrados de estas. En este caso, el proceso regulatorio lo impulsó la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), el órgano desconcentrado de la Secretaría de Salud que administra en México el sistema de aprobación de medicamentos.

En una primera etapa, COFEPRIS convocó a consultas por varios meses a los dos principales actores del mercado de medicamentos²¹, para consensuar las reformas que se propondrían al RIS. Por un lado, se convocó a la Asociación Nacional de Fabricantes de Medicamentos (ANAFAM), una asociación de medicamentos de entrada subsecuente cuya membresía es

mayoritariamente nacional. Por otro lado, se invitó a la Asociación Mexicana de Industrias de Investigación Farmacéutica (AMIIF), una asociación de medicamentos innovadores cuya membresía en la mayoría es transnacional. De ahí resultó un primer anteproyecto de reformas²¹.

En una segunda etapa, el texto consensuado resultante fue sometido a un proceso de consulta pública y revisión ante la Comisión Federal de Mejora Regulatoria (COFEMER)²⁵. En un periodo de 10 meses se recibieron 31 posicionamientos y comentarios de distintos sectores, incluyendo empresas farmacéuticas, despachos legales, asociaciones y fundaciones, tanto nacionales como internacionales. De ahí resultó un segundo anteproyecto de reformas²⁶.

Finalmente, en una tercera y última etapa, el texto revisado fue enviado a la Consejería Jurídica del Ejecutivo Federal, que es el paso previo para la firma del Presidente de la República. Dicha etapa duró más de cinco meses, tiempo durante el cual se volvieron a recibir posiciones diversas y se buscó consensuar un texto que pudiera respaldar la Cámara Nacional de la Industria Farmacéutica (CANIFARMA), que agrupa a toda la industria. Finalmente esto se logró y en una ceremonia celebrada en la residencia oficial de Los Pinos, el 18 de octubre de 2011, el Presidente firmó el Decreto de Reformas al RIS²⁷, el cual fue publicado en el Diario Oficial de la Federación un día después, el 19 de octubre de 2011²⁸.

Cabe mencionar que la Academia Nacional de Medicina de México contribuyó significativamente al proceso de discusión de las reformas al RIS, organizando dos seminarios importantes. El primero, titulado «Medicamentos biotecnológicos en México: oportunidades y desafíos», fue llevado a cabo junto con el Instituto Tecnológico Autónomo de México (ITAM). Tuvo lugar el 15 de abril de 2010 y contó con la participación activa de diversos funcionarios del más alto nivel de la COFEPRIS, así como con consultores internacionales e importantes investigadores nacionales. El segundo seminario, titulado «Medicamentos biotecnológicos: agenda jurídica pendiente para México», fue organizado junto con la Suprema Corte de Justicia de la Nación (SCJN) y la AMIIF. Tuvo lugar el 26 y 27 de agosto de 2010 y contó con la participación activa de magistrados y ministros del poder judicial, funcionarios del más alto nivel de COFEPRIS, expertos del Consejo de Salubridad General, funcionarios del Instituto Mexicano de Propiedad Industrial e investigadores de diversas universidades nacionales.

Características generales del sistema de aprobación de biocomparables

El marco jurídico sobre biocomparables adoptado en México incluye las siguientes características:

- Los medicamentos biotecnológicos de entrada subsecuente se denominan biocomparables, que es un término que los separa claramente del esquema de genéricos de los medicamentos químicos convencionales y que hace referencia al criterio de evaluación adoptado de comparabilidad.
- Para la aprobación de un biocomparable, es necesario presentar estudios preclínicos y clínicos, pero sólo en la medida en que sean necesarios para demostrar un perfil comparable de calidad, seguridad y eficacia respecto al medicamento innovador de referencia.
- En principio, solamente los medicamentos biotecnológicos innovadores pueden ser medicamentos de referencia. Sin embargo, de no existir uno en México, puede usarse un biocomparable previamente registrado en el país.
- Una vez transcurridos 12 años de la fecha de presentación de la patente del innovador, se podrá presentar una solicitud de medicamento biocomparable y realizar los estudios, pruebas y producción experimental correspondientes, en cuyo caso la autorización sólo se otorgará una vez concluida la vigencia de la patente. A esto se le conoce como cláusula bolar.
- Los proyectos se presentan primero ante el Comité de Moléculas Nuevas, donde serán estudiados en el Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos.
- En la etiqueta, los biocomparables serán identificados con las siglas MBB (Medicamentos Biotecnológicos Biocomparables) y los innovadores con las siglas MB (Medicamentos Biotecnológicos), y en ambos casos se incluirá la denominación común internacional.
- En la receta debe anotarse la denominación común internacional y, de manera opcional, la denominación distintiva.
- La venta y el suministro de los medicamentos deberán apegarse a la receta, lo que implica que de colocarse la denominación distintiva, no podrá sustituirse en farmacia.
- Deberá implementarse la farmacovigilancia de los medicamentos biotecnológicos que permita su identificación específica y constante durante todas las etapas del tratamiento. Además, para su

aprobación deberá presentarse un programa de farmacovigilancia intensiva.

- Los establecimientos donde se fabriquen medicamentos biotecnológicos deberán contar con licencia, tener instalaciones apropiadas para los procesos que realicen y áreas separadas para evitar contaminación cruzada. En caso de estar en el extranjero, deberán comprobar la certificación de buenas prácticas de fabricación.
- La autoridad tendrá un plazo de 180 días naturales para emitir una resolución. En caso de no emitirla, se entenderá resuelta en sentido negativo.
- Se realizarán en México los estudios clínicos para biocomparables cuando así lo indique la autoridad.
- Se realizarán en México los estudios clínicos para innovadores cuando se fabriquen en territorio nacional, o cuando así lo indique la autoridad.
- Para el registro de ambos tipos de medicamentos biotecnológicos, se requiere presentar estudios de inmunogenicidad y reportes de efectos adversos, pero para los biocomparables solamente en la medida en que sean necesarios para demostrar comparabilidad de perfiles.
- Para medicamentos biocomparables, se detallan los tipos de pruebas toxicológicas que deberán hacerse en animales, las características de los estudios farmacodinámicos y las características mínimas de los estudios clínicos comparativos.
- Los requerimientos específicos serán definidos caso por caso por la autoridad, pero una vez definidos para un tipo de biocomparable, los requisitos serán publicados para que sean exigidos a los de su misma denominación común internacional, aunque la autoridad podrá cambiarlos, previa publicación, de acuerdo a los avances tecnocientíficos.
- Mientras mejor caracterizada esté una sustancia activa y mejor se demuestre su comparabilidad fisicoquímica, menor evidencia clínica se requerirá para la aprobación de un medicamento biocomparable.

Con las recientes reformas legales, México ha completado la estructura básica necesaria para la evaluación, aprobación y monitoreo de medicamentos biotecnológicos biocomparables. Falta desarrollar a un nivel más específico diversos criterios técnicos, los cuales se irán reflejando en normas oficiales mexicanas y adecuaciones a la farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, para lo cual habrá nuevas oportunidades para que los miembros de la Academia

Nacional de Medicina sigan aportando su conocimiento y experiencia. Pero el primer gran paso se ha dado. México ha retomado un liderazgo regulatorio sobre medicamentos biotecnológicos y biocomparables.

Con alrededor de 180 medicamentos biotecnológicos aprobados a la fecha en México, las reformas vienen a ordenar adecuadamente un mercado de biocomparables que se estima que tiene actualmente un valor aproximado de 2,000-3,000 millones de dólares (10-15% del mercado farmacéutico total).

Con este gran paso no sólo México podría convertirse en un lugar atractivo para invertir en medicamentos biotecnológicos, sino que también podría beneficiarse enormemente su población, al promoverse el acceso adecuado de esta a los tratamientos terapéuticos más avanzados en la actualidad, lo cual finalmente hace valer una garantía constitucional de todos los mexicanos.

Bibliografía

1. Frenk J, Bobadilla JL, Sepúlveda J, Rosenthal J, Ruelas E. Un modelo conceptual para la investigación en salud pública. *Bol Of Sanit Panam.* 1991;111(6):485-96.
2. Walsh G. *Biopharmaceuticals: Biochemistry and Biotechnology.* Nueva Jersey: John Wiley & Sons Limited; 2003.
3. Majidi J, Barar J, Baradaran B, Abdolalizadeh J, Omid Y. Target therapy of cancer: implementation of monoclonal antibodies and nanobodies. *Antibodies.* 2009;18(3):81-100.
4. Kramer I, Sauer T. The new world of biosimilars: what diabetologists need to know about biosimilar insulins. *Br J Diabetes Vasc Dis.* 2010;10:163-8.
5. Nam J, Winthrop K, Van Vollenhoven R, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(6):976-86.
6. Ley General de Salud, publicada originalmente en el Diario Oficial de la Federación el 7 de febrero de 1984.
7. Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, publicada originalmente en el Diario Oficial de la Federación el 5 de febrero de 1917.
8. PARF-OPS. Recomendaciones para la Evaluación de Productos Bioterapéuticos Similares (PBS). Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (PARF)/Organización Panamericana para la Salud (OPS), Documento Técnico n.º 7. Versión en español del documento adoptado por el Comité de Expertos de Estandarización Biológica de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en octubre de 2009. [Internet] Consultado el 15 de octubre de 2011. Disponible en: http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=13592&Itemid=
9. News. US follow-on biologics debate revived. *Nat Rev Drug Discov.* 2009;(8):8-9.
10. Kan H. Summary of the diverse situation of similar biotherapeutic products in the selected countries. *Biologicals.* 2011;39:304-7.
11. Abulafia D, Castañeda G. Medicamentos biotecnológicos y biocomparables, una alternativa farmacológica innovadora y eficaz en la que debemos tener efectivas normas de seguridad. 2011. Iniciativa Biotecnología Segura, Fundación Panamericana para la Salud y la Educación. [Internet] Disponible en: www.biotecnologiassegura.com
12. EMEA. Guideline on Similar Biological Medicinal Products, Committee for Medicinal Products for Human Use, European Medicines Agency, CHMP/437/04, 30 de octubre de 2005. [Internet] Consultado el 10 de octubre de 2011. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003517.pdf.
13. Kozlowski S, Woodcock J, Midthum K, Sherman RB. Developing the Nation's Biosimilars Program. *N England J Med.* 2011;365(5):385-8.
14. Patient Protection and Affordable Care Act, EE.UU., 23 de marzo de 2010. [Internet] Consultado el 7 de octubre de 2011. Disponible en: <http://www.healthcare.gov/law/full/index.html>.

15. Woodcock J, Griffin J, Behrman R, et al. The FDA's assessment of follow-on protein products: a historical perspective. *Nat Rev Drug Discov.* 2007;6(6):437-42.
16. Guidance for Sponsors: Information and Submission Requirements for Subsequent Entry Biologics (SEBs), Health Canada, 5 de marzo de 2010. [Internet] Consultado el 7 de octubre de 2011. Disponible en http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/brgtherap/applic-demanded/guides/seb-pbu/seb-pbu-2010-eng.pdf.
17. Abulafia D, Arellano S. Eficacia y seguridad de los medicamentos biotecnológicos y biocomparables en endocrinología clínica. 2011. *Iniciativa Biotecnología Segura*, Fundación Panamericana para la Salud y la Educación [Internet] Disponible en: www.biotecnologiasegura.com
18. Patente Norteamericana n.º 4,237,224, otorgada el 2 de diciembre a los inventores Stanley Cohen y Herbert Boyer, bajo la titularidad de la Junta de Fideicomisarios de la Universidad de Stanford.
19. Decreto por el que se reforma la Ley General de Salud, publicado en el Diario Oficial de la Federación el 7 de mayo de 1997. [Internet] Consultado el 4 de octubre de 2011. Disponible en: http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/ref/lgs/LGS_ref04_07may97.pdf
20. Decreto de Reforma al Reglamento de Insumos para la Salud, publicado en el Diario Oficial de la Federación el 4 de febrero de 1998. [Internet] Consultado el 9 de octubre de 2011. Disponible en: <http://www.farmacopea.org.mx/legisla/RIS-05-VIII-08.pdf>
21. Manifestación de impacto regulatorio del anteproyecto de decreto que reforma y adiciona diversas disposiciones del Reglamento de Insumos para la Salud, Comisión Federal de Protección contra Riesgos Sanitarias, presentada el 21 de julio de 2010 ante la Comisión de Mejora Regulatoria. [Internet] Consultado el 20 de octubre de 2011. Disponible en: http://www.cofemermir.gob.mx/inc_lectura_regionContentAll_text.asp?SubmitID=20137
22. Saro E. Mexico at the vanguard: A new era in medicines of biotechnological origin. *Journal of Generic Medicines.* 2010;7:4-7.
23. Foro de Medicamentos Biotecnológicos, Comisión de Salud, Cámara de Diputados, México, D.F., México, 2007.
24. Decreto por el que se adiciona un artículo 222 bis a la Ley General de Salud, publicado en el Diario Oficial de la Federación el 11 de junio de 2009. [Internet] Consultado el 31 de octubre de 2011. Disponible en: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5094117&fecha=11/06/2009
25. Procedimiento de Consulta y Mejora Regulatoria, Comisión Federal de Mejora Regulatoria, Expediente n.º 02/0908/210710. [Internet] Consultado el 31 de octubre de 2011. Disponible en: http://www.cofemer.gob.mx/regulaciones/scd_expediente_3.asp?id=02/0908/210710
26. Respuesta al dictamen de impacto regulatorio del anteproyecto de decreto que reforma y adiciona diversas disposiciones del Reglamento de Insumos para la Salud, Comisión Federal de Protección contra Riesgos Sanitarios, presentada el 3 de mayo de 2010 ante la Comisión de Mejora Regulatoria. [Internet] Consultado el 20 de octubre de 2011. Disponible en: http://www.cofemermir.gob.mx/inc_lectura_regionContentAll_text.asp?SubmitID=23098
27. Oficina de la Presidencia. Ceremonia de firma del decreto por el que se reforman y adicionan diversas disposiciones del Reglamento de Insumos para la Salud, Presidencia de la República. [Internet] Consultado el 20 de octubre de 2011. Disponible en: <http://www.presidencia.gob.mx/index.php?p=71537>
28. Decreto por el que se reforman y adicionan diversas disposiciones del Reglamento de Insumos para la Salud, publicado en el Diario Oficial de la Federación el 19 de octubre de 2011. [Internet] Consultado el 31 de octubre de 2011. Disponible en: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5214882&fecha=19/10/2011

Neurorrehabilitación: de un pasado rígido a un futuro plástico

Jaime Bayona-Prieto¹, Edgardo Bayona² y Fidas E. Leon-Sarmiento^{*3,4}

¹Centro de Investigaciones en Rehabilitación Integral & Neurofisiología, CIRINEO, Bogotá, Colombia; ²Laboratorio Neuroclínico Funcional, Neuro.net, Bogotá, Colombia; ³Unidad de Parkinson & Movimientos Anormales, Medicencias Research Group, Bogotá, Colombia; ⁴Unidad de Medicina Aeroespacial, Departamento de Medicina Interna, Universidad Nacional, Bogotá, Colombia

Resumen

Desde la Antigüedad, diversas culturas, incluyendo la china, la egipcia, la griega, la hindú y la romana, ofrecían soluciones rígidas para el restablecimiento físico de los afectados por diversas lesiones neurológicas. Estas medidas, realizadas inicialmente por individuos apartados para tal oficio, evolucionaron con el paso del tiempo, apoyándose en el descubrimiento y la comprensión de la llamada «plasticidad neural», y en las evidencias actuales de que el sistema nervioso se remodela, aun en etapas adultas. Actualmente se sabe que la modulación sináptica es la base de la neurorrehabilitación, la cual se incrementa por el uso y la aplicación de protocolos específicos a cada trastorno, dentro de los cuales se incluye, además de todo lo conocido hasta la fecha, aspectos relacionados con neurorobótica, neurorestauración, neuromodulación, neuroestimulación y aun realidad virtual, entre muchos otros más. La neurorrehabilitación ha logrado acercar la ciencia moderna con el arte manual antiguo, ayudando con ello a cambiar, de manera positiva, la actitud hacia el discapacitado del siglo XXI y, ofrece nuevas esperanzas de recuperación funcional, donde antes no existía ninguna. Además, brinda oportunidades de alcanzar una mejor calidad de vida a los individuos afectados y sus correspondientes familias. De manera interesante, los enfoques modernos de intervención en la neurorrehabilitación son ahora de carácter multidisciplinario y útiles para los humanos en tierra, con aplicaciones favorables aun en aquellos que desean conquistar el espacio sideral.

PALABRAS CLAVE: Neurorrehabilitación. Historia. Plasticidad. Neurotecnología.

Abstract

Since ancient times, several cultures including those from China, Egypt, India and Rome gave rigid solutions to improve physical problems of affected people by several neurological disorders. These measures were applied, at that time, by individuals prepared for doing such task. It evolved throughout the years supported by the discovery and comprehension of the so-called neural plasticity as well as the current evidences that the nervous system is able of remodeling itself even in adult times. It is known today that synaptic modulation is the base of neurorehabilitation improved by use and application of specific protocols to each neurological disorder. Among these, we have to consider not only all of the already known on rehabilitation measures but also on neurorobotic, neurorestoration, neuromodulation, neurostimulation as well as virtual reality, among others interventions. Neurorehabilitation has been able to put together modern science with ancient manual therapies helping to change, in a positive way, the attitude toward people with disabilities in the twenty one century; likewise, it offers new hopes for functional recovery where before was nothing. Further, it gives opportunities to get a better quality of life to affected people and its corresponding families. It is very interesting to know that the modern concepts of neurorehabilitation performed in a multidisciplinary approach are very useful for humans on the Earth and people interested in conquer Space.

KEY WORDS: Neurorehabilitation. History. Plasticity. Neurotechnology.

Correspondencia:

*Fidas E. Leon-Sarmiento
Medicencias Research Group
Calle 50, 8-27 (604)
Bogotá, Colombia
E-mail: feleones@gmail.com

Fecha de recepción: 24-03-2011
Fecha de aceptación: 01-04-2011

Introducción

La asociación mundial de fisioterapia (*World Confederation for Physical Therapy*) define la rehabilitación como el «arte y la ciencia del tratamiento físico»; dicho de otra forma, «es el conjunto de métodos, procedimientos y técnicas que mediante la aplicación de medios físicos curan, previenen, recuperan y adaptan a personas afectadas de disfunciones somáticas y psicósomáticas, y/o a las que se desea mantener en un nivel adecuado de salud»¹. Sin embargo, a pesar de esta conceptualización, aún hay mucho por concretar con respecto al alcance de la misma.

Como ejemplo de esto, Popper, en su lógica de la investigación científica, expuso que «una proposición es científica cuando es susceptible de ser falseada...» y avanza, además, en este concepto cuando afirma que «... De esa forma, en la búsqueda de refutaciones, es como la ciencia puede progresar y avanzar» y continúa diciendo que «... La ciencia progresa gracias al ensayo de prueba y error...»². Concluye, de manera casi desafiante, que la ciencia avanza «porque se busca la verdad, incluso aunque nunca podamos estar seguros de haberla encontrado»³. Para Popper, existen «dos mundos» en salud: el «mundo 1» pertenecería a la ciencia médica y el «mundo 2» al de la ortopedia. En este punto, la neurorrehabilitación serviría de puente entre las ciencias manuales como la ortopedia y el resto de las ciencias médicas⁴, es decir, la neurorrehabilitación busca aproximar la concepción denominada científica al arte conceptualizado como trabajo práctico o manual⁵.

Así, entonces, la neurorrehabilitación construye su filosofía alrededor de hechos, en los cuales cada individuo posee capacidades diferentes de recuperación o, dicho de otra forma, posee una plasticidad inherente y, en ocasiones, heredada que le permitirá restablecer funciones perdidas o deterioradas originadas por un insulto neural. Para tal fin hay que brindar un «conjunto de tratamientos mediante los cuales una persona con capacidades diversas se reorienta mental, física, ocupacional y laboralmente para desenvolverse de la forma más normal posible en su medio social»⁶.

En este sentido, los avances hechos en neurorrehabilitación han permitido cambiar la actitud hacia el discapacitado, al refutar conceptos preestablecidos y basados en antiguos postulados de las ciencias neurológicas, usados, desafortunadamente, aun por clínicos modernos. Así, la neurorrehabilitación respalda la propuesta de Popper, porque busca llegar a una verdad

por diferentes medios que pretenden contradecir teorías con el objetivo de avanzar en el mejoramiento de la calidad de vida de los pacientes afectados^{7,8}.

Pasado rígido

El hombre ha buscado siempre la restauración física humana, extrayendo el término *fisioterapia* del griego *Kinesis*, que significa «movimiento y terapia»⁹. Por ello es interesante ver cómo una de las primeras descripciones relacionadas con la rehabilitación neurológica se hizo hace aproximadamente 5,000 años¹⁰. En el escrito conocido como *Kang-fou*, fechado en el año 2700 a. C., también se habla de las bondades del ejercicio terapéutico practicado por los bonzos del Tao-Tse de China¹¹. Asimismo, en el *Ayurveda*, que data del año 1800 a. C., se describe la gimnasia como fundamento de recuperación de la enfermedad^{10,11}.

Aunque no está claro cómo se practicó la rehabilitación durante los periodos egipcio y griego, en *La Odisea* de Homero se registró que Elpenor, el más joven de los compañeros de Ulises, se desplomó desde el tejado, cayó de cabeza, se rompió el cuello «y su alma bajó a los infiernos» sin recibir neurorrehabilitación¹². Hipócrates, por su parte, le dio un nuevo rumbo a la rehabilitación. En la historia de la medicina o $\pi\epsilon\rho\iota\ \tau\alpha\upsilon\ \epsilon\upsilon\tau\omicron\sigma\ \pi\alpha\nu\tau\upsilon$, se describe el empleo de medios físicos, higiénicos y dietéticos¹³ para tratar la enfermedad, y darle una respuesta positiva a los problemas físicos que el paciente enfrentaba¹⁴, algo que contrastaba con la forma mítica que existía para abordar los problemas de la «memoria» o el «alma». Este abordaje, propuesto por Hipócrates, fue criticado por los romanos, quienes, por su orientación rígida, consideraban esto como idolatría al propio cuerpo, y no a los dioses. Sin embargo, con el paso del tiempo, reconocieron la importancia de esta práctica. Con la llegada del cristianismo, y bajo el mandato del emperador Teodosio, se puso fin a dicha práctica, incluyendo la suspensión de los Juegos Olímpicos en el año 394 de nuestra era¹⁵. En la Edad Media se dio una clasificación a los ejercicios, al masaje y a los aparatos rígidos usados para tal fin, lo cual dio sentido nuevamente a la rehabilitación e higiene personal como prácticas curativas.

El principio de rehabilitar se mantuvo y, en ocasiones, se pretendió renovar con el paso del tiempo. El concepto de tratamiento físico avanzó con Aureliano y De Tralles, defensores de la rehabilitación del individuo enfermo¹⁰. En la Edad Media la rehabilitación la realizaban los monjes y el ejercicio era practicado por la nobleza y los primados eclesiásticos¹⁶. Hacia el final

de esa época se logró darle nuevamente un valor medicinal a la balnearia e hidroterapia, cuyos avances se truncaron con la peste negra que irrumpió en Europa.

En el Renacimiento se marcaron cambios con respecto al pensamiento galénico y se retomó el interés por el cuerpo humano. Leonardo da Vinci encabezó ese cambio, seguido por Vesalius y Vittorino da Feltra, quienes reintrodujeron la importancia de la rehabilitación en la educación de la época; de este trabajo surge, en 1553, lo que se podría considerar como el primer libro que describe el ejercicio como herramienta terapéutica¹⁷.

Hacia el siglo XVII, las teorías de Descartes y la influencia de Galileo influyeron en los conceptos de rehabilitación; igualmente, los aportes de Giovanni Borelli abrieron un camino para el análisis del movimiento corporal humano, esto gracias a la descripción de los principios mecánicos de tensiones, fuerzas y leyes de palanca¹⁸. Otros, como Thomas Sydenham, consideraron los agentes físicos como métodos de intervención médica y fomentaron el uso de materiales hídricos como compuesto básico para la rehabilitación.

Durante el periodo de la Ilustración aparecieron los primeros teóricos de lo que conocemos hoy como neurorrehabilitación. Federicus Hoffmann enfatizó en la importancia del ejercicio como tratamiento de rehabilitación¹⁹, lo cual facilitó el trabajo a Nicolas Andry, quien profundizó sobre la interrelación entre el ejercicio y la salud. Tissot recomendó también, para entonces, que el paciente fuera movilizado inmediatamente después de la cirugía, combinando esto con balnearios termales para aliviar diversas dolencias²⁰.

Durante el siglo XIX se avanzó en la mecanoterapia usando poleas, pesas, palancas y bandas, incorporando además los estímulos eléctricos a los programas de rehabilitación¹⁷. Esto dio origen al electrodiagnóstico y al análisis del control motor como una forma de evaluación y seguimiento de la neurorrehabilitación¹⁸. La práctica del masaje fue introducida por Johan Georg Metzger; de igual forma, aparecieron métodos como la quiropraxia y la osteopatía, diseñadas por Daniel Palmer y Andrew Taylor, respectivamente¹⁹, como métodos coadyudantes en los programas de neurorrehabilitación de la época.

Debido a la Primera Guerra Mundial fue necesario implementar, en los hospitales militares de los países en conflicto, estrategias de rehabilitación que incluyeron la kinesiología y los ejercicios de resistencia progresiva²⁰, utilizados actualmente en la neurorrehabilitación⁵. Esto involucró conceptos elaborados

de control sensorial y motor, entre otros más, algo que permanece aún muy inmaduro en los países en vías de desarrollo.

Presente dinámico

El término *neurorrehabilitación* es relativamente reciente. La Organización Mundial de la Salud lo define como un proceso activo, por medio del cual los individuos con alguna lesión o enfermedad pueden alcanzar la más óptima recuperación integral posible que les permita su desarrollo físico, mental y social de la mejor forma, para integrarse a su medio ambiente de la manera más apropiada²¹. La neurorrehabilitación plantea el uso de métodos basados en principios planteados por Ernesto Lugano (1906), quien llamó «plasticidad cortical»²² a la remodelación neural obtenida en individuos después de lesiones neurales. Solo hacia la segunda mitad del siglo XX se aceptó la evidencia de que el sistema nervioso era susceptible de modificarse, aun en la vida adulta, siguiendo los experimentos hechos por Donald Hebb^{6,22}.

Un concepto más moderno de la neurorrehabilitación se debe a lo que observó el neurólogo suizo Henrich Sebastian Frenkel²³. En un paciente que padecía tabes dorsal, Frenkel analizó de manera muy aguda cómo a pesar de que inicialmente el enfermo no fue capaz de realizar la prueba dedo-nariz, con el paso de los días mejoró la realización de dicha maniobra. Frenkel descubrió que su paciente había estado entrenando la prueba durante varios días y así logró pasarla en futuras evaluaciones clínicas. Este fue el punto de partida de lo que Frenkel llamó «reeducación funcional», en el mítico hospital de *La Salpetriere*, en París^{24,25}. Dicho programa fue el pionero de muchos que existen hoy alrededor del mundo en neurorrehabilitación moderna²³.

De otro lado, llama la atención que a pesar de existir, desde 1750, estimuladores no invasivos como parte de diversos programas de «reeducación funcional» basados en principios biofísicos, electroestáticos y electrodinámicos, entre muchos otros más²⁶, solo hasta la Segunda Guerra Mundial, resurge el empleo de tales aditamentos, a nivel eléctrico y de forma más reciente electrónicos y aun magnetoeléctricos. Estos avances tecnológicos están siendo usados, ahora, como coadyuvantes en diversos programas de neurorrehabilitación, los cuales, aunados a los métodos convencionales ejecutados de manera manual, permiten acelerar la recuperación de los individuos afectados. De igual forma, los avances en neurofisiología

y neurociencias clínicas, experimentales, aplicadas y funcionales, entre otras, han ayudado a redireccionar diversos programas de neurorrehabilitación en épocas más recientes^{23,26}. Esto ha llevado al desarrollo de nuevos métodos de estimulación neural de forma no invasiva, incluyendo, por ejemplo, la estimulación por ondas de choque extracorpórea, como método de inhibición del dolor²⁷, la retroalimentación dirigida, para la reeducación funcional motora, la estimulación galvánica vestibular en alteraciones cognitivas muy específicas como la heminegligencia, así como la estimulación con corrientes directas y magnéticas, como herramientas terapéuticas de trastornos del movimiento, todo lo cual ha ayudado a avanzar de manera notoria en la restauración clínica de individuos afectados^{5,23,27}.

Estos avances y herramientas han permitido demostrar que la remodelación sináptica es la base de la neurorrehabilitación, que se incrementa por el uso y la aplicación de protocolos específicos a cada síndrome de manera particular, facilitando con esto la recuperación o mejoría de una habilidad perdida²². Dentro de estos protocolos desarrollados en épocas contemporáneas se incluyen, además, medidas físicas, mentales y aun espirituales o, más aún, existenciales. Este enfoque holístico ha permitido encaminar la reincorporación de los pacientes afectadas por diversas enfermedades a un estilo de vida autosuficiente o, por lo menos, cercano a lo ideal. Dicho lo anterior, tenemos, entonces, que la neurorrehabilitación es un proceso multidimensional que solo culmina con el desarrollo máximo de las capacidades personales y el logro de objetivos específicos en el individuo tratado²³.

Futuro plástico

La capacidad de neurorrehabilitación individual está dada por el abordaje integral que se haga del proceso patológico subyacente^{28,29}. Este busca ayudar a establecer nuevas conexiones neurales, con el fin de optimizar intervenciones como la neuromodulación, la neuroestimulación o el neuroretrocontrol, entre muchos otros métodos disponibles encaminados a la neurorrestauración funcional global³⁰. Cabe recordar que es la neurorrehabilitación la que hoy puede ofrecer una esperanza al paciente afectado por diversas injurias neurológicas donde antes no existía ninguna; dado, principalmente, por las claras demostraciones contemporáneas acerca de la forma como el sistema nervioso humano, por adulto que sea, se remodela, de manera negativa o positiva. Por lo anterior, el diseño de un

programa adecuado de neurorrehabilitación deberá contemplar, a partir de la fecha, la neurorrobótica, la neurorrestauración, la neuromodulación y la neuroestimulación, entre muchas otras áreas fundamentadas en neurotecnología (Fig. 1).

Cabe notar que en la neurorrehabilitación no solo se usan habilidades y actitudes de la persona afectada, sino también de su familia y amigos cercanos para llevar al paciente al nivel más alto de independencia, incluyendo el reforzamiento de su autoestima y estado de ánimo. La neurorrehabilitación debe ser, además, holística pero individualizada, inclusiva y participativa, generar independencia, aplicarse de por vida si fuere necesario, oportuna de acuerdo a las necesidades del paciente y orientada hacia la comunidad²³.

Además, la neurorrehabilitación busca entender mejor la verdadera naturaleza del deterioro neurológico en el individuo y las posibles formas de sobreponerse al insulto neural⁵, es decir, más allá de evaluar, diagnosticar o pronosticar²⁹. Dicho de otra forma, es mucho más que realizar terapia física^{30,31}, algo que está aún por entenderse en algunos círculos de profesionales de la salud de algunas latitudes quienes deberán arribar, más pronto que tarde, a entender lo que Ramón y Cajal propuso hace más de un siglo acerca de la remodelación neural. Todo esto convierte a la neurorrehabilitación en un herramienta útil para el profesional de la salud del siglo XXI, quien, con una adecuada formación en dicha área, deberá ayudar a cambiar las propuestas erróneas antiguas de que un cerebro adulto no era capaz de remodelarse o rehabilitarse²². Más aun, la evolución que ha tenido esta rama del conocimiento en los finales del siglo XX y principios del XXI ha permitido avanzar en la forma en cómo se practica y aplica la neurorrehabilitación en países desarrollados, lo cual ha demostrado que esta área de las neurociencias se fundamenta no solo en la rehabilitación motora, sino que incluye también rehabilitación cognitiva, vocacional, sensorial, virtual y aun espiritual, entre muchos otros enfoques que tienen como propósito último mejorar la calidad de vida de los pacientes y sus correspondientes cuidadores³².

Asimismo, la neurorrehabilitación no solo podría servir para mejorar la calidad de vida de los humanos en tierra, sino también para ayudar, de mejor forma, a rehabilitar los efectos que están produciendo en los humanos las nuevas tendencias en el transporte moderno, incluyendo el naciente turismo aeroespacial³³⁻³⁵. Esto debido a que dichos efectos se manifiestan como trastornos del movimiento posvuelo, persisten por largos periodos de tiempo y no se

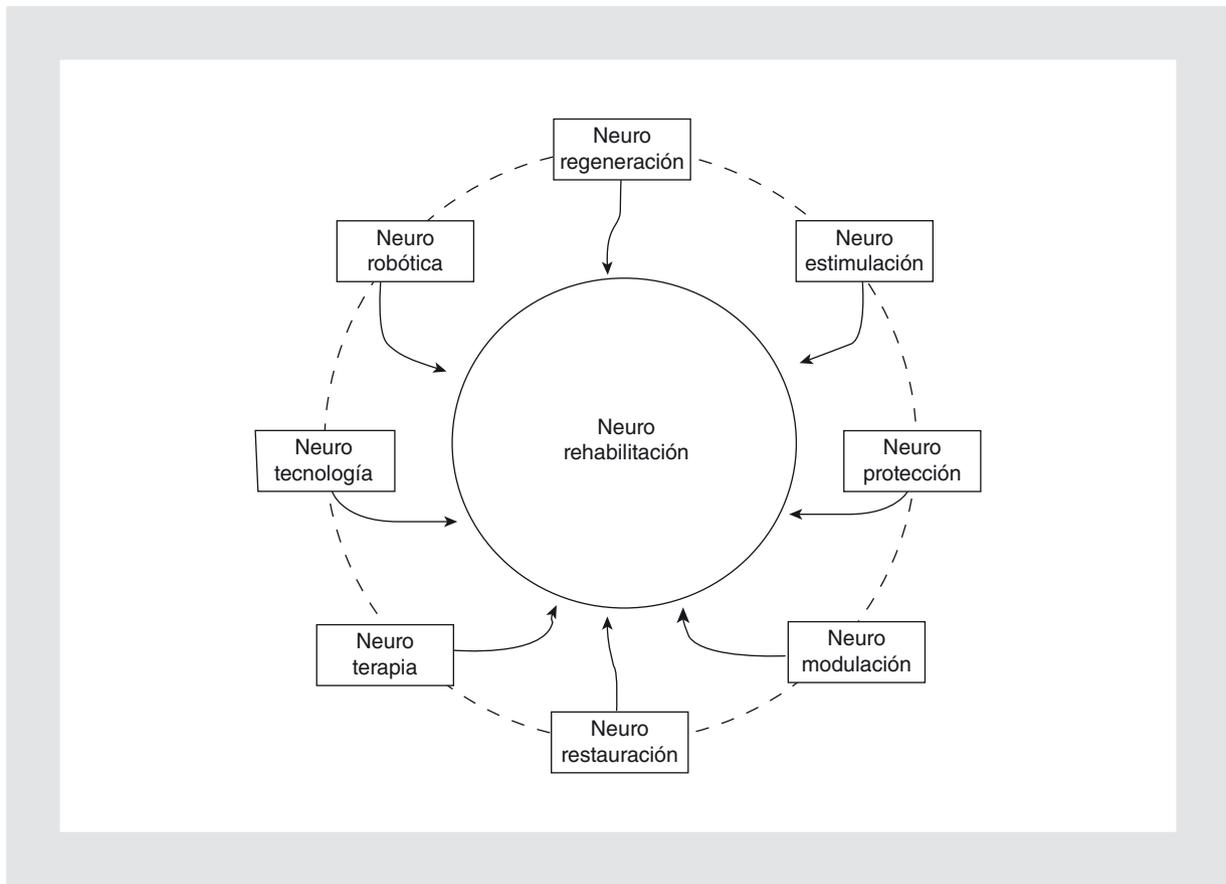


Figura 1. Representación esquemática de las diferentes disciplinas que interactúan entre sí, de manera estrecha (líneas a trazos), y, a la vez, nutren, de manera directa, los programas de la neurorrehabilitación humana (flechas continuas).

corrigen con las medidas establecidas por las guías que se han desarrollado como parte de la medicina basada en la evidencia, establecida para habitantes del globo terráqueo³⁶.

Conclusión

Los avances científicos que se han vivido en diferentes áreas del conocimiento, a través de los siglos, han ido también conquistando el campo de la rehabilitación y, más específicamente, de la neurorrehabilitación humana. Por tal motivo, es fundamental que el profesional de la salud prosiga en la aplicación oportuna de los avances científicos y tecnológicos, relacionados con esta disciplina, con el fin de ayudar a pavimentar un futuro, cada vez menos rígido, empleando de manera práctica el conocimiento que aporta la comprensión de los mecanismos que, sobre plasticidad neural, se siguen descubriendo en diferentes latitudes, basados en la mejor evidencia: los pacientes. Esto con el fin de ofrecer, al final de todo el proceso, una mejor

calidad de vida integral a los seres humanos, durante el resto del siglo XXI.

Agradecimientos

El presente manuscrito es parte de la tesis de grado preparada para optar el título de Maestría en Neurorehabilitación en la Universidad Autónoma de Manizales y Maestría en Investigaciones de la Universidad Sergio Arboleda, del Doctor Jaime Bayona-Prieto.

Los autores agradecen a Mayra Alexandra Gualdron por su colaboración durante la preparación de este manuscrito.

Bibliografía

1. World Confederation For Physical Therapy. First Approved at the 14th General Meeting of WCPT 1999. Revised and re-approved at the 16th general meeting of WCPT 2007 [consultado June 2010]; Disponible en: <http://www.wcpt.org/sites/wcpt.org/files/files>
2. Popper K. La miseria del historicismo. Madrid: Taurus; 1961.
3. Popper K. The logic of scientific discovery. Londres: Hutchinson; 1983.
4. Popper KR, Eccles JR. The self and its brain. Heidelberg: Springer Verlag; 1977.

5. Leon-Sarmiento FE, Bayona EA, Bayona-Prieto J. Neurorehabilitación: la otra revolución del siglo XXI. *Acta Med Col.* 2009;34:88-92.
6. Umphred DA, Carlson C. *Neurorehabilitation for the physical therapist assistant.* Thorofare: SLACK; 2006.
7. Bayona J, Pabon C. Neurorehabilitación y neurorestauración de la marcha en lesiones medulares. *Piensa: Rev Col Podol Pod C Afin.* 2003;1:9-10.
8. León FE. La tridimensionalidad del ser humano: otra pieza clave de la psiconeuroinmunologoendocrinología. *Salud-UIS.* 1999;30:35-7.
9. Daza L. *Evaluación clínica funcional del movimiento corporal humano.* Bogotá: Panamericana; 2007.
10. López JM. *Medicina: historia y sociedad.* México: Ariel; 1980.
11. Fritz S. *Fundamentos del masaje terapéutico.* Barcelona: Mosby; 2005.
12. Homero. *La Odisea.* Bogotá: Sol-90; 2000.
13. González JL. *Átomos, almas y estrellas: estudio sobre la ciencia griega.* Buenos Aires: Plaza y Valdez; 2007.
14. Canguilhem G. *El cerebro y el pensamiento.* [consultado en febrero de 2010]. Disponible en: <http://www.snav2.com.ar/ofic/cerebroypensamiento>
15. EDUCAMADRID. *Consejería de Educación, Madrid. Revista digital I.E.S.* [consultado en enero de 2010]. Disponible en: http://www.educa.madrid.org/web/ies.atenea.../juegos_olimpicos
16. Martínez MM, Pastor Vega JM, Sendra Portero F. *Manual de medicina física.* Madrid: Harcourt Brace; 1998.
17. Quijano PF. *Cristóbal Méndez y el primer libro de kinetoterapia.* *Gac Med México.* 1999;135:655.
18. Trew M, Everett T, García SM, Rojo González JJ. *Fundamentos del movimiento humano.* 5.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2006.
19. Aricas PM, Morales JM, Gálvez DM, et al. *Manual de fisioterapia general. Módulo I.* 1.ª ed. Madrid: MAD-Eduforma; 2004.
20. Russell Silver J. *History of the treatment of spinal Injuries.* *J Royal Soc Med.* 2004;97:148-9.
21. Freeman JA, Hobart JC, Playford ED, Undy B, Thompson AJ. *Evaluating neurorehabilitation: Lessons from routine data collection.* *J Neurol Neurosurg Psychiat.* 2005;76:723-8.
22. Leon-Sarmiento FE, Bayona-Prieto J, Cadena Y. *Plasticidad neuronal neurorehabilitación y trastornos del movimiento: El cambio es ahora.* *Acta Neurol Col.* 2008;24:40-2.
23. Bayona-Prieto J, Bayona E, Leon-Sarmiento FE. *Neurorehabilitación.* En: *Fundamentos de medicina.* Uribe CS, Arana A, Lorenzana P (Eds). CIB. 7.ª ed. Medellín; 2010. p. 745-8.
24. Zwecker IM, Zeilig G, Ohry A. *Professor Heinrich Sebastian Frenkel: A forgotten founder of rehabilitation medicine.* *Spinal Cord.* 2004;42: 55-6.
25. Dimyan MA, Dobkin BH, Cohen LG. *Emerging subspecialties: Neurorehabilitation: Training neurologists to retrain the brain.* *Neurology.* 2008; 70:52-4.
26. Medrano BJ. *Manual de electroterapia.* La Paz: Editorial Ediciones Ltda.; 2010. p. 374.
27. Riener R. *Robot-aided rehabilitation of neural function in the upper extremities.* *Acta Neuroch.* 2007;97(Suppl):465-71.
28. Cajal R. *Degeneration and regeneration of the nervous system.* Londres: Oxford University Press; 1928.
29. Barbro B. *Neurorehabilitation and brain plasticity.* *J Rehab Med.* 2003; 35:1.
30. Arango-Lasprilla JC, Quijano MC, Aponte M, et al. *Family needs in caregivers of individuals with traumatic brain injury from Colombia.* *South America. Brain Inj.* 2010;24(7-8):1017-26.
31. Novack TA, Labbe D, Grote M, et al. *Return to driving within 5 years of moderate-severe traumatic brain injury.* *Brain Inj.* 2010;24:464-71.
32. Bayona-Prieto J, Bayona EA, Leon-Sarmiento FE. *Neuroplasticidad, neuromodulación & neurorehabilitación: Tres conceptos distintos y un solo fin verdadero.* *Salud Uninorte.* En prensa 2010.
33. Leon-Sarmiento FE, Valderrama C, Malpica D, Calderón A. *Airplane headaches: time to classify them.* *Headache.* 2008;48:165-6.
34. Leon-Sarmiento FE, Valderrama C, Calderón A, Malpica D, Fajardo H. *Aerocefalea: despegue y aterrizaje de una nueva entidad clínica.* *Rev Fac Med Unal.* 2008;56:77-9.
35. Valderrama C, Feijo D, Gil CH, Jiménez E, Leon-Sarmiento FE. *Medicina para el aeropasajero colombiano. Si no es ahora, entonces ¿cuándo?* *Acta Med Col.* 2008;33:150-2.
36. Rizzo-Sierra CV, Leon-Sarmiento FE. *Pathophysiology of movement disorders due to gravity transitions: the channelopathy linkage in human balance and locomotion.* *Med Hyp.* En prensa 2011.

César Chavarría Bonequi

Silvestre Frenk*

Unidad de Genética de la Nutrición, Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Instituto Nacional de Pediatría, Secretaría de Salud (SSA)

Aciago fue en verdad el pasado año 2010. Infausto para tres familias; para incontables cofrades y discípulos; para las ciencias metabólicas en México, entendiendo por tales la endocrinología, la genética y la nutriología clínicas, predominantemente, aunque no de modo exclusivo, en sus vertientes pediátricas.

Dolorosamente, durante aquellos meses de enero, febrero y diciembre, vimos extinguirse, sucesivamente, las fructíferas existencias terrenas de los renombrados académicos Salvador Armendares Sagrera, Roberto Martínez y Martínez y César Chavarría Bonequi. Condiscípulos los tres durante sus estudios médicos, compañeros de andanzas, hazañas deportivas, proyectos, investigaciones, escritos; recíprocamente instructores y aprendices ellos, enlazados, engarzados de varias maneras con mis afectos y con mi personal vida académica.

César Chavarría fue hijo de médico y, pasadas las edades, también padre de médico. Recibió en herencia y dio en heredad la naturaleza y esencia del ser y del quehacer médicos, tanto sustentados en lo estrictamente profesional como sublimados en lo académico.

De mediana estatura, delgado, de voz algo más grave de lo que su físico hacía suponer, de hablar pausado en tono tranquilo y respetuoso, ello no reñido con algún ocasional, pero casi siempre justificado, exabrupto, y un expresarse casi obsesivamente de modo gramaticalmente correcto. Tan es así que, conociendo, hablando y escribiendo perfectamente el idioma inglés, apenas tuvo para ello tiempo; llevó Chavarría cursos permanentes de esa lengua, como también de latín e italiano, esto último quizás por un

romántico acercamiento a sus lejanos ancestros por línea materna. Destacaba también por su elegancia y por su atavío siempre impecable.

Sus aspiraciones culturales las cultivó en su carácter de lector y también como infatigable viajero, siempre con inspiración y en compañía de su señora esposa, la trabajadora social Conchita Salgado Meneses. Todo lo cual no se veía reñido con sus variadas aptitudes deportivas, particularmente la natación, que practicaba casi cotidianamente y dicen que de modo perfecto.

No resulta forzado imaginar un vínculo entre la devoción por la exactitud, la precisión y la perfección que caracterizaba el pensamiento y el actuar de Chavarría y la elección que hiciera, siendo un joven médico, por la fisiología y la clínica endocrinológicas como su futuro campo de acción médica especializada. Porque precisos, exactos, casi siempre predecibles son los mecanismos hormonales clásicos.

Y así, tras una breve sensibilización y capacitación en la consulta endocrinológica del original Hospital Infantil de México, marchó Chavarría a su adiestramiento definitivo en la ciudad de Filadelfia. Primero, en el entonces Jefferson Medical College, bajo la tutoría del profesor Karl E. Paschkis, quien antes había sido mentor de Francisco Gómez Mont, mío propio y de otros colegas. Más tarde, en el afán de profundizar en las facetas pediátricas de la endocrinología, completó su adiestramiento con el profesor Angelo di George, en el Hospital St. Christopher de la Universidad Temple. De excelente preparación gozó pues Chavarría, y como excelente endocrinólogo y magnífico maestro se desempeñó a su regreso a México.

Poco tardó Chavarría en sobresalir como figura señera de la endocrinología pediátrica en México y, por supuesto, como docente de gran excelencia, que durante años fue designado como maestro preferido por los estudiantes de medicina del venerable Hospital General de México. Como investigador científico, el área preferida por Chavarría fue la patología tiroidea, particularmente la naturaleza del bocio endémico, los errores enzimáticos generadores de bocios gigantes y

Correspondencia:

*Silvestre Frenk

Academia Nacional de Medicina

Unidad de Congresos del Centro Médico Nacional Siglo XXI

Bloque «B», Avenida Cuauhtémoc N.º 330

Col. Doctores, C.P. 06725, México, D.F.

E-mail: sfrenk23@hotmail.com

el carcinoma medular de la glándula tiroides. Publicó un excelente libro sobre tiroidología pediátrica y varios más, todos ellos sobresalientes. Llegado el momento, cumplió Chavarría con el indeclinable deber cívico de gobernar su institución y fue entonces director general del Hospital Infantil de México «Federico Gómez». Explicablemente, gozó de una vasta clientela privada, y abundan testimonios de la devoción que le guardaron sus pacientes a lo largo de su fructífera vida profesional.

César Chavarría ingresó en esta Academia en el año 1972. El 12 de diciembre del desdichado 2010, a pocas semanas de haber cumplido la edad de 84 años, sucumbió a una neumopatía crónica y al consecutivo cor pulmonale, soportados con entereza y aguante, y perseverando en su noble actividad clínica casi hasta el final.

La Academia, sus amigos y sus discípulos conservaremos intacta su memoria, y vivo su legado científico, profesional y afectivo.



Gaceta Médica de México

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

www.anmm.org.mx

INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

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

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

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

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

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

Editoriales

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

Artículos Originales

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

Resumen en español

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

Resumen en inglés

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

Introducción

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

Material y métodos

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

Resultados

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

Discusión

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

Agradecimientos

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

Referencias

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

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

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

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

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

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

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

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

Cuadros

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

Figuras o gráficas

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

Deben referenciarse en el texto por orden.

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

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

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

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

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

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

Simposios

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

Artículos de Revisión

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

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

Ejercicio Clínico-Patológico

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

Casos Clínicos

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

Historia y Filosofía de la Medicina

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

Imágenes de Medicina

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

Biología Molecular y Medicina

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

Actualidades Terapéuticas

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

Información Epidemiológica

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

Comunicaciones Breves

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

Bioética

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

Salud y Derecho

Esta sección estará dedicada a contribuciones sobre temas actuales que muestren la interrelación entre la salud y derecho con la finalidad de informar a la comunidad médica sobre temas legales de su interés, así como para contribuir a una mejor y más informada práctica legal en temas de salud. La extensión de las colaboraciones será de un máximo de diez cuartillas y deberán incluir resúmenes en español e inglés (máximo 100 palabras). Las referencias bibliográficas tanto en el texto como en el listado, deberán apegarse a las instrucciones descritas para cualquier otra sección.

Noticias y Cartas al Editor

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

Presentación del Manuscrito

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

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

Los trabajos se deberán enviar en su versión electrónica a:

permanyer@permanyer.com

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

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

Índice global del volumen 147

CONTENIDO. Vol. 147 N.º 1 Enero-Febrero 2011

Artículos Originales

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

Artículos de Revisión

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

Artículo de Opinión

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

Artículo Especial

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

Caso Clínico

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

Imágenes de Medicina

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

Biología Molecular y Medicina

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

Historia y Filosofía de la Medicina

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

In Memoriam

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

CONTENIDO. Vol. 147 N.º 2 Marzo-Abril 2011

Artículos Originales

Síndrome de <i>burnout</i> en médicos mexicanos en entrenamiento durante una contingencia sanitaria por virus de influenza A H1N1	97
<i>Fernando Austria-Corrales, Beatriz Cruz-Valdés, Loredmy Herrera-Kiengelher, Juan Carlos Vázquez-García y Jorge Salas-Hernández</i>	
Videofluoroscopia para evaluación de hipertrofia adenoidea y cierre velofaríngeo durante el habla	104
<i>Antonio Ysunza, María Carmen Pamplona, Juan M. Ortega, Héctor Prado</i>	
Relación del índice tobillo/brazo determinado por ultrasonido Doppler con desenlaces cardiovasculares y amputación en un grupo de pacientes con diabetes <i>mellitus</i> 2 estudiados en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán	111
<i>Luis Miguel Miranda Garduño, Rocío Bermúdez Rocha, Francisco J. Gómez Pérez y Carlos A. Aguilar Salinas</i>	
Microbiología del pie diabético: ¿es útil el cultivo tomado con hisopo?	117
<i>Alejandro Ernesto Macías Hernández, José Antonio Álvarez, Francisco Cabeza de Vaca, Aurora Cuevas, América Jazmín Ramírez, Welsy Araceli Ramírez y José Sifuentes-Osornio</i>	
Simposio	
El Plan de Estudios de la Facultad de Medicina en el Siglo XXI	125
<i>Enrique Graue Wiechers</i>	
Hacia un nuevo Plan de Estudios de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)	126
<i>Enrique Graue Wiechers</i>	
Reflexiones acerca de los planes de estudio de la Facultad de Medicina en el Siglo XXI	132
<i>Carlos Viesca Treviño</i>	
Diagnóstico del Plan Único de Estudios de la carrera de Médico Cirujano de la Universidad Nacional Autónoma de México	137
<i>Rosalinda Guevara Guzmán y María Esther Urrutia Aguilar</i>	
Modificaciones al Plan de Estudio de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México: adecuaciones curriculares en los campos básicos	143
<i>María Eugenia Ponce de León Castañeda y Margarita Varela Ruiz</i>	
Las adecuaciones curriculares en los campos clínicos	149
<i>Roberto Uribe Elías</i>	
Plan de Estudios 2010 de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México	152
<i>Melchor Sánchez-Mendiola, Irene Durante-Montiel, Sara Morales-López, Rogelio Lozano-Sánchez, Adrián Martínez-González, Enrique Graue-Wiechers</i>	
Artículo de Revisión	
Reactivación de citomegalovirus en el enfermo grave internado en la Unidad de Terapia Intensiva	159
<i>Raúl Carrillo Esper</i>	
Ejercicio Clínico-Patológico	
Mujer de 33 años de edad con leve dolor toracoabdominal derecho de seis años de evolución, súbitamente agudizado	163
<i>Mara A. Cárdenas-Escudero, Samuel Shuchleib-Chaba, Germán Walter Muruchi-Garrón, Beatriz de León-Bojorge y Carlos Ortiz-Hidalgo</i>	
Imágenes de Medicina	
Neumotórax espontáneo secundario a coccidioidomicosis pulmonar	169
<i>Jorge Vázquez-Lamadrid, María del Rocío Iñiguez-Rodríguez y Sergio Andrés Criales-Vera</i>	
Biología Molecular y Medicina	
Prevención de enfermedades mitocondriales: una esperanza a través del uso de técnicas de reproducción asistida	172
<i>Raúl Eduardo Piña-Aguilar</i>	
Historia y Filosofía de la Medicina	
Gregorio Marañón, un pionero de la endocrinología, cumple 50 años de su fallecimiento	176
<i>Arturo Zárate</i>	
In Memoriam	
Dr. José Kuthy Porter	180
<i>José de Jesús Villalobos Pérez</i>	
Actividades académicas	
Sesión solemne de clausura del centésimo cuadragésimo séptimo año académico	182
<i>Manuel H. Ruiz de Chávez</i>	

CONTENIDO. Vol. 147 N.º 3 Mayo-Junio 2011

Editorial

- La investigación para la salud sí es rentable** 193
Adolfo Martínez Palomo

Artículo Especial

- Tratamiento prehospitalario del accidente ofídico: revisión, actualización y problemática actual** 195
Guillermo Gil-Alarcón, María del Carmen Sánchez-Villegas y Víctor Hugo Reynoso

Artículos Originales

- Urbanización, megalopolización y mortalidad por defectos al nacimiento en menores de cinco años en México** 209
Javier Valdés Hernández, Sonia Canún Serrano, Aldelmo E. Reyes Pablo y Eduardo Navarrete Hernández

- Factores asociados a tuberculosis pulmonar en pacientes con diabetes mellitus de Veracruz, México** 219
Lucía Monserrat Pérez-Navarro, Francisco Fuentes-Domínguez, Jaime Morales-Romero y Roberto Zenteno-Cuevas

- Registro multicéntrico internacional para evaluar la práctica clínica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: subanálisis de la experiencia en México** 226
Guillermo Fanghanel Salmón, Leticia Sánchez-Reyes, Erwin Chiquete Anaya, Julieta de la Luz Castro y Antonio Escalante Herrera

- Evaluación del desempeño docente en Salud Pública mediante tres estrategias** 234
Adrián Martínez-González, Laura Moreno-Altamirano, Efrén Raúl Ponce-Rosas, Adrián Israel Martínez-Franco y María Esther Urrutia-Aguilar

Simposio

- El retiro médico. Introducción** 244
Germán Fajardo Dolci

- Plan de retiro médico para conquistar felizmente la vejez** 246
Nicolás Martín del Campo Martínez y Juan Felipe Sánchez Marle

- El retiro profesional del médico. Dinámica familiar** 250
Héctor G. Aguirre Gas

- Aspectos psicológicos y emocionales del retiro médico. Una primera aproximación** 256
Carlos Campillo Serrano, Gabriel E. Sotelo Monroy y Hugo Dayran Trejo Márquez

- El retiro clínicoquirúrgico del médico en México** 262
Enrique Wolpert Barraza

- Mala práctica y edad avanzada** 266
Germán Fajardo Dolci

Artículo de Revisión

- Evaluación de cremas humectantes disponibles en México** 270
Nydia Roxana Hernández-Barrera, Benjamín Moncada, Josefina Navarrete-Solís, Cornelia Fuentes-Ahumada, Bertha Torres-Álvarez, Juan Pablo Castanedo-Cázares y Pedro Cano-Ríos

Ejercicio Clínico-Patológico

- Mujer de 78 años de edad con dolor abdominal severo** 275
Isaac Baley Spindel, Karla Susana Martín Téllez y Jorge Cervantes Castro

Historia y Filosofía de la Medicina

- Los médicos de Aguascalientes en la Revolución mexicana** 279
Xavier A. López y de la Peña

In Memoriam

- Javier Soberón Acevedo (1930-2009)** 286
Roberto Uribe Elías

Actividades Académicas

- Investigación traslacional. La Facultad de Medicina: un escenario** 288
Guillermo Robles-Díaz

CONTENIDO. Vol. 147 N.º 4 Julio-Agosto 2011

Artículos Originales

- Acrocordones y Acantosis nigricans: correlación con resistencia a la insulina y sobrepeso en niños mexicanos. Piel y resistencia a la insulina en niños** 297
Rodrigo Valdés Rodríguez, Benjamín Moncada González, Silvia Patricia Rivera Rodríguez, Celia Aradillas García, Héctor Hernández-Rodríguez y Bertha Torres Álvarez
- Estimación de la incidencia de influenza pandémica A(H1N1) 2009 en derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social** 303
Víctor Hugo Borja Aburto, Concepción Grajales Muñiz, Margot González León y Juan Manuel Mejía Aranguré
- Conocimientos y prácticas sobre toxoplasmosis en médicos que atienden a mujeres embarazadas en Durango, México** 311
Cosme Alvarado-Esquivel, Antonio Sifuentes-Álvarez, Sergio Estrada-Martínez y Amparo Rojas-Rivera
- Patrones de susceptibilidad bacteriana en infecciones en pacientes adultos con neoplasias hematológicas, fiebre y neutropenia** 325
Jesús Gaytán-Martínez, Maribel Ávila-Morán, José Antonio Mata-Marín, Eduardo Mateos-García, José Luis Fuentes-Allen, Jorge Vela-Ojeda, Abraham Majluf-Cruz y Jaime García-Chávez
- ### Artículo de Revisión
- Principios y técnica de la cirugía con ultrasonido focalizado guiada con resonancia magnética (MRgFUS) en el tratamiento de los miomas uterinos** 333
Jorge Vázquez-Lamadrid, Yeni Fernández-de Lara, Analuz Carrasco-Choque, Cecilia Romero-Trejo, Juan Cosme-Labarthe y Ernesto Roldan-Valadez
- ### Historia y Filosofía de la Medicina
- Pioneros de la cirugía torácica mexicana** 342
Daniel Alejandro Munguía Canales, Carlos Ibarra Pérez y Martha Eugenia Rodríguez Pérez
- ### Casos Clínicos
- Intoxicación por fosfina en el personal sanitario** 350
Francisco Arredondo Trujillo, Martha Patricia Hurtado Pérez y Yaocihuatl Castañeda Borrayo
- Sepsis grave, choque séptico y disfunción orgánica múltiple secundaria a infección por *Kluyvera ascorbata*** 355
Raúl Carrillo Esper, Carlos Peña Pérez, Jimena Muciño Bermejo, Jorge Raúl Carrillo Córdova y Luis Daniel Carrillo Córdova
- Metástasis mamaria de un adenocarcinoma colónico: informe de un caso y revisión de literatura** 361
Isabel Alvarado-Cabrero, Asia Eloísa Sánchez Vivar y Mónica Mohs-Alfaro
- ### El Médico y la Ley
- La epilepsia como causa de inutilidad en las Fuerzas Armadas** 365
José Ramón Cossío Díaz
- ### Carta al Editor
- A propósito del artículo: Signo del lóbulo hendido, ¿curiosidad clínica o marcador de cardiopatía isquémica?** 372
Gabryela Natalia Lárraga Piñones y Benjamín Moncada González

CONTENIDO. Vol. 147 N.º 5 Septiembre-Octubre 2011

Artículos Originales

Brote inusual de histoplasmosis en residentes del estado de México 377

Alexander Corcho-Berdugo, Bertha Muñoz-Hernández, Gabriel Palma-Cortés, Amado Ramírez-Hernández, María Martínez-Rivera, María Frías-de León, María Reyes-Montes, Eduarda Martínez-Valadez, María Manjarrez-Zavala, Leticia Alfaro-Ramos y Anjarath Lorena Higuera-Iglesias

Impacto del aprendizaje basado en problemas en los procesos cognitivos de los estudiantes de medicina 385

María Esther Urrutia Aguilar, Alicia Hamui-Sutton, Sandra Castañeda Figueiras, Teresa Imelda Fortoul van der Goes y Rosalinda Guevara-Guzmán

Hipercolesterolemia familiar homocigota por la mutación c2271delT del gen del receptor LDL, detectada únicamente en mexicanos 394

Lizbeth Martínez, María Luisa Ordóñez Sánchez, Rosario Letona, Verónica Olvera Sumano, Mariano Miguel Guerra, María Teresa Tusié-Luna y Carlos Alberto Aguilar-Salinas

Simposio

Modelo integral de atención para hospitales de alta especialidad 399

Eduardo Vázquez Vela Sánchez

Aspectos conceptuales sobre la misión de los equipos de salud 401

Emilio García Procel

La educación y la investigación en los hospitales de alta especialidad 404

Alberto Lifshitz

Dinámica hospitalaria y organizacional de los institutos nacionales de salud. Relación con los hospitales de alta especialidad 407

Fernando Gabilondo Navarro

Sistema de evaluación por monitoría para hospitales de alta especialidad 411

Germán Fajardo Dolci, Héctor G. Aguirre Gas y Héctor Robledo Galván

Desempeño y remuneración del personal médico 420

Eduardo Vázquez Vela Sánchez

Caso Clínico

Infección por VIH-1 subtipo C. Primer caso informado en México 424

Lydia Guadalupe Rivera-Morales, Itza Eloisa Luna-Cruz, Gerardo Ramos-Alfano, Adrián Geovanni Rosas-Taraco, Javier Ramos-Jiménez, Gerardo del Carmen Palacios-Saucedo, José Manuel Vázquez-Guillén, Moisés Armides Franco-Molina, Reyes Tamez-Guerra y Cristina Rodríguez-Padilla

Imágenes de Medicina

Lipoma intrapancreático: un tumor mesenquimatoso poco frecuente de fisiopatología incierta 429

Alexander Lozano Samaniego, Yukiyosi Kimura Fujikami, Sergio Criales Vera y Miguel Stoopan Rometti

Ejercicio Clínico-Patológico

Carcinoma rectal micropapilar. Un caso inusual 432

Leonardo Saúl Lino-Silva y Rosa Angélica Salcedo-Hernández

Historia y Filosofía de la Medicina

Águeda de Catania: santa patrona de las enfermedades de la glándula mamaria 437

Carlos Ortiz-Hidalgo

In memoriam

Vicente Guarner Dalías 444

Emilio García Procel

CONTENIDO. Vol. 147 N.º 6 Noviembre-Diciembre 2011

Simposio

Problemas globales de salud de impacto local. Introducción	449
<i>Juan Ramón de la Fuente</i>	
La transición en salud y su impacto en la demanda de servicios	451
<i>Pablo Antonio Kuri-Morales</i>	
¿Universalización de la salud o de la seguridad social?	455
<i>Santiago Levy-Algazi</i>	
La necesidad de transformar el sistema de salud en México	469
<i>Malaquías López-Cervantes, Juan Luis Durán Arenas y Marcia Villanueva Lozano</i>	
Propuesta de reforma estructural para el Sistema Nacional de Salud	475
<i>Rodrigo Ares-Parga</i>	
Equidad y financiamiento	482
<i>Fernando Álvarez-del Río</i>	
Seguro Popular: logros y perspectivas	487
<i>Salomón Chertorivski-Woldenberg</i>	
Adquisición de medicamentos en el Seguro Popular: ineficiencia e inequidad	497
<i>Ciro Murayama-Rendón</i>	
Accesibilidad y efectividad en México	504
<i>Carmen García-Peña y César González-González</i>	
Calidad y accesibilidad	510
<i>Enrique Ruelas-Barajas</i>	
Calidad y los sistemas de salud	514
<i>Enrique Ruelas-Barajas</i>	
Educación médica y los sistemas de salud	517
<i>Enrique Graue-Wiechers</i>	
Artículo de Revisión	
Anatomía de los nervios craneales con resonancia magnética de 3.0 Tesla: una revisión práctica para clínicos	526
<i>Oscar Chávez-Barba, Lidieth Martínez-Martínez, José Luis Cazares-Arellano, Manuel Martínez-López y Ernesto Roldan-Valadez</i>	
Casos Clínicos	
Diagnóstico prenatal de un paciente con complejo agnata holoprosencefalia	538
<i>Harry Pachajoa y Juan Carlos Quintero</i>	
Síndrome de Sweet subcutáneo como causa de fiebre de origen desconocido. Informe de un caso y revisión de la literatura	541
<i>Alexandra Mancheno-Valencia, Marcia Káram-Orantes, Jisel Arrazola-Guerrero, Tamar Hajar-Serviánsky, Patricia Ochoa-Sánchez, Adriana Rosas-Manzano, Karen Sánchez-Armendáriz, Priscilla Zepeda-López, María Elisa Vega-Memije, Sonia Toussaint-Caire y Alma Angélica Rodríguez-Carreón</i>	
Ejercicio Clínico-Patológico	
Enfermedad linfoproliferativa multiorgánica asociada a inmunoglobulina G4	545
<i>María T. Bourlon, Mónica Chapa, Fredy Chablé Montero y Jorge Hernández Calleros</i>	
Historia y Filosofía de la Medicina	
Cirugía oncológica: evolución histórica y estado actual	551
<i>Martín Granados García, Arturo Beltrán Ortega, Beatriz Lucero Soto Sánchez y Alberto Mitsuo León Takahashi</i>	

Índice de secciones del volumen 147

Editorial

La investigación para la salud sí es rentable. *Adolfo Martínez Palomo* 193

Artículos Originales

Tiempo de drenaje en pacientes sometidos a disección radical de cuello. La influencia de la perfusión de líquidos en el periodo perioperatorio. *Gerardo Durán-Briones, José Francisco Gallegos Hernández, María Elena Rendón Arroyo y Dulce María Hernández-Hernández* 5

Importancia de las elevaciones moderadas en la tiroglobulina estimulada en la identificación de persistencia de carcinoma papilar de tiroides. *Paola Jervis, Baldomero González, Guadalupe Vargas y Moisés Mercado* 12

Cáncer de piel en pacientes menores de 40 años. Experiencia de cuatro años en el Hospital General de México. *José Manuel Díaz-González, Amelia Peniche-Castellanos, Leonel Fierro-Arias y Rosa María Ponce-Olivera* 17

Síndrome de burnout en médicos mexicanos en entrenamiento durante una contingencia sanitaria por virus de influenza A H1N1. *Fernando Austria-Corrales, Beatriz Cruz-Valdés, Loredmy Herrera-Kiengelher, Juan Carlos Vázquez-García y Jorge Salas-Hernández* 97

Videofluoroscopia para evaluación de hipertrofia adenoidea y cierre velofaríngeo durante el habla. *Antonio Ysunza, María Carmen Pamplona, Juan M. Ortega, Héctor Prado* 104

Relación del índice tobillo/brazo determinado por ultrasonido Doppler con desenlaces cardiovasculares y amputación en un grupo de pacientes con diabetes mellitus 2 estudiados en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. *Luis Miguel Miranda Garduño, Rocío Bermúdez Rocha, Francisco J. Gómez Pérez y Carlos A. Aguilar Salinas* 111

Microbiología del pie diabético: ¿es útil el cultivo tomado con hisopo?. *Alejandro Ernesto Macías Hernández, José Antonio Álvarez, Francisco Cabeza de Vaca, Aurora Cuevas, América Jazmín Ramírez, Welsy Araceli Ramírez y José Sifuentes-Osornio* 117

Urbanización, megalopolización y mortalidad por defectos al nacimiento en menores de cinco años en México. *Javier Valdés Hernández, Sonia Canún Serrano, Adelmo E. Reyes Pablo y Eduardo Navarrete Hernández* 209

Factores asociados a tuberculosis pulmonar en pacientes con diabetes mellitus de Veracruz, México. *Lucía Monserrat Pérez-Navarro, Francisco Fuentes-Domínguez, Jaime Morales-Romero y Roberto Zenteno-Cuevas* 219

Registro multicéntrico internacional para evaluar la práctica clínica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: subanálisis de la experiencia en México. *Guillermo Fanghanel Salmón, Leticia Sánchez-Reyes, Erwin Chiquete Anaya, Julieta de la Luz Castro y Antonio Escalante Herrera* 226

Evaluación del desempeño docente en Salud Pública mediante tres estrategias. *Adrián Martínez-González, Laura Moreno-Altamirano, Efrén Raúl Ponce-Rosas, Adrián Israel Martínez-Franco y María Esther Urrutia-Aguilar* 234

Acrocordones y Acantosis nigricans: correlación con resistencia a la insulina y sobrepeso en niños mexicanos. Piel y resistencia a la insulina en niños. *Rodrigo Valdés Rodríguez, Benjamín Moncada González, Silvia Patricia Rivera Rodríguez, Celia Aradillas García, Héctor Hernández-Rodríguez y Bertha Torres Álvarez* 297

Estimación de la incidencia de influenza pandémica A(H1N1) 2009 en derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social. *Víctor Hugo Borja Aburto, Concepción Grajales Muñiz, Margot González León y Juan Manuel Mejía Aranguré* 303

Conocimientos y prácticas sobre toxoplasmosis en médicos que atienden a mujeres embarazadas en Durango, México. *Cosme Alvarado-Esquivel, Antonio Sifuentes-Álvarez, Sergio Estrada-Martínez y Amparo Rojas-Rivera* 311

Patrones de susceptibilidad bacteriana en infecciones en pacientes adultos con neoplasias hematológicas, fiebre y neutropenia. *Jesús Gaytán-Martínez, Maribel Ávila-Morán, José Antonio Mata-Marín, Eduardo Mateos-García, José Luis Fuentes-Allen, Jorge Vela-Ojeda, Abraham Majluf-Cruz y Jaime García-Chávez* 325

Brote inusual de histoplasmosis en residentes del estado de México. *Alexander Corcho-Berdugo, Bertha Muñoz-Hernández, Gabriel Palma-Cortés, Amado Ramírez-Hernández, María Martínez-Rivera, María Frías-de León, María Reyes-Montes, Eduarda Martínez-Valadez, María Manjarrez-Zavala, Leticia Alfaro-Ramos y Anjarath Lorena Higuera-Iglesias* 377

Impacto del aprendizaje basado en problemas en los procesos cognitivos de los estudiantes de medicina. *María Esther Urrutia Aguilar, Alicia Hamui-Sutton, Sandra Castañeda Figueiras, Teresa Imelda Fortoul van der Goes y Rosalinda Guevara-Guzmán* 385

Hipercolesterolemia familiar homocigota por la mutación c2271delT del gen del receptor LDL, detectada únicamente en mexicanos. <i>Lizbeth Martínez, María Luisa Ordóñez Sánchez, Rosario Letona, Verónica Olvera Sumano, Mariano Miguel Guerra, María Teresa Tusié-Luna y Carlos Alberto Aguilar-Salinas</i>	394
Simposio	
El Plan de Estudios de la Facultad de Medicina en el Siglo XXI. <i>Enrique Graue Wiechers</i>	125
Hacia un nuevo Plan de Estudios de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). <i>Enrique Graue Wiechers</i>	126
Reflexiones acerca de los planes de estudio de la Facultad de Medicina en el Siglo XXI. <i>Carlos Viesca Treviño</i>	132
Diagnóstico del Plan Único de Estudios de la carrera de Médico Cirujano de la Universidad Nacional Autónoma de México. <i>Rosalinda Guevara Guzmán y María Esther Urrutia Aguilar</i>	137
Modificaciones al Plan de Estudio de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México: adecuaciones curriculares en los campos básicos. <i>María Eugenia Ponce de León Castañeda y Margarita Varela Ruiz</i>	143
Las adecuaciones curriculares en los campos clínicos. <i>Roberto Uribe Elías</i>	149
Plan de Estudios 2010 de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México. <i>Melchor Sánchez-Mendiola, Irene Durante-Montiel, Sara Morales-López, Rogelio Lozano-Sánchez, Adrián Martínez-González, Enrique Graue-Wiechers</i>	152
El retiro médico. <i>Introducción. Germán Fajardo Dolci</i>	244
Plan de retiro médico para conquistar felizmente la vejez. <i>Nicolás Martín del Campo Martínez y Juan Felipe Sánchez Marle</i>	246
El retiro profesional del médico. <i>Dinámica familiar. Héctor G. Aguirre Gas</i>	250
Aspectos psicológicos y emocionales del retiro médico. Una primera aproximación. <i>Carlos Campillo Serrano, Gabriel E. Sotelo Monroy y Hugo Dayran Trejo Márquez</i>	256
El retiro clínicoquirúrgico del médico en México. <i>Enrique Wolpert Barraza</i>	262
Mala práctica y edad avanzada. <i>Germán Fajardo Dolci</i>	266
Modelo integral de atención para hospitales de alta especialidad. <i>Eduardo Vázquez Vela Sánchez</i>	399
Aspectos conceptuales sobre la misión de los equipos de salud. <i>Emilio García Procel</i>	401
La educación y la investigación en los hospitales de alta especialidad. <i>Alberto Lifshitz</i>	404
Dinámica hospitalaria y organizacional de los institutos nacionales de salud. Relación con los hospitales de alta especialidad. <i>Fernando Gabilondo Navarro</i>	407
Sistema de evaluación por monitoría para hospitales de alta especialidad. <i>Germán Fajardo Dolci, Héctor G. Aguirre Gas y Héctor Robledo Galván</i>	411
Desempeño y remuneración del personal médico. <i>Eduardo Vázquez Vela Sánchez</i>	420
Problemas globales de salud de impacto local. <i>Introducción. Juan Ramón de la Fuente</i>	449
La transición en salud y su impacto en la demanda de servicios. <i>Pablo Antonio Kuri-Morales</i>	451
¿Universalización de la salud o de la seguridad social?. <i>Santiago Levy-Algazi</i>	455
La necesidad de transformar el sistema de salud en México. <i>Malaquías López-Cervantes, Juan Luis Durán Arenas y Marcia Villanueva Lozano</i>	469
Propuesta de reforma estructural para el Sistema Nacional de Salud. <i>Rodrigo Ares-Parga</i>	475
Equidad y financiamiento. <i>Fernando Álvarez-del Río</i>	482
Seguro Popular: logros y perspectivas. <i>Salomón Chertorivski-Woldenberg</i>	487
Adquisición de medicamentos en el Seguro Popular: ineficiencia e inequidad. <i>Ciro Murayama-Rendón</i>	497
Accesibilidad y efectividad en México. <i>Carmen García-Peña y César González-González</i>	504
Calidad y accesibilidad. <i>Enrique Ruelas-Barajas</i>	510
Calidad y los sistemas de salud. <i>Enrique Ruelas-Barajas</i>	514
Educación médica y los sistemas de salud. <i>Enrique Graue-Wiechers</i>	517

Artículos de Revisión

- Diagnóstico premotor de la enfermedad de Parkinson.** *Hugo Morales-Briceño, Amin Cervantes-Arriaga y Mayela Rodríguez-Violante* 22
- Los trastornos mentales relacionados a la edad reproductiva de la mujer: una nueva propuesta en el campo de la salud mental.** *Mónica Flores-Ramos* 33
- Polimorfismos y exposición a xenobióticos en el asma infantil.** *Rodrigo Balam Muñoz Soto y Arnulfo Albores Medina* 38
- Reactivación de citomegalovirus en el enfermo grave internado en la Unidad de Terapia Intensiva.** *Raúl Carrillo Esper* 159
- Evaluación de cremas humectantes disponibles en México.** *Nydia Roxana Hernández-Barrera, Benjamín Moncada, Josefina Navarrete-Solís, Cornelia Fuentes-Ahumada, Bertha Torres-Álvarez, Juan Pablo Castanedo-Cázares y Pedro Cano-Ríos* 270
- Principios y técnica de la cirugía con ultrasonido focalizado guiada con resonancia magnética (MRgFUS) en el tratamiento de los miomas uterinos.** *Jorge Vázquez-Lamadrid, Yeni Fernández-de Lara, Analuz Carrasco-Choque, Cecilia Romero-Trejo, Juan Cosme-Labarthe y Ernesto Roldan-Valadez* 333
- Anatomía de los nervios craneales con resonancia magnética de 3.0 Tesla: una revisión práctica para clínicos.** *Óscar Chávez-Barba, Lidieth Martínez-Martínez, José Luis Cazares-Arellano, Manuel Martínez-López y Ernesto Roldan-Valadez* 526

Artículo de Opinión

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

Ejercicios Clínico-Patológicos

- Mujer de 33 años de edad con leve dolor toracoabdominal derecho de seis años de evolución, súbitamente agudizado.** *Mara A. Cárdenas-Escudero, Samuel Shuchleib-Chaba, Germán Walter Muruchi-Garrón, Beatriz de León-Bojorge y Carlos Ortiz-Hidalgo* 163
- Mujer de 78 años de edad con dolor abdominal severo.** *Isaac Baley Spindel, Karla Susana Martín Téllez y Jorge Cervantes Castro* 275
- Carcinoma rectal micropapilar. Un caso inusual.** *Leonardo Saúl Lino-Silva y Rosa Angélica Salcedo-Hernández* 432
- Enfermedad linfoproliferativa multiorgánica asociada a inmunoglobulina G4.** *María T. Bourlon, Mónica Chapa, Fredy Chablé Montero y Jorge Hernández Calleros* 545

Casos Clínicos

- Presentación de dos casos de enfermedad de Chagas aguda en México.** *Paz María Salazar Schettino, Martha Bucio Torres, Margarita Cabrera Bravo y Adela Luisa Ruiz Hernández* 63
- Intoxicación por fosfina en el personal sanitario.** *Francisco Arredondo Trujillo, Martha Patricia Hurtado Pérez y Yaocihuatl Castañeda Borrayo* 350
- Sepsis grave, choque séptico y disfunción orgánica múltiple secundaria a infección por *Kluyvera ascorbata*.** *Raúl Carrillo Esper, Carlos Peña Pérez, Jimena Muciño Bermejo, Jorge Raúl Carrillo Córdoba y Luis Daniel Carrillo Córdoba* 355
- Metástasis mamaria de un adenocarcinoma colónico: informe de un caso y revisión de literatura.** *Isabel Alvarado-Cabrero, Asia Eloísa Sánchez Vivar y Mónica Mohs-Alfaro* 361
- Infección por VIH-1 subtipo C. Primer caso informado en México.** *Lydia Guadalupe Rivera-Morales, Itza Eloísa Luna-Cruz, Gerardo Ramos-Alfano, Adrián Geovanni Rosas-Taraco, Javier Ramos-Jiménez, Gerardo del Carmen Palacios-Saucedo, José Manuel Vázquez-Guillén, Moisés Armides Franco-Molina, Reyes Tamez-Guerra y Cristina Rodríguez-Padilla* 424
- Diagnóstico prenatal de un paciente con complejo agnata holoprosencefalia.** *Harry Pachajoa y Juan Carlos Quintero* 538
- Síndrome de Sweet subcutáneo como causa de fiebre de origen desconocido. Informe de un caso y revisión de la literatura.** *Alexandra Mancheno-Valencia, Marcia Káram-Orantes, Jisel Arrazola-Guerrero, Tamar Hajar-Serviánsky, Patricia Ochoa-Sánchez, Adriana Rosas-Manzano, Karen Sánchez-Armendáriz, Priscilla Zepeda-López, María Elisa Vega-Memije, Sonia Toussaint-Caire y Alma Angélica Rodríguez-Carreón* 541

Imágenes de Medicina

- Síndrome de Morning Glory.** Erika Paulina López-Lizárraga, Rodrigo Bolaños-Jiménez, M. Guadalupe Treviño-Alanís y Gerardo Rivera-Silva 70
- Neumotórax espontáneo secundario a coccidioidomycosis pulmonar.** Jorge Vázquez-Lamadrid, María del Rocío Iñiguez-Rodríguez y Sergio Andrés Criales-Vera 169
- Lipoma intrapancreático: un tumor mesenquimatoso poco frecuente de fisiopatología incierta.** Alexander Lozano Samaniego, Yukiyo Kimura Fujikami, Sergio Criales Vera y Miguel Stoopen Rometti 429

Biología Molecular y Medicina

- Cáncer gástrico: alteraciones genéticas y moleculares.** Juan Heriberto Torres-Jasso y Josefina Yoali Sánchez-López 72
- Prevención de enfermedades mitocondriales: una esperanza a través del uso de técnicas de reproducción asistida.** Raúl Eduardo Piña-Aguilar 172

Historia y Filosofía de la Medicina

- Albert Einstein y su aneurisma de la aorta.** Jorge Cervantes Castro 74
- Gregorio Marañón, un pionero de la endocrinología, cumple 50 años de su fallecimiento.** Arturo Zárate 176
- Los médicos de Aguascalientes en la Revolución mexicana.** Xavier A. López y de la Peña 279
- Pioneros de la cirugía torácica mexicana.** Daniel Alejandro Munguía Canales, Carlos Ibarra Pérez y Martha Eugenia Rodríguez Pérez 342
- Águeda de Catania: santa patrona de las enfermedades de la glándula mamaria.** Carlos Ortiz-Hidalgo 437
- Cirugía oncológica: evolución histórica y estado actual.** Martín Granados García, Arturo Beltrán Ortega, Beatriz Lucero Soto Sánchez y Alberto Mitsuo León Takahashi 551

Actividades Académicas

- Sesión solemne de clausura del centésimo cuadragésimo séptimo año académico.** Manuel H. Ruiz de Chávez 182
- Investigación traslacional.** La Facultad de Medicina: un escenario. Guillermo Robles-Díaz 288

In Memoriam

- Roberto Martínez Martínez.** Fabio Salamanca-Gómez 77
- Dr. Elías S. Canales Pérez.** Arturo Zárate 78
- Dr. José Kuthy Porter.** José de Jesús Villalobos Pérez 180
- Javier Soberón Acevedo (1930-2009).** Roberto Uribe Elías 286
- Vicente Guarner Dalías.** Emilio García Procel 444

Artículos Especiales

- Fortalecimiento y modernización institucional de la Academia Nacional de Medicina de México (Resultados e instrumentación 2010-2012).** Manuel H. Ruiz de Chávez, David Kershenobich, Armando Mansilla Olivares, Javier Mancilla Ramírez, Pablo Kuri Morales y Alejandro del Valle Muñoz 51
- Tratamiento prehospitalario del accidente ofídico: revisión, actualización y problemática actual.** Guillermo Gil-Alarcón, María del Carmen Sánchez-Villegas y Víctor Hugo Reynoso 195

El Médico y la Ley

- La epilepsia como causa de inutilidad en las Fuerzas Armadas.** José Ramón Cossío Díaz 365

Carta al Editor

- A propósito del artículo: Signo del lóbulo hendido, ¿curiosidad clínica o marcador de cardiopatía isquémica?.** Gabryela Natalia Lárraga Piñones y Benjamín Moncada González 372

Índice de autores del volumen 147

A		Durán-Briones G	(1):5	L	
		Durante-Montiel I	(2):152		
Aguilar Salinas CA	(2):111, (5):394			Lárraga Piñones GN	(4):372
Aguirre Gas HG	(3):250, (5):411	E		León Takahashi AM	(6):551
Albores Medina A	(1):38			Letona R	(5):394
Alfaro-Ramos L	(5):377	Escalante Herrera A	(3):226	Levy-Algazi S	(6):455
Alvarado-Cabrero I	(4):361	Estrada-Martínez S	(4):311	Lifshitz A	(5):404
Alvarado-Esquivel C	(4):311			López-Cervantes M	(6):469
Álvarez-del Río F	(6):482	F		López-Lizárraga EP	(1):70
Álvarez JA	(2):117			López y de la Peña XA	(3):279
Aradillas García C	(4):297	Fajardo Dolci G	(3):244, (3):266, (5):411	Lozano Samaniego A	(5):429
Ares-Parga R	(6):475			Lozano-Sánchez R	(2):152
Arrazola-Guerrero J	(6):541	Fanghänel Salmón G	(3):226	Luna-Cruz IE	(5):424
Arredondo Trujillo F	(4):350	Fernández-de Lara Y	(4):333		
Austria-Corrales F	(2):97	Fierro-Arias L	(1):17	M	
Ávila-Morán M	(4):325	Flores-Ramos M	(1):33	Macías Hernández AE	(2):117
		Fortoul van der Goes TI	(5):385	Majluf-Cruz A	(4):325
B		Franco-Molina MA	(5):424	Mancheno-Valencia A	(6):541
		Frías-de León M	(5):377	Mancilla Ramírez J	(1):51
Balam Muñoz Soto R	(1):38	Fuentes-Ahumada C	(3):270	Manjarrez-Zavala M	(5):377
Baley Spindel I	(3):275	Fuentes-Allen JL	(4):325	Mansilla Olivares A	(1):51
Beltrán Ortega A	(6):551	Fuentes-Domínguez F	(3):219	Martín Téllez KS	(3):275
Bermúdez Rocha R	(2):111			Martínez L	(5):394
Bolaños-Jiménez R	(1):70	G		Martínez-Franco AI	(3):234
Borja Aburto VH	(4):303	Gabilondo Navarro F	(5):407	Martínez-González A	(2):152, (3):234
Bourlon MT	(6):545	Gallegos Hernández JF	(1):5	Martínez-López M	(6):526
Bucío Torres M	(1):63	García Procel E	(5):401, (5):444	Martínez-Martínez L	(6):526
		García-Chávez J	(4):325	Martínez Palomo A	(3):193
C		García-Peña C	(6):504	Martínez-Rivera M	(5):377
		Gaytán-Martínez J	(4):325	Martínez-Valadez E	(5):377
Cabeza de Vaca F	(2):117	Gil-Alarcón G	(3):195	Mata-Marín JA	(4):325
Cabrera Bravo M	(1):63	Gómez Pérez FJ	(2):111	Mateos-García E	(4):325
Campillo Serrano C	(3):256	González B	(1):12	Mejía Aranguré JM	(4):303
Cano-Ríos P	(3):270	González-González C	(6):504	Mercado M	(1):12
Canún Serrano S	(3):209	González León M	(4):303	Miranda Garduño LM	(2):111
Cárdenas-Escudero MA	(2):163	Grajales Muñiz C	(4):303	Mohs-Alfaro M	(4):361
Carrasco-Choque A	(4):333	Granados García M	(6):551	Moncada González B	(3):270, (4):297, (4):372
Carrillo Córdoba JR	(4):355	Graue Wiechers E	(2):125, (2):126, (2):152, (6):517	Morales-Briceño H	(1):22
Carrillo Córdoba LD	(4):355			Morales-López S	(2):152
Carrillo Esper R	(2):159, (4):355	Guerra MM	(5):394	Morales-Romero J	(3):219
Castanedo-Cázares JP	(3):270	Guevara Guzmán R	(2):137, (5):385	Moreno-Altamirano L	(3):234
Castañeda Borrayo Y	(4):350			Mucioño Bermejo J	(4):355
Castañeda Figueiras S	(5):385	H		Munguía Canales DA	(4):342
Cazares-Arellano JL	(6):526			Muñoz-Hernández B	(5):377
Cervantes-Arriaga A	(1):22	Hajar-Serviansky T	(6):541	Murayama-Rendón C	(6):497
Cervantes Castro J	(1):74, (3):275	Hamui-Sutton A	(5):385	Muruchi-Garrón GW	(2):163
Chablé Montero F	(6):545	Hernández-Barrera NR	(3):270		
Chapa M	(6):545	Hernández Calleros J	(6):545	N	
Chávez-Barba Ó	(6):526	Hernández-Hernández DM	(1):5	Navarrete Hernández E	(3):209
Chertorivski-Woldenberg S	(6):487	Hernández-Rodríguez H	(4):297	Navarrete-Solís J	(3):270
Chiquete Anaya E	(3):226	Herrera-Kiengelher L	(2):97		
Corcho-Berdugo A	(5):377	Higuera-Iglesias AL	(5):377	O	
Cosme-Labathe J	(4):333	Hugo Reynoso V	(3):195		
Cossío Díaz JR	(4):365	Hurtado Pérez MP	(4):350	Ochoa-Sánchez P	(6):541
Criales-Vera SA	(2):169, (5):429			Olvera Sumano V	(5):394
Cruz-Valdés B	(2):97	I		Ordóñez Sánchez ML	(5):394
Cuevas A	(2):117			Ortega JM	(2):104
		Ibarra Pérez C	(4):342	Ortiz-Hidalgo C	(2):163, (5):437
D					
		J		P	
de Jesús Villalobos Pérez J	(2):180	Jazmín Ramírez A	(2):117	Pachajoa H	(6):538
de la Fuente JR	(6):449	Jervis P	(1):12	Palma-Cortés G	(5):377
de la Luz Castro J	(3):226			Pamplona MC	(2):104
de León-Bojorge B	(2):163	K		Peniche-Castellanos A	(1):17
del Campo Martínez NM	(3):246			Peña Pérez C	(4):355
del Carmen Palacios-Saucedo G	(5):424	Káram-Orantes M	(6):541	Pérez-Navarro LM	(3):219
del Rocio Iñiguez-Rodríguez M	(2):169	Kershenobich D	(1):51	Piña-Aguilar RE	(2):172
del Valle Muñoz A	(1):51	Kimura Fujikami Y	(5):429		
Díaz-González JM	(1):17	Kuri-Morales PA	(1):51, (6):451		
Durán Arenas JL	(6):469				

